

FASENRA[®] (benralizumabe) para pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento.

Parecer Técnico-Científico com Revisão Sistemática, Estudo de Custo-Minimização e Análise de Impacto Orçamentário

Autores

Henrique Diegoli¹

hdiegoli@heorvalor.com

Caíque Lopes Dias²

caique.dias@astrazeneca.com

Luciene Angelini²

luciene.angelini@astrazeneca.com

Cassio Regis²

cassio.regis@astrazeneca.com

Rafael Florenzano²

rafael.florenzano@astrazeneca.com

1 HEOR Valor Consultoria em Saúde

2 AstraZeneca do Brasil

Junho de 2024

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

SUMÁRIO

1 HEOR Valor Consultoria em Saúde.....	1
SUMÁRIO.....	2
LISTA DE TABELAS.....	4
LISTA DE FIGURAS.....	5
LISTA DE ANEXOS	6
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	7
Resumo executivo	9
1. Contexto.....	13
1.1. Objetivo do parecer	13
2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	14
2.1. Epidemiologia.....	14
2.2. Características clínicas.....	15
2.3. Classificação dos fenótipos e endótipos da asma	16
2.3.1 Asma Eosinofílica.....	17
2.4. Classificação da asma por gravidade.....	18
2.5. Diagnóstico.....	19
2.5.1 Avaliação do fenótipo da asma	21
2.6. Tratamento.....	21
2.6.1 Imunobiológicos	23
2.6.2 Diretrizes terapêuticas	24
3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA – FASENRA® (benralizumabe).....	26
3.1. Mecanismo de ação	27
3.2. Efetividade e segurança	28
3.3. Status de regulamentação	28
4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	29
4.1. Revisão sistemática da literatura	29
4.2. Metodologia da revisão sistemática	29
4.2.1 Estratégia de busca	29
4.2.2 Critérios de inclusão	30
4.2.3 Critérios de exclusão	30
4.2.4 Processo de inclusão, exclusão e extração de dados de estudos	30
4.2.5 Avaliação do risco de viés metodológico	30
4.2.6 Meta-análises	31
4.2.7 Qualidade da evidência	31
4.3. Resultados da busca realizada	31
4.3.1 Estudos inclusos na revisão sistemática.....	33
4.4. Síntese das evidências por desfecho.....	38
4.4.1 Exacerbações de asma	38
4.4.2 Sintomas de asma	39
4.4.3 Qualidade de vida.....	40
4.4.4 Hospitalizações.....	40
4.4.5 Função pulmonar	41
4.4.6 Redução no uso de CO	41
4.4.7 Segurança	42
4.5. Avaliação do viés de publicação.....	44
4.6. Qualidade metodológica dos ensaios clínicos inclusos na revisão sistemática	44
4.7. Qualidade de evidência (GRADE) dos desfechos avaliados	45
4.8. Evidências científicas adicionais.....	46

4.9.	Discussão sobre as evidências científicas.....	52
5.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	54
5.1.	Recomendações das Agências de ATS.....	54
5.2.	Análise de Custo-Minimização	55
5.2.1	Objetivo	55
5.2.2	Fundamentos do modelo	55
5.2.3	Custos e utilização de recursos	56
5.2.4	Análises de sensibilidade: metodologia	57
5.2.5	Resultados do modelo de custo-minimização	57
5.2.6	Resultados da análise de sensibilidade determinística	58
5.3.	Análise de Impacto Orçamentário	59
5.3.1	Fundamentos do modelo	59
5.3.2	População elegível.....	59
5.3.3	Custos	60
5.3.4	Análise de sensibilidade determinística	61
5.3.5	Resultados da análise de impacto orçamentário	61
5.3.6	Análise de sensibilidade determinística	64
5.3.7	Discussões sobre as evidências econômicas	65
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	65
7.	Referências	67
8.	ANEXOS	88

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação da asma por gravidade.....	18
Tabela 2. Critérios para o diagnóstico de asma em adolescentes e adultos.	20
Tabela 3. Ficha técnica de benralizumabe	26
Tabela 4. Questão estruturada no formato PICOT para pesquisa de evidências, efetividade e segurança.	29
Tabela 5. Estudos inclusos na revisão sistemática.	32
Tabela 6. Características de base dos pacientes inclusos em cada estudo da revisão sistemática.	37
Tabela 7. Mudanças na utilização de CO com benralizumabe ou placebo, observados no estudo ZONDA.....	42
Tabela 8. Tabela da qualidade de evidência (GRADE) resumida.....	45
Tabela 9. Comparação de desfechos entre benralizumabe e mepolizumabe através de MAIC.	48
Tabela 10. Desfechos observados nos estudos SIROCCO e CALIMA em pacientes utilizando benralizumabe a cada 8 semanas vs. placebo [65,66].....	49
Tabela 11. Avaliação por agências internacionais.....	54
Tabela 12. Características metodológicas do modelo de custo-minimização.	55
Tabela 13. Custo de medicamentos utilizados no modelo de custo-minimização.....	56
Tabela 14. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística.....	57
Tabela 15. Somatório do custo total descontado com mepolizumabe e benralizumabe.	57
Tabela 16. População elegível segundo o Relatório de Recomendação N. 613, e número de pacientes em uso de mepolizumabe no DataSUS.....	60
Tabela 17. Cenários de taxa de incorporação de benralizumabe (com relação a todos os medicamentos imunobiológicos para asma) utilizados na análise de impacto orçamentário... ..	60
Tabela 18. Custo com mepolizumabe e benralizumabe utilizados na análise de impacto orçamentário.....	61
Tabela 19. Estimativa da população em tratamento com medicamentos imunobiológicos para asma e em tratamento com benralizumabe.....	62
Tabela 20. Custo total sem e com a disponibilização de benralizumabe no Sistema Único de Saúde.....	62

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Padrão de tratamento atual e proposto.	13
Figura 2. Diagnóstico e crises de asma, autorreferidos na Pesquisa Nacional de Saúde de 2019.	15
Figura 3. Etapas no tratamento de asma.	23
Figura 4. Mecanismo de ação do benralizumabe - depleção de células-alvo pelo benralizumabe por meio da citotoxicidade celular dependente de anticorpos.	27
Figura 5. Fluxograma PRISMA da seleção de artigos para a revisão sistemática.....	32
Figura 6. Meta-análise do desfecho TEA anualizada.....	39
Figura 7. Meta-análise do desfecho controle de sintomas (mudança no escore ACQ-6).....	39
Figura 8. Meta-análise do desfecho qualidade de vida (mudança no escore SGRQ).	40
Figura 9. Meta-análise do desfecho função pulmonar (mudança no VEF ₁ pré-BD).	41
Figura 10. Meta-análise do desfecho segurança (qualquer evento adverso).....	43
Figura 11. Meta-análise do desfecho segurança (eventos adversos sérios).....	43
Figura 12. Avaliação do viés de publicação utilizando gráficos de funil e teste de Egger.	44
Figura 13. Avaliação da qualidade metodológica por desfecho.	45
Figura 14. Exacerbação de asma entre pacientes utilizando benralizumabe a cada 8 semanas nos estudos SIROCCO, CALIMA, ZONDA, BORA e MELTEMI.....	50
Figura 15. Somatório do custo incremental total descontado de benralizumabe vs. mepolizumabe.....	58
Figura 16. Gráfico em tornado resultante de análise de sensibilidade determinística do modelo de custo-minimização.	58
Figura 17. Número de pacientes em tratamento e impacto orçamentário da incorporação de benralizumabe.....	63
Figura 18. Impacto orçamentário com diferentes taxas de incorporação de benralizumabe....	64
Figura 19. Gráfico resultante da análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário.....	64

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Estratégia de busca utilizada na revisão sistemática.....	88
Anexo 2. Artigos com leitura completa excluídos da revisão sistemática.....	88
Anexo 3. Avaliação da qualidade de evidências (GRADE).....	97
Anexo 4. Declarações de conflitos de interesse – autores.....	99
Anexo 5. Cartas de Endosso.....	112

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

Sigla	Significado
ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
ACQ-5	<i>Asthma Control Questionnaire 5 items</i>
ACQ-6	<i>Asthma Control Questionnaire 6 items</i>
ACT	<i>Asthma Control Test</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AQLQ	<i>Asma Quality of Life Questionnaire</i>
AQLQ(S)+12	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire standardised for patients 12 years and older</i>
BD	Broncodilatador
CADTH	<i>Canada's Drug and Health Technology Agency</i>
CGI-C	<i>Clinician Global Impression of Change</i>
CI	Corticoide inalatório
CO	Corticoide oral
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CVF	Capacidade vital forçada
DM	Diferença média
DP	Desvio padrão
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
EAs	Eventos adversos
ECR	Ensaio clínico randomizado
FEF	Fluxo expiratório forçado
FeNO	Fração exalada de óxido nítrico
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HDM SLIT	Imunoterapia sublingual HDM
IgE	Imunoglobulina E
Interleucina 13	IL-13
Interleucina 4	IL-4
Interleucina 5	IL-5
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Children</i>
JACQ	<i>Juniper Asthma Control Questionnaire</i>
LABA	Beta 2-agonista de longa duração
LAMA	Antagonista muscarínico de longa duração
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LTRA	Antagonistas dos receptores de leucotrienos
MAIC	<i>Matching adjusted indirect comparison</i>
ND	Não disponível
NICE	<i>National Institutes for Health and Care Excellence</i>
NMA	<i>Network meta-analysis</i>
NK	Células <i>natural killer</i>

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

Sigla	Significado
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PFE	Pico de fluxo expiratório
PGI-C	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PSIA	<i>Predominant Symptom and Impairment Assessment</i>
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RoB 2.0	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0</i>
RR	Risco relativo
RT	Razão de taxas
SABA	Beta 2-agonistas inalatórios de curta duração
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SGRQ	<i>St. George Respiratory Questionnaire</i>
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SNOT-22	<i>Sino-Nasal Outcome Test-22</i>
SUS	Sistema único de saúde
TEA	Taxa de exacerbação de asma
Th1	<i>T helper 1</i>
Th2	<i>T helper 2</i>
TSLP	Linfopietina estromal tímica
UTI	Unidade de terapia intensiva
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Benralizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado e afucosilado contra IL-5R α .

Indicação: Tratamento adjuvante de manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos.

Proposta de submissão: Pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com corticoide inalatório (CI) em dose alta + beta 2-agonista de longa duração (LABA) e com contagem de eosinófilos no sangue periférico maior ou igual a 300 células/mL.

Contexto: A asma é uma doença com alta morbidade, com aproximadamente 22,6% de todos os brasileiros reportando sintomas compatíveis com a doença [1]. Aproximadamente 40% dos pacientes possuem asma eosinofílica com eosinófilos acima de 300 células/mL [2]. Cerca de 7% dos pacientes apresentam asma grave não controlada apesar do tratamento otimizado, e 3,7% têm indicação para tratamento com medicamentos biológicos [3,4]. Na asma grave, o impacto financeiro pode comprometer até um quarto da renda familiar, custo que pode ser substancialmente atenuado com o controle adequado [4–6]. Entretanto, um estudo brasileiro aponta que 51% dos pacientes apresentam asma não controlada, e apenas 32% aderem ao tratamento [6]. A asma grave não controlada está associada a um aumento de 15 vezes na procura por unidades de emergência e 20 vezes nas internações, quando comparados à asma moderada [7–9]. Em 2021, os medicamentos imunobiológicos benralizumabe e mepolizumabe foram avaliados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) no Relatório de Recomendação nº 613 [10]. No relatório, concluiu-se que ambos os medicamentos apresentam eficácia no tratamento da asma eosinofílica, mas apenas mepolizumabe foi incorporado no SUS devido ao menor preço ofertado para mepolizumabe.

Comparadores: Mepolizumabe.

Pergunta de pesquisa: Benralizumabe é eficaz e seguro comparado a mepolizumabe para pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com CI + LABA?

Evidências científicas: Uma revisão sistemática foi conduzida para investigar a eficácia e segurança de benralizumabe em pacientes adultos com asma eosinofílica grave não controlada com associação de dose alta CI + LABA com ou sem CO. O acrônimo PICOT foi o mesmo utilizado no Relatório de Recomendação N. 613 [10], que investigou a efetividade de benralizumabe e mepolizumabe. Na presente revisão sistemática, foram identificados 3 ensaios clínicos randomizados (ECRs) (ANDHI, SOLANA e ZONDA) [11–13], totalizando aproximadamente 1000

participantes. Comparado ao placebo, benralizumabe reduz as exacerbações de asma (-1,02 exacerbações por ano; intervalo de confiança [IC 95%] -0,69 a -1,35; qualidade de evidência alta), leva a maior controle dos sintomas (melhoria no escore *Asthma Control Questionnaire* [ACQ] de -0,46 pontos; IC 95% -0,31 a -0,61; qualidade de evidência moderada), melhor qualidade de vida (melhoria no escore *St. George Respiratory Questionnaire* [SGRQ] de -8,36 pontos; IC 95% -5,61 a -11,12; qualidade de evidência alta), menos hospitalizações (razão de taxas [RT] 0,07 – correspondendo a -30 hospitalizações por 100 pacientes por ano; IC 95% 0,01 a 0,63; qualidade de evidência alta), melhor função pulmonar (aumento no volume expiratório forçado de primeiro segundo [VEF₁] de 121 mL por pacientes; IC 95% 50 a 192; qualidade de evidência moderada) e maior redução no uso de corticosteroide oral (CO) (*odds ratio* [OR] da possibilidade de reduzir o uso de CO de 4,12 e uma redução mediana de 50%; IC 95% 2,22 a 7,63; qualidade de evidência alta). Com relação à segurança, houve uma quantidade semelhante de eventos adversos (EAs) de todos os graus (risco relativo [RR] 0,97; IC 95% 0,88 a 1,07; qualidade de evidência alta), assim como uma incidência significativamente menor de EAs sérios (EASs) (RR 0,47; IC 95% 0,30 a 0,74; qualidade de evidência alta). Embora a revisão sistemática tenha sido conduzida para possibilitar comparação entre benralizumabe e mepolizumabe para a população descrita nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas [14], não foi identificado nenhum estudo comparando diretamente benralizumabe e mepolizumabe ou comparação indireta entre esses medicamentos. O motivo de exclusão de comparações indiretas foi que todas incluíam pacientes a partir de 12 anos. Os estudos do tipo comparação indireta ajustada por pareamento (MAIC) encontraram resultados semelhantes entre benralizumabe e mepolizumabe, incluindo exacerbações de asma (RT de 0,94, IC 95% 0,78 a 1,13; p 0,5207), mudança no VEF₁ (diferença média de 30 mL, IC 95% -60 a 120 mL) e redução de CO (diferença de 6%, IC 95% -22% a 34%; p 0,67) [15,16]. Vale ressaltar que na revisão sistemática realizada no Relatório de Recomendação nº 613, que avaliou a incorporação de benralizumabe e mepolizumabe para asma grave, ambos os medicamentos foram considerados eficazes, não havendo questionamentos com relação à eficácia relativa entre os medicamentos [10].

Avaliação econômica em saúde: Um estudo do tipo custo-minimização foi conduzido para avaliar a eficiência econômica de benralizumabe comparado a mepolizumabe em pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com CI em dose alta + LABA e com contagem de eosinófilos no sangue periférico maior ou igual a 300 células/mL sobre a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). O preço ofertado de benralizumabe foi baseado no Preço Máximo de Venda ao Governo com 18% de Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços (ICMS) (PMVG 18%) com aplicação de um desconto de 74,6738%,

resultando em um preço de R\$ 3.113,90 por apresentação, comparado a R\$ 1.776,29 com mepolizumabe (menor preço identificado em vendas ao governo entre janeiro de 2023 e maio de 2024). Com benralizumabe, foram 8 doses no primeiro ano, nos anos seguintes alternando entre 6 e 7 doses (média de 6,5 por ano), enquanto com mepolizumabe foram 13 doses por ano em todos os anos. Aplicando-se o custo dos medicamentos e a taxa de desconto, o custo total nos cinco primeiros anos de tratamento com benralizumabe foi R\$ 96.567, e com mepolizumabe R\$ 105.011, resultando em uma redução de custos de benralizumabe vs. mepolizumabe de R\$ 8.444. Assim, a incorporação de benralizumabe levaria a uma redução significativa no custo de tratamento.

Análise de impacto orçamentário: Foi calculado o impacto orçamentário ao SUS da incorporação de benralizumabe como terapia adicional ao tratamento de manutenção de pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com CI em dose alta + LABA e com contagem de eosinófilos no sangue periférico maior ou igual a 300 células/mL, comparado a manter apenas a incorporação de mepolizumabe. No primeiro ano após a incorporação, estimou-se um aumento nos custos em R\$ 2.922.094, já sendo compensado a partir do segundo ano (-R\$ 2.922.348), e aumentando progressivamente a redução dos custos nos anos subsequentes, chegando a um custo de -R\$ 11.395.595 no quinto ano. O impacto total em cinco anos foi estimado em -R\$ 24.541.665.

Experiência internacional: Benralizumabe foi incorporado por diversas agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde, incluindo *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *Haute Autorité de Santé (HAS)* e *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)* [17–22].

Considerações finais: Este dossiê reafirma a eficácia e segurança de benralizumabe, conforme apontado no Relatório de Recomendação nº 613 [10]. Com a nova proposta de preço para o benralizumabe, espera-se uma redução significativa nos custos para o SUS, além de oferecer uma alternativa ao único imunobiológico com duplo mecanismo de ação e maior comodidade posológica atualmente disponível para essa população. O benralizumabe também proporciona maior comodidade posológica, com administrações a cada oito semanas, promovendo melhor adesão ao tratamento. Considerando a eficácia do tratamento e os benefícios econômicos com o desconto proposto, recomenda-se a incorporação de FASENRA® (benralizumabe) no SUS para pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com CI em dose alta + LABA e com contagem de eosinófilos no sangue periférico maior ou igual a 300 células/mL.

A presente submissão é formalmente apoiada pelas seguintes instituições: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), Fundação ProAR e Grupo Brasileiro de Asma Grave (Grupo BraSA), conforme cartas de endosso apresentadas no Anexo 4.

1.CONTEXTO

1.1. Objetivo do parecer

FASENRA® (benralizumabe) está sendo proposto para a seguinte indicação:

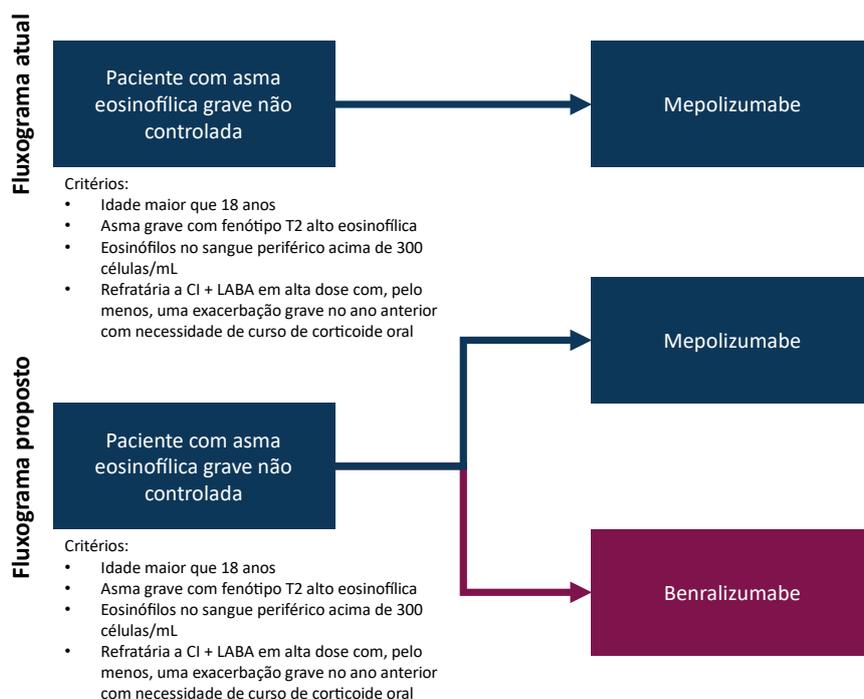
Pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com corticoide inalatório (CI) em dose alta + beta 2-agonista de longa duração (LABA) e com contagem de eosinófilos no sangue periférico maior ou igual a 300 células/mL.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança, avaliação econômica e impacto orçamentário de FASENRA® (benralizumabe) no tratamento de pacientes adultos com asma com os seguintes critérios (mesmos critérios do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de asma, atualizado em 2023, para uso de mepolizumabe) [14]:

- Idade maior que 18 anos
- Asma grave com fenótipo T2 alto eosinofílica
- Eosinófilos no sangue periférico acima de 300 células/mL
- Refratária a CI + LABA em alta dose com, pelo menos, uma exacerbação grave no ano anterior com necessidade de curso de corticoide oral

O algoritmo de tratamento atual e proposto está ilustrado na Figura 1.

Figura 1. Padrão de tratamento atual e proposto.



CI: corticoide inalatório; LABA: beta 2-agonista de longa duração.

2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

A asma é uma doença heterogênea, geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. É definida pela histórico de sintomas respiratórios, como sibilos, falta de ar, aperto no peito e tosse, que variam ao longo do tempo e em intensidade, juntamente com limitações variáveis do fluxo aéreo expiratório [4]. Embora a asma possua diversos tratamentos disponíveis, cerca de 7% dos pacientes apresentam asma grave não controlada apesar do tratamento otimizado, e 3,7% têm indicação para tratamento com medicamentos biológicos [3,4].

2.1. Epidemiologia

A asma é uma doença de alta prevalência global, com impacto relevante na saúde pública [23,24]. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a asma ocupa o primeiro lugar na prevalência de doenças respiratórias crônicas [1].

Em 2016, o *Global Burden of Disease* (GBD) demonstrou que houve aumento de 3,6% na prevalência por idade em comparação aos dados de 2006 [25]. Os cinco países com maior prevalência de asma foram Austrália (21,5%), Suécia (20,2%), Reino Unido (18,2%), Holanda (15,3%) e Brasil (13,0%) [23].

Acredita-se que a prevalência nos países em desenvolvimento esteja subestimada em decorrência a alguns fatores, como dificuldade de acesso aos serviços de saúde e baixa disponibilidade de medicamentos para asma. No entanto, percebe-se que esse cenário vem se alterando, marcado por um crescimento acelerado desses países [23].

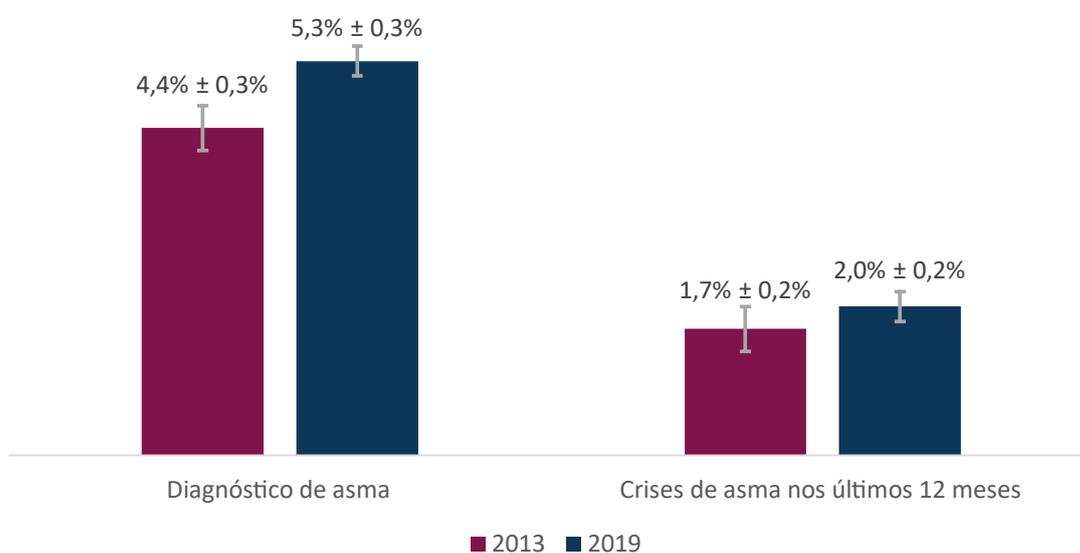
Entre 2002 e 2003, a OMS conduziu um estudo no Brasil que identificou que 22,6% dos brasileiros entre 18 e 45 anos apresentavam sintomas clássicos de asma. No entanto, apenas 12,4% reportaram diagnóstico prévio da doença [1]. De acordo com estimativas da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), há aproximadamente 20 milhões de pessoas com quadro clínico compatível com asma no Brasil atualmente [2]. Em pacientes com asma grave, estima-se que, no Brasil, cerca de 60% possuam o fenótipo de asma alérgica, e 40% asma com eosinófilos acima de 300 células/mL [2].

Dados da Pesquisa Nacional de Saúde indicam um aumento da prevalência de diagnóstico autorreferido de asma entre 2013 e 2019 entre adultos com 18 anos de idade ou mais [26]. Durante esse período, houve um aumento percentual de 0,9% no diagnóstico autorreferido de

asma, conforme ilustra a Figura 2. Além disso, foi observado um crescimento da prevalência de exacerbações de asma, com um aumento de 0,3% no número de crises na pesquisa de 2019.

De fato, as taxas de mortalidade relacionadas à asma também têm mostrado um aumento preocupante. Segundo um banco de dados nacional, ocorreram 2.488 óbitos por asma no Brasil em 2021, o que representa uma média de 7 mortes por dia. Além disso, mais de 120 mil internações hospitalares devido à asma foram registradas no mesmo ano [27,28]. Esses números ressaltam a crescente carga da doença e a necessidade de intensificar as medidas de tratamento para reduzir tanto a morbidade quanto a mortalidade associada à asma.

Figura 2. Diagnóstico e crises de asma, autorreferidos na Pesquisa Nacional de Saúde de 2019.



Adaptado de Fundação Oswaldo Cruz, 2019 [26].

2.2. Características clínicas

A asma é uma condição heterogênea, usualmente caracterizada por inflamação crônica das vias respiratórias. É definida por sintomas respiratórios, como sibilos, dispneia, sensação de aperto no peito e tosse, que variam ao longo do tempo em termos de frequência e gravidade, associados à variação na limitação do fluxo aéreo expiratório [4]. A inflamação brônquica pode ser altamente sensível a uma variedade de estímulos, como pólen inalado ou exercício físico, podendo tornar a doença significativamente incapacitante para a realização de atividades da vida diária.

Os eosinófilos são as principais células inflamatórias envolvidas na patogênese da asma, sendo que a sua maturação, ativação, sobrevivência e recrutamento dentro da parede brônquica e

lúmen das vias aéreas estão correlacionados com o desenvolvimento de fenótipos de asma alérgica e não alérgica [29,30].

De maneira simplificada, após a reação aos estímulos, a musculatura lisa dos brônquios pode se contrair, estreitando assim as vias aéreas. Além disso, muco excessivo pode ser produzido pelo tecido brônquico, aumentando a obstrução das vias aéreas [30].

Muitos pacientes com asma podem apresentar hiperresponsividade brônquica, a qual é caracterizada por um aumento da sensibilidade em resposta a uma grande variedade de estímulos diretos e indiretos e com inflamação crônica das vias aéreas, acometendo a maioria dos pacientes com asma [31]. A inflamação e a hiperresponsividade podem ocorrer em todo o espectro da doença e colocar os pacientes em risco de exacerbações [32,33].

As exacerbações são definidas como episódios caracterizados por um aumento progressivo dos sintomas de falta de ar, tosse, dispneia ou opressão torácica e diminuição progressiva da função pulmonar. Ademais, as exacerbações podem ocorrer em pacientes com um diagnóstico pré-existente de asma, inclusive em casos leves ou, ocasionalmente, como a primeira apresentação [4].

O determinante primário da gravidade da exacerbação é o percentual do valor do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) ou pico de fluxo expiratório (PFE). A gravidade determina o tratamento. As exacerbações leves geralmente podem ser tratadas em casa, mas as mais graves podem exigir tratamento e monitoramento em unidade de pronto atendimento ou, em casos mais graves, hospitalização. As exacerbações graves são potencialmente fatais e, portanto, requerem cuidado imediato, observação atenta para deterioração e tratamentos frequentes [4,34].

Em alguns casos, a função pulmonar pode ficar comprometida devido ao remodelamento das vias aéreas, que envolve alterações estruturais significativas. Essas mudanças são caracterizadas pela rigidez e perda da elasticidade brônquica, levando à obstrução e, conseqüentemente, ao remodelamento das paredes das vias aéreas. Esse remodelamento está associado à maior duração da asma e ao avanço da idade [4].

2.3. Classificação dos fenótipos e endótipos da asma

A asma é cada vez mais reconhecida como uma doença heterogênea composta por diferentes fenótipos clínicos e endótipos. A fenotipagem utilizada avalia a quantidade de imunoglobulina E (IgE) sérica total e IgE específica para identificação de alergia, células inflamatórias (contagem

de eosinófilos) e fração exalada de óxido nítrico (FeNO), sendo este último ainda pouco utilizado no Brasil por limitações técnicas e baixa disponibilidade do aparelho [35].

A fisiopatologia da asma é caracterizada pela resposta imune de dois subconjuntos de células T CD4+, as células T helper 1 (Th1) e T helper 2 (Th2). Especificamente, o endótipo da asma T2 tem origem nos mecanismos complexos da inflamação T2, em que dois componentes fenotípicos podem ser co-expressos, levando ao fenótipo eosinofílico, alérgico, ou eosinofílico e alérgico (misto) [36].

A inflamação T2 é principalmente provocada pela ativação das células Th2, que desencadeia uma produção anormal de citocinas (interleucinas como as IL-4, IL-5 e IL-13), em resposta à detecção de diferentes agentes (por exemplo, alergênicos, poluição, vírus etc.) [4,37,38].

A IL-4, a IL-5 e a IL-13 derivadas da célula Th2 geram os efeitos fisiopatológicos típicos da asma, incluindo a ativação e o recrutamento de eosinófilos nas vias respiratórias, a produção de IgE por plasmócitos ativados, a hiperresponsividade das vias aéreas e o remodelamento das vias respiratórias [36].

Os eosinófilos são células proeminentes do sistema imunológico envolvidos na asma. O aumento dos eosinófilos no sangue ou no escarro foi relacionado a frequentes exacerbações de asma e à gravidade da doença, além de ser utilizado para orientar as decisões de tratamento [39–41].

A maioria das doenças acompanhadas por eosinófilos elevados no sangue está associada ao aumento da produção de IL-5 que, apesar de desempenhar um papel central na diferenciação eosinofílica, não é necessária e nem suficiente para induzir totalmente uma doença mediada por eosinófilos.

2.3.1 Asma Eosinofílica

A asma eosinofílica é uma manifestação comum da doença – cerca de 73% dos pacientes com asma grave no Brasil possuem eosinófilos ≥ 150 células/mm³ e 40% ≥ 300 células/mm³ [2]. Além de ser caracterizada pelo aumento da quantidade de eosinófilos no escarro ou no sangue periférico e estar associada a um processo inflamatório [37,42,43], a asma eosinofílica também pode se caracterizar por aumento dos sintomas, não controle da doença e um maior número de exacerbações [2,39].

Os eosinófilos desempenham um papel central como protagonistas da resposta inflamatória tipo 2. Além disso, a maioria das doenças acompanhadas por esse aumento no número de eosinófilos no sangue estão associadas ao aumento da produção de IL-5 [41,44–46].

A IL-5 é frequentemente co-expressa com outras citocinas T2, incluindo IL-4 e IL-13, além de estar associada, em indivíduos atópicos, a uma elevada produção IgE. Isso indica uma sobreposição entre as principais vias patogênicas (IL-5, IL-4, IL-13) para o fenótipo da asma eosinofílica [41,44–46].

Não há um consenso na literatura sobre o ponto de corte na contagem de eosinófilos para classificar a asma como eosinofílica [39,47]. Segundo a GINA (*Global Initiative for Asthma*) 2024, o ponto de corte para o fenótipo pode ser a contagem maior ou igual 150 células/mm³ ou 300 células/mm³, a depender do tratamento vigente [4]. Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de Asma (2023), do Ministério da Saúde, considera o ponto de corte como maior ou igual a 300 células/mm³ [14].

2.4. Classificação da asma por gravidade

A gravidade da asma subdivide-se em leve, moderada e grave, avaliada pelo conjunto de sintomas e sinais, juntamente com os achados na avaliação da função pulmonar [4]. A avaliação é feita retrospectivamente a partir da quantidade de medicamentos necessária para controlar os sintomas e, por não ser uma característica estática, pode mudar lentamente ao longo de meses ou anos (Tabela 1).

Tabela 1. Classificação da asma por gravidade.

Classificação	Definição
Asma leve (etapas I e II)	Aquela que fica bem controlada apenas com o uso de CI + formoterol de demanda em dispositivo inalatório único ou CI + SABA de demanda ou CI em dose baixa de manutenção + SABA de demanda.
Asma moderada (etapa III)	Aquela que necessita, para manter o controle da asma, tratamento com CI em dose baixa + formoterol de manutenção e resgate em dispositivo inalatório único ou CI em dose baixa + LABA de manutenção + SABA de resgate.
Asma grave (etapas IV e V)	Aquela que necessita, para manter o controle da doença dose média ou alta de CI associada em um mesmo dispositivo com LABA + outro controlador e/ou corticoterapia oral para manter a doença controlada ou que, apesar desse tratamento, permanece não controlada

CI: corticoide inalatório; SABA: beta 2-agonistas inalatórios de curta duração; LABA: beta 2-agonistas de longa duração; LAMA: antagonista muscarínico de longa duração. Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Asma, 2023 [48].

A asma grave é uma doença heterogênea, em que os pacientes podem apresentar variações quanto a história clínica, alterações fisiológicas e características de inflamação nas vias aéreas, o que justifica a produção de repostas amplamente variáveis nos diferentes indivíduos [49].

O início das manifestações também pode variar de acordo com o paciente. Certos indivíduos apresentam a asma grave durante toda a vida, enquanto outros têm um quadro clínico que evolui de forma lenta e progressiva, passando por fases leves a moderadas até atingir o estágio grave [4]. Vale ressaltar que a doença pode modificar sua gravidade ao longo da vida, e que a maioria dos pacientes nunca apresentarão asma grave.

A asma não controlada é entendida como a presença pelo menos um dos seguintes sinais e/ou sintomas [49]:

- Controle inadequado dos sintomas com escore ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) consistentemente $\geq 1,5$ e ACT (*Asthma Control Test*) < 20 ;
- Exacerbações graves frequentes (duas ou mais crises apesar do tratamento com corticosteroide sistêmico, ≥ 3 dias cada, no ano anterior);
- Exacerbações graves (pelo menos uma procura ao pronto atendimento ou hospitalização, internação em unidade de terapia intensiva (UTI) ou ventilação mecânica no ano anterior);
- Limitação do fluxo aéreo ($< 80\%$);
- Asma controlada que piora com a redução gradual de altas doses de corticoides inalatórios ou sistêmicos.

A asma grave está associada a exacerbações recorrentes e hospitalizações, pior qualidade de vida, eventos adversos devido ao uso de corticosteroides orais (CO), além de efeitos clínicos associados ao tratamento com altas dose de corticosteroides inalatórios (CI). Além disso, há um aumento no risco de morte e maior custo em saúde quando comparado com asma leve a moderada [4,27,50–54].

2.5. Diagnóstico

O diagnóstico de asma envolve uma avaliação geral do histórico médico do paciente, identificação de um padrão característico de sintomas respiratórios, medida da função pulmonar, evidência de obstrução reversível do fluxo de ar ou hiperresponsividade das vias aéreas. O padrão dos sintomas é importante, pois sintomas respiratórios podem ser decorrentes de condições agudas ou crônicas que não sejam asma [4]. As características típicas que podem aumentar a probabilidade do paciente ser diagnosticado com asma estão sumarizadas na Tabela 2.

Tabela 2. Critérios para o diagnóstico de asma em adolescentes e adultos.

Fator diagnóstico	Critérios para o diagnóstico de asma
Histórico dos sintomas respiratórios	
Sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse	<p>Geralmente mais do que um tipo de sintoma respiratório; Sintomas mudam ao longo do tempo e variam em intensidade;</p> <p>Sintomas são frequentemente piores à noite ou ao acordar; Sintomas são frequentemente desencadeados por exercício, riso, alérgenos, ar frio;</p> <p>Sintomas frequentemente surgem ou pioram com infecções respiratórias.</p>
Confirmação de limitação variável do fluxo aéreo expiratório	
Demonstração de variabilidade do fluxo aéreo expiratório	<p>Quanto maiores as variações e quanto mais frequentes elas ocorrem, maior a confiabilidade no diagnóstico.</p> <p>Ao detectar redução do VEF₁, é necessário confirmar se a relação VEF₁/CVF também reduziu (< 0,75-0,80 em adultos e < 0,90 em crianças).</p>
Teste de reversibilidade ao broncodilatador (BD)	<p>Aumento no VEF₁ de >12% e >200 mL em relação ao valor basal, mudança de 10–15 minutos após 200–400 mcg de salbutamol ou fenoterol – maior confiança se aumento >15% e >400 mL.</p>
Variabilidade do PFE medido duas vezes ao dia durante duas semanas	Variabilidade diária diurna do PFE >10%
Teste de broncoprovocação com exercício	Queda no VEF ₁ de >10% e >200 mL do valor basal
Teste de broncoprovocação positivo	Queda no VEF ₁ ≥20% do valor basal com doses-padrão de metacolina ou ≥15% com hiperventilação, solução salina ou manitol
Variabilidade da função pulmonar entre consultas (alta especificidade, mas baixa sensibilidade)	Varição no VEF ₁ >12% e >200 mL entre consultas, na ausência de infecção respiratória.
Demonstração de variabilidade do fluxo aéreo expiratório	<p>Quanto maiores as variações e quanto mais frequentes elas ocorrem, maior a confiabilidade no diagnóstico.</p> <p>Ao detectar redução do VEF₁, é necessário confirmar se a relação VEF₁/CVF também reduziu (< 0,75-0,80 em adultos e < 0,90 em crianças).</p>

VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; PFE: pico de fluxo expiratório; BD: broncodilatador. Adaptado de *Global Initiative for Asthma*, 2023 [4] e Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica de Asma, 2023 [14].

Anormalidades durante exames físicos podem contribuir para o diagnóstico da doença (busca por sinais de obstrução das vias aéreas). A espirometria é indicada, para diagnóstico e acompanhamento, por possibilitar a demonstração da limitação ao fluxo aéreo expiratório, bem como a sua reversibilidade. Entre os principais indicadores utilizados nesse teste estão o VEF₁ pós-broncodilatador (especialmente a reversibilidade, isto é, a resposta ao broncodilatador) e a

capacidade vital forçada (CVF). A redução na razão entre VEF₁ e CVF indica limitação ao fluxo aéreo [14].

Para a distinção em relação a outras doenças, em especial a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), pode ser necessária a condução de outros exames. A medida do PFE analisa a variabilidade da obstrução e auxilia na monitorização clínica, bem como na detecção precoce de crises. Outros testes complementares também podem colaborar, como a radiografia do tórax e hemograma. Adicionalmente, a investigação da sensibilização por IgE específica é utilizada para determinação da asma alérgica e ocorre por meio de testes cutâneos de leitura imediata, com extratos alergênicos padronizados ou dosagem de IgE sérica específica [14].

2.5.1 Avaliação do fenótipo da asma

Os biomarcadores podem auxiliar na identificação dos diferentes fenótipos, bem como prever a resposta ao tratamento da asma grave. A avaliação de eosinófilos no contexto da asma pode ser realizada através do hemograma com contagem de eosinófilos, exame disponível no SUS. O exame “HEMOGRAMA COMPLETO” está listado no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) sob o número 02.02.02.038-0 e disponibiliza a contagem do número total de eosinófilos, possibilitando a diferenciação do fenótipo da asma em eosinofílica [14].

Outras avaliações podem ser complementares para caracterização do quadro clínico de asma, incluindo a periostina sérica, exame do escarro induzido e dosagem de óxido nítrico exalado (FeNO) [4].

2.6. Tratamento

O tratamento para asma tem por objetivo atingir e manter o controle da doença com a menor dose de medicação possível. Especificamente, são objetivos centrais do tratamento tornar os sintomas mínimos ao longo do dia e ausentes à noite, com pouca ou nenhuma necessidade de uso de medicamentos de alívio e a possibilidade de praticar atividade física sem limitações. Além disso, deve-se observar os desfechos de longo prazo, como risco de exacerbações, perda de função pulmonar, remodelamento das vias aéreas, assim como efeitos adversos ao tratamento [4,55].

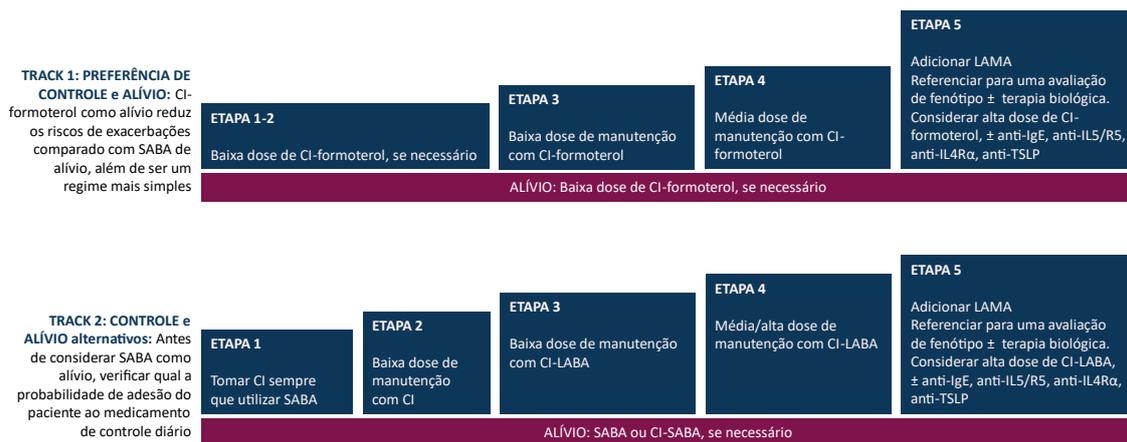
A escolha da alternativa apropriada deve considerar a gravidade da doença, frequência dos sintomas e respostas a tratamentos anteriores. Nos últimos anos, ocorreram mudanças importantes no que diz respeito ao manejo da asma em paralelo ao melhor entendimento da fisiopatologia e fenótipos da doença [55].

As opções farmacológicas para tratamento a longo prazo da asma pertencem a duas categorias principais: medicamentos de controle e medicamentos de alívio ou de resgate [4]. Os medicamentos de controle, que possuem atividade anti-inflamatória, constituem a base do tratamento medicamentoso da asma persistente. Dentre eles, os corticoides inalatórios (CI) são essenciais para o controle da asma. Além dos CI, outros medicamentos controladores são os corticosteroides orais (CO), beta-2 agonistas de longa duração (LABA), os antileucotrienos, a teofilina de ação prolongada, o tiotrópio (antimuscarínico de longa duração/LAMA) e imunobiológicos [4].

Os medicamentos de alívio são usados conforme a necessidade, visto que atuam rapidamente, revertendo a broncoconstrição e aliviando os sintomas. Incluem os SABA, CI-formoterol se necessário, CI-SABA se necessário, os anticolinérgicos inalatórios de curta ação e a teofilina de curta ação, sendo que os SABA são os medicamentos de escolha para os episódios de exacerbação aguda da asma. Por segurança, a GINA não recomenda o uso isolado de SABA, recomendando associar a tratamento com CI para reduzir o risco de exacerbação grave e melhor controle dos sintomas [4].

De acordo com as recomendações mais recentes da GINA, o tratamento da asma consiste em cinco etapas [4]. A primeira e a segunda estão relacionadas com a administração de baixas doses de CI associado ao formoterol se necessário. A terceira etapa implica em uma baixa dose do tratamento de manutenção com CI associado ao formoterol. A quarta etapa consiste em média/alta dose do tratamento de manutenção com CI com formoterol [4]. A quinta etapa consiste em altas doses de CI+formoterol, adicionar LAMA e fazer avaliação do fenótipo da asma, considerando associar a terapia adicional com imunobiológico (anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R ou anti-TSLP) (Figura 3) [4].

Figura 3. Etapas no tratamento de asma.



CI: Corticoide inalatório; LABA: Beta 2-agonistas de longa duração; LAMA: Antagonista muscarínico de longa duração; CO: Corticoide oral; SABA: Beta 2-agonistas inalatórios de curta duração; TSLP: Linfopoiética estromal tímica. Adaptado de Global Initiative for Asthma, 2023 [4].

O SUS disponibiliza diversos medicamentos para o tratamento da asma, incluindo CI (budesonida, beclometasona), CO (prednisolona e prednisona), SABA (fenoterol, formoterol, salbutamol e salmeterol) e imunobiológicos (omalizumabe e mepolizumabe) [14].

2.6.1 Imunobiológicos

Em 2021, os medicamentos imunobiológicos benralizumabe e mepolizumabe foram avaliados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) [10]. Os estudos incluíram revisão sistemática que concluiu que ambos os medicamentos apresentaram benefícios significativos, como redução na taxa de exacerbações, melhoria no controle dos sintomas, benefício em qualidade de vida, redução de hospitalizações, melhoria na função pulmonar, sem aumentar a frequência de eventos adversos. Esses desfechos tiveram qualidade de evidência de moderada a alta.

Conforme apontado no Relatório de Recomendação N. 613 [10], a análise sobre a eficácia do benralizumabe e do mepolizumabe em pacientes com asma eosinofílica grave não adequadamente controlada mostra que ambos os medicamentos são seguros, apresentando poucos efeitos adversos. Eles também estão associados a uma redução nas exacerbações, hospitalizações e visitas de emergência devido a episódios agudos. Em relação aos desfechos de função pulmonar, pontuação de escores de sintomas de asma e da qualidade de vida relacionada à asma, medidos por ACQ ou AQLQ, alguns estudos apontam uma melhoria estatisticamente significativa, enquanto outros não. No entanto, mesmo nos casos em que há uma diferença estatística, a significância clínica e a magnitude dos efeitos são bastante limitadas, resultando

em variações nas escalas de qualidade de vida e sintomas inferiores a 0,5 pontos, ou alterações no FEV1 de cerca de 0,10 litros.

Embora os benefícios clínicos tenham sido comprovados para ambos os medicamentos, somente o mepolizumabe foi incorporado ao SUS. A decisão na época foi pautada somente no aspecto econômico, sendo motivada por um maior desconto no preço proposto pelo fabricante desse fármaco.

Mepolizumabe é um anticorpo monoclonal aprovado para uso no SUS, indicado para portadores de asma grave eosinofílica com idade maior ou igual a 6 anos [56].

Além de mepolizumabe, omalizumabe também foi incorporado ao SUS, porém para asma alérgica grave, cuja população não é a população-alvo do presente parecer técnico-científico [14].

2.6.2 Diretrizes terapêuticas

Na sequência, estão apresentadas algumas das principais diretrizes nacionais e internacionais para o tratamento da asma grave.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma [14]

No ano de 2023, o Ministério da Saúde do Brasil publicou as diretrizes para tratamento da asma grave. Entre os principais medicamentos recomendados estão: beclometasona, budesonida, fenoterol, formoterol, salbutamol, salmeterol, prednisona, prednisolona, omalizumabe e mepolizumabe. Esses medicamentos podem ser utilizados em diferentes combinações, a depender da gravidade da doença e estágio do tratamento, conforme apresentado a seguir.

O protocolo divide a gravidade da asma de acordo com a necessidade terapêutica para controle dos sintomas e exacerbações, visto que a gravidade não é uma característica estática e pode alterar ao longo de meses ou anos. Com isso, a asma leve consiste nas etapas de tratamento I e II, a asma moderada na etapa III e a asma grave nas etapas IV e V.

Para a etapa IV, o tratamento preferencial é CI em dose média + LABA em dose fixa diária + SABA ou CI dose média + formoterol de manutenção, diariamente e CI de dose baixa + formoterol de resgate. Outra opção é o CI em dose alta.

Já na etapa V, é sugerido como tratamento preferencial é CI em dose alta + LABA em dose fixa diária + SABA de resgate ou CI em dose alta + formoterol em dose fixa diária de manutenção e CI dose baixa + formoterol de resgate, sendo recomendada a fenotipagem: em caso de asma alérgica grave associar omalizumabe, e em caso de asma eosinofílica grave em adultos, associar mepolizumabe.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia [57]

No ano de 2021, a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia publicou as suas recomendações para o manejo da asma grave. Entre as recomendações para tratamento estão o uso de doses altas de CI + LABA. Para aqueles pacientes com asma não controlada, sugere-se associar LAMA (brometo de tiotrópio, aclidínio, glicopirrônio e umeclidínio) e/ou imunobiológico, sendo omalizumabe indicado para tratamento de asma grave alérgica e mepolizumabe, benralizumabe e dupilumabe para asma eosinofílica.

Global Initiative for Asthma (GINA) [4]

Em 2024, o comitê especializado da GINA publicou a atualização da *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Para a etapa V, recomenda-se adição de LAMA e considerar altas doses de CI + formoterol. Em todas as combinações sugere-se o uso com primeira opção da terapia de resgate a combinação de CI e formoterol e como segunda alternativa a utilização de SABA sempre que associado com CI ou CI/SABA se necessário. Além disso, omalizumabe e dupilumabe são indicados para asma alérgica; mepolizumabe, benralizumabe e dupilumabe para asma eosinofílica, e tezepelumabe (anti-TSLP) é indicado para pacientes com asma grave não controlada que apresenta exacerbação, independente do fenótipo.

De acordo com a diretriz, os imunobiológicos devem ser recomendados seguindo critérios de elegibilidade. Mepolizumabe e benralizumabe (anti-IL5/IL5R) devem ser utilizados em pacientes com asma eosinofílica com exacerbações no último ano e contagem de eosinófilos no sangue entre $\geq 150/\mu\text{l}$ ou $\geq 300/\mu\text{l}$. Dupilumabe (anti-IL4R) é indicado para pacientes com asma eosinofílica ou alérgica e exacerbações no último ano, contagem de eosinófilos no sangue entre $\geq 150/\mu\text{l}$ e $\leq 1500/\mu\text{l}$, ou FeNO $\geq 25\text{ppb}$, ou que estejam em tratamento com terapia de manutenção. Omalizumabe (anti-IgE) pode ser utilizado por pacientes com asma alérgica que apresentaram exacerbações no último ano, com sensibilização em testes inalatórios ou cutâneos por IgE específicos ou IgE sérica total e peso dentro do intervalo de dosagem. Tezepelumabe, um medicamento anti-TSLP, é aprovado para asma grave em paciente que apresentam exacerbações no último ano.

Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) [58]

A ASBAI traz as últimas recomendações para tratamento da asma grave em uma publicação de 2019 [58]. As recomendações seguem as mesmas recomendações da GINA.

3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA – FASENRA® (BENRALIZUMABE)

Tabela 3. Ficha técnica de benralizumabe

Característica	Descrição
Tipo	Medicamento
Tecnologia	Benralizumabe
Nome comercial	Fasenra®
Apresentação	Solução injetável de 30mg/ml em embalagem com 1 caneta aplicadora (FASENRA PEN) contendo 1 mL.
Detentor do registro	AstraZeneca do Brasil LTDA (CNPJ 60.318.797/0001-00)
Fabricante	Catalent Indiana, LLC - Bloomington - Estados Unidos da América Ou AstraZeneca AB (Gärtnavägen) – Södertälje - Suécia
Indicação aprovada na ANVISA	Tratamento adjuvante de manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos.
Indicação proposta	Pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com corticoide inalatório em dose alta + LABA e com contagem de eosinófilos no sangue periférico maior ou igual a 300 células/mL.
Posologia e forma de administração	30 mg por injeção subcutânea a cada 4 semanas nas três primeiras doses e, a partir de então, a cada 8 semanas*
Vencimento do registro	Junho/2028 [59]
Contraindicações	Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao benralizumabe ou a qualquer um de seus excipientes
Advertências e precauções	Não deve ser usado para tratar sintomas agudos de asma ou exacerbações agudas. Os pacientes devem ser instruídos a procurar atendimento médico se a asma continuar não controlada ou se agravar após o início do tratamento. A descontinuação abrupta de corticosteroides após o início da terapia com FASENRA não é recomendada. A redução nas doses de corticosteroide, se apropriada, deve ser gradual e realizada sob supervisão de um médico. A redução nas doses de corticosteroide pode estar associada a sintomas sistêmicos de retirada e/ou desmascarar condições previamente suprimidas pela terapia de corticosteroides sistêmicos. Reações de hipersensibilidade (por exemplo, anafilaxia, angioedema, urticária, urticária papular, erupção cutânea) ocorreram após a administração de FASENRA. Essas reações podem ocorrer dentro de algumas horas da administração, mas em alguns casos tiveram aparecimento tardio (ou seja, após dias). Os eosinófilos podem estar envolvidos na resposta imunológica a algumas infecções por helmintos. Pacientes com infecções helmínticas conhecidas foram excluídos da participação em estudos clínicos. Não se sabe se FASENRA pode influenciar a resposta do paciente contra infecções por helmintos. Tratar os pacientes com infecções helmínticas pré-existentes antes de

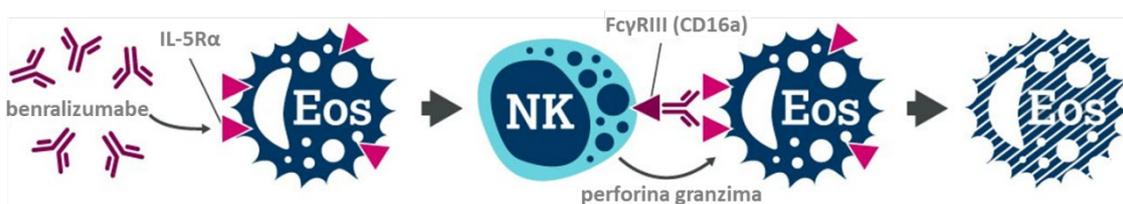
Característica	Descrição
	iniciar a terapia com FASENRA. Se os pacientes forem infectados enquanto estiverem recebendo tratamento com FASENRA e não responderem ao tratamento anti-helmíntico, descontinue o tratamento com FASENRA até a resolução da infecção. Os dados sobre exposição durante a gravidez provenientes dos estudos clínicos são insuficientes para informar sobre o risco associado ao medicamento (categoria de risco B). Não se sabe se benralizumabe ou seus metabólitos são excretados no leite humano ou animal, portanto, o risco para a criança amamentada não pode ser excluído. Nenhum estudo de fertilidade foi realizado em humanos.

*O número de doses no primeiro ano é 38% menor do que outros imunobiológicos para asma no SUS, e 50% menor a partir do segundo ano. CI: corticoide inalatório; LABA: beta 2-agonista de longa duração.

3.1. Mecanismo de ação

Benralizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado e afucosilado contra IL-5R α que induz a depleção direta e rápida dos eosinófilos por meio da citotoxicidade celular dependente de anticorpos, levando à apoptose dos eosinófilos e basófilos, através do aumento da citotoxicidade celular dependente do anticorpo [60,61]. Benralizumabe se liga aos eosinófilos através de IL-5R α , bloqueando a ligação do ligante, IL-5, ao seu receptor, e inibindo a atividade da IL-5 (Figura 4). Esse duplo mecanismo de ação contrasta com o mepolizumabe, um antagonista de IL-5 que visa diretamente a IL-5 e atua por meio de um mecanismo passivo (ou seja, indireto) que, em última análise, resulta na redução dos eosinófilos, mas não em sua depleção.

Figura 4. Mecanismo de ação do benralizumabe - depleção de células-alvo pelo benralizumabe por meio da citotoxicidade celular dependente de anticorpos.



Benralizumabe liga-se às células-alvo que expressam IL-5R α (eosinófilos, basófilos) na circulação e nos tecidos. As células efetoras (células NK, macrófagos) expressam Fc γ RIIIa (CD16a), que se liga ao Fc de benralizumabe com alta afinidade, substituindo assim o IgG não específico e de baixa afinidade (fucosilado) do Fc γ RIIIa. A ativação do Fc γ RIIIa resulta na liberação de mediadores citotóxicos (perforina, proteases, granzima), que medeiam a apoptose da célula-alvo.

Benralizumabe demonstrou reduzir significativamente a expressão de vários genes associados aos eosinófilos e basófilos [62]. Devido ao mecanismo de ação diferenciado, benralizumabe induz a depleção direta dos eosinófilos no tecido pulmonar, escarro, sangue e medula óssea. A atividade de citotoxicidade celular dependente de anticorpos aprimorada de benralizumabe

resulta na depleção rápida dos eosinófilos dentro de 24 horas após a administração do medicamento [61,63,64]. Vinte e quatro horas após a administração subcutânea, benralizumabe demonstrou depleção completa ou quase completa dos níveis medianos de eosinófilos no sangue e na medula óssea e 96% de depleção no pulmão. Essa magnitude de redução foi observada no primeiro ponto de tempo de avaliação pós-tratamento nos estudos pivotais, 4 semanas de tratamento, e foi mantida ao longo do período de tratamento. O mecanismo de ação de citotoxicidade celular dependente de anticorpos aprimorado de benralizumabe também resulta na depleção dos basófilos circulantes [61,64].

A inflamação eosinofílica é um componente importante na patogênese da asma. Os eosinófilos são uma rica fonte de mediadores pró-inflamatórios (por exemplo, eicosanoides, leucotrienos, citocinas) e proteínas de grânulos (por exemplo, proteína catiônica de eosinófilo, peroxidase de eosinófilo, neurotoxina de eosinófilo e proteína básica principal). Benralizumabe reduz a inflamação eosinofílica através do aumento da citotoxicidade celular dependente de anticorpos, o que diminui a inflamação eosinofílica e resulta em melhor controle da asma. Este efeito se traduz em menos exacerbações da asma, melhoria na função pulmonar e melhores escores no ACQ-6.

3.2. Efetividade e segurança

O perfil de efetividade e segurança de FASENRA® (benralizumabe) para o tratamento de asma eosinofílica é suportado pelos ensaios clínicos randomizados (ECRs) ANDHI, SOLANA, ZONDA, SIROCCO, CALIMA, e pelos estudos de extensão de ECRs BORA e MELTEMI [11–13,65–68]. Além disso evidências de mundo real reforçam a efetividade e segurança do medicamento, além de apontar benefício na possibilidade de redução de CO, CI e efetividade em pacientes com uso prévio de outros imunobiológicos [69–72]. As características técnicas desses estudos serão discutidas na seção EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.

3.3. Status de regulamentação

Em 2018, sob o registro 116180267, FASENRA® (benralizumabe) obteve aprovação regulatória pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para tratamento de asma grave eosinofílica [59].

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

4.1. Revisão sistemática da literatura

Uma revisão sistemática de literatura foi conduzida com objetivo de investigar a eficácia e segurança de FASENRA® (benralizumabe) no tratamento de pacientes com asma eosinofílica grave não controlada. A revisão sistemática seguiu as Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Revisão Sistemática e Meta-Análise de Ensaio Clínicos Randomizados [73] e as recomendações do “Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions” [74], e utilizou o acrônimo PICOT para orientar a inclusão e exclusão de artigos (Tabela 4).

Tabela 4. Questão estruturada no formato PICOT para pesquisa de evidências, efetividade e segurança.

Tópicos da PICOT	Definição
P – População	Pacientes adultos (acima de 18 anos) com asma eosinofílica grave não controlada com associação de dose alta CI + LABA com ou sem CO.
I – Intervenção	CI + LABA com ou sem CO + benralizumabe.
C – Comparação	CI + LABA com ou sem CO + placebo; CI + LABA com ou sem CO + mepolizumabe.
O – Desfechos	Exacerbações, controle dos sintomas (ACQ, ACT, ACQ-6, ACQ-5, GINA, JACQ), qualidade de vida (SGRQ, AQLQ), hospitalizações, função pulmonar, redução de CO. Eventos adversos (segurança).
T – Tipo de estudo	ECR e revisões sistemáticas (seguidas ou não, de meta-análise).

ACT: *Asthma Control Test*; ACQ: *Asthma Control Questionnaire*; ACQ-6: *Asthma Control Questionnaire 6 items*; ACQ-5: *Asthma Control Questionnaire*; GINA: *Global Initiative for Asthma*; JACQ: *Juniper Asthma Control Questionnaire*; SGRQ: *St. George Respiratory Questionnaire*; AQLQ: *Asma Quality of Life Questionnaire*; ECR: Ensaio clínico randomizado; CO: Corticoide oral.

Pergunta: “Benralizumabe é eficaz e seguro comparado a mepolizumabe para pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com CI + LABA?”

É importante ressaltar que o PICOT utilizado foi o mesmo do Relatório de Recomendação N. 613 [10]. Não houve uma limitação na contagem de eosinófilos, uma vez que os estudos clínicos de benralizumabe e mepolizumabe não restringiam a população-alvo para acima de 300 células/mL [75,76], desde que possuíssem outros critérios para asma eosinofílica.

4.2. Metodologia da revisão sistemática

4.2.1 Estratégia de busca

As buscas eletrônicas foram realizadas até março de 2024 nas seguintes bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e EMBASE (Anexo 1).

4.2.2 Critérios de inclusão

- Estudo do tipo ECR ou revisão sistemática;
- População de pacientes adultos (acima de 18 anos) com asma eosinofílica grave não controlada com associação de dose alta CI + LABA com ou sem corticoide oral (CO);
- Inclui desfechos de taxa de exacerbações, controle dos sintomas (ACQ, ACT, ACQ-6, ACQ-5 (*Asthma Control Questionnaire 5 items*), GINA, JACQ (*Juniper Asthma Control Questionnaire*), qualidade de vida (SGRQ (*St. George Respiratory Questionnaire*)), AQLQ (*Asma Quality of Life Questionnaire*), hospitalizações, função pulmonar, redução de CO, ou eventos adversos (segurança).

4.2.3 Critérios de exclusão

- Registros de ensaios controlados em andamento;
- Estudos com outras intervenções;
- Ensaios clínicos sem grupo comparador ou não randomizados;
- Artigos publicados na forma de resumos, sem publicação na íntegra.

4.2.4 Processo de inclusão, exclusão e extração de dados de estudos

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e triaram os estudos para inclusão na revisão. Após, cada artigo triado como positivo foi lido na íntegra para a confirmação sobre a inclusão no estudo pelos revisores. Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 2.

A extração de dados foi realizada por dois revisores, com os resultados dos estudos sendo reportados em sua forma original. Nos casos em que múltiplos artigos reportaram os resultados de um único estudo e houvesse discordância entre os resultados, o relato do artigo mais recente foi utilizado como referência.

Nos casos sem consenso sobre a inclusão ou extração de dados, um terceiro revisor foi consultado, sendo responsável pela decisão final.

4.2.5 Avaliação do risco de viés metodológico

Para avaliação do risco de viés e qualidade metodológica dos ECRs foi utilizada a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0) [77]. Estudos com múltiplas publicações tiveram como referência a publicação do primeiro artigo com seus resultados. No caso de incertezas sobre a metodologia utilizada, buscou-se descrições da metodologia em publicações mais recentes.

4.2.6 Meta-análises

Meta-análises foram realizadas para sintetizar os resultados quantitativos dos estudos incluídos na revisão sistemática quando houvesse dois ou mais estudos reportando o mesmo desfecho.

Para avaliar a heterogeneidade entre os estudos, utilizamos o índice I^2 e o teste de chi-quadrado, determinando a consistência entre os efeitos observados. Nos casos em que a heterogeneidade foi considerada significativa (I^2 acima de 50% ou p -valor $< 0,05$), optamos pelo modelo de efeitos aleatórios, o qual permite uma generalização mais ampla dos efeitos do tratamento. Em contrapartida, nos casos sem heterogeneidade significativa, adotamos o modelo de efeitos fixos para as comparações.

Adicionalmente, o viés de publicação foi analisado por meio da inspeção de gráficos de funil e pela aplicação do teste de Egger, procedimentos que objetivam identificar assimetrias na publicação de dados.

Todas essas análises foram conduzidas utilizando o pacote “meta” no software estatístico RStudio.

4.2.7 Qualidade da evidência

Segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde [64], deve-se levar em consideração outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção. Utilizou-se o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para avaliação da qualidade da evidência (Anexo 3).

4.3. Resultados da busca realizada

Através da busca de artigos nas bases de dados foram identificados 3247 registros (incluindo duplicatas) (Figura 5). Desses, foram excluídos 797 registros duplicados. Aplicados os critérios de elegibilidade, os revisores selecionaram 108 registros para leitura na íntegra. Desses, 3 registros foram selecionados e incluídos na presente revisão, descrevendo os resultados de 3 ensaios clínicos randomizados (ANDHI, SOLANA e ZONDA) (Tabela 5).

Figura 5. Fluxograma PRISMA da seleção de artigos para a revisão sistemática.

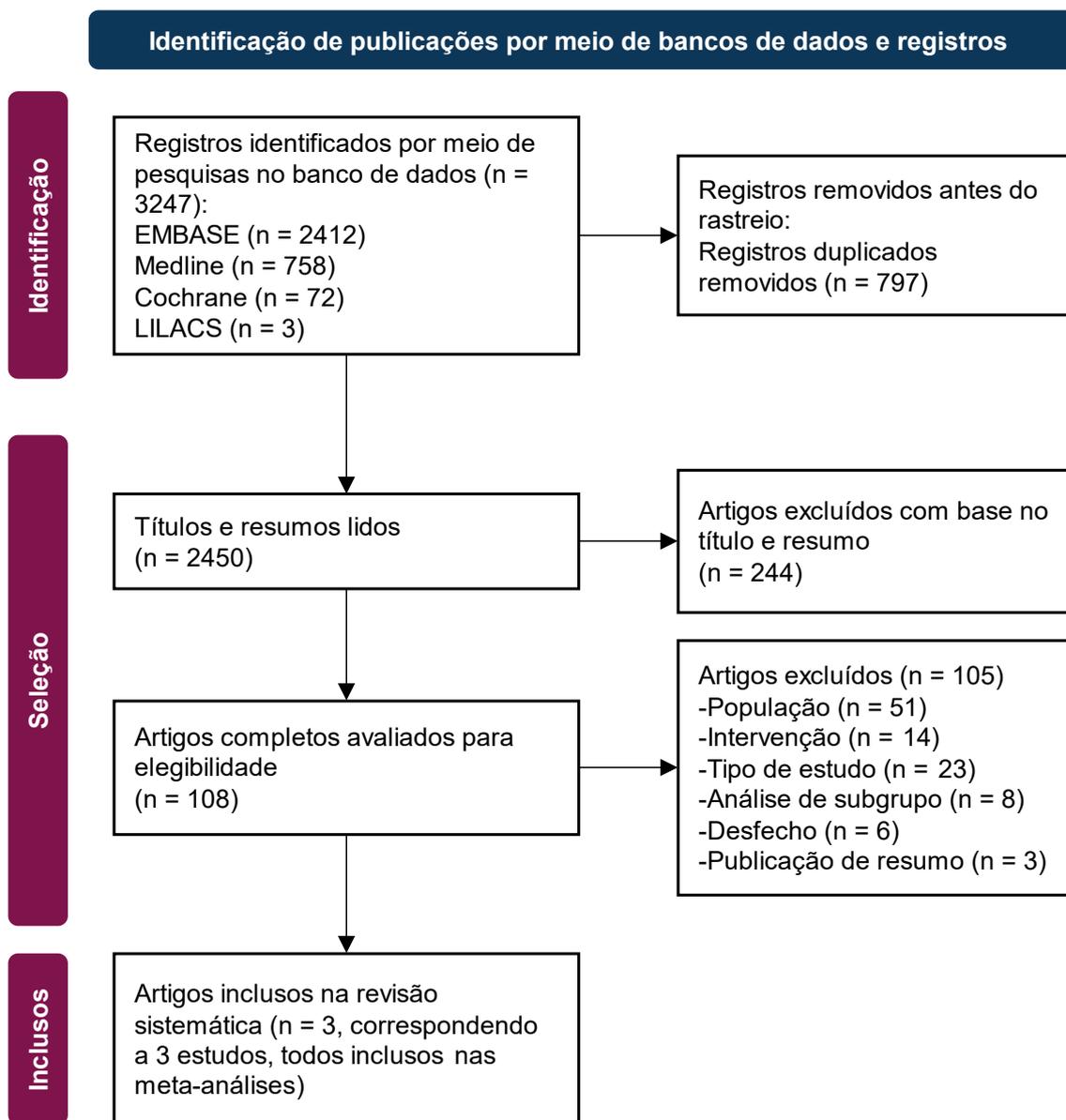


Tabela 5. Estudos incluídos na revisão sistemática.

Identificação	Título	Tipo de estudo	Nome do estudo	Fonte
Harrison, 2021	Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial	ECR	ANDHI	[79]
Panettieri, 2020	Onset of Effect, Changes in Airflow Obstruction and Lung Volume, and Health-Related Quality of Life Improvements with Benralizumab for	ECR	SOLANA	[13]

Identificação	Título	Tipo de estudo	Nome do estudo	Fonte
	Patients with Severe Eosinophilic Asthma: Phase IIIb Randomized, Controlled Trial (SOLANA).			
Nair, 2017	Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma.	ECR	ZONDA	[12]

ECR: ensaio clínico randomizado.

4.3.1 Estudos incluídos na revisão sistemática

ANDHI

ANDHI foi um ECR de fase 3b, duplo-cego, controlado por placebo, realizado em 221 locais de pesquisa em 14 países desenhado para investigar a eficácia de benralizumabe comparado ao placebo em pacientes com asma grave não controlada.

Crítérios de elegibilidade. Para participar do estudo, os pacientes precisavam ter entre 18-75 anos, pesar pelo menos 40 kg, ter asma diagnosticada por um médico e que exigia tratamento, ter tido pelo menos duas crises de asma nos últimos 12 meses apesar de usar dose média a alta de CI combinado com outro medicamento para asma (LABA, antagonistas muscarínicos de longa duração, antagonistas dos receptores de leucotrienos, metilxantinas ou CO). Pacientes também deveriam estar usando uma dose elevada de CI com outro medicamento para asma por 3 meses para serem elegíveis. Critérios adicionais de inclusão incluíram um VEF₁ pré-BD inferior a 80% do previsto durante a triagem e um número de eosinófilos no sangue de pelo menos 300 células por μ L (ou ≥ 150 com pelo menos um dos seguintes: uso de CO de manutenção no início do estudo, histórico de pólipos nasais, ≥ 3 exacerbações no ano anterior, capacidade vital forçada [CVF] inferior a 65% do previsto, ou ≥ 18 anos no diagnóstico de asma), um ACQ-6 de pelo menos 1,5 nas visitas de triagem e randomização e uma reversibilidade pós-BD documentada de pelo menos 12% (VEF₁ $\geq 12\%$) utilizando um BD de curta ação demonstrada durante a triagem ou hiper-responsividade das vias aéreas ou variabilidade do PFE de 10% ou mais.

Randomização. Depois da seleção na visita 1, pacientes que atendiam aos critérios foram distribuídos aleatoriamente na visita 4 para benralizumabe ou placebo em 2:1, divididos conforme a frequência de exacerbações.

Intervenções realizadas. Pacientes receberam benralizumabe 30mg a cada 8 semanas (primeiras 3 doses a cada 4 semanas), ou placebo, por 24 semanas.

Desfechos avaliados. Os dados foram coletados ao longo de 24 semanas, incluindo:

- Taxa de exacerbação de asma (TEA) anualizada (desfecho primário)

- Tempo até primeira exacerbação de asma
- SGRQ para avaliar qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)
- VEF₁ para avaliar a função pulmonar
- ACQ-6 para avaliar o controle dos sintomas
- *Clinician Global Impression of Change (CGI-C)* e *Patient Global Impression of Change (PGI-C)* para capturar as percepções dos médicos e pacientes sobre o status de saúde relacionado à asma
- *Predominant Symptom and Impairment Assessment (PSIA)* para capturar desfechos reportados por pacientes
- *Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22)* para avaliar o efeito na QVRS específica à doença em pacientes com polipose nasal
- Segurança e tolerabilidade, avaliadas através de eventos adversos reportados e valores de exames laboratoriais.

Análise de dados. O desfecho primário (TEA anualizada) foi comparado utilizando um modelo negativo binomial, que corrige para possíveis desbalanceamentos entre os grupos. Para os desfechos SGRQ, VEF₁ e ACQ-6, foi utilizado o método das diferenças na média das mudanças dos quadrados mínimos, que permite avaliar a variação média dos desfechos a partir do valor basal, também sendo feita a correção para possíveis diferenças entre os grupos. Os desfechos de eficácia foram analisados por intenção de tratar, enquanto os desfechos de segurança foram analisados conforme o tratamento recebido.

Pacientes inclusos. Ao todo, 1530 pacientes foram recrutados, e 1217 entraram para rastreamento de elegibilidade. 660 pacientes atenderam aos critérios de elegibilidade e foram randomizados, 431 para receber benralizumabe e 229 para receber placebo. As características de base dos pacientes inclusos estão disponíveis na Tabela 6.

SOLANA

SOLANA é um ECR de fase 3b, duplo-cego, controlado por placebo, conduzido em 49 centros em 6 países, que busca caracterizar o efeito de benralizumabe na função pulmonar, contagem de eosinófilos, métricas de controle da asma e QVRS em pacientes com asma.

Critérios de elegibilidade. Foram incluídos pacientes entre 18 e 75 anos de idade com ≥ 40 kg com diagnóstico de asma grave necessitando de tratamento com CI e LABA por ≥ 30 dias previamente ao recrutamento. Pacientes precisavam ter uma contagem de eosinófilos ≥ 300 células/ μ L e ao menos duas exacerbações de asma documentadas necessitando de tratamento com corticosteroides sistêmicos ou aumento na manutenção de CO nos 12 meses previamente

ao recrutamento. Os critérios adicionais de inclusão incluíram VEF₁ pré-BD <80% do previsto; uma reversibilidade pós-BD do VEF₁ documentada ≥12% e ≥200 mL; e um escore no ACQ-6 ≥1,5 no momento da inscrição. Pacientes com doença pulmonar clinicamente importante além da asma, asma colocando a vida em risco ou infecções do trato respiratório necessitando de antibióticos ou antivirais foram excluídos. Os Pacientes também foram excluídos se tivessem uma mudança ≥20% no VEF₁ pré-BD médio na randomização (Visita 4) em relação à média dos valores de VEF₁ pré-BD registrados na Visita 2 e na Visita 3.

Randomização. Os pacientes tiveram critérios de elegibilidade confirmados na visita 4 previamente à randomização. Os pacientes foram estratificados por região geográfica e de acordo com sua participação em um subestudo de pletismografia de corpo inteiro.

Intervenções realizadas. Pacientes receberam benralizumabe 30 mg ou placebo a cada 4 semanas por 3 doses.

Desfechos avaliados. O desfecho primário foi a mudança no VEF₁ pré-BD em relação ao basal, utilizando a média dos valores em 4, 8 e 12 semanas. Outros desfechos secundários incluíram a mudança em relação ao valor basal até o final do tratamento na contagem de eosinófilos no sangue e nos resultados do teste FeNO, assim como avaliações em momentos específicos do VEF₁ pré-BD, CVF pré-BD, escore ACQ-6 e escore SGRQ. O fluxo expiratório forçado (FEF) 25–75% foi avaliado como uma análise pós-hoc. Os resultados de segurança incluíram eventos adversos (EAs), EAs graves, resultados de exames laboratoriais, eletrocardiogramas, sinais vitais e imunogenicidade.

Análise de dados. Todos os dados de eficácia foram realizados por intenção de tratar, baseado na amostra com todos os pacientes randomizados. A amostra de segurança incluiu todos os pacientes que receberam ao menos uma dose do tratamento. A análise de desfechos foi ajustada conforme as características de base dos pacientes como medida adicional para evitar desbalanceamentos nas características de base entre os grupos.

Pacientes inclusos. Foram recrutados ao todo 721 pacientes, dos quais 233 foram randomizados e todos esses receberam o tratamento; 118 receberam benralizumabe e 118 placebo (Tabela 6). Um total de 228 (98%) completaram o estudo.

ZONDA

ZONDA foi um ECR duplo-cego controlado por placebo avaliando o efeito de benralizumabe, comparado ao placebo, na redução da dose de CO.

Critérios de elegibilidade. Adultos eram elegíveis para participar do estudo se tivessem uma contagem de eosinófilos sanguíneos ≥ 150 células/ μL e apresentassem asma tratada com CI de média a alta dose e LABA por pelo menos 12 meses antes do recrutamento, e com terapia de CI de alta dose e LABA por pelo menos 6 meses antes do recrutamento. Os pacientes precisavam estar recebendo terapia com CO por pelo menos 6 meses contínuos imediatamente antes do recrutamento (equivalente a uma dose de 7,5 a 40,0 mg de prednisolona ou prednisona por dia).

Randomização. Os pacientes foram randomizados após uma fase de *run-in* para receber benralizumabe (a cada 4 semanas, ou a cada 4 semanas por 3 doses e então a cada 8 semanas) ou placebo. A randomização foi estratificada por contagem de eosinófilos e país de origem.

Intervenções realizadas. O estudo incluiu um período de *run-in* para estabilizar a dose de CO, seguido por uma intervenção randomizada e uma avaliação no seguimento. No período de intervenção, houve uma fase de indução, na qual os pacientes continuaram a receber CO de acordo com a dose estabelecida no *run-in*; uma fase de redução, onde a dose de CO foi reduzida em intervalos regulares (2,5 a 5 mg a cada 4 semanas); e uma fase de manutenção de dose, em que o corticosteroide foi mantido em dose reduzida ou, para pacientes em que a terapia foi descontinuada, ficaram sem CO. Após a fase de *run-in*, pacientes receberam benralizumabe 30 mg a cada 4 semanas, benralizumabe 30 mg a cada 4 semanas por 3 doses e então a cada 8 semanas (com placebo recebido nos períodos de intervalo entre as 8 semanas) ou placebo a cada 4 semanas.

Desfechos avaliados. O desfecho primário foi a porcentagem de diminuição na dose de CO na semana 28 em comparação com o basal na randomização com asma controlada. Os desfechos secundários incluíram as porcentagens de pacientes que tiveram uma redução na dose média diária de CO de 25% ou mais, de 50% ou mais, ou de 100% (descontinuação da terapia com CO) desde o basal até o final da fase de manutenção, e a porcentagem de pacientes com uma dose média final de CO de 5,0 mg ou menos por dia, mantendo o controle da asma.

Desfechos adicionais incluíram a TEA anual, o tempo até a primeira exacerbação da asma, a porcentagem de pacientes com pelo menos uma exacerbação da asma (incluindo exacerbações associadas a visitas ao pronto-socorro ou hospitalização), o VEF₁ antes da broncodilatação, a pontuação total dos sintomas da asma, a pontuação ACQ-6 e a pontuação AQLQ(S)+12. Desfechos exploratórios foram usados para investigar o efeito da eosinofilia sanguínea e do escarro na eficácia do medicamento em estudo. Desfechos de segurança incluíram frequências de EAs.

Análise de dados. O desfecho primário foi comparado entre benralizumab e placebo utilizando o teste de Wilcoxon rank-sum. Para controlar o erro tipo I, o procedimento de Hochberg foi empregado para múltiplas comparações. Uma análise de sensibilidade foi realizada para o desfecho primário, usando um modelo de odds proporcionais, com ajustes para o grupo de estudo, região geográfica e a dose inicial de CO. Para analisar desfechos secundários relacionados a reduções na dose de CO, foi usado o teste de Cochran–Mantel–Haenszel, ajustado para a região geográfica. A taxa anual de exacerbações nos diferentes grupos de estudo foi calculada usando um modelo binomial negativo, ajustando para características de base.

Pacientes incluídos. Um total de 369 pacientes entraram no rastreamento, dos quais 98 não entraram no *run-in* para ajuste de CO, mais comumente porque não preenchiam os critérios de elegibilidade. Um número adicional de 51 pacientes não completou a fase de *run-in*, também mais comumente por não preencherem critérios de elegibilidade. Ao todo, 73 pacientes foram tratados com benralizumab a cada 8 semanas, 72 pacientes com benralizumab a cada 4 semanas e 75 com placebo. Apenas a descrição dos resultados para uso de benralizumab a cada 8 semanas foi realizada no presente dossiê.

Tabela 6. Características de base dos pacientes incluídos em cada estudo da revisão sistemática.

Características de base	ANDHI		ZONDA		SOLANA	
	Intervenção (n=427)	Controle (n=229)	Intervenção (n=73)	Controle (n=75)	Intervenção (n=118)	Controle (n=115)
Idade - média (DP)	52,5 (12,7)	53,3 (12,5)	53,9 (10,1)	49,9 (11,7)	51,9 (13,62)	50,9 (12,34)
Sexo Feminino - n (%)	263 (62)	136 (59)	47 (64)	48 (64)	74 (63)	83 (72)
Raça ou Etnia	-	-	-	-	-	-
- Branco - n (%)	314 (74)	168 (73)	ND	ND	69 (59)	67 (58)
- Negro - n (%)	35 (8)	18 (8)	ND	ND	3 (3)	4 (3)
- Asiático - n (%)	11 (3)	7 (3)	ND	ND	39 (33)	40 (35)
- Nativo havaiano ou Nativo de outra ilha pacífica - n (%)	0	1 (<1)	ND	ND	ND	ND
- Hispânico ou Latino - n (%)	49 (12)	25 (11)	ND	ND	31 (26)	31 (27)
- Outro - n (%)	5 (1)	2 (1)	ND	ND	7 (6)	4 (3)
- Sem Dados - n (%)	62 (15)	33 (14)	ND	ND	ND	ND
Índice de massa corpórea - média (DP)	29,85 (7,37)	30,10 (7,89)	30,2 (6,5)	28,7 (5,2)	26,70 (4,56)	28,65 (6,43)
Contagem de eosinófilos no sangue (basal)	-	-	-	-	-	-
- < 300 células por μL - n (%)	146 (34)	74 (32)	12 (16)	11 (15)	83 (70)	80 (70)
- \geq 300 células por μL - n (%)	281 (1)	155 (1)	61 (84)	64 (85)	35 (30)	35 (30)
IgE - média em UI/ μL (DP)	139,65 (1,5 a 6363,7)	134,25 (1,5 a 11821,5)	ND	ND	ND	ND

Características de base	ANDHI		ZONDA		SOLANA	
Exacerbações nos Últimos 12 meses - média (DP)	ND	ND	3,1 (2,8)	2,5 (1,8)	ND	ND
- Duas - n (%)	206 (48)	113 (49)	ND	ND	93 (79)	86 (75)
- Três ou Mais - n (%)	221 (52)	116 (51)	ND	ND	25 (21)	29 (25)
Uso de CO de base (%)	85 (20)	44 (19)	ND	ND	ND	ND
SGRQ - média (DP)	58,19 (17,71)	56,69 (18,08)	ND	ND	51,327 (18,22)	51,218 (19,30)
AQLQ(S)+12 - média (DP)	ND	ND	4,4 (1,2)	4,1 (1,1)	ND	ND
ACQ-6 - média (DP)	3,04 (0,874)	3,07 (0,965)	2,4 (1,2)	2,7 (1,0)	2,647 (0,88)	2,613 (0,89)
VEF ₁ Pré-broncodilatador - média em mL (DP)	1630 (609)	1720 (629)	1754 (635)	1931 (662)	1740 (636)	1655 (556)
Reversibilidade (DP)	28,2 (20,43)	24,9 (19,15)	ND	ND	30,7 (17,0)	32,6 (21,2)

*No estudo ZONDA as características do grupo intervenção estão descritas apenas para pacientes utilizando a posologia a cada 8 semanas. Reversibilidade (%) = $([VEF_1 \text{ de base pós-BD} - VEF_1 \text{ de base pré-BD}] \times 100) / VEF_1 \text{ de base pré-BD}$. DP: desvio padrão; ND: não disponível; IgE: imunoglobulina E; SGRQ: *St. George Respiratory Questionnaire*; AQLQ(S)+12: *Asthma Quality of Life Questionnaire standardised for patients 12 years and older*; ACQ-6: *Asthma Control Questionnaire 6 items*; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CO: corticoide oral.

4.4. Síntese das evidências por desfecho

4.4.1 Exacerbações de asma

ANDHI

A avaliação do efeito de benralizumabe na redução de TEA foi o desfecho primário do estudo ANDHI. Benralizumabe reduziu significativamente a TEA anualizada comparada ao placebo, em 49% - de 1,86 com placebo para 0,94 com benralizumabe (razão de taxas [RT] 0,51, IC 95% 0,93 a 0,65). Assim, o efeito estimado do tratamento foi uma redução absoluta de -0,92 exacerbações por ano ($p < 0,0001$).

ZONDA

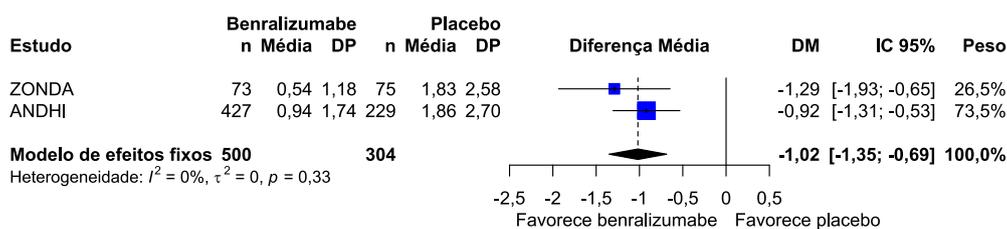
A TEA com benralizumabe vs. placebo foi 0,54 vs. 1,83, resultando em uma RT de 0,30 (IC 95% 0,17 a 0,53; $p < 0,001$). O uso de benralizumabe esteve associado a uma menor chance de apresentar ao menos uma exacerbação do que placebo (OR 0,28, IC 95% 0,14 a 0,56; $p < 0,001$) e resultou em maior tempo até primeira exacerbação.

Meta-análise

Uma meta-análise permitiu agrupar os resultados dos estudos ANDHI e ZONDA para avaliar o impacto de benralizumabe na exacerbação de asma de pacientes seguindo os critérios da PICOT (Figura 6).

A meta-análise demonstrou uma diferença de -1,02 exacerbações por ano com benralizumabe vs. placebo (IC 95% -1,35 a -0,69), com I^2 de 0%, apontando não haver heterogeneidade no achado dos estudos (p -valor para heterogeneidade de 0,33).

Figura 6. Meta-análise do desfecho TEA anualizada.



TEA: Taxa de exacerbações de asma; DP: desvio padrão; DM: diferença média; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

4.4.2 Sintomas de asma

ANDHI

Pacientes utilizando benralizumabe apresentaram melhor controle dos sintomas, conforme demonstrado no escore ACQ-6. Pacientes utilizando benralizumabe, comparados ao placebo, apresentaram uma melhoria mais significativa (diferença entre os grupos de -0,46 unidades, IC 95% -0,65 a -0,27; $p < 0,0001$).

ZONDA

O estudo ZONDA demonstrou uma redução no ACQ-6 maior com benralizumabe (melhor controle de asma), correspondendo a uma diferença de 0,55 entre os grupos (IC 95% 0,23 a 0,86; $p = 0,001$).

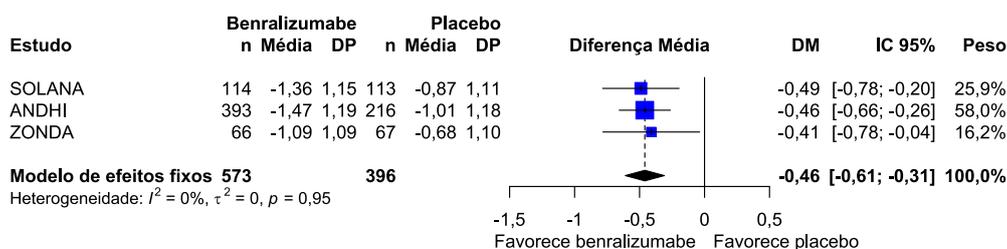
SOLANA

O tratamento com benralizumabe demonstrou melhorias clinicamente relevantes e estatisticamente significativas no escore ACQ-6 comparado ao placebo (diferença de -0,293; IC 95% -0,481 a -0,105; $p = 0,0024$).

Meta-análise

A meta-análise agrupou o resultado dos três estudos inclusos na presente RS, apontando que benralizumabe vs. placebo causa uma redução (melhoria) maior do escore ACQ-6, com diferença média de -0,46 (IC 95% -0,61 a -0,31; $I^2 = 0\%$; p -valor para heterogeneidade = 0,95) (Figura 7).

Figura 7. Meta-análise do desfecho controle de sintomas (mudança no escore ACQ-6).



DP: desvio padrão; DM: diferença média; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

4.4.3 Qualidade de vida

ANDHI

Com relação à qualidade de vida, observou-se uma diferença clinicamente relevante e estatisticamente significativa, em favor do uso de benralizumabe - uma diferença no escore SGRQ na 24ª semana de -8,11 de benralizumabe vs. placebo (IC 95% -11,41 a -4,82, $p < 0,0001$).

ZONDA

O estudo ZONDA utilizou o escore AQLQ(S)+12 para avaliar a qualidade de vida na asma. Pacientes utilizando benralizumabe apresentaram maior aumento no escore (indicando uma melhor qualidade de vida), com diferença 0,45 pontos maior do que placebo (IC 95% 0,14 a 0,76; $p = 0,004$).

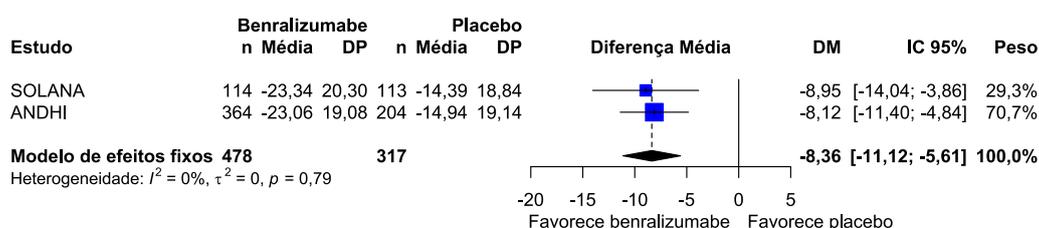
SOLANA

A avaliação de qualidade de vida no estudo SOLANA foi através do SGRQ. Benralizumabe levou a uma redução de 23,343 pontos comparado a 14,385 pontos com placebo (diferença de -8,599; IC 95% -13,300 a -3,898; $p = 0,0004$).

Meta-análise

Na meta-análise do desfecho qualidade de vida, comparou-se a mudança no escore SGRQ, observando-se uma redução (melhoria) com benralizumabe vs. placebo de -8,36 (IC 95% -11,12 a -5,61; $I^2 = 0\%$; p -valor para heterogeneidade = 0,79) (Figura 8).

Figura 8. Meta-análise do desfecho qualidade de vida (mudança no escore SGRQ).



DP: desvio padrão; DM: diferença média; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

4.4.4 Hospitalizações

ZONDA

O estudo ZONDA foi o único a reportar o efeito de benralizumabe nas hospitalizações. Em pacientes utilizando benralizumabe, a taxa de exacerbações levando à hospitalização foi significativamente menor do que com placebo (0,02 vs. 0,32; RT 0,07; IC 95% 0,01 a 0,63).

4.4.5 Função pulmonar

ANDHI

Benralizumabe melhorou a função pulmonar na semana 24, comparado ao placebo (diferença média dos mínimos quadrados 160 mL, IC 95% 90 a 230. $p < 0,0001$).

ZONDA

A VEF₁ pré-BD foi significativamente melhor em pacientes utilizando benralizumabe vs. placebo (diferença média de 222 mL; IC 95% 75 a 370).

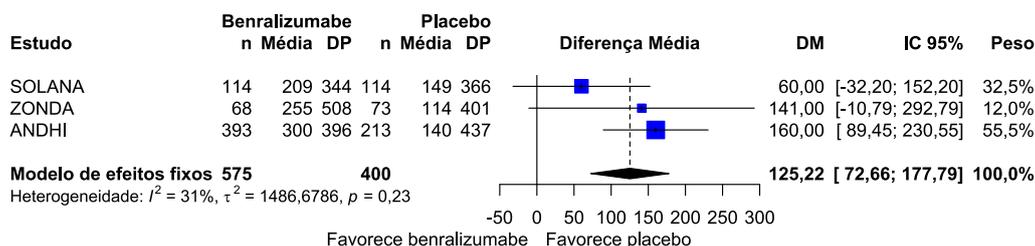
SOLANA

A avaliação da diferença entre benralizumabe e placebo na mudança do VEF₁ pré-BD foi o desfecho primário do estudo SOLANA. Embora benralizumabe tenha apresentado uma melhora maior do que placebo no VEF₁, a comparação não foi estatisticamente significativa (diferença média dos mínimos quadrados com relação ao basal de 57 mL [IC 95% -22 a 135; $p = 0,16$]). O tempo mediano para atingir uma melhoria de 150 mL foi menor com benralizumabe vs. placebo (13 vs. 49 dias), assim como uma melhoria de 200 mL (36 vs. >84 dias). Observou-se aumentos no FeNO com pacientes utilizando benralizumabe vs. placebo (diferença de 8,1 ppb; IC 95% 0,1 a 16,1; $p = 0,048$). Melhorias no FEF25-75% também foram observadas com benralizumabe, mas não chegaram a ter significância estatística (diferença de 69 mL; IC 95% 38 a 177; $p = 0,20$).

Meta-análise

A meta-análise do desfecho função pulmonar, avaliado através da mudança no VEF₁ pré-BD, apontou uma melhoria significativa com benralizumabe vs. placebo de 125,22 mL (IC 95% 72,66 a 177,79; $I^2 = 31\%$; p -valor para heterogeneidade = 0,23) (Figura 9).

Figura 9. Meta-análise do desfecho função pulmonar (mudança no VEF₁ pré-BD).



DP: desvio padrão; DM: diferença média; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

4.4.6 Redução no uso de CO

ZONDA

O estudo ZONDA foi o único a avaliar a efetividade de benralizumabe na redução no uso de CO, e esse foi o seu desfecho primário. O estudo demonstrou que a redução mediana da dose final de CO foi de 75% em pacientes que receberam benralizumabe, comparado a 25% nos pacientes

que receberam placebo ($p < 0,001$). Um total de 27 pacientes (37%) que receberam benralizumabe a cada 8 semanas tiveram uma redução de 90% ou mais em relação ao valor basal na dose final de CO, em comparação com 9 pacientes (12%) que receberam placebo. As chances de uma redução na dose de CO foram 4,12 vezes (IC 95% 2,22 a 7,63) mais altas com benralizumabe ($p < 0,001$). Os desfechos relacionados ao uso de CO estão descritos na Tabela 7.

Tabela 7. Mudanças na utilização de CO com benralizumabe ou placebo, observados no estudo ZONDA.

Desfecho	Placebo (n = 75)	Benralizumabe a cada 8 semanas (n = 73)
Dose de CO mediana (intervalo) – mg/dia		
Basal	10,0 (7,5 a 40,0)	10,0 (7,5 a 40,0)
Na avaliação final	10,0 (0,0 a 40,0)	5,0 (0,0 a 30,0)
Redução mediana na dose de CO - % do valor de base	25,0 (-150 a 100)	75,0 (-50 a 100)
p-valor		<0,001
Redução na dose final de CO – n (%)		
≥90%	9 (12)	27 (37)
≥75%	15 (20)	37 (51)
≥50%	28 (37)	48 (66)
>0%	40 (53)	58 (79)
Aumento ou sem mudança	35 (47)	15 (21)

CO: corticosteroide oral. Fonte: adaptado do estudo ZONDA [12].

4.4.7 Segurança

ANDHI

No estudo ANDHI, a frequência de eventos adversos de qualquer grau foi semelhante entre os grupos (271 [63%] com benralizumabe e 143 [62%] com placebo). A maior parte dos eventos adversos foi de intensidade leve ou moderado. Os eventos adversos mais comumente relatados entre os 427 pacientes que receberam benralizumabe (frequência > 5%) foram nasofaringite (30 [7%]), dor de cabeça (37 [9%]), sinusite (28 [7%]), bronquite (22 [5%]) e pirexia (26 [6%]). Uma frequência menor de eventos adversos sérios foi reportada em pacientes no grupo utilizando benralizumabe (23 [5%]) do que placebo (25 [11%]). O único evento adverso sério comum (apresentado por >1% dos pacientes) foi a piora da asma, reportada em 9 (2%) com benralizumabe e 9 (4%) com placebo. Quatro eventos adversos sérios no grupo de benralizumabe foram considerados por investigadores como estando relacionados ao tratamento (síndrome de liberação de citocinas, midríase, pneumonia e urticária). Nenhum paciente teve evento adverso levando ao óbito.

ZONDA

A frequência de eventos adversos de qualquer grau no estudo ZONDA foi maior com placebo (83%) do que benralizumabe (75%). Os eventos mais comuns foram nasofaringite (17%), piora da asma (13%) e bronquite (10%). Da mesma forma, a frequência de eventos adversos sérios foi maior com placebo (19%) do que com benralizumabe (10%).

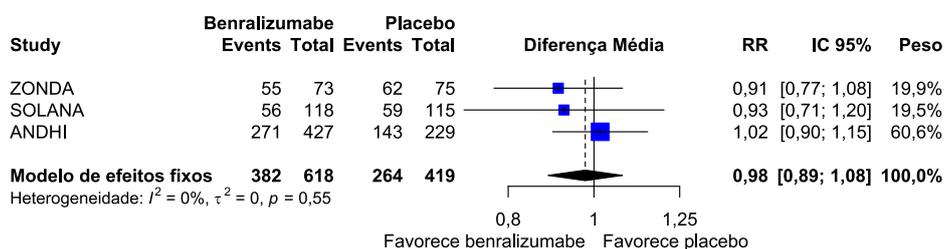
SOLANA

Ao todo, 115 (49%) dos pacientes apresentaram algum evento adverso no estudo SOLANA. A incidência de eventos adversos foi semelhante, discretamente menor com benralizumabe (47%) do que com placebo (51%). Os eventos adversos mais comuns foram asma (13%), nasofaringite (6%) e infecção do trato respiratório superior. Benralizumabe também esteve associado a um número menor de eventos adversos sérios do que placebo (1% vs. 6%).

Meta-análise

Com relação à ocorrência de qualquer EA, não houve diferença significativa entre benralizumabe e placebo na meta-análise dos estudos inclusos (risco relativo [RR] 0,98; IC 95% 0,89 a 1,08; $I^2 = 0\%$; p -valor para heterogeneidade = 0,55) (Figura 10).

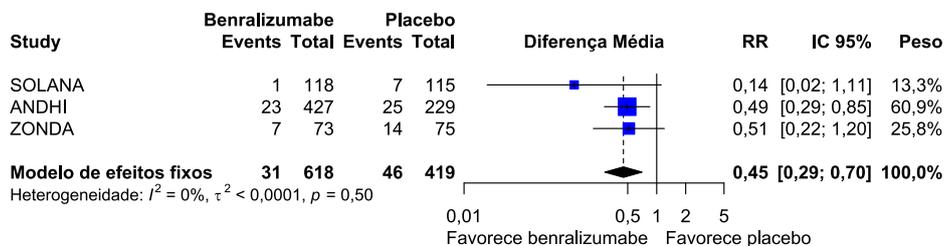
Figura 10. Meta-análise do desfecho segurança (qualquer evento adverso).



DP: desvio padrão; DM: diferença média; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Ao comparar o desfecho EA sério, observou-se um menor risco com benralizumabe do que com placebo (RR 0,45; IC 95% 0,29 a 0,70; $I^2 = 0\%$; p -valor para heterogeneidade = 0,50) (Figura 11).

Figura 11. Meta-análise do desfecho segurança (eventos adversos sérios).

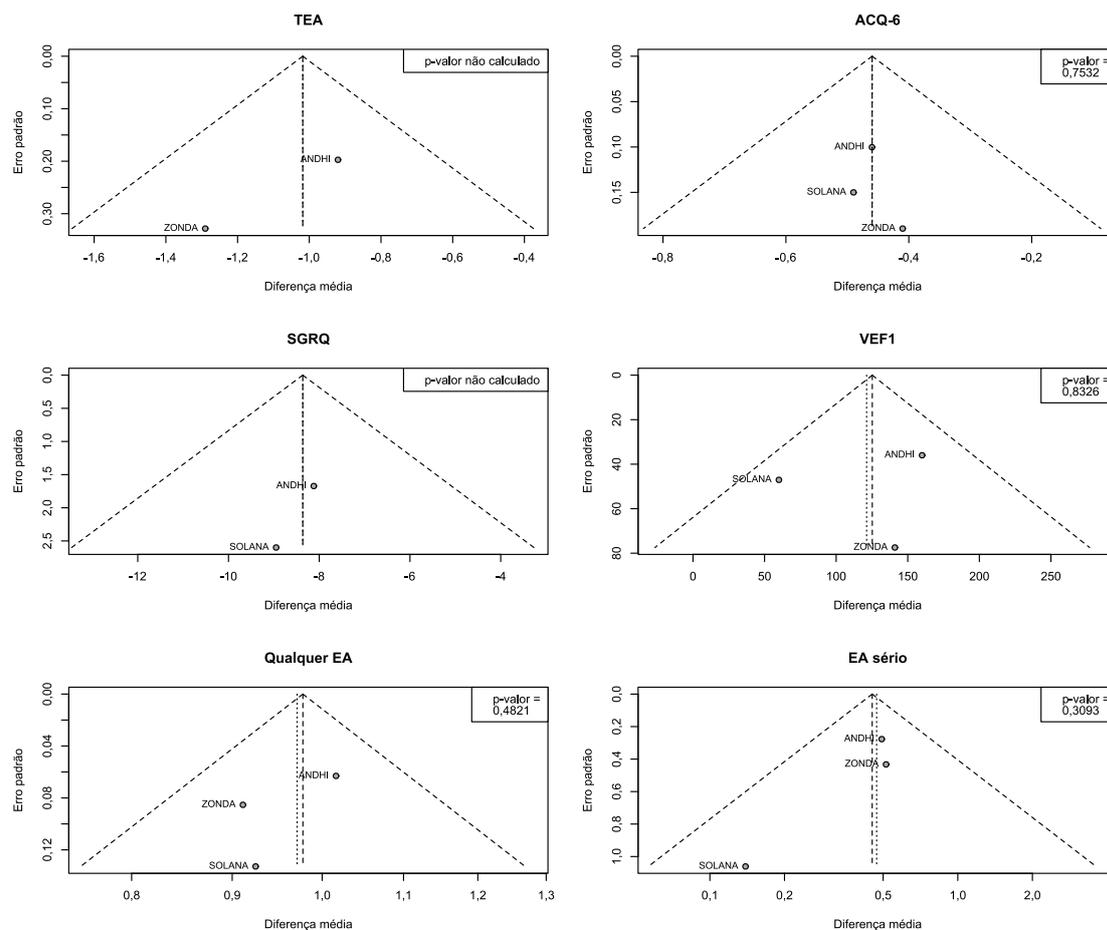


DP: desvio padrão; DM: diferença média; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

4.5. Avaliação do viés de publicação

O viés de publicação dos estudos inclusos foi avaliado através da inspeção dos gráficos em funil e, nas comparações com 3 estudos ou mais, através do teste de Egger, onde um p -valor abaixo de 0,05 representa um risco de viés de publicação. Como observado na Figura 12, não houve suspeita de viés de publicação para nenhum desfecho avaliado.

Figura 12. Avaliação do viés de publicação utilizando gráficos de funil e teste de Egger.



TEA: taxa de exacerbação de asma; ACQ 6: *Asthma Control Questionnaire 6 items*; SGRQ: *St. George Respiratory Questionnaire*; VEF₁: volume expiratório forçado de primeiro minuto; EA: evento adverso

4.6. Qualidade metodológica dos ensaios clínicos inclusos na revisão sistemática

Na avaliação de qualidade metodológica, foi realizada uma análise de cada desfecho avaliado, em cada ensaio clínico incluído na revisão sistemática. Observou-se que todos os desfechos apresentaram risco de viés global baixo, pois não houve incertezas significativas sobre a presença de vieses no processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados

de resultados ausentes, fragilidades na forma de medição do resultado ou risco de seleção do resultado relatado (Figura 13).

Figura 13. Avaliação da qualidade metodológica por desfecho.

Estudo	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Global	
ANDHI	Exacerbações de crises	+	+	+	+	+	+	+
ANDHI	Sintomas de asma	+	+	+	+	+	+	!
ANDHI	Qualidade de vida	+	+	+	+	+	+	-
ANDHI	Função pulmonar	+	+	+	+	+	+	
ANDHI	Segurança	+	+	+	+	+	+	D1 Randomisation process
SOLANA	Sintomas de asma	+	+	+	+	+	+	D2 Deviations from the intended interventions
SOLANA	Qualidade de vida	+	+	!	+	+	+	D3 Missing outcome data
SOLANA	Hospitalizações	+	+	+	+	+	+	D4 Measurement of the outcome
SOLANA	Segurança	+	+	+	+	+	+	D5 Selection of the reported result
ZONDA	Exacerbações de crises	+	+	+	+	+	+	
ZONDA	Sintomas de asma	+	+	+	+	+	+	
ZONDA	Qualidade de vida	+	+	+	+	+	+	
ZONDA	Redução de CO	+	+	+	+	+	+	
ZONDA	Hospitalizações	+	+	+	+	+	+	

CO: corticosteroide oral.

4.7. Qualidade de evidência (GRADE) dos desfechos avaliados

A síntese de evidências utilizando a metodologia GRADE avaliou a qualidade da evidência para cada desfecho, incluindo como critérios risco de viés metodológico, inconsistência entre os estudos, presença de evidências indiretas, imprecisão nas estimativas e viés de publicação.

No caso dos desfechos TEA, controle qualidade de vida (mudança no escore SGRQ), hospitalizações, redução no CO, EA e EA sérios, a qualidade metodológica foi alta. Já para os desfechos controle de sintomas de asma (mudança no escore ACQ-6) e função pulmonar (mudança no VEF₁ pré-BD), a qualidade metodológica foi moderada, em ambos os casos devido à imprecisão nas estimativas centrais (Tabela 8, Anexo 3).

Tabela 8. Tabela da qualidade de evidência (GRADE) resumida.

Desfecho	n	Efeito relativo (IC 95%)	Efeito absoluto (IC 95%)	Qualidade de evidência (GRADE)
TEA	804		-1,02 exacerbações por ano por paciente (-0,69 a -1,35)	Alta
Controle dos sintomas (escore ACQ-6)	969		Redução no escore ACQ-6 de -0,46 por paciente (-0,31 a -0,61)	Moderada (1)

Desfecho	n	Efeito relativo (IC 95%)	Efeito absoluto (IC 95%)	Qualidade de evidência (GRADE)
Qualidade de vida (escore SGRQ)	795		Redução no escore SGRQ de -8,36 por paciente (-5,61 a -11,12)	Alta
Hospitalizações	148	RT 0,07 (0,01 a 0,63)	-30 hospitalizações por 100 pacientes por ano (-32 a -14)	Alta
Função pulmonar (VEF ₁)	975		Aumento no VEF ₁ de 121 mL por paciente (50 a 192)	Moderada (1)
Redução de CO	148	OR 4,12 (2,22 a 7,63)**	Redução de 50% na dose de corticosteroides (35% a 63%)	Alta
Eventos adversos	1037	RR 0,97 (0,88 a 1,07)	-1 eventos adversos por 100 (-5 a +3)	Alta
Eventos adversos sérios	1037	RR 0,47 (0,30 a 0,74)	-6 eventos adversos sérios por 100 (-8 a -4)	Alta

(1) Evidência rebaixada por imprecisão nas estimativas. Os valores mínimos para considerar-se diferenças clinicamente significativas para ACQ, SGRQ e VEF₁ foram, respectivamente, 0,5 pontos, 4 pontos e 100 mL. *Corresponde à maior chance de reduzir a dose de CO. IC 95%: intervalo de confiança de 95%; VEF₁: volume expiratório forçado de primeiro minuto; CO: corticosteroide oral; ACQ 6: *Asthma Control Questionnaire 6 items*; SGRQ: *St. George Respiratory Questionnaire*; RR: risco relativo; GRADE: *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*.

4.8. Evidências científicas adicionais

Comparações entre benralizumabe e mepolizumabe

A revisão sistemática atual não identificou nenhum estudo comparando diretamente benralizumabe e mepolizumabe. As revisões sistemáticas identificadas não atenderam aos critérios definidos no PICOT, sendo o principal motivo terem incluído pacientes que não eram adultos, além da utilização de posologias de benralizumabe ou mepolizumabe que não são aprovadas para uso no Brasil (Anexo 2). Entre as revisões sistemáticas lidas por completo, 10 faziam comparações indiretas entre benralizumabe e mepolizumabe (excluídas devido ao critério de idade e por incluírem estudos com posologia não aprovada na bula brasileira dos medicamentos).

Em dois estudos a comparação entre benralizumabe e mepolizumabe foi através de uma comparação indireta ajustada por pareamento (*matching adjusted indirect comparison* [MAIC]), e o restante realizou uma meta-análise em rede (*network meta-analysis* [NMA]). Nos estudos utilizando MAIC, o único motivo para exclusão foi que parte dos pacientes dos estudos possuíam idade entre 12 e 17 anos.

As MAICs são uma forma de comparação indireta de tratamentos ajustada por população que reduz o viés nas comparações de tratamento ao parear dados de pacientes de ensaios clínicos

de um tratamento com dados agregados relatados para ensaios comparativos [80]. Variáveis que modificam o efeito do tratamento e que diferem entre os estudos, como o histórico de exacerbações na linha de base, são usadas para ponderar os dados de nível paciente de modo a refletir as características da população de pacientes do comparador. Este ajuste por pareamento simula os resultados como se os tratamentos comparados tivessem sido testados na mesma população de pacientes. Em comparação às NMAs, as MAICs utilizam dados a nível dos pacientes, ao invés de dados agregados, e possuem a vantagem de ajustar para as variáveis de confusão, simulando um cenário onde os tratamentos são comparados na mesma população.

Bourdin et al., 2018 [15] realizaram uma MAIC comparando benralizumabe vs. mepolizumabe e vs. reslizumabe. A comparação foi baseada nos estudos SIROCCO, CALIMA e ZONDA [65,66,81] para benralizumabe e DREAM, MENSA e SIRIUS para mepolizumabe [82–84]. Os pacientes foram pareados de acordo com contagem de eosinófilos, contagem de IgE, exacerbações nos últimos 12 meses, presença de pólipos nasais, média do índice de massa corporal, sexo e manutenção de uso de corticosteroides. Após ajuste, houve bom pareamento entre os grupos analisados.

O pareamento resultou em uma TEA com benralizumabe vs. placebo de RT 0,48 (IC 95% 0,43 a 0,55) e com mepolizumabe vs. placebo de RT 0,51 (IC 95% 0,44 a 0,58), resultando em uma RT de benralizumabe vs. mepolizumabe de 0,94 (IC 95% 0,78 a 1,13; $p = 0,5207$) (Tabela 9). A avaliação de exacerbações de asma resultando em visita à emergência ou hospitalizações apontou para uma RT de benralizumabe vs. mepolizumabe de 1,00 (IC 95% 0,57 a 1,75). A mudança no VEF₁ pré-BD resultou em um aumento de benralizumabe vs. placebo de 100 mL (IC 95% 40 a 170 mL) e mepolizumabe vs. placebo de 70 mL (IC 95% 20 a 130 mL), uma diferença média entre benralizumabe e mepolizumabe de 30 mL em favor de benralizumabe (IC 95% -60 a 120 mL).

Bourdin et al., 2020 [16] realizaram uma MAIC com metodologia semelhante, comparando o desfecho redução de CO entre benralizumabe e mepolizumabe através dos estudos ZONDA e SIRIUS [81,82]. Os resultados apontam que benralizumabe vs. placebo apresentou redução maior em 22% (IC 95% de 4% a 40%), enquanto mepolizumabe vs. placebo apresentou redução maior em 16% (IC 95% de -6% a 38%). A diferença entre benralizumabe e mepolizumabe foi 6% a favor de benralizumabe (IC 95% -22% a 34%; $p = 0,67$).

Esses achados sugerem que benralizumabe e mepolizumabe apresentem efetividade semelhante em TEA, exacerbações resultando em visita à emergência ou hospitalizações, mudança no VEF₁ e redução de CO.

Tabela 9. Comparação de desfechos entre benralizumabe e mepolizumabe através de MAIC.

Desfecho	Comparação de tratamento (IC 95%)		
	Benralizumabe vs. placebo (sem ajuste por pareamento)	Mepolizumabe vs. placebo	Benralizumabe vs. placebo (com ajuste por pareamento)
TEA (RT vs. placebo)			
Clinicamente significativas	0,54 (0,47 a 0,61)	0,51 (0,44 a 0,58)	0,48 (0,43 a 0,55)
Resultando em visita à emergência ou hospitalização	0,65 (0,46 a 0,93)	0,48 (0,31 a 0,73)	0,48 (0,33 a 0,68)
Mudança no VEF ₁ pré-BD (mL vs. placebo)			
Do basal à semana 32	110 (50 a 180)	70 (20 a 130)	100 (40 a 170)
Do basal ao fim do estudo	110 (50 a 180)	90 (40 a 140)	110 (40 a 170)
Redução de CO (maior vs. placebo)	36% (19% a 54%)	16% (-6% a 38%)	22% (4% a 40%)

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; TEA: taxa anualizada de exacerbações; RT: razão de taxas; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; BD: broncodilatação; CO: corticoide oral. Adaptado de Bourdin et al., 2018, e Bourdin et al., 2020 [15,16].

Estudos sobre evidências de mundo real comparando benralizumabe e mepolizumabe

Charles et al., 2022 [72] conduziram uma revisão sistemática com objetivo de avaliar a eficácia de mundo real de benralizumabe, mepolizumabe, dupilumabe e reslizumabe para pacientes com asma grave. O estudo incluiu 5 estudos de mundo real investigando benralizumabe e 14 estudos com mepolizumabe.

Na avaliação sobre TEA, benralizumabe vs. placebo apresentou um efeito de -3,79 (IC 95% -4,53 a -3,04), e com mepolizumabe vs. placebo foi -3,17 (IC 95% -3,74 a -2,59). Esse efeito de benralizumabe é significativamente maior do que calculado na presente revisão sistemática com meta-análise de ECRs (-1,02, IC 95% -0,69 a -1,35).

Sobre a função pulmonar, a mudança de VEF₁ com benralizumabe vs. placebo foi um aumento de 210 mL (IC 95% 80 a 340), e com mepolizumabe vs. placebo de 170 mL (IC 95% 110 a 240). Pacientes com benralizumabe vs. placebo também tiveram redução na dose de corticosteroides (-8,35 mg, IC 95% -13,83 a -2,87), o que também foi observado com mepolizumabe (-5,30 mg, IC 95% -7,50 a -3,10).

ECRs não incluídos na revisão sistemática

Entre todos os ECRs que compararam benralizumabe e placebo, dois estudos com grande número de participantes foram excluídos – SIROCCO e CALIMA [85,86]. A exclusão destes estudos da presente revisão sistemática deveu-se ao critério de inclusão de idade acima de 18 anos, enquanto os estudos incluíram pacientes a partir de 12 anos. Estes estudos são brevemente descritos a seguir:

O estudo SIROCCO, um ECR de fase 3, foi conduzido em 374 localidades em 17 países [85]. Incluiu pacientes de 12 a 75 anos, diagnosticados com asma refratária ao tratamento com corticosteroides inalatórios (CI) e agonistas beta-2 de longa ação (LABA), que tiveram duas ou mais exacerbações no último ano. Os 1205 participantes foram randomizados em três grupos: 407 para placebo, 400 para benralizumabe 30 mg a cada 4 semanas, e 398 para benralizumabe 30 mg a cada 8 semanas.

O estudo CALIMA foi similarmente um ECR de fase 3, realizado em 303 localidades em 11 países [62], incluindo pacientes entre 12 e 75 anos com asma grave não controlada com CI + LABA e duas ou mais exacerbações no ano anterior. Foram randomizados 1306 pacientes: 440 para placebo, 425 para benralizumabe a cada 4 semanas, e 441 para benralizumabe a cada 8 semanas.

Em ambos os estudos, SIROCCO e CALIMA, os pacientes utilizando benralizumabe a cada 8 semanas apresentaram benefício na TEA, aumento no VEF₁ pré-BD, melhoria nos sintomas de asma medidos pelo escore ACQ-6, melhoria na qualidade de vida medida pelo AQLQ(S)+12, redução nas exacerbações levando a visitas na emergência ou hospitalização, sem aumentar os EAs e EASs (Tabela 10).

Tabela 10. Desfechos observados nos estudos SIROCCO e CALIMA em pacientes utilizando benralizumabe a cada 8 semanas vs. placebo [65,66].

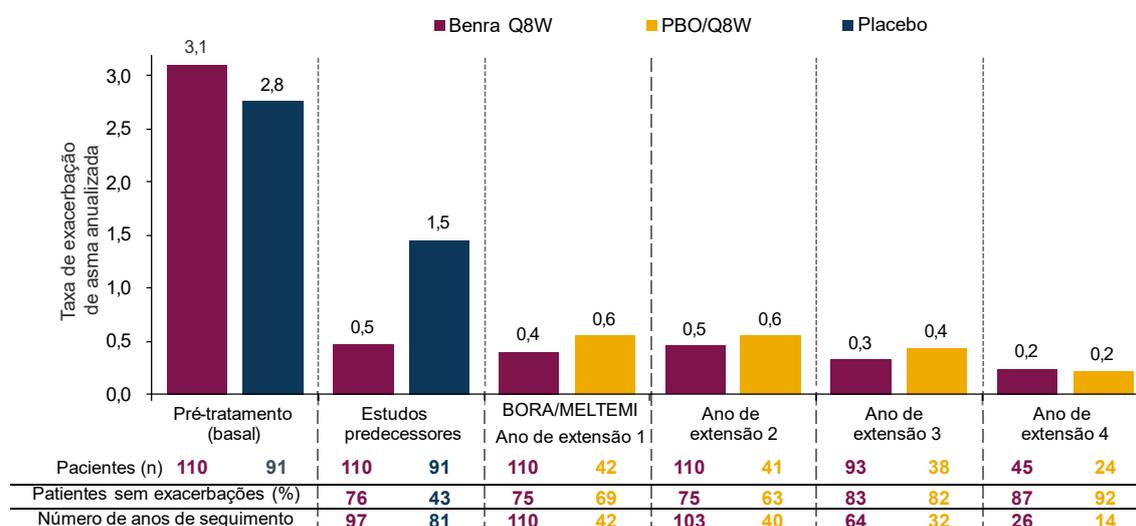
Desfecho	SIROCCO	CALIMA
Número de Participantes	1205	1306
TEA	RR 0,49; IC 95% 0,37 a 0,64; $p < 0,0001$	RR 0,72; IC 95% 0,54 a 0,95; $p = 0,0018$
VEF ₁ pré-BD	Diferença média de 106 mL; $p = 0,0006$	Diferença média de 116 mL; $p = 0,0102$
ACQ-6	Diferença média dos mínimos quadrados -0,29; $p = 0,0028$	Diferença média dos mínimos quadrados -0,25; $p = 0,0082$
AQLQ(S)+12	Diferença média dos mínimos quadrados 0,30; $p = 0,0036$	Diferença média dos mínimos quadrados 0,24; $p = 0,0194$
Exacerbações com visita à emergência ou hospitalização	RR 0,37; IC 95% 0,20 a 0,67; $p = 0,0010$	RR 1,23; IC 95% 0,64 a 2,35; $p = 0,5381$
EA	71% com benralizumabe vs. 76% com placebo	75% com benralizumabe vs. 78% com placebo
EAS	13% com benralizumabe vs. 14% com placebo	9% com benralizumabe vs. 14% com placebo

TEA: Taxa de Exacerbações Anualizada; VEF₁: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; ACQ-6: Asthma Control Questionnaire; AQLQ(S)+12: Asthma Quality of Life Questionnaire standardised for patients 12 years and older; EAs: Eventos Adversos; EASs: Eventos Adversos Sérios.

Os estudos SIROCCO e CALIMA possuem acompanhamento de longo prazo dos pacientes. No estudo BORA, os pacientes do SIROCCO e CALIMA que haviam recebido inicialmente placebo foram randomizados novamente para receber benralizumabe a cada 4 ou 8 semanas [67]. Isso permitiu observar os desfechos de segurança em um número maior de participantes. No grupo randomizado para benralizumabe a cada 8 semanas (n = 281), EAs de qualquer gravidade ocorreram em 65% dos pacientes, e EASs ocorreram em 11%.

O estudo MELTEMI reportou o acompanhamento por até 5 anos de pacientes inclusos nos estudos SIROCCO, CALIMA, BORA e ZONDA [68]. Este estudo, conduzido de forma aberta, trouxe ainda mais dados sobre a segurança e efetividade de longo prazo do tratamento com benralizumabe. A taxa de EAs (28,5 a 32,4 por 100 pacientes-ano) e EASs (6,3 a 8,4 por 100 paciones-ano) foi semelhante entre os estudos de extensão (BORA e MELTEMI) e semelhantes, ou com menos EAs, do que os estudos predecessores. Além disso, o estudo MELTEMI permitiu observar que a TEA foi semelhante ou abaixo do observado nos estudos predecessores – 0,5 exacerbações por ano com benralizumabe nos estudos predecessores e entre 0,2 e 0,5 nos estudos de extensão (Figura 14).

Figura 14. Exacerbação de asma entre pacientes utilizando benralizumabe a cada 8 semanas nos estudos SIROCCO, CALIMA, ZONDA, BORA e MELTEMI.



Benra Q8W: benralizumabe a cada 8 semanas; PBO/Q8W: placebo a cada 8 semanas.

Redução de CI

O estudo SHAMAL [70] investigou a possibilidade de redução de CI em pacientes com asma eosinofílica grave. O estudo é um ensaio clínico de fase 4 que randomizou pacientes com uso de benralizumabe para dois grupos: redução de CI (n=125) e controle com continuação de CI (n=43).

O estudo aponta que 92% dos pacientes no grupo de redução puderam reduzir a dose de CI: 15% para uma dose média, 17% para uma dose baixa e 61% para uso apenas quando necessário. A TEA foi semelhante entre os grupos: 0,14 (IC 95% 0,09 a 0,23) no grupo de redução e 0,14 (IC 95% 0,06 a 0,31) no grupo controle. Em 91% dos pacientes no grupo de redução da dose, não houve nenhuma exacerbação no período. Não houve diferenças significativas nos eventos adversos entre os grupos.

Assim, o estudo SHAMAL demonstra que pacientes utilizando benralizumabe podem reduzir significativamente a terapia com CI mantendo o controle da asma, com 92% dos pacientes reduzindo as altas doses diárias de manutenção de CI, enquanto mantinham o controle da doença.

Redução de CO

O ECR ZONDA confirmou que benralizumabe é efetivo em possibilitar a redução no uso de CO [81]. No entanto, o período para redução gradativa no estudo ZONDA era relativamente curto (28 semanas). Assim, o ECR PONENTE acrescenta informações sobre o potencial de benralizumabe em reduzir a utilização de CO em pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento [69].

O estudo clínico PONENTE, realizado em 138 centros de pesquisa de 17 países, avaliou a eficácia e segurança da redução rápida e individualizada de corticosteroides orais, incluindo monitoramento da insuficiência adrenal, após a iniciação do benralizumabe. O estudo incluiu pacientes adultos com asma eosinofílica grave que necessitavam de CO de manutenção por pelo menos 3 meses antes do recrutamento. Os pacientes receberam benralizumabe e passaram por uma fase de redução de CO, com redução individualizada da dosagem baseando-se na função adrenal e no controle da asma.

Os principais resultados do estudo incluíram a eliminação dos CO em 62,88% dos pacientes, com 81,94% eliminando o uso ou atingindo uma dosagem de prednisona ≤ 5 mg/dia. A análise mostrou que a redução das dosagens foi alcançada independentemente da contagem inicial de eosinófilos, dosagem inicial de CO ou duração do tratamento com CO. Além disso, a segurança e o perfil de eficácia foram consistentes com os demais resultados encontrados no programa clínico de benralizumabe.

Dessa forma, o estudo demonstrou que a maioria dos pacientes com asma eosinofílica grave tratados com benralizumabe alcançou a eliminação ou redução substancial dos CO, mesmo na presença de insuficiência adrenal, e sem comprometimento do controle da asma.

Efetividade de benralizumabe em pacientes com uso prévio de imunobiológicos para asma

O estudo XALOC-1, um estudo multinacional, retrospectivo e observacional de mundo real, investigou a eficácia do benralizumabe em pacientes com asma eosinofílica grave. Este estudo incluiu 1002 pacientes, dos quais 380 haviam recentemente usado medicamentos imunobiológicos; dentre estes, 62,4% utilizaram mepolizumabe anteriormente. O principal motivo para a descontinuação de tratamentos imunobiológicos anteriores foi a falta de eficácia (68,8% dos que usaram mepolizumabe) e EAs (presentes em 8,9% dos pacientes que haviam usado mepolizumabe anteriormente).

Os resultados do estudo XALOC-1 mostraram uma redução relativa de 82,7% na TEA do início até a semana 48. Em pacientes que não haviam usado imunobiológicos anteriormente, a redução foi de 87,7%, enquanto nos pacientes com uso prévio de imunobiológicos, a redução foi de 72,9% (69,0% nos pacientes que utilizaram mepolizumabe anteriormente). Houve também melhorias significativas no escore ACQ-6, com uma redução média de 0,82 (IC 95%, de -1,00 a -0,64) e no VEF₁, com um aumento médio de 270 mL (IC 95% de 200 a 340 mL para o grupo total, e de 290 mL; IC 95% de 180 a 390 mL para pacientes com uso prévio de imunobiológicos). Adicionalmente, entre os pacientes que utilizavam CO, a dose mediana foi reduzida de 10,0 mg/dia para 2,5 mg/dia, com 47,4% dos pacientes interrompendo completamente o uso.

O estudo XALOC-1 não só reforça a efetividade do benralizumabe em condições de mundo real, mas também indica que pacientes que não responderam a tratamentos imunobiológicos anteriores, como o mepolizumabe, podem obter benefícios significativos com o benralizumabe.

4.9. Discussão sobre as evidências científicas

A revisão sistemática conduzida resultou em 3 ECRs (ANDHI, SOLANA e ZONDA) [11–13], totalizando aproximadamente 1000 participantes. Cada estudo teve objetivos distintos, permitindo avaliar o impacto de benralizumabe de forma ampla na população estudada, em todos os desfechos definidos no PICOT.

Benralizumabe esteve associado a um benefício em todos os desfechos de eficácia estudados, incluindo:

- Menos exacerbações de asma (-1,02 exacerbações por ano; IC 95% -0,69 a -1,35; qualidade de evidência alta);
- Maior controle dos sintomas (melhoria no escore ACQ de -0,46 pontos; IC 95% -0,31 a -0,61; qualidade de evidência moderada);
- Melhor qualidade de vida (melhoria no escore SGRQ de -8,36 pontos; IC 95% -5,61 a -11,12; qualidade de evidência alta);

- Menos hospitalizações (RT 0,07 – correspondendo a -30 hospitalizações por 100 pacientes por ano; IC 95% 0,01 a 0,63; qualidade de evidência alta);
- Melhor função pulmonar (aumento no VEF₁ de 121 mL por pacientes; IC 95% 50 a 192; qualidade de evidência moderada);
- Maior redução no uso de CO (OR da possibilidade de reduzir o uso de CO de 4,12 e uma redução mediana de 50%; IC 95% 2,22 a 7,63; qualidade de evidência alta).

Com relação aos desfechos de segurança, houve uma quantidade semelhante de EA de todos os graus (RR 0,97; IC 95% 0,88 a 1,07; qualidade de evidência alta). Houve uma incidência significativamente menor de EASs (RR 0,47; IC 95% 0,30 a 0,74; qualidade de evidência alta).

Vale apontar que nenhuma meta-análise realizada mostrou heterogeneidade significativa entre os estudos, reforçando a validade dos achados, nem foi identificado viés de publicação ou viés metodológico que limite a interpretação dos dados.

Na presente revisão sistemática, não foi identificado nenhum estudo comparando diretamente benralizumabe com mepolizumabe. Também não foi incluída nenhuma comparação direta entre esses medicamentos. As comparações indiretas com NMAs e MAICs foram excluídas por incluírem pacientes que não eram adultos, também havendo NMAs que utilizaram posologias não aprovadas no Brasil. Os estudos do tipo MAIC descritos nas evidências adicionais comparam benralizumabe vs. mepolizumabe encontrando resultados semelhantes entre os medicamentos, incluindo os desfechos TEA (RT de 0,94, IC 95% 0,78 a 1,13; p 0,5207), mudança no VEF₁ (diferença média de 30 mL, IC 95% -60 a 120 mL) e redução de CO (diferença de 6%, IC 95% -22% a 34%; p 0,67) [15,16].

Como evidências complementares, aponta-se que dados de mundo real também reforçam a efetividade de benralizumabe e semelhança ao mepolizumabe, sendo observado uma melhora significativa de benralizumabe vs. placebo na TEA (-3,79, IC 95% -4,53 a 3,04), VEF₁ (210 mL, IC 95% 80 a 340) e dose de corticosteroides (-8,35 mg, IC 95% -13,83 a -2,87) [72]. Além disso, um ensaio clínico de fase 4 demonstra que mais de 90% dos pacientes utilizando benralizumabe podem reduzir o uso de CI com segurança [70]. Um estudo de mundo real também mostra que pacientes sem resposta ao uso de outros imunobiológicos podem se beneficiar significativamente do tratamento com benralizumabe [71].

Na revisão sistemática realizada no Relatório de Recomendação nº 613, que avaliou a incorporação de benralizumabe e mepolizumabe para asma grave, ambos os medicamentos foram considerados eficazes, não havendo questionamentos com relação à eficácia relativa entre os medicamentos [10]. Vale ressaltar que benralizumabe apresenta maior comodidade

posológica (aplicação a cada 8 semanas ao invés de 4 semanas), o que está relacionado a uma maior adesão ao tratamento por pacientes [87].

Os achados da presente revisão sistemática reforçam a eficácia e segurança de benralizumabe em pacientes adultos com asma eosinofílica grave não controlada.

5. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

5.1. Recomendações das Agências de ATS

Tabela 11. Avaliação por agências internacionais.

País	Agência	Ano	Status de recomendação	População
Austrália [17]	PBAC	2018	Incorporado	Pacientes adultos (acima de 18 anos) com asma eosinofílica grave não controlada E $FEV_1 \leq a 80\%$ em uma ou mais ocasiões nos últimos 12 meses E contagem de eosinófilos $\geq a 300$ células/uL nas últimas 6 semanas
Canadá [18]	CADTH	2018	Incorporado	Pacientes adultos (acima de 18 anos) com asma eosinofílica grave não controlada apesar de alta dose de CI + um (ou mais) controlador de asma adicional (ex: LABA) E contagem de eosinófilos $\geq a 300$ células/uL nos últimos 12 meses E ≥ 2 exacerbações nos últimos 12 meses OU contagem de eosinófilos $\geq a 150$ células/uL E recebendo tratamento de manutenção com CO
Escócia [19]	SMC	2019	Incorporado	Pacientes adultos (acima de 18 anos) com asma eosinofílica grave não controlada apesar de alta dose de CI + LABA E contagem de eosinófilos ≥ 150 células/uL com ≥ 4 exacerbações que necessitaram de corticoides nos últimos 12 meses OU tratamento contínuo com CO nos últimos 6 meses
Reino Unido [20]	NICE	2019	Incorporado	Pacientes adultos (acima de 18 anos) com asma eosinofílica grave não controlada apesar de alta dose de CI + LABA E contagem de eosinófilos $\geq a 300$ células/uL com ≥ 4 exacerbações que

País	Agência	Ano	Status de recomendação	População
				necessitaram de corticoides nos últimos 12 meses OU tratamento contínuo com CO nos últimos 6 meses
França [21]	HAS	2023	Incorporado	Pacientes adultos (acima de 18 anos) com asma eosinofílica grave não controlada apesar de alta dose de CI + LABA contagem de eosinófilos ≥ 150 células/uL com ≥ 2 exacerbações que necessitaram de CO nos últimos 12 meses OU tratamento contínuo com CO por, no mínimo, 6 meses nos últimos 12 meses
Alemanha [22]	IQWiG	2018	Incorporado	Pacientes adultos (acima de 18 anos) com asma eosinofílica grave não controlada apesar de alta dose de CI + LABA

CI: Corticoide inalatório; CO: corticoide oral; LABA: broncodilatador β 2-agonista de longa duração; PBAC: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*; CADTH: *Canada's Drug and Health Technology Agency*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*; HAS: *Haute Autorité de Santé*; NICE: *National Institutes for Health and Care Excellence*; IQWiG: *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*.

5.2. Análise de Custo-Minimização

5.2.1 Objetivo

Realizar uma avaliação econômica do tipo custo-minimização de benralizumabe comparado a mepolizumabe para o tratamento de pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com CI em dose alta + LABA e com contagem de eosinófilos no sangue periférico maior ou igual a 300 células/mL sobre a perspectiva do SUS.

5.2.2 Fundamentos do modelo

As principais características do modelo utilizado estão descritas na Tabela 12.

Tabela 12. Características metodológicas do modelo de custo-minimização.

Característica	Descrição
Tipo de avaliação econômica	Análise de custo-minimização
Perspectiva	Sistema Único de Saúde brasileiro
Resultados	Comparativo entre os custos no horizonte temporal
Horizonte temporal	5 anos
População-alvo	Pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com CI em dose alta + LABA e com contagem de eosinófilos no sangue periférico maior ou igual a 300 células/mL
Tratamento	Benralizumabe

Característica	Descrição
Comparador	Mepolizumabe, opção terapêutica atual no SUS conforme PCDT [14]
Principais fontes de dados	Lista da CMED Bula dos medicamentos SIGTAP Painel de Preços do Ministério da Gestão e da Inovação em Serviços Públicos Licitações públicas

PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos (SIGTAP).

5.2.3 Custos e utilização de recursos

Os custos do modelo incluem a aquisição dos medicamentos, considerando o custo unitário de cada medicamento e o número de doses por ano (Tabela 13), além do custo de administração de medicamentos.

Tabela 13. Custo de medicamentos utilizados no modelo de custo-minimização.

Medicamento	Apresentação	Custo unitário	Posologia	Fonte
Benralizumabe	30 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VD TRANS X 1ML + 1 CAN APLIC	PMVG 18%: R\$ 12.295,17 Com desconto aplicado: R\$ 3.113,90	30 mg a cada 4 semanas nas 3 primeiras doses e, a partir de então, a cada 8 semanas	Bula da ANVISA, CMED [75,88]
	Mepolizumabe	100 MG/ML SOL INJ CT CAR VD TRANS + CAN APLIC + AGU	CMED PMVG 18%: R\$ 8.026,16 Preço do Painel de Preços e Licitações Públicas: R\$ 1.776,29	

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; APAC: Autorização de Procedimento Ambulatorial.

O preço de compra de benralizumabe foi baseado no Preço Máximo de Venda ao Governo com 18% de Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços (ICMS) (PMVG 18%) disponibilizado na Lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de junho de 2024 [88], com aplicação de um desconto proposto de 74,6738%, resultando em um preço de R\$ 3.113,90 já considerando todos os impostos (impostos do Programa de Integração Social (PIS), da Contribuição para o Financiamento da Seguridade Social (COFINS) e Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS)) por apresentação. Foi utilizada a mesma posologia recomendada em bula aprovada pela ANVISA e considerada na revisão sistemática deste dossiê, de 30 mg a cada 4 semanas nas 3 primeiras doses e, a partir de então, a cada 8

semanas, totalizando 8 aplicações no primeiro ano e variando entre 6 e 7 doses nos anos subsequentes [75].

Com relação ao preço de aquisição de mepolizumabe, utilizou-se como referência o menor preço identificado no Painel de Preços do Ministério da Gestão e da Inovação em Serviços Públicos e em licitações públicas homologadas e publicadas entre janeiro de 2023 e maio de 2024 encontradas através das Consultas de Atas do Governo Federal de R\$ 1.776,29 [89,90]. Utilizou-se a posologia aprovada em bula de 100 mg a cada 4 semanas, totalizando 13 aplicações por ano [76].

Além do preço de aquisição de medicamentos, foram inclusos custos de administração dos medicamentos, equivalentes ao procedimento 03.01.10.001-2 - ADMINISTRACAO DE MEDICAMENTOS NA ATENCAO ESPECIALIZADA, correspondente a R\$ 0,63 por aplicação [91].

5.2.4 Análises de sensibilidade: metodologia

Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística univariada para testar a robustez do modelo a mudanças na estimativa de variáveis. Os valores foram variados em $\pm 20\%$, conforme apontado na Tabela 14.

Tabela 14. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística.

Parâmetros	Valor de base	Limite inferior	Limite superior
Preço ofertado de benralizumabe	R\$ 3.113,90	R\$ 2.491,13	R\$ 3.736,69
Preço mepolizumabe	R\$ 1.776,29	R\$ 1.421,03	R\$ 2.131,55
Custo de administração de medicamentos	R\$ 0,63	R\$ 0,50	R\$ 0,76
Taxa de desconto	5,0%	4,0%	6,0%
Horizonte temporal	5 anos	4 anos	6 anos

5.2.5 Resultados do modelo de custo-minimização

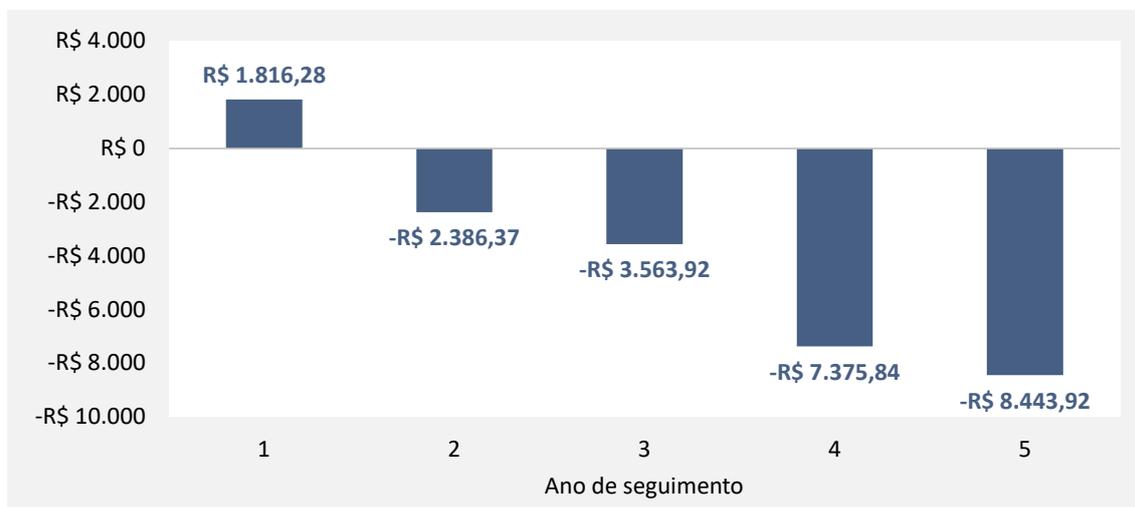
A análise apontou que o número de doses utilizadas no primeiro ano com benralizumabe foi 8, nos anos seguintes alternando entre 6 e 7 doses (média de 6,5 doses por ano). Já com mepolizumabe, foram 13 doses por ano em todos os anos. Assim, aplicando-se o custo dos medicamentos e a taxa de desconto de 5% ao ano, o custo total de tratamento nos cinco primeiros anos com benralizumabe foi R\$ 96.567, e com mepolizumabe R\$ 105.011, resultando em uma redução de custos de benralizumabe vs. mepolizumabe de R\$ 8.444 (Tabela 15, Figura 15).

Tabela 15. Somatório do custo total descontado com mepolizumabe e benralizumabe.

Ano	Mepolizumabe	Benralizumabe	Custo incremental
1	R\$ 23.100	R\$ 24.916	R\$ 1.816
2	R\$ 45.100	R\$ 42.714	-R\$ 2.386

Ano	Mepolizumabe	Benralizumabe	Custo incremental
3	R\$ 66.052	R\$ 62.488	-R\$ 3.564
4	R\$ 86.007	R\$ 78.631	-R\$ 7.376
5	R\$ 105.011	R\$ 96.567	-R\$ 8.444

Figura 15. Somatório do custo incremental total descontado de benralizumabe vs. mepolizumabe.

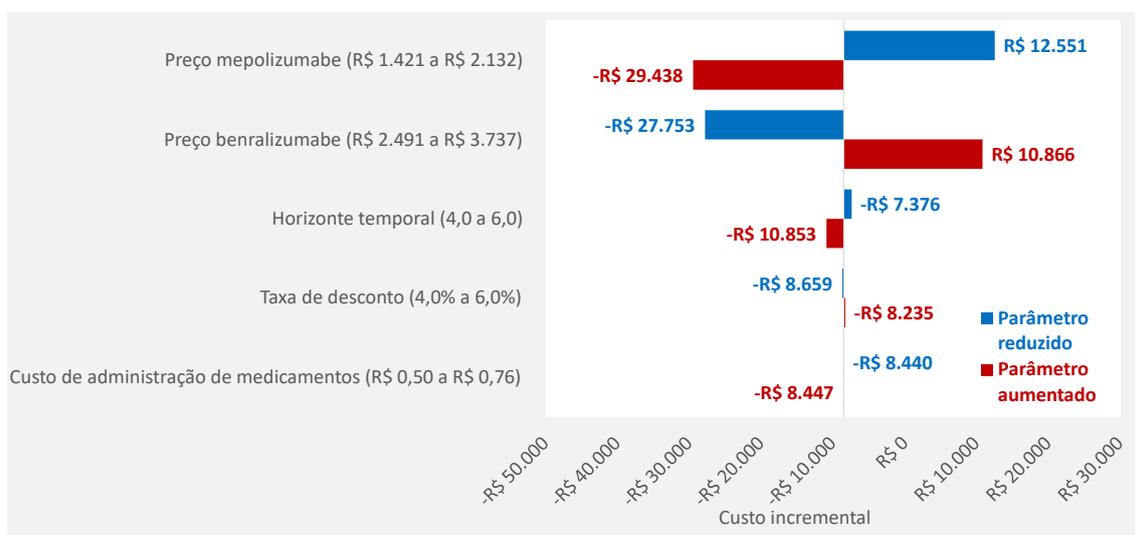


5.2.6 Resultados da análise de sensibilidade determinística

Na análise de sensibilidade determinística, cada variável foi modificada individualmente para analisar o impacto de sua mudança na diferença de custo entre tratamentos.

Na comparação de custos entre benralizumabe e mepolizumabe, o parâmetro com maior influência foi o preço de mepolizumabe (-R\$ 29.438 a R\$ 12.551), seguido do preço de benralizumabe (-R\$ 27.753 a R\$ 10.866).

Figura 16. Gráfico em tornado resultante de análise de sensibilidade determinística do modelo de custo-minimização.



5.3. Análise de Impacto Orçamentário

Esta análise estimou o impacto orçamentário ao SUS da incorporação de benralizumabe como terapia adicional ao tratamento de manutenção de pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com CI em dose alta + LABA e com contagem de eosinófilos no sangue periférico maior ou igual a 300 células/mL, comparado a manter apenas a incorporação de mepolizumabe.

5.3.1 Fundamentos do modelo

Característica	Descrição
Tipo de avaliação econômica	Análise de impacto orçamentário
Perspectiva	Sistema Único de Saúde brasileiro
Resultados	Comparativo entre os custos no horizonte temporal
Horizonte Temporal	5 anos
População	Pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com CI em dose alta + LABA e com contagem de eosinófilos no sangue periférico maior ou igual a 300 células/mL
Tratamento	Benralizumabe
Comparador	Mepolizumabe
Principais fontes de dados	CMED Painel de Preços do Ministério da Gestão e da Inovação em Serviços Públicos Licitações públicas IBGE DataSUS Bula dos medicamentos Literatura médica sobre a epidemiologia da asma

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

5.3.2 População elegível

O Relatório de Recomendação N. 613 [10], que recomendou a incorporação de mepolizumabe, calculou o número de pessoas com asma no Brasil a partir de dados do SABELIS [92], estimando que em 2021 havia 187.815 pessoas com asma no Brasil. A essa estimativa, o Relatório de Recomendação aplicou a taxa de crescimento anual de 0,077% ao ano e uma estimativa de prevalência de asma eosinofílica refratária grave de 40% baseada em estudo brasileiro [93]. Assim, a estimativa da população elegível havia sido entre 75.126 pacientes em 2021 até 77.467 em 2025 [10].

O presente estudo utilizou essa população elegível como base, acrescentando a informação sobre o número de pacientes em uso de mepolizumabe segundo as informações das Autorizações de Procedimentos Ambulatoriais (APACs) de mepolizumabe (06.04.84.002-0 - MEPOLIZUMABE 100 MG/ML SOLUÇÃO INJETÁVEL) disponíveis no DataSUS entre 2022 e 2023

[94] para estimar a propagação do uso de medicamentos imunobiológicos para asma. Uma vez que o número de APACs para mepolizumabe em dezembro de 2022 e dezembro de 2023 foi 690 e 2.523, respectivamente, calcula-se que 0,9% e 3,3% da população estimada tenham recebido o medicamento Tabela 16.

Tabela 16. População elegível segundo o Relatório de Recomendação N. 613, e número de pacientes em uso de mepolizumabe no DataSUS.

Ano	População com asma	População com asma eosinofílica	População em uso de mepolizumabe	% da população com asma eosinofílica em uso de imunobiológicos
2021	187.815	75.126		
2022	189.261	75.704	690	0,9%
2023	190.719	76.288	2.523	3,3%
Fontes	Relatório de recomendação Nº 613 [10]	Relatório de recomendação Nº 613 [10]	Tabnet, 2024 [94]	Calculado

Com base nesses dados, estimou-se que a proporção de pacientes com tratamento com medicamentos imunobiológicos continue aumentando cerca de 2,5 pontos percentuais (pp) ao ano nos próximos anos, como ocorreu entre 2022 e 2023. Entre pacientes em uso de medicamentos imunobiológicos, foi estimado que a proporção em uso de benralizumabe (taxa de adoção) aumente de 25% no primeiro ano até 45% no quinto ano (aumento de 5% de participação do mercado). Foram realizadas também análises de cenário com incorporação mais lenta (início com 15% e aumento de 2,5% ao ano) e incorporação mais rápida (início com 30% e aumento de 7,5% ao ano).

Tabela 17. Cenários de taxa de incorporação de benralizumabe (com relação a todos os medicamentos imunobiológicos para asma) utilizados na análise de impacto orçamentário.

Ano	Cenário de base	Taxa de incorporação mais lenta	Taxa de incorporação mais rápida
1	2025	25,0%	15,0%
2	2026	30,0%	17,5%
3	2027	35,0%	20,0%
4	2028	40,0%	22,5%
5	2029	45,0%	25,0%

5.3.3 Custos

O custo unitário de benralizumabe foi R\$ 3.113,90 (aplicado o desconto proposto sobre o PMVG 18%) e de mepolizumabe R\$ 1.776,29 (menor preço do Painel de Preços do Ministério da Gestão e da Inovação em Serviços Públicos e em licitações públicas homologadas e publicadas entre

janeiro de 2023 e maio de 2024 encontradas através das Consultas de Atas do Governo Federal), utilizando-se as mesmas estimativas do modelo de custo-minimização (Tabela 13).

Para estimativa de custos na análise de impacto orçamentário, foi calculado o número de doses no primeiro ano e a média de doses em anos subsequentes com cada medicamento (Tabela 18).

Também foram inclusos custos de administração de medicamentos.

Tabela 18. Custo com mepolizumabe e benralizumabe utilizados na análise de impacto orçamentário.

Ano	Mepolizumabe		Benralizumabe	
	Doses	Custo	Doses	Custo
Ano 1	13	R\$ 23.091,77	8	R\$ 24.911,20
Anos 2 a 5	13	R\$ 23.091,77	6,5	R\$ 20.240,35

5.3.4 Análise de sensibilidade determinística

Na análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário, cada parâmetro foi variado individualmente para avaliar o impacto de sua mudança nos resultados do modelo.

Cada variável foi modificada em $\pm 20\%$ de sua estimativa central.

Parâmetro	Estimativa	Valor mínimo	Valor máximo
Preço ofertado de benralizumabe	R\$ 3.113,90	R\$ 2.491,13	R\$ 3.736,69
Preço mepolizumabe	R\$ 1.776,29	R\$ 1.421,03	R\$ 2.131,55
Taxa de incorporação inicial	25%	20%	30%
Aumento anual na taxa de incorporação	5%	4%	6%
População atualmente em uso de mepolizumabe	2.523	2.018	3.028
Asma eosinofílica	40,0%	32,0%	48,0%
Crescimento populacional anual	0,6%	0,4%	0,7%
Aumento anual de pacientes com medicamentos imunobiológicos	2,5%	2,0%	3,0%
Custo de administração de medicamentos	R\$ 0,63	R\$ 0,50	R\$ 0,76

5.3.5 Resultados da análise de impacto orçamentário

Estimou-se um número total de 77.467 pacientes com asma eosinofílica no primeiro ano (2025), aumentando até 79.209 no quinto ano (2029), entre os quais o número de pacientes tratados com algum medicamento biológico aumentou de 6.435 até 14.501. Considerando a taxa de

adoção de benralizumabe, o número de pacientes tratados com o medicamento proposto aumentou de 1.609 no primeiro ano até 6.525 no quinto ano (Tabela 19).

Tabela 19. Estimativa da população em tratamento com medicamentos imunobiológicos para asma e em tratamento com benralizumabe.

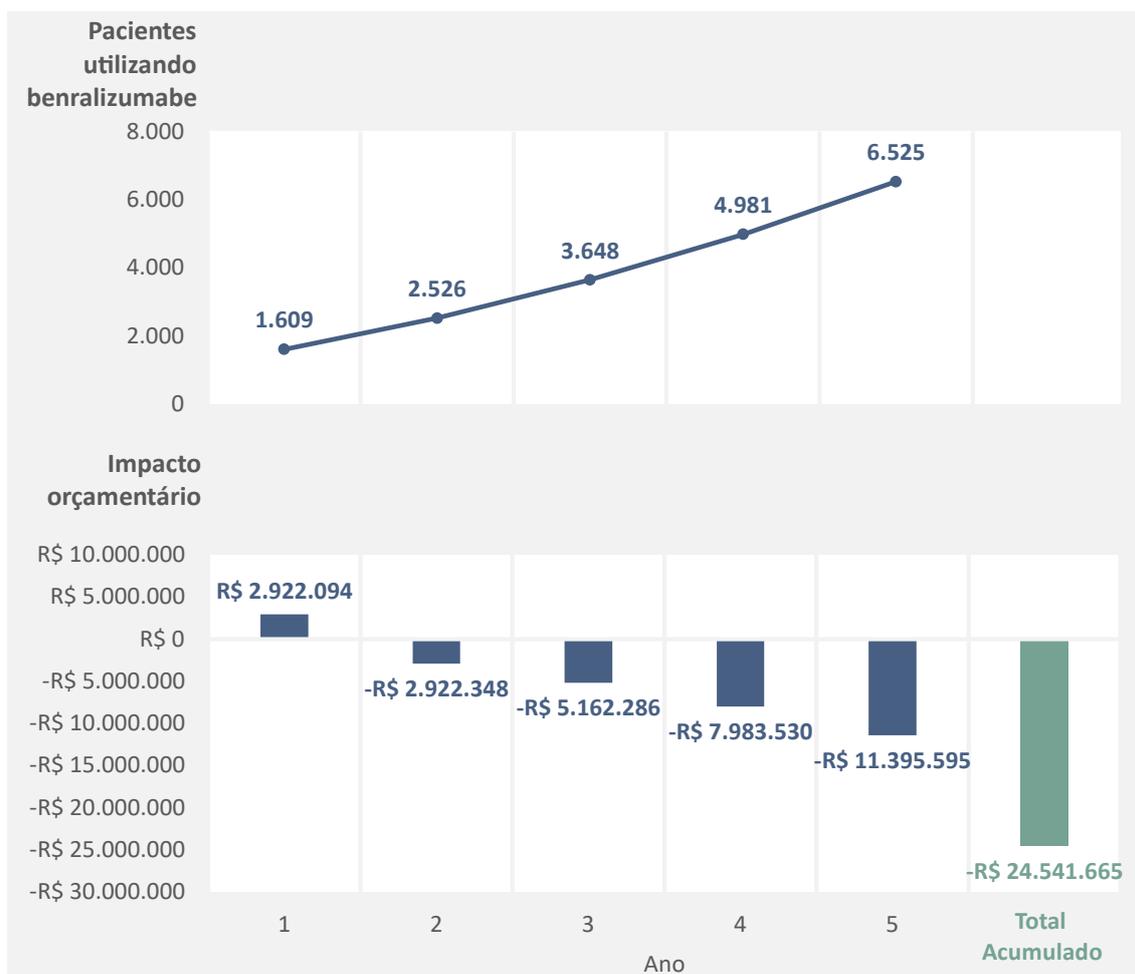
Ano	População com asma	População com asma eosinofílica	% da população em tratamento com biológico	Pacientes tratados com imunobiológicos	Taxa de incorporação	Pacientes tratados com mepolizumabe	Pacientes tratados com benralizumabe
2024	192.187	76.875	5,8%	4.464			
1 2025	193.667	77.467	8,3%	6.435	25,0%	4.827	1.609
2 2026	194.747	77.899	10,8%	8.419	30,0%	5.893	2.526
3 2027	195.833	78.333	13,3%	10.424	35,0%	6.776	3.648
4 2028	196.925	78.770	15,8%	12.451	40,0%	7.471	4.981
5 2029	198.023	79.209	18,3%	14.501	45,0%	7.976	6.525

O cenário base da análise de impacto orçamentário resultou em um aumento de custos no primeiro ano de incorporação de benralizumabe de R\$ 2.922.094, já sendo compensado com uma redução nos custos a partir do segundo ano (-R\$ 2.922.348), e aumentando progressivamente a redução dos custos nos anos subsequentes, chegando a um custo de -R\$ 11.395.595 no quinto ano (Tabela 14, Figura 17). O impacto total em cinco anos foi estimado em -R\$ 24.541.665.

Tabela 20. Custo total sem e com a disponibilização de benralizumabe no Sistema Único de Saúde.

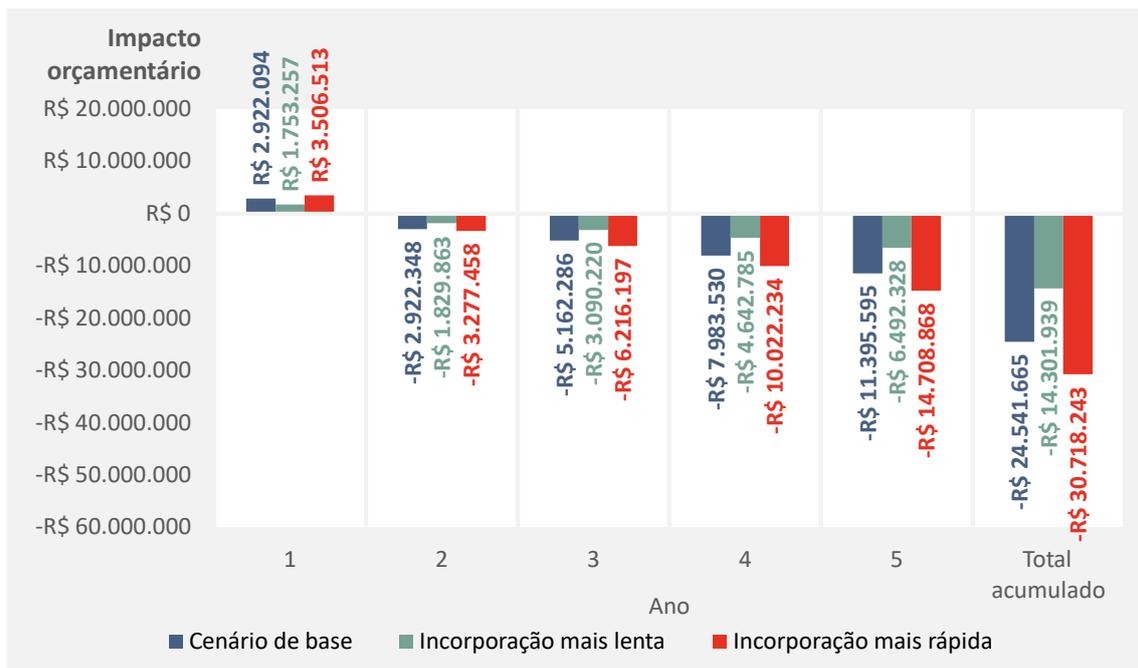
Ano	Cenário sem benralizumabe	Cenário com benralizumabe	Impacto orçamentário
1	R\$ 148.619.505	R\$ 151.541.600	R\$ 2.922.094
2	R\$ 194.418.685	R\$ 191.496.336	-R\$ 2.922.348
3	R\$ 240.724.057	R\$ 235.561.771	-R\$ 5.162.286
4	R\$ 287.539.765	R\$ 279.556.235	-R\$ 7.983.530
5	R\$ 334.870.059	R\$ 323.474.464	-R\$ 11.395.595
Total (5 anos)	R\$ 1.206.172.071	R\$ 1.181.630.406	-R\$ 24.541.665

Figura 17. Número de pacientes em tratamento e impacto orçamentário da incorporação de benralizumabe.



Ao utilizar diferentes cenários de taxas de incorporação, observou-se que tanto com uma incorporação mais lenta, como também com uma incorporação mais rápida, a economia de recursos teve início pouco tempo após a incorporação, começando a apresentar menor custo a partir do segundo ano em ambos os cenários (Figura 18). Na incorporação mais lenta, o impacto orçamentário em cinco anos foi -R\$ 14.301.939, enquanto com a incorporação mais rápida o impacto de cinco anos foi -R\$ 30.718.243.

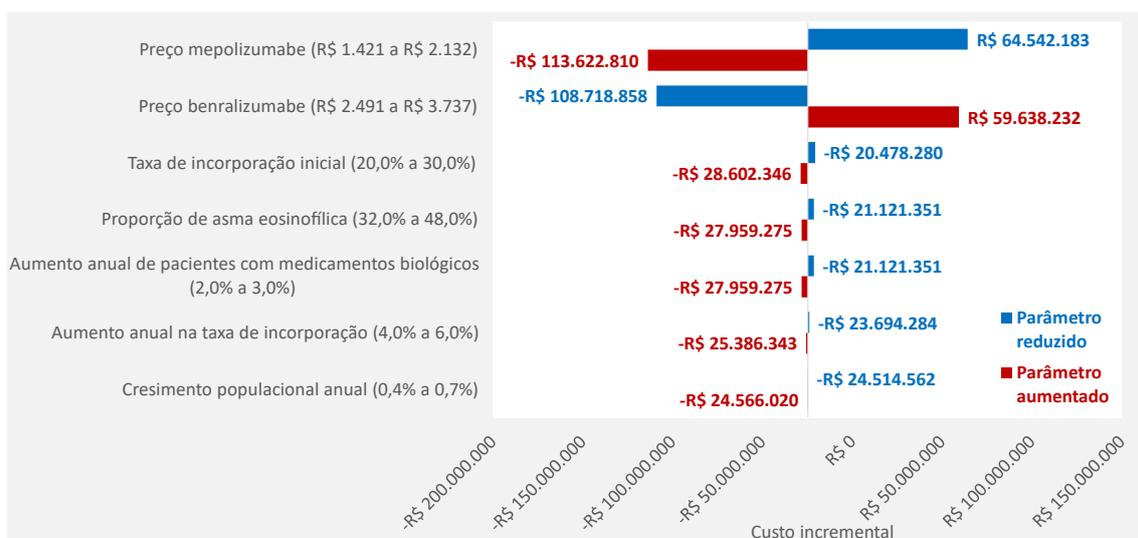
Figura 18. Impacto orçamentário com diferentes taxas de incorporação de benralizumabe.



5.3.6 Análise de sensibilidade determinística

Na análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário, observou-se que o parâmetro com maior influência no impacto orçamentário foi o preço de mepolizumabe (impacto variando de -R\$ 113.622.810 a R\$ 64.542.183 em cinco anos), seguido do preço de compra de benralizumabe (-R\$ 108.718.858 a R\$ 59.638.232). Parâmetros além do preço dos medicamentos tiveram pouco efeito no impacto orçamentário (Figura 19).

Figura 19. Gráfico resultante da análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário.



5.3.7 Discussões sobre as evidências econômicas

O presente estudo avaliou a eficiência econômica da incorporação de benralizumabe no SUS para pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária, em comparação com a disponibilização exclusiva de mepolizumabe, assim como o impacto orçamentário de sua incorporação.

Por meio de uma abordagem de custo-minimização, foi demonstrado que a introdução do benralizumabe resulta em uma redução nos custos de medicamentos imunobiológicos para o tratamento da asma. Embora o custo inicial de tratamento com benralizumabe seja mais alto, a necessidade por doses subsequentes deste medicamento reduz significativamente (média de 6,5 doses de benralizumabe vs. 13 doses de mepolizumabe por ano), proporcionando uma diminuição progressiva no custo total do tratamento ao longo do tempo. Por serem medicamentos de uso crônico, essa diminuição de custos ao longo dos anos tende a ser ainda maior.

As análises de sensibilidade, ao variar os parâmetros dos modelos, reforçam a robustez dos achados, mostrando que, apesar das variações, o benralizumabe tende a ser mais vantajoso economicamente no longo prazo.

Os dados levantados indicam que a utilização de mepolizumabe no SUS tem aumentado progressivamente nos últimos anos. A incorporação de uma alternativa com mesma eficácia, mas com menor custo, contribui significativamente para a eficiência do sistema. A incorporação também aumenta a disponibilidade de medicamentos para o tratamento da condição proposta, aumentando a competitividade comercial, levando a uma maior erosão de preços, e oferta ao Ministério da Saúde, Estados e Municípios de alternativas terapêuticas para não depender somente de uma tecnologia incorporada.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este dossiê confirma a eficácia e segurança de benralizumabe para o tratamento de pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com CI em dose alta + LABA e com contagem de eosinófilos no sangue periférico maior ou igual a 300 células/mL, em concordância com o Relatório de Recomendação nº 613 [10]. Além disso, o novo preço proposto reduzirá significativamente os custos ao SUS para o tratamento com medicamentos imunobiológicos para asma, em comparação com a disponibilização exclusiva de mepolizumabe.

A revisão sistemática realizada identificou três ECRs envolvendo cerca de 1000 pacientes. Cada estudo teve objetivos distintos, contribuindo com diferentes perspectivas sobre a eficácia e segurança do benralizumabe. Em comparação com placebo, benralizumabe mostrou benefícios em todos os desfechos de eficácia avaliados, incluindo redução nas exacerbações de asma, melhor controle dos sintomas, melhora na qualidade de vida, redução nas hospitalizações, melhora da função pulmonar e diminuição no uso de CO, todos com qualidade de evidência de moderada a alta. Ademais, a incidência de EAs foi semelhante entre benralizumabe e placebo, e benralizumabe resultou em menos EASs do que placebo, ambos com alta qualidade de evidência.

Não existem estudos comparando diretamente benralizumabe e mepolizumabe, e não foram identificadas comparações indiretas que atendessem ao PICOT devido à aprovação do benralizumabe apenas para uso em adultos no Brasil, enquanto as publicações científicas de comparações indiretas incluem pacientes a partir de 12 anos. No entanto, as evidências complementares apresentadas neste dossiê incluem duas comparações indiretas do tipo MAIC, demonstrando que o benralizumabe tem eficácia equivalente ao mepolizumabe [15,16].

Benralizumabe já foi avaliado e incorporado por diversas agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde, incluindo PBAC, CADTH, SMC, NICE, HAS e IQWiG [17–22]. Além disso, a revisão sistemática no Relatório de Recomendação nº 613, que avaliou a incorporação tanto de benralizumabe quanto de mepolizumabe para asma grave, considerou ambos os medicamentos eficazes, sem questionamentos sobre a eficácia relativa entre eles [10]. É importante destacar que o benralizumabe oferece maior comodidade posológica, com aplicações a cada oito semanas, ao invés de quatro, o que está associado a uma maior adesão ao tratamento pelos pacientes [87].

O novo preço proposto para benralizumabe resultará em uma redução nos custos de longo prazo associados ao tratamento da asma com imunobiológicos. Embora o benralizumabe apresente um custo inicial mais elevado, o custo incremental torna-se negativo já a partir do segundo ano, com uma redução de R\$ 2.386, alcançando uma redução de custos de R\$ 8.444 no quinto ano.

Por todos esses motivos, recomenda-se que o FASENRA® (benralizumabe) seja disponibilizado no SUS para o tratamento de pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com CI em dose alta + LABA e com contagem de eosinófilos no sangue periférico maior ou igual a 300 células/mL.

7.REFERÊNCIAS

- [1] World Health Organization. Asthma 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (accessed September 10, 2023).
- [2] Athanazio¹ R, Stelmach¹ R, Antila² M, Souza-Machado³ A, Arruda⁴ LK, Cerci Neto⁵ A, et al. Prevalence of the eosinophilic phenotype among severe asthma patients in Brazil: the BRAEOS study. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2022:e20210367. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210367>.
- [3] Sadatsafavi M, Lynd L, Marra C, Carleton B, Tan WC, Sullivan S, et al. Direct Health Care Costs Associated with Asthma in British Columbia. *Can Respir J* 2010;17:74–80. <https://doi.org/10.1155/2010/361071>.
- [4] Global Initiative for Asthma. 2024 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024.
- [5] Costa E, Caetano R, Werneck GL, Bregman M, Araújo DV, Rufino R. Estimativa de custo da asma em tratamento ambulatorial: estudo com dados de mundo real. *Rev Saude Publica* 2018;52:27. <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2018052000153>.
- [6] Cançado JED, Penha M, Gupta S, Li VW, Julian GS, Moreira E de S. Respira project: Humanistic and economic burden of asthma in Brazil. *Journal of Asthma* 2019;56:244–51. <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1445267>.
- [7] Ponte E, Franco RA, Souza-Machado A, Souza-Machado C, Cruz ÁA. Impacto de um programa para o controle da asma grave na utilização de recursos do Sistema Único de Saúde. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2007;33:15–9. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000100006>.
- [8] Jardim JR. A farmacoeconomia e o tratamento da asma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2007;33:iv–vi. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000100002>.
- [9] Serra-Batlles J, Plaza V, Morejon E, Comella A, Bruges J. Costs of asthma according to the degree of severity. *European Respiratory Journal* 1998;12:1322–6. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.12061322>.
- [10] Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Relatório de Recomendação: Benralizumabe e mepolizumabe no tratamento da asma eosinofílica grave refratária em pacientes com idade de 18 anos ou mais. 2021.

- [11] Canonica G, Harrison T, Chanez P, Menzella F, Louis R, Cosio B, et al. Benralizumab efficacy for severe, eosinophilic asthma with a diagnosis of nasal polyposis: results from the phase IIIb ANDHI trial. *Allergy* 2020;75:100–19. <https://doi.org/10.1111/all.14505>.
- [12] Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *New England Journal of Medicine* 2017;376:2448–58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703501>.
- [13] Panettieri Jr RA, Welte T, Shenoy K V, Korn S, Jandl M, Kerwin EM, et al. Onset of Effect, Changes in Airflow Obstruction and Lung Volume, and Health-Related Quality of Life Improvements with Benralizumab for Patients with Severe Eosinophilic Asthma: Phase IIIb Randomized, Controlled Trial (SOLANA). *J Asthma Allergy* 2020;Volume 13:115–26. <https://doi.org/10.2147/JAA.S240044>.
- [14] Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Asma 2023.
- [15] Bourdin A, Husereau D, Molinari N, Golam S, Siddiqui MK, Lindner L, et al. Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab *versus* interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: a systematic review. *European Respiratory Journal* 2018;52:1801393. <https://doi.org/10.1183/13993003.01393-2018>.
- [16] Bourdin A, Husereau D, Molinari N, Golam S, Siddiqui MK, Lindner L, et al. Matching-adjusted comparison of oral corticosteroid reduction in asthma: Systematic review of biologics. *Clinical & Experimental Allergy* 2020;50:442–52. <https://doi.org/10.1111/cea.13561>.
- [17] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. BENRALIZUMAB, 30 mg in 1 mL injection, Fasentra®, AstraZeneca Pty Ltd 2018. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/benralizumab-psd-march-2018.docx> (accessed May 14, 2024).
- [18] Canada’s Drug and Health Technology Agency. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation 2019. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/sf0592-fasentra-cdec-rec-march-29-19.pdf> (accessed June 9, 2024).
- [19] Scottish Medicines Consortium. Benralizumab 30mg solution for injection in pre filled syringe (Fasentra®) 2019. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4447/benralizumab-fasentra-final-may-2019-amended-030619-for-website.pdf> (accessed May 14, 2024).

- [20] National Institutes for Health and Care Excellence. Benralizumab for treating severe eosinophilic asthma 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta565/resources/benralizumab-for-treating-severe-eosinophilic-asthma-pdf-82607084018629> (accessed May 14, 2024).
- [21] Haute Autorité de Santé. Benralizumab FASENRA 30 mg, solution injectable Réévaluation 2023.
- [22] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Benralizumab (asthma) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1 2018. https://www.iqwig.de/download/a18-11_benralizumab_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf (accessed May 14, 2024).
- [23] To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* 2012;12:204. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-204>.
- [24] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde: 2013: Percepção do Estado de Saúde, Estilos de vida e Doenças Crônicas-Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação. 2014.
- [25] Global Burden of Disease. Global Burden of Disease Results Tools. 2023.
- [26] Fundação Oswaldo Cruz. Painel de indicadores de saúde - Pesquisa Nacional de Saúde. 2019.
- [27] Anton Antila¹ M, Souza-Machado² 4, Adelmir, Gervilla Gregório³ M, A Cruz⁴ 5, Álvaro, Angelini⁶ L, J H I Beekman⁷ M, et al. Overprescription of short-acting β 2 agonists: reflections from the SABINA study in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2024:e20230174. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20230174>.
- [28] Ministério da Saúde. Plataforma integrada de vigilância em saúde 2023. <http://plataforma.saude.gov.br/mortalidade/cid10/> (accessed June 22, 2024).
- [29] Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Clinical Investigation* 2008;118:3546–56. <https://doi.org/10.1172/JCI36130>.
- [30] Pelaia G, Vatrella A, Busceti MT, Gallelli L, Calabrese C, Terracciano R, et al. Cellular Mechanisms Underlying Eosinophilic and Neutrophilic Airway Inflammation in Asthma. *Mediators Inflamm* 2015;2015:1–8. <https://doi.org/10.1155/2015/879783>.

- [31] Sterk PJ, Bel EH. Bronchial hyperresponsiveness: the need for a distinction between hypersensitivity and excessive airway narrowing. *Eur Respir J* 1989;2:267–74.
- [32] TATTERSFIELD AE, POSTMA DS, BARNES PJ, SVENSSON K, BAUER C-A, O'BYRNE PM, et al. Exacerbations of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:594–9. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.9811100>.
- [33] Singh AM, Busse WW. Asthma exacerbations {middle dot} 2: Aetiology. *Thorax* 2006;61:809–16. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.045179>.
- [34] National Institute for Health and Care Excellence. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. 2017.
- [35] Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010834.pub3>.
- [36] Canonica GW, Blasi F, Crimi N, Paggiaro P, Papi A, Fanelli F, et al. Defining type 2 asthma and patients eligible for dupilumab in Italy: a biomarker-based analysis. *Clinical and Molecular Allergy* 2021;19:5. <https://doi.org/10.1186/s12948-021-00146-9>.
- [37] Kuruvilla ME, Lee FE-H, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;56:219–33. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8712-1>.
- [38] Fahy J V. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015;15:57–65. <https://doi.org/10.1038/nri3786>.
- [39] Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2002;360:1715–21. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11679-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11679-5).
- [40] Petsky HL, Li A, Chang AB. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005603.pub3>.
- [41] Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy* 2020;75:1023–42. <https://doi.org/10.1111/all.14221>.

- [42] National Heart L and BI. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. 2007.
- [43] Nelson RK, Bush A, Stokes J, Nair P, Akuthota P. Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:465–73. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.11.024>.
- [44] Stokes JR, Casale TB. Characterization of asthma endotypes: implications for therapy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2016;117:121–5. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.05.016>.
- [45] Agache I. Severe asthma phenotypes and endotypes. *Semin Immunol* 2019;46:101301. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101301>.
- [46] Agache I, Akdis CA. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. *Journal of Clinical Investigation* 2019;129:1493–503. <https://doi.org/10.1172/JCI124611>.
- [47] Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med* 2015;3:849–58. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00367-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00367-7).
- [48] Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Asma. 2021.
- [49] Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal* 2014;43:343–73. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>.
- [50] Chen S, Golam S, Myers J, Bly C, Smolen H, Xu X. Systematic literature review of the clinical, humanistic, and economic burden associated with asthma uncontrolled by GINA Steps 4 or 5 treatment. *Curr Med Res Opin* 2018;34:2075–88. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1505352>.
- [51] Fernandes AGO, Souza-Machado C, Coelho RCP, Franco PA, Esquivel RM, Souza-Machado A, et al. Risk factors for death in patients with severe asthma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2014;40:364–72. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000400003>.
- [52] Price DB, Trudo F, Voorham J, Xu X, Kerkhof M, Ling Zhi Jie J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy* 2018;Volume 11:193–204. <https://doi.org/10.2147/JAA.S176026>.

- [53] Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal* 2014;43:343–73. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>.
- [54] Wang E, Wechsler ME, Tran TN, Heaney LG, Jones RC, Menzies-Gow AN, et al. Characterization of Severe Asthma Worldwide. *Chest* 2020;157:790–804. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.10.053>.
- [55] Carvalho-Pinto RM de, Cançado JED, Pizzichini MMM, Fiterman J, Rubin AS, Cerci Neto A, et al. 2021 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of severe asthma. *J Bras Pneumol* 2021;47:e20210273. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210273>.
- [56] EMC. Nucala 2021. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1938/smpc#gref> (accessed September 4, 2023).
- [57] Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. [IV Brazilian Guidelines for the management of asthma]. *J Bras Pneumol* 2006;32 Suppl 7:S447-74.
- [58] Wandalsen GF, Sano F, Falcão ACAM, Machado AS, Serpa FS, Rizzo JÂ, et al. Guia para o manejo da asma grave 2019 – Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Brazilian Journal of Allergy and Immunology (BJAI)* 2019;3. <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20190050>.
- [59] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas ANVISA. 2023.
- [60] Pham T-H, Damera G, Newbold P, Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med* 2016;111:21–9. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.01.003>.
- [61] Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor α mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010;125:1344-1353.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.04.004>.
- [62] Sridhar S, Liu H, Pham T-H, Damera G, Newbold P. Modulation of blood inflammatory markers by benralizumab in patients with eosinophilic airway diseases. *Respir Res* 2019;20:14. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0968-8>.
- [63] Lee J, Rosenberg H. *Eosinophils in health and disease*. Elsevier; 2012.

- [64] 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013;132:1086-1096.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.020>.
- [65] Bleecker E, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein S, Barker P, et al. Benralizumab provides significant improvements for patients with severe, uncontrolled asthma: SIROCCO Phase III results. 5.1 Airway Pharmacology and Treatment, European Respiratory Society; 2016, p. OA4832. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.OA4832>.
- [66] FitzGerald JM, Bleecker E, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab reduces exacerbations in severe, uncontrolled asthma: Results of the phase III CALIMA trial. 5.1 Airway Pharmacology and Treatment, European Respiratory Society; 2016, p. OA1969. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.OA1969>.
- [67] Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:46–59. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30406-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30406-5).
- [68] Korn S, Bourdin A, Chupp G, Cosio BG, Arbetter D, Shah M, et al. Integrated Safety and Efficacy Among Patients Receiving Benralizumab for Up to 5 Years. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:4381-4392.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.07.058>.
- [69] Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney LG, Corren J, Bel EH, Maspero J, et al. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med* 2022;10:47–58. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00352-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00352-0).
- [70] Jackson DJ, Heaney LG, Humbert M, Kent BD, Shavit A, Hiljemark L, et al. Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *The Lancet* 2024;403:271–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02284-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02284-5).
- [71] Jackson DJ, Pelaia G, Emmanuel B, Tran TN, Cohen D, Shih VH, et al. Benralizumab in severe eosinophilic asthma by previous biologic use and key clinical subgroups: real-

- world XALOC-1 programme. *European Respiratory Journal* 2024;2301521. <https://doi.org/10.1183/13993003.01521-2023>.
- [72] Charles D, Shanley J, Temple S, Rattu A, Khaleva E, Roberts G. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clinical & Experimental Allergy* 2022;52:616–27. <https://doi.org/10.1111/cea.14112>.
- [73] Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Revisão Sistemática e Meta-Análise de Ensaio Clínicos Randomizados 2021. <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/diretrizes-metodologicas> (accessed November 3, 2022).
- [74] Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2. 2021.
- [75] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bula FASENRA (benralizumabe). 2024.
- [76] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bula NUCALA (mepolizumabe). 2024.
- [77] Cochrane Methods Groups. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials 2019. <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials> (accessed May 25, 2022).
- [78] Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos 2021. http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/Diretrizes_metodologicas_ptc.pdf (accessed May 25, 2022).
- [79] Harrison TW, Chanez P, Menzella F, Canonica GW, Louis R, Cosio BG, et al. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:260–74. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30414-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30414-8).
- [80] Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparisons: A New Tool for Timely Comparative Effectiveness Research. *Value in Health* 2012;15:940–7. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.05.004>.
- [81] Nair P, Wenzel SE, Rabe K-F, Bourdin A, Lugogo N, Kuna P, et al. Benralizumab Significantly Reduced Oral Corticosteroid Dosages and Asthma Exacerbation Rates for

Patients with Severe, Uncontrolled Asthma: Results of the ZONDA Phase III Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017.

- [82] Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *New England Journal of Medicine* 2014;371:1189–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403291>.
- [83] Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2012;380:651–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60988-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60988-X).
- [84] Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *New England Journal of Medicine* 2014;371:1198–207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403290>.
- [85] 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 β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2016;388:2115–27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1).
- [86] FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2016;388:2128–41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31322-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31322-8).
- [87] Losi S, Berra CCF, Fornengo R, Pitocco D, Biricolti G, Orsini Federici M. The role of patient preferences in adherence to treatment in chronic disease: a narrative review. *Drug Target Insights* 2021;15:13–20. <https://doi.org/10.33393/dti.2021.2342>.
- [88] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED): Listas de Preços de medicamentos 2024. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos> (accessed January 21, 2024).
- [89] Ministério da Gestão e da Inovação em Serviços Públicos. Painel de Preços 2024. <https://paineldeprecos.planejamento.gov.br/analise-materiais> (accessed June 24, 2024).

- [90] Portal de Compras do Governo Federal. Licitações Públicas 2024. <https://www.gov.br/compras/pt-br> (accessed June 24, 2024).
- [91] Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos (SIGTAP) 2023. <http://sigtap.datasus.gov.br/> (accessed March 6, 2023).
- [92] Graudenz GS, Carneiro DP, Vieira R de P. Trends in asthma mortality in the 0- to 4-year and 5- to 34-year age groups in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2017;43:24–31. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562015000000253>.
- [93] Athanzio R, Stelmach R, Antila M, Souza-Machado A, Arruda LK, Cerci Neto A, et al. Prevalence of the eosinophilic phenotype among severe asthma patients in Brazil: the BRAEOS study. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2022:e20210367. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210367>.
- [94] Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). ANS Tabnet 2024. http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet_cc.def (accessed January 21, 2024).
- [95] Park H-S, Kim M-K, 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;169:135–45. <https://doi.org/10.1159/000444799>.
- [96] Akenroye A, Lassiter G, Jackson J, Keet C, Segal J, Alexander C, et al. Effectiveness of mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: A Bayesian network meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2022;149:AB147. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.12.496>.
- [97] Alam N, Latha S, Kumar A. Safety and efficacy of monoclonal antibodies targeting IL-5 in severe eosinophilic asthma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Health Sciences Review* 2023;8:100103. <https://doi.org/10.1016/j.hsr.2023.100103>.
- [98] Ando K, Tanaka A, Sagara H. Comparative Efficacy and Safety of Dupilumab and Benralizumab in Patients with Inadequately Controlled Asthma: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2020;21:889. <https://doi.org/10.3390/ijms21030889>.
- [99] Ando K, Fukuda Y, Tanaka A, Sagara H. Comparative Efficacy and Safety of Tezepelumab and Other Biologics in Patients with Inadequately Controlled Asthma According to

Thresholds of Type 2 Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cells* 2022;11:819. <https://doi.org/10.3390/cells11050819>.

- [100] Bernstein J, Casale TB, Oppenheimer J, Ziad S, Lindsley A, Ambrose C. Efficacy of Biologics in Patients With Severe, Uncontrolled Asthma by Allergic Status. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2024;153:AB103. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.11.338>.
- [101] 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 β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2016;388:2115–27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1).
- [102] Bleecker ER, Wechsler ME, Fitzgerald JM, Menzies-Gow A, Wu Y, Hirsch I, et al. Influence of Key Clinical Baseline Factors on Benralizumab Efficacy for Patients with Severe, Uncontrolled Asthma. *American Thoracic Society* 2018.
- [103] Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, Menzies-Gow A, Wu Y, Hirsch I, et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *European Respiratory Journal* 2018;52:1800936. <https://doi.org/10.1183/13993003.00936-2018>.
- [104] Bleecker ER, Li X, Newbold P, Hirsch I, Li H, Zangrilli J, et al. Benralizumab treatment and SARP cluster analysis. *Airway pharmacology and treatment, European Respiratory Society*; 2019, p. PA1659. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.PA1659>.
- [105] Bolton C, Harrison T, Lugogo N, Fuhlbrigge A, Hirsch I, Bengtsson T, et al. Use of CompEx in eosinophilic patients with severe, uncontrolled asthma on benralizumab. *ERJ Open Res* 2024;10:01025–2023. <https://doi.org/10.1183/23120541.01025-2023>.
- [106] Bourdin A, Husereau D, Molinari N, Golam S, Siddiqui MK, Lindner L, et al. Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab *versus* interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: a systematic review. *European Respiratory Journal* 2018;52:1801393. <https://doi.org/10.1183/13993003.01393-2018>.
- [107] Bourdin A, Husereau D, Molinari N, Golam S, Siddiqui MK, Lindner L, et al. Systematic review and MAIC of OCS reduction with biologic asthma treatments. *Airway pharmacology and treatment, European Respiratory Society*; 2019, p. PA1658. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.PA1658>.

- [108] Bourdin A, Husereau D, Molinari N, Golam S, Siddiqui MK, Lindner L, et al. Matching-adjusted comparison of oral corticosteroid reduction in asthma: Systematic review of biologics. *Clinical & Experimental Allergy* 2020;50:442–52. <https://doi.org/10.1111/cea.13561>.
- [109] Bourdin A, Shaw D, Menzies-Gow A, FitzGerald JM, Bleecker ER, Busse WW, et al. Two-year integrated steroid-sparing analysis and safety of benralizumab for severe asthma. *Journal of Asthma* 2021;58:514–22. <https://doi.org/10.1080/02770903.2019.1705333>.
- [110] Cabon Y, Molinari N, Marin G, Vachier I, Gamez AS, Chanez P, et al. Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Clinical & Experimental Allergy* 2017;47:129–38. <https://doi.org/10.1111/cea.12853>.
- [111] Canonica GW, Harrison TW, Chanez P, Menzella F, Louis R, Cosio BG, et al. Benralizumab improves symptoms of patients with severe, eosinophilic asthma with a diagnosis of nasal polyposis. *Allergy* 2022;77:150–61. <https://doi.org/10.1111/all.14902>.
- [112] Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014;2:879–90. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70201-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70201-2).
- [113] Castro M, Wenzel S, Kolbeck R, Khatry D, Christine W, Wu Y, et al. Late-breaking abstract: A phase 2 study of benralizumab on exacerbations, lung function, and asthma control in adults with uncontrolled eosinophilic asthma. *European Respiratory Journal* 2014.
- [114] Castro M, Gossage DL, Ward CK, Wu Y, Khatri DB, Molfino NA, et al. Benralizumab Reduces Exacerbations And Improves Lung Function In Adults With Uncontrolled Eosinophilic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2014.
- [115] Chan R, RuiWen Kuo C, Jabbal S, Lipworth BJ. Eosinophil depletion with benralizumab is associated with attenuated mannitol airway hyperresponsiveness in severe uncontrolled eosinophilic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2023;151:700-705.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.10.028>.
- [116] Chen C, Wen T, Liao W. Different IL-5 monoclonal antibody agents in treating severe asthma patients: a systemic review and network meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). *Int J Clin Exp Med* 2019.

- [117] Chen M-L, Nopsopon T, Akenroye A. Incidence of Anti-Drug Antibodies to Monoclonal Antibodies in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;11:1475-1484.e20. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.12.046>.
- [118] Chia YL, Yan L, Yu B, Wang B, Barker P, Goldman M, et al. Relationship Between Benralizumab Exposure and Efficacy for Patients With Severe Eosinophilic Asthma. *Clin Pharmacol Ther* 2019;106:383–90. <https://doi.org/10.1002/cpt.1371>.
- [119] Chipps BE, Newbold P, Hirsch I, Trudo F, Goldman M. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2018;120:504-511.e4. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.01.030>.
- [120] Chipps BE, Hirsch I, Trudo F, Alacqua M, Zangrilli JG. Benralizumab efficacy for patients with fixed airflow obstruction and severe, uncontrolled eosinophilic asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2020;124:79–86. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.10.006>.
- [121] Criner GJ, Celli BR, Singh D, Agusti A, Papi A, Jison M, et al. Predicting response to benralizumab in chronic obstructive pulmonary disease: analyses of GALATHEA and TERRANOVA studies. *Lancet Respir Med* 2020;8:158–70. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30338-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30338-8).
- [122] DuBuske L, Newbold P, Wu Y, Trudo F. Seasonal variability of exacerbations of severe, uncontrolled eosinophilic asthma and clinical benefits of benralizumab. *Allergy Asthma Proc* 2018;39:345–9. <https://doi.org/10.2500/aap.2018.39.4162>.
- [123] Eck S, Castro M, Sinibaldi D, White W, Folliot K, Gossage D, et al. Benralizumab effect on blood basophil counts in adults with uncontrolled asthma. *European Respiratory Journal* 2014.
- [124] Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res* 2019;20:179. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1138-3>.
- [125] Farne HA, Wilson A, Milan S, Banchoff E, Yang F, Powell CV. Anti-IL-5 therapies for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022;2022. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010834.pub4>.

- [126] Ferguson GT, FitzGerald JM, Bleecker ER, Laviolette M, Bernstein D, LaForce C, 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. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30190-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30190-X).
- [127] FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Metcalfe P, Hirsch I, et al. Characterizing responders to benralizumab for severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Airway Pharmacology and Treatment, European Respiratory Society*; 2017, p. OA2902. <https://doi.org/10.1183/1393003.congress-2017.OA2902>.
- [128] FitzGerald JM, Ohta K, Adachi M, Tohda Y, Kamei T, Kato M, et al. Benralizumab Reduces Exacerbations in Japanese Patients with Severe, Uncontrolled Asthma: Subgroup Analysis of the Calima Trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017;139:AB10. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.087>.
- [129] FitzGerald JM, Bleecker ER, Bourdin A, Busse WW, Ferguson GT, Brooks L, et al. Two-Year Integrated Efficacy And Safety Analysis Of Benralizumab In Severe Asthma. *J Asthma Allergy* 2019;Volume 12:401–13. <https://doi.org/10.2147/JAA.S227170>.
- [130] Giossi R, Pani A, Schroeder J, Scaglione F. Exploring the risk of infection events in patients with asthma receiving anti-IL-5 monoclonal antibodies: A rapid systematic review and a meta-analysis. *Heliyon* 2024;10:e23725. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23725>.
- [131] Goldman M, Hirsch I, Zangrilli J, Newbold P, Xu X. Association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for adult patients with severe, uncontrolled asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2017;119:S55–6. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.08.258>.
- [132] Goldman M, Hirsch I, Zangrilli JG, Newbold P, Xu X. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. *Curr Med Res Opin* 2017;33:1605–13. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1347091>.
- [133] Gossage D. A Phase 2a Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Benralizumab (MEDI-563) in Adults With Asthma. *Clinicaltrials* 2008. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00783289> (accessed May 14, 2024).
- [134] Harrison TW, Chanez P, Menzella F, Canonica GW, Louis R, Cosio BG, et al. Exacerbation Reduction and Early and Sustained Improvements in SGRQ, Lung Function, and

Symptoms of Nasal Polyposis with Benralizumab for Severe, Eosinophilic Asthma: Phase IIIb ANDHI Trial. B101. NEW BIOLOGICAL TREATMENTS FOR ASTHMA, American Thoracic Society; 2020, p. A4274–A4274. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A4274.

- [135] He L-L, Zhang L, Jiang L, Xu F, Fei D-S. Efficacy and safety of anti-interleukin-5 therapy in patients with asthma: A pairwise and Bayesian network meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2018;64:223–31. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.08.031>.
- [136] Jackson DJ, Humbert M, Hirsch I, Newbold P, Garcia Gil E. Ability of Serum IgE Concentration to Predict Exacerbation Risk and Benralizumab Efficacy for Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *Adv Ther* 2020;37:718–29. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01191-2>.
- [137] Katial R, Siddiqui S, Barker P, Kwiatek J. CLINICAL EFFICACY CHARACTERIZATION OF BENRALIZUMAB FOR PATIENTS WITH NASAL POLYPOSIS AND SEVERE, UNCONTROLLED EOSINOPHILIC ASTHMA. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2019;123:S26. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.08.251>.
- [138] Katial R, Hirsch I, Barker P, Garcia Gil E, Hoyte F. Eosinophil as a Biomarker of Severity and Clinically Important Asthma Outcomes in Benralizumab Phase III Studies. TP10. TP010 CLINICAL AND POPULATION-LEVEL STUDIES OF ASTHMA, American Thoracic Society; 2021, p. A1468–A1468. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A1468.
- [139] Khattry DB. Placebo Rates Confound Asthma Exacerbation Rate Reductions: A Meta-regression Analysis of Pivotal Trials of Three Anti-IL5 Biologics. B15. ASTHMA: HOT OFF THE PRESS FROM THE BENCH TO THE CLINIC, American Thoracic Society; 2023, p. A2757–A2757. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2023.207.1_MeetingAbstracts.A2757.
- [140] Korn S, Cook B, Simpson LJ, Llanos J-P, Ambrose CS. Efficacy of Biologics in Severe, Uncontrolled Asthma Stratified by Blood Eosinophil Count: A Systematic Review. *Adv Ther* 2023;40:2944–64. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02514-0>.
- [141] Kreindler J, Chanez P, Bourdin A, Burden A, Gil EG. COMPREHENSIVE RESPONSE TO BENRALIZUMAB BY PATIENTS WITH NASAL POLYPOSIS AND SEVERE, EOSINOPHILIC ASTHMA. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2020;125:S29. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.08.105>.

- [142] Lavoie G, Pavord ID. Which biologic? New findings from a real-world study. *Respirology* 2023;28:1091–2. <https://doi.org/10.1111/resp.14606>.
- [143] Lee J, Song J-U, Kim YH. The Clinical Efficacy of Type 2 Inflammation-Specific Agents Targeting Interleukins in Reducing Exacerbations in Severe Asthma: A Meta-Analysis. *Yonsei Med J* 2022;63:511. <https://doi.org/10.3349/ymj.2022.63.6.511>.
- [144] Lester MR. Comparative Efficacy of Mepolizumab, Benralizumab, and Dupilumab in Eosinophilic Asthma: A Bayesian Network Meta-analysis. *Pediatrics* 2023;152:S55–6. <https://doi.org/10.1542/peds.2023-064344NF>.
- [145] Li W, Tang S-C, Jin L. Adverse events of anti-IL-5 drugs in patients with eosinophilic asthma: a meta-analysis of randomized controlled trials and real-world evidence-based assessments. *BMC Pulm Med* 2024;24:70. <https://doi.org/10.1186/s12890-024-02885-2>.
- [146] Liu T, Wang F, Wang G, Mao H. Efficacy and safety of benralizumab in patients with eosinophilic asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Front Med* 2018;12:340–9. <https://doi.org/10.1007/s11684-017-0565-0>.
- [147] Liu W, Ma X, Zhou W. Adverse events of benralizumab in moderate to severe eosinophilic asthma. *Medicine* 2019;98:e15868. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015868>.
- [148] Louis R, Chanez P, Menzella F, Philteos G, Cosio BG, Lugogo NL, et al. Standard-of-Care Asthma Controller Regimen Reduction with Benralizumab Treatment: ANDHI In Practice Study. Monitoring airway disease, European Respiratory Society; 2021, p. PA1114. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA1114>.
- [149] Louis R, Harrison TW, Chanez P, Menzella F, Philteos G, Cosio BG, et al. Severe Asthma Standard-of-Care Background Medication Reduction With Benralizumab: ANDHI in Practice Substudy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;11:1759-1770.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.03.009>.
- [150] Lugogo N, Kline JN, Hirsch I, Goldman M, Zangrilli JG, Trudo F. Benralizumab Improves Morning Peak Expiratory Flow While Reducing Oral Corticosteroid Dosages for Patients with Severe, Uncontrolled Asthma in the ZONDA Phase III Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018.
- [151] Mahdavian M, Brothers C, Asghari S, Mallay S, Pike J. Impact of benralizumab on asthma control, asthma-related quality of life and lung function in patients with poorly controlled eosinophilic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of*

Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine 2019;3:106–11.
<https://doi.org/10.1080/24745332.2018.1514988>.

- [152] Mahdavian M, Mallay SA, Asghari S, Voduc N, Pike JC. Effect of benralizumab on asthma exacerbation rates in patients with severe asthma: Systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine* 2020;4:133–41. <https://doi.org/10.1080/24745332.2019.1575704>.
- [153] Mansur A, Ferguson G, Jacobs J, Hebert J, Clawson C, Tao W, et al. Functionality, reliability, and performance of an accessorised pre-filled syringe with home-administered subcutaneous benralizumab for adult patients with severe asthma. *Respiratory medicine: common problems, new insights*, BMJ Publishing Group Ltd and British Thoracic Society; 2017, p. A119.1-A119. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210983.211>.
- [154] Menzies-Gow A, Corren J, Bel E, Maspero J, Heaney L, Gurnell M, et al. Oral Corticosteroid Tapering During Benralizumab Treatment of Severe, Uncontrolled Eosinophilic Asthma: PONENTE Phase IIIb Clinical Trial. A32. *ASTHMA: CLINICAL STUDIES II*, American Thoracic Society; 2019, p. A1320–A1320. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A1320.
- [155] Menzies-Gow A, Corren J, Bel EH, Maspero J, Heaney LG, Gurnell M, et al. Corticosteroid tapering with benralizumab treatment for eosinophilic asthma: PONENTE Trial. *ERJ Open Res* 2019;5:00009–2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00009-2019>.
- [156] Menzies-Gow A, Steenkamp J, Singh S, Erhardt W, Rowell J, Rane P, et al. Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison. *J Med Econ* 2022;25:679–90. <https://doi.org/10.1080/13696998.2022.2074195>.
- [157] Menzies-Gow A, Hoyte F, Price D, Swisher S, Cohen D, Shavit A. Clinical remission in patients with severe eosinophilic asthma: an analysis of SIROCCO and CALIMA trial data. ‘The winner takes it all’ – Therapy in asthma, BMJ Publishing Group Ltd and British Thoracic Society; 2023, p. A84–A84. <https://doi.org/10.1136/thorax-2023-BTSabstracts.123>.
- [158] Molfino NA, Nowak R, Silverman RA, Rowe BH, Smithline H, Khan F, et al. Reduction In The Number And Severity Of Exacerbations Following Acute Severe Asthma: Results Of A Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial With Benralizumab. B33. *ASTHMA*

THERAPY: NOVEL APPROACHES, American Thoracic Society; 2012, p. A2753–A2753.
https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2012.185.1_MeetingAbstracts.A2753.

- [159] Mukherjee M, Huang C, Venegas-Garrido C, Zhang K, Bhalla A, Ju X, et al. Benralizumab Normalizes Sputum Eosinophilia in Severe Asthma Uncontrolled by Anti-IL-5 Antibodies: A Single-Blind, Placebo-controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;208:1330–5. <https://doi.org/10.1164/rccm.202308-1413LE>.
- [160] Parker JM. A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenously Administered Benralizumab (MEDI-563) (NCT00768079). *Clinicaltrials* 2020. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00768079?tab=table> (accessed May 14, 2024).
- [161] Raible D. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-563 in Adults With Uncontrolled Asthma (NCT01238861). *Clinicaltrials* 2010. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01238861> (accessed May 14, 2024).
- [162] Bleecker ER. Efficacy and Safety Study of Benralizumab Added to High-dose Inhaled Corticosteroid Plus LABA in Patients With Uncontrolled Asthma (NCT01928771). *Clinicaltrial* 2017. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01928771> (accessed May 14, 2024).
- [163] Goodman B, Sikand V, Cherry W. A Study of the Safety and Effectiveness of Benralizumab to Treat Patients With Severe Uncontrolled Asthma (NCT03170271). *Clinicaltrial* 2021. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03170271> (accessed May 14, 2024).
- [164] Koh M. Benralizumab Initiated During Severe Asthma Attack (NCT04617171). *Clinicaltrial* 2021. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04617171> (accessed May 14, 2024).
- [165] GSK Clinical Trials. A Study of GSK3511294 (Depemokimab) Compared With Mepolizumab or Benralizumab in Participants With Severe Asthma With an Eosinophilic Phenotype (NIMBLE) (NCT04718389). *Clinicaltrial* 2024. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04718389> (accessed May 14, 2024).
- [166] Newbold P, Hirsch I, Trudo F, Goldman M. P222 Effects of immunoglobulin e concentration, eosinophil concentration, and atopy status on benralizumab efficacy in asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2017;119:S56. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.08.260>.
- [167] Nopsopon T, Lassiter G, Chen M-L, Alexander GC, Keet C, Hong H, et al. Comparative efficacy of tezepelumab to mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic

asthma: A Bayesian network meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2023;151:747–55. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.11.021>.

- [168] Nowak RM, Parker JM, Silverman RA, Rowe BH, Smithline H, Khan F, et al. A randomized trial of benralizumab, an antiinterleukin 5 receptor α monoclonal antibody, after acute asthma. *Am J Emerg Med* 2015;33:14–20. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.09.036>.
- [169] Ogbogu P, Klion A, Roufosse F, Akuthota P, Khoury P, Shih V, et al. A PHASE 3 STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BENRALIZUMAB IN PATIENTS WITH HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME. *Hemasphere* 2023;7:e5623859. <https://doi.org/10.1097/01.HS9.0000975660.56238.59>.
- [170] Ohta K, Adachi M, Tohda Y, Kamei T, Kato M, Mark Fitzgerald J, et al. Efficacy and safety of benralizumab in Japanese patients with severe, uncontrolled eosinophilic asthma. *Allergology International* 2018;67:266–72. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.10.004>.
- [171] O’Quinn S, Xu X, Hirsch I. RESCUE MEDICATION USE REDUCTION WITH BENRALIZUMAB FOR PATIENTS WITH SEVERE, UNCONTROLLED EOSINOPHILIC ASTHMA. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2018;121:S18. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.09.057>.
- [172] Park H-S, Lee SH, Werkström V, Wu Y, Zangrilli J, Gopalan G. Benralizumab Reduces Exacerbations and Improves Lung Function in Patients From Republic of Korea With Severe, Uncontrolled Asthma: Subgroup Analysis of the SIROCCO Trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018;141:AB14. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.12.043>.
- [173] Park H-S, Lee SH, Lee SY, Kim M-K, Lee BJ, Werkström V, et al. Efficacy and Safety of Benralizumab for Korean Patients With Severe, Uncontrolled Eosinophilic Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;11:508. <https://doi.org/10.4168/aair.2019.11.4.508>.
- [174] Peters A, Han J, Goeckner B, Lindsley A, Megally A, Spahn J, et al. Efficacy of Biologics in Patients With Moderateto-Severe, Uncontrolled Asthma and Nasal Polyps. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* 2024.
- [175] Pham T-H, Gossage DL, Damera G, Raible DG, Sinibaldi D, Ward CK. Interleukin-5, eosinophil-derived neurotoxin, and eosinophil cationic protein are serum pharmacodynamic biomarkers of benralizumab (anti-interleukin-5 α) in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2014.
- [176] Phinyo P, Krikeerati T, Vichara-Anont I, Thongngarm T. Efficacy and Safety of Biologics for Oral Corticosteroid-Dependent Asthma: A Systematic Review and Network Meta-

- Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12:409–20.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.11.007>.
- [177] Pula M, Wychota M, Bieniasz J, Dendys K, Kazzi M. Safety of biological drugs in the treatment of severe asthma – adverse effects in benralizumab therapy. *Alergia Astma Immunologia* 2023.
- [178] Ramonell RP, Iftikhar IH. Effect of Anti-IL5, Anti-IL5R, Anti-IL13 Therapy on Asthma Exacerbations: A Network Meta-analysis. *Lung* 2020;198:95–103.
<https://doi.org/10.1007/s00408-019-00310-8>.
- [179] Roskos L, Yan L, Yu B, Wang B, Barker P, Goldman M, et al. Relationship Between Benralizumab Exposure and Efficacy for Patients With Severe Eosinophilic Asthma. *Clin Pharmacol Ther* 2018;106:383–90. <https://doi.org/10.1002/cpt.1371>.
- [180] Sidiropoulou P, Skevofylax S, Kani C, Souliotis K, Markantonis S. POSB21 Monoclonal Antibodies in the Treatment of Persistent, Uncontrolled Eosinophilic Asthma: Systematic Review, Meta-Analysis and Indirect Comparison. *Value in Health* 2022;25:S28–9.
<https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.11.131>.
- [181] Spahn JD, Hallstrand TS, Brightling CE, O’Byrne PM, Molfino NA, Ambrose CS, et al. Effect of Biologics on Allergic Response and Airway Hyperresponsiveness: A Systematic Literature Review. A31. REAL WORLD ASTHMA TREATMENT OUTCOMES, BIOMARKER STUDIES, PHENOTYPING, AND SEVERITY ASSESSMENTS, American Thoracic Society; 2022, p. A1236–A1236. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2022.205.1_MeetingAbstracts.A1236.
- [182] Spahn JD, Brightling CE, O’Byrne PM, Simpson LJ, Molfino NA, Ambrose CS, et al. Effect of Biologic Therapies on Airway Hyperresponsiveness and Allergic Response: A Systematic Literature Review. *J Asthma Allergy* 2023;Volume 16:755–74.
<https://doi.org/10.2147/JAA.S410592>.
- [183] Tian B, Zhang G, Lou J, Zhou H, Cui W. Efficacy and safety of benralizumab for eosinophilic asthma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Asthma* 2018;55:956–65. <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1379534>.
- [184] Tikhonova I, Long L, Ocean N, Barnish M, Robinson S, Nikram E, et al. PRS50 BENRALIZUMAB FOR TREATING SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA: NICE SINGLE TECHNOLOGY APPRAISAL. *Value in Health* 2019;22:S358.
<https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.04.1754>.

- [185] Trudo F, Bleeker E, FitzGerald J, Barker P, Werkstrom V, Rastogi S, et al. Patients Remaining Exacerbation-Free During Benralizumab Treatment Compared With Placebo: Analysis of Pooled Data From the SIROCCO and CALIMA Trials, 2019. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1678227>.
- [186] Trudo F, Hirsch I, Gopalan G, Martin U. Impact of Body Mass Index on Efficacy of Benralizumab in Patients with Severe, Uncontrolled Eosinophilic Asthma: Pooled Analysis of the SIROCCO and CALIMA Trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2019.
- [187] Wang B, Yan L, Hutmacher M, White W, Ward C, Nielsen J, et al. Exposure-response analysis for determination of benralizumab optimal dosing regimen in adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2014.
- [188] Wang F-P, Liu T, Lan Z, Li S-Y, Mao H. Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-5 Therapy in Patients with Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0166833. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166833>.
- [189] Wechsler M, Merkel PA, Necander S, Börjesson Sjö L, Duncan EA, Makulova N, et al. Rationale and Design of the 52-week, Randomized, Phase 3, Head-to-Head MANDARA Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab, a Humanized, Anti-interleukin-5 Receptor α Monoclonal Antibody in Refractory or Relapsing Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022;81:1435.2-1436. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.2075>.
- [190] Zangrilli J, Maspero J, Harrison T, Werkstrom V, Wu Y. Clinical Efficacy of Benralizumab in Patients with Severe, Uncontrolled Eosinophilic Asthma and Nasal Polyposis: Pooled Analysis of the SIROCCO and CALIMA Trials, 2019. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1678049>.
- [191] Zhang C, Wang Y, Zhang M, Su X, Lei T, Yu H, et al. Monoclonal Antibodies Targeting IL-5 or IL-5R α in Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.754268>.

8.ANEXOS

Anexo 1. Estratégia de busca utilizada na revisão sistemática.

Base de dados	Estratégia de busca	Registros identificados
Medline via Pubmed	("Asthma"[Mesh] OR Asthma* OR "Bronchial Asthma") AND ("benralizumab" [Supplementary Concept] OR "benralizumab" OR Fasenra)	758
EMBASE	('asthma'/exp OR 'asthma' OR 'asthma bronchiale'/exp OR 'asthma bronchiale' OR 'asthma pulmonale'/exp OR 'asthma pulmonale' OR 'asthma, bronchial'/exp OR 'asthma, bronchial' OR 'asthmatic'/exp OR 'asthmatic' OR 'asthmatic subject'/exp OR 'asthmatic subject' OR 'bronchial asthma'/exp OR 'bronchial asthma' OR 'bronchus asthma'/exp OR 'bronchus asthma' OR 'childhood asthma'/exp OR 'childhood asthma' OR 'chronic asthma'/exp OR 'chronic asthma') AND ('benralizumab'/exp OR fasenra) AND	2412
Cochrane	[embase]/lim	74
LILACS	#1= MESH descriptor: [Asthma] explode all tree, #2= (benralizumab OR fasenra), #3= #1 AND #2	3

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Anexo 2. Artigos com leitura completa excluídos da revisão sistemática.

ID	Título	Motivo	Fonte
Adachi, 2015	A phase 2a study of benralizumab for patients with eosinophilic asthma in South Korea and Japan	Intervenção não é com posologia adequada	[95]
Akenroye, 2022	Effectiveness of mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: A Bayesian network meta-analysis	População é diferente da PICOT	[96]
Alam, 2023	Safety and efficacy of monoclonal antibodies targeting IL-5 in severe eosinophilic asthma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	População é diferente da PICOT	[97]
Ando, 2020	Comparative efficacy and safety of dupilumab and benralizumab in patients with inadequately controlled asthma: A systematic review	População é diferente da PICOT	[98]
Ando, 2022	Comparative Efficacy and Safety of Tezepelumab and Other Biologics in Patients with Inadequately Controlled Asthma According to Thresholds of Type 2 Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis	População é diferente da PICOT	[99]
Bernstein, 2024	Efficacy of Biologics in Patients With Severe, Uncontrolled Asthma by Allergic Status	População é diferente da PICOT	[100]
Bleecker, 2016a	Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting	População é diferente da PICOT	[101]

ID	Título	Motivo	Fonte
	β(2)-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial.		
Bleecker, 2016b	Benralizumab provides significant improvements for patients with severe, uncontrolled asthma: SIROCCO Phase III results	População é diferente da PICOT	[65]
Bleecker, 2018a	Influence of key clinical baseline factors on benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma	Tipo de desfecho não é adequado e não é um ECR ou RS	[102]
Bleecker, 2018b	Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma	População é diferente da PICOT e tipo de estudo não é nem ECR nem RS	[103]
Bleecker, 2019	Benralizumab treatment and SARP cluster analysis	População é diferente da PICOT e tipo de estudo não é nem ECR nem RS	[104]
Bolton, 2024	Use of CompEx in eosinophilic patients with severe, uncontrolled asthma on benralizumab.	Não é um ECR ou RS	[105]
Bourdin, 2018	Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: A systematic review	População é diferente da PICOT	[106]
Bourdin, 2019	Systematic review and MAIC of OCS reduction with biologic asthma treatments	Publicação incompleta de resultados em forma de resumo	[107]
Bourdin, 2020	Matching-adjusted comparison of oral corticosteroid reduction in asthma: Systematic review of biologics	População é diferente da PICOT	[108]
Bourdin, 2021a	Integrated safety and efficacy among patients with severe asthma receiving benralizumab for up to five years	População é diferente da PICOT	[68]
Bourdin, 2021b	Two-year integrated steroid-sparing analysis and safety of benralizumab for severe asthma	Não é um ECR ou RS	[109]
Busse, 2019	Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial	População é diferente da PICOT	[67]
Cabon, 2017	Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials	População é diferente da PICOT, dose da intervenção inadequada	[110]
Canonica, 2020	Benralizumab efficacy for severe, eosinophilic asthma with a diagnosis of nasal polyposis: Results from the phase IIIb ANDHI trial	Análise subgrupo não especificado como de interesse na revisão sistemática	[11]
Canonica, 2022	Benralizumab improves symptoms of patients with severe, eosinophilic asthma with a diagnosis of nasal polyposis	População é diferente da PICOT	[111]

ID	Título	Motivo	Fonte
Castro, 2014a	Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study	Intervenção não é com posologia adequada	[112]
Castro, 2014b	Late-breaking abstract: A phase 2 study of benralizumab on exacerbations, lung function, and asthma control in adults with uncontrolled eosinophilic asthma	Intervenção não é com posologia adequada	[113]
Castro, 2014c	Benralizumab reduces exacerbations and improves lung function in adults with uncontrolled eosinophilic asthma	Análise subgrupo não especificado como de interesse na revisão sistemática	[114]
Chan, 2023	Eosinophil depletion with benralizumab is associated with attenuated mannitol airway hyperresponsiveness in severe uncontrolled eosinophilic asthma	Não é um ECR ou RS	[115]
Chen, 2019	Different IL-5 monoclonal antibody agents in treating severe asthma patients: A systemic review and network meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs)	População é diferente da PICOT, dose da intervenção inadequada	[116]
Chen, 2023	Incidence of Anti-Drug Antibodies to Monoclonal Antibodies in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis	Tipo de desfecho não é adequado	[117]
Chia, 2019	Relationship Between Benralizumab Exposure and Efficacy for Patients With Severe Eosinophilic Asthma	Não é um ECR ou RS	[118]
Chipps, 2018	Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma.	Não é um ECR ou RS	[119]
Chipps, 2020	Benralizumab efficacy for patients with fixed airflow obstruction and severe, uncontrolled eosinophilic asthma.	Não é um ECR ou RS	[120]
Criner, 2020	Predicting response to benralizumab in chronic obstructive pulmonary disease: analyses of GALATHEA and TERRANOVA studies.	População é diferente da PICOT	[121]
DuBuske, 2018	Seasonal variability of exacerbations in patients with severe, uncontrolled eosinophilic asthma and clinical benefits of benralizumab: Pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA Trials	Não é um ECR ou RS	[122]
Eck, 2014	Benralizumab effect on blood basophil counts in adults with uncontrolled asthma	Tipo de desfecho não incluso no PICOT	[123]
Edris, 2019	Monoclonal antibodies in type 2 asthma: A systematic review and network meta-analysis	População é diferente da PICOT, dose da intervenção inadequada	[124]
Farne, 2022	Anti-IL-5 therapies for asthma	População é diferente da PICOT	[125]
Ferguson, 2017	Benralizumab for patients with mild to moderate, persistent asthma (BISE):	População não é asma grave e	[126]

ID	Título	Motivo	Fonte
	a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial	intervenção é diferente	
FitzGerald, 2016a	Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial	População é diferente da PICOT	[86]
FitzGerald, 2016b	Benralizumab reduces exacerbations in severe, uncontrolled asthma: Results of the phase III CALIMA trial	População é diferente da PICOT	[66]
FitzGerald, 2017a	Characterizing responders to benralizumab for severe asthma: Pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies	População é diferente da PICOT e não é um ECR ou RS	[127]
FitzGerald, 2017b	Benralizumab reduces exacerbations in Japanese patients with severe, uncontrolled asthma: subgroup analysis of the calima trial	Análise subgrupo não especificado como de interesse na revisão sistemática	[128]
FitzGerald, 2019	Two-Year Integrated Efficacy And Safety Analysis Of Benralizumab In Severe Asthma.	População é diferente da PICOT e não é um ECR ou RS	[129]
Giossi, 2024	Exploring the risk of infection events in patients with asthma receiving anti-IL-5 monoclonal antibodies: A rapid systematic review and a meta-analysis.	População é diferente da PICOT	[130]
Goldman, 2017a	Association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for adult patients with severe, uncontrolled asthma	Não é um ECR ou RS	[131]
Goldman, 2017b	The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies	População é diferente da PICOT	[132]
Gossage, 2008	A Phase 2a Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Benralizumab (MEDI-563) in Adults With Asthma	Intervenção não é com posologia adequada	[133]
Harrison, 2020	Exacerbation reduction and early and sustained improvements in SGRQ, lung function, and symptoms of nasal polyposis with benralizumab for severe, eosinophilic asthma: Phase IIIb andhi trial	Publicação de resultados parciais em forma de resumo	[134]
He, 2018	Efficacy and safety of anti-interleukin-5 therapy in patients with asthma: A pairwise and Bayesian network meta-analysis	População é diferente da PICOT, dose da intervenção inadequada	[135]
Jackson, 2020	Ability of Serum IgE Concentration to Predict Exacerbation Risk and Benralizumab Efficacy for Patients with Severe Eosinophilic Asthma	Não é um ECR ou RS	[136]
Jackson, 2024	Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated	Não é um ECR ou RS	[70]

ID	Título	Motivo	Fonte
	with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study		
Katial, 2019	CLINICAL EFFICACY CHARACTERIZATION OF BENRALIZUMAB FOR PATIENTS WITH NASAL POLYPOSIS AND SEVERE, UNCONTROLLED EOSINOPHILIC ASTHMA	Análise subgrupo não especificado como de interesse na revisão sistemática	[137]
Katial, 2021	Eosinophil as a biomarker of severity and clinically important asthma outcomes in benralizumab phase iii studies	Tipo de desfecho não incluso no PICOT	[138]
Khatry, 2023	Placebo Rates Confound Asthma Exacerbation Rate Reductions: A Meta-regression Analysis of Pivotal Trials of Three Anti-IL5 Biologics	População é diferente da PICOT	[139]
Korn, 2023	Efficacy of Biologics in Severe, Uncontrolled Asthma Stratified by Blood Eosinophil Count: A Systematic Review	População é diferente da PICOT	[140]
Kreindler, 2021	Comprehensive response to benralizumab by patients with nasal polyposis and severe, eosinophilic asthma	Análise subgrupo não especificado como de interesse na revisão sistemática	[141]
Lavoie, 2023	Which biologic? New findings from a real-world study	Não é um ECR ou RS	[142]
Lee, 2022	The Clinical Efficacy of Type 2 Inflammation-Specific Agents Targeting Interleukins in Reducing Exacerbations in Severe Asthma: A Meta-Analysis	População é diferente da PICOT	[143]
Lester, 2023	Comparative Efficacy of Mepolizumab, Benralizumab, and Dupilumab in Eosinophilic Asthma: A Bayesian Network Meta-analysis	População é diferente da PICOT, dose da intervenção inadequada	[144]
Li, 2024	Adverse events of anti-IL-5 drugs in patients with eosinophilic asthma: a meta-analysis of randomized controlled trials and real-world evidence-based assessments	População é diferente da PICOT e inclui estudos que não são ECR	[145]
Liu, 2018	Efficacy and safety of benralizumab in patients with eosinophilic asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials.	População é diferente da PICOT e posologia é diferente da proposta	[146]
Liu, 2019	Adverse events of benralizumab in moderate to severe eosinophilic asthma A meta-analysis	População é diferente da PICOT	[147]
Louis, 2021	Late Breaking Abstract-Standard-of-Care Asthma Controller Regimen Reduction with Benralizumab Treatment: ANDHI in Practice Study	Não é um ECR ou RS	[148]
Louis, 2023	Severe Asthma Standard-of-Care Background Medication Reduction with Benralizumab: ANDHI in Practice Substudy	Não é um ECR ou RS	[149]
Lugogo, 2018	Benralizumab improves morning peak expiratory flow while reducing oral corticosteroid dosages for patients with severe, uncontrolled asthma in the zonda phase III trial	População é diferente da PICOT	[150]

ID	Título	Motivo	Fonte
Mahdavian, 2019	Impact of benralizumab on asthma control, asthma-related quality of life and lung function in patients with poorly controlled eosinophilic asthma: A systematic review and meta-analysis	População é diferente da PICOT	[151]
Mahdavian, 2020	Effect of benralizumab on asthma exacerbation rates in patients with severe asthma: Systematic review and meta-analysis	População é diferente da PICOT	[152]
Mansur, 2017	Functionality, reliability, and performance of an accessorised pre-filled syringe with home administered subcutaneous benralizumab for adult patients with severe asthma	Tipo de desfecho não incluso no PICOT	[153]
Menzies-Gow, 2019a	Oral corticosteroid tapering during benralizumab treatment of severe, uncontrolled eosinophilic asthma: PONENTE phase IIIb clinical trial	Estudo de braço único	[154]
Menzies-Gow, 2019b	Corticosteroid tapering with benralizumab treatment for eosinophilic asthma: Ponente trial	Estudo de braço único	[155]
Menzies-Gow, 2022	Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison	Intervenção inadequada	[156]
Menzies-Gow, 2023	CLINICAL REMISSION IN PATIENTS WITH SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA: AN ANALYSIS OF SIROCCO AND CALIMA TRIAL DATA	População é diferente da PICOT	[157]
Molfino, 2012	Reduction in the number and severity of exacerbations following acute severe asthma: Results of a placebo-controlled, randomized clinical trial with benralizumab	Intervenção não é com posologia adequada	[158]
Mukherjee, 2023	Benralizumab Normalizes Sputum Eosinophilia in Severe Asthma Uncontrolled by Anti-IL-5 Antibodies: a Single-Blind, Placebo-controlled Clinical Trial	Intervenção inadequada	[159]
Nair, 2017b	Benralizumab significantly reduced oral corticosteroid dosages and asthma exacerbation rates for patients with severe, uncontrolled asthma: Results of the zonda phase III trial	Publicação de resultados parciais em forma de resumo	[81]
NCT00768079	A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenously Administered Benralizumab (MEDI-563)	Intervenção não é com posologia adequada	[160]
NCT01238861	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-563 in Adults With Uncontrolled Asthma	Intervenção não é com posologia adequada	[161]
NCT01928771	Efficacy and Safety Study of Benralizumab Added to High-dose Inhaled Corticosteroid Plus LABA in Patients With Uncontrolled Asthma	População é diferente da PICOT	[162]
NCT03170271	A Study of the Safety and Effectiveness of Benralizumab to Treat Patients With Severe Uncontrolled Asthma	Publicação do registro de estudo	[163]

ID	Título	Motivo	Fonte
NCT04617171	Benralizumab Initiated During Severe Asthma Attack	Estudo sem publicação de desfechos	[164]
NCT04718389	A Study of GSK3511294 (Depemokimab) Compared With Mepolizumab or Benralizumab in Participants With Severe Asthma With an Eosinophilic Phenotype	Intervenção inadequada	[165]
Newbold, 2018	Effects of immunoglobulin e concentration, eosinophil concentration, and atopy status on benralizumab efficacy in asthma	População é diferente da PICOT	[166]
Nopsopon, 2023	Comparative efficacy of tezepelumab to mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: A Bayesian network meta-analysis	Intervenção inadequada	[167]
Nowak, 2015	A randomized trial of benralizumab, an antiinterleukin 5 receptor α monoclonal antibody, after acute asthma	Intervenção não é com posologia adequada	[168]
Ogbogu, 2023	A Phase 3 Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Benralizumab In Patients With Hypereosinophilic Syndrome	População é diferente da PICOT	[169]
Ohta, 2018	Efficacy and safety of benralizumab in Japanese patients with severe, uncontrolled eosinophilic asthma	Análise subgrupo não especificado como de interesse na revisão sistemática	[170]
O'Quinn, 2018	RESCUE MEDICATION USE REDUCTION WITH BENRALIZUMAB FOR PATIENTS WITH SEVERE, UNCONTROLLED EOSINOPHILIC ASTHMA	População é diferente da PICOT	[171]
Park, 2018	Benralizumab reduces exacerbations and improves lung function in patients from republic of Korea with severe, uncontrolled asthma: Subgroup analysis of the SIROCCO Trial	População é diferente da PICOT	[172]
Park, 2019	Efficacy and Safety of Benralizumab for Korean Patients With Severe, Uncontrolled Eosinophilic Asthma.	Análise subgrupo não especificado como de interesse na revisão sistemática	[173]
Peters, 2024	Efficacy of Biologics in Patients With Moderate-to-Severe, Uncontrolled Asthma and Nasal Polyps	Análise subgrupo não especificado como de interesse na revisão sistemática	[174]
Pham, 2014	Interleukin-5, eosinophil-derived neurotoxin, and eosinophil cationic protein are serum pharmacodynamic biomarkers of benralizumab (anti-interleukin-5r alpha) in asthma	Não é um ECR ou RS	[175]
Phinyo, 2024	Efficacy and Safety of Biologics for Oral Corticosteroid-Dependent Asthma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis	População é diferente da PICOT	[176]
Pula, 2023	Safety of biological drugs in the treatment of severe asthma – adverse effects in benralizumab therapy	População é diferente da PICOT	[177]

ID	Título	Motivo	Fonte
Ramonell, 2020	Effect of Anti-IL5, Anti-IL5R, Anti-IL13 Therapy on Asthma Exacerbations: A Network Meta-analysis	População é diferente da PICOT	[178]
Roskos, 2018	Relationship between benralizumab exposure and asthma exacerbation rate for patients with severe asthma	Não é um ECR ou RS	[179]
Sidiropoulou, 2022	POSB21 Monoclonal Antibodies in the Treatment of Persistent, Uncontrolled Eosinophilic Asthma: Systematic Review, Meta-Analysis and Indirect Comparison	População é diferente da PICOT e inclui estudos que não são ECR	[180]
Spahn, 2022	Effect of Biologics on Allergic Response and Airway Hyperresponsiveness: A Systematic Literature Review	População é diferente da PICOT e inclui estudos que não são ECR	[181]
Spahn, 2023	Effect of Biologic Therapies on Airway Hyperresponsiveness and Allergic Response: A Systematic Literature Review	População é diferente da PICOT e inclui estudos que não são ECR	[182]
Tian, 2018	Efficacy and safety of benralizumab for eosinophilic asthma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	População é diferente da PICOT	[183]
Tikhonova, 2019	PRS50 BENRALIZUMAB FOR TREATING SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA: NICE SINGLE TECHNOLOGY APPRAISAL	Não é um ECR ou RS	[184]
Trudo, 2019a	Patients Remaining Exacerbation-Free During Benralizumab Treatment Compared With Placebo: Analysis of pooled data from the sirocco and CALIMA trials	População é diferente da PICOT	[185]
Trudo, 2019b	Impact of body mass index on efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled eosinophilic asthma: Pooled Analysis of the SIROCCO and CALIMA Trials	População é diferente da PICOT	[186]
Wang, 2014	Exposure-response analysis for determination of benralizumab optimal dosing regimen in adults with asthma	Intervenção não é com posologia adequada	[187]
Wang, 2016	Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-5 Therapy in Patients with Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis.	População é diferente da PICOT	[188]
Wechsler, 2022	RATIONALE and DESIGN of the 52-WEEK, RANDOMIZED, PHASE 3, HEAD-TO-HEAD MANDARA STUDY to EVALUATE the EFFICACY and SAFETY of BENRALIZUMAB, A HUMANIZED, ANTI-INTERLEUKIN-5 RECEPTOR A MONOCLONAL ANTIBODY in REFRACTORY or RELAPSING EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS with POLYANGIITIS	População é diferente da PICOT	[189]
Zangrilli, 2019	Clinical efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled eosinophilic asthma	População é diferente da PICOT	[190]

ID	Título	Motivo	Fonte
Zhang, 2021	and nasal polyposis: Pooled Analysis of the SIROCCO and CALIMA Trials Monoclonal Antibodies Targeting IL-5 or IL-5Ra in Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis	População é diferente da PICOT	[191]

Anexo 3. Avaliação da qualidade de evidências (GRADE).

Avaliação de qualidade								Síntese dos achados					
Estudos	Desenho	Risco de viés	Inconsistência	Evidências indiretas	Imprecisão	Viés de publicação	Outros	Número de pacientes		Efeito		Qualidade de evidência	Importância
								Benralizumabe	Placebo	Relativo	Absoluto		
TEA													
ANDHI ZONDA	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Não detectado	Nenhuma	500	304		-1,02 exacerbações por ano por paciente (-0,69 a -1,35)	Alta	Crítico
Controle dos sintomas (escore ACQ-6)													
ANDHI ZONDA SOLANA	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Grave	Não detectado	Nenhuma	573	396		Redução no escore ACQ de -0,46 por paciente (-0,31 a -0,61)	Moderada	Importante
Qualidade de vida (escore SGRQ)													
ANDHI SOLANA	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Não detectado	Nenhuma	478	317		Redução no escore SGRQ de -8,36 por paciente (-5,61 a -11,12)	Alta	Importante
Hospitalizações													
ZONDA	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Não detectado	Nenhuma	73	75	RT 0,07 (0,01 a 0,63)	-30 hospitalizações por 100 (-14 a -32)	Alta	Crítico

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

Avaliação de qualidade								Síntese dos achados					
Estudos	Desenho	Risco de viés	Inconsistência	Evidências indiretas	Imprecisão	Viés de publicação	Outros	Número de pacientes		Efeito		Qualidade de evidência	Importância
								Benralizumabe	Placebo	Relativo	Absoluto		
Função pulmonar (VEF₁)													
ANDHI ZONDA SOLANA	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Grave	Não detectado	Nenhuma	575	400		Aumento no VEF ₁ de 121 mL por paciente (50 a 192)	Moderada	Crítico
Redução de corticoide oral													
ZONDA	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Não detectado	Nenhuma	73	75	OR 4,12 (2,22 a 7,63)**	Redução de 50% na dose de corticosteroides (35% a 63%)	Alta	Importante
Eventos adversos													
ANDHI ZONDA SOLANA	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Não detectado	Nenhuma	618	419	RR 0,97 (0,88 a 1,07)	-1 eventos adversos por 100 (-5 a +3)	Alta	Importante
Eventos adversos sérios													
ANDHI ZONDA SOLANA	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Não detectado	Nenhuma	618	419	RR 0,47 (0,30 a 0,74)	-6 eventos adversos sérios por 100 (-8 a -4)	Alta	Importante

ECR: ensaio clínico randomizado; ACQ 6- Asthma Control Questionnaire 6 items; SGRQ -St. George Respiratory Questionnaire; VEF₁: volume expiratório forçado de primeiro minuto; RT: razão de taxas; OR: *odds ratio*; RR: risco relativo.

Anexo 4. Declarações de conflitos de interesse – autores.

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção do Parecer Técnico-Científico, Estudo de Avaliação Econômica e Análise de Impacto Orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade.

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- **Conflito de interesse** é uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade o desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

Nome: Henrique Diegoli	
Instituição: HEOR Valor	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você*?	Sim <input type="checkbox"/>

ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta. – Elaboração de pareceres técnico-científicos.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano). – Fevereiro/2022 a junho/2024.
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Sim, valor monetário.
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.

- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

28/06/2024

Levígnio D'Agli

Assinatura

28-Jun-2024

Nome: Caíque Lopes Dias	
Instituição: AstraZeneca	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.2. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
10.3. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

Por favor, caso você tenha respondido "SIM" para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.

Declaro ser funcionário da AstraZeneca Brasil Ltda, detentora do registro do medicamento proposto

- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).

Abril/2021 até o momento

- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

28/06/2024

Caíque Dias

Assinatura

28-Jun-2024

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

Nome: Luciene Angelini	
Instituição: AstraZeneca	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você*?	Sim <input type="checkbox"/>

ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.

Declaro ser funcionário da AstraZeneca Brasil Ltda, detentora do registro do medicamento proposto

- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
Abril/2017 até o momento
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não

DECLARAÇÃO:

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

28/06/2024


LUCIENE ANGELINI (Jun 28, 2024 15:23 ADT)

Assinatura
28-Jun-2024

Nome: Cassio Regis	
Instituição: AstraZeneca	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro	Sim <input type="checkbox"/>

conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Não <input checked="" type="checkbox"/>
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.2. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
10.3. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

Por favor, caso você tenha respondido "SIM" para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.

Declaro ser funcionário da AstraZeneca Brasil Ltda, detentora do registro do medicamento proposto

- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
Maio/2022 até o momento
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

28/06/2024

Cassio Regis
Cassio Regis (Jun 28, 2024 15:22 ADT)

Assinatura
28-Jun-2024

Nome: Rafael Florenzano	
Instituição: AstraZeneca	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.

Declaro ser funcionário da AstraZeneca Brasil Ltda, detentora do registro do medicamento proposto.

- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
Janeiro/2024 até o momento.
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

28/06/2024

Rafael de Oliveira Florenzano

Rafael de Oliveira Florenzano (Jun 28, 2024 15:59 ADT)

Assinatura

28-Jun-2024

Anexo 5. Cartas de Endosso.

A seguir foram anexadas cartas de endosso de diferentes instituições brasileiras que apoiam a recomendação para incorporação de benralizumabe no SUS como estratégia de tratamento em pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento.

As seguintes instituições manifestaram-se favoravelmente à incorporação de benralizumabe no SUS:

- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT);
- Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI);
- Fundação ProAR;
- Grupo Brasileiro de Asma Grave (Grupo BraSA).

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.



À Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no Sistema Único de Saúde- CONITEC

Carta de apoio a submissão de benralizumabe para asma grave eosinofílica na CONITEC

A SBPT (Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia) agradece as atualizações realizadas pela Coordenação de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde para pacientes portadores de asma grave, de extrema importância para nossos pacientes e para a classe médica, ampliando o acesso mais adequado a esses pacientes com doenças respiratórias crônicas mais graves.

A Comissão de asma da SBPT vem, através desse documento endossar o nosso apoio à incorporação do imunobiológico Benralizumabe como mais uma opção terapêutica para o tratamento da asma grave eosinofílica no Sistema único de Saúde(SUS). A asma ainda é um grande problema de saúde pública no país, apresentando alta morbidade e contribuindo ainda pelo óbito de 5 a 7 pacientes por dia no Brasil, sendo a asma grave, que corresponde de 3-5% desses pacientes, responsável por mais de 60% dos custos com hospitalizações, visitas ao médico não agendadas, comprometimento do estilo de vida, risco para exacerbações graves, além de potenciais eventos adversos das medicações, como uso crônico de corticosteróide oral, contribuindo para várias comorbidades como diabetes mellitus, catarata, hipertensão arterial e outras, além do custo médico, causando grande impacto da doença para o paciente, sua família, o SUS e a sociedade.

O Benralizumabe, aprovado pela ANVISA, é um anticorpo monoclonal que bloqueia o receptor da interleucina -5 (IL-5R), indicado para o tratamento da asma grave eosinofílica, que atua por dois mecanismos que potencializam sua ação; interfere com a sinalização da IL-5 e também, acarreta destruição dos eosinófilos, atuando via toxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC), resultando em rápida depleção dos eosinófilos no sangue, células consideradas responsáveis pela perpetuação da inflamação eosinofílica.

Os benefícios clínicos e funcionais do Benralizumabe já foram demonstrados em inúmeros ensaios clínicos randomizados e estudos de vida real, demonstrando redução de exacerbações assim como de exacerbações graves por asma, além da melhora da função pulmonar, qualidade de vida, além de redução e cessação do uso de corticóides orais, redução de uso de corticóides inalatórios, além apresentar um perfil de segurança tanto nos estudos clínicos pivotais como nos estudos de vida real a longo prazo. Em relação ao outro imunobiológico para asma grave eosinofílica disponível no SUS, o Mepolizumabe, o Benralizumabe se destaca pela maior comodidade posológica, com menor frequência de doses, a cada 2 meses, a partir da 3. dose, contribuindo assim, para a melhor adesão por parte dos pacientes, apresentando eficácia comparada ao Mepolizumabe, conforme demonstrado em vários estudos.

sbpt@sbpt.org.br
0800 61 6218

SCS | Quadra 1 | Bloco K | Sala 203
Edifício Denasa | Brasília/DF | 70398-900

D4Sign e15d4fd9-3656-4929-8b2e-70660f4902ab - Para confirmar as assinaturas acesse <https://secure.d4sign.com.br/verificar>
Documento assinado eletronicamente, conforme MP 2.200-2/01, Art. 10º, §2.

www.sbpt.org.br
SOCIEDADE BRASILEIRA DE
PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA



Portanto, a Comissão de Asma da SBPT, composta por médicos especialistas que tem grande atuação com pacientes asmáticos graves, solicita a CONITEC que avalie positivamente a incorporação de Benralizumabe no rol de medicamentos disponíveis para o tratamento de asma grave eosinofílica pelo SUS, visando o melhor tratamento desses pacientes com asma grave, assim como minimizar as consequências clínicas a longo prazo decorrentes do descontrole desses pacientes.

Atenciosamente,

sbpt@sbpt.org.br

Assinado



MARGARETH DALCOLMO

D4Sign

Margareth Maria Pretti Dalcolmo

Presidente da SBPT

elilian@terra.com.br

Assinado



Lilian S Ballini Caetano

D4Sign

Lilian S. Ballini Caetano

Coordenadora da Comissão de Asma da SBPT

sbpt@sbpt.org.br

0800 61 6218

SCS | Quadra 1 | Bloco K | Sala 203

Edifício Denasa | Brasília/DF | 70398-900

D4Sign e15d4fd9-3656-4929-8b2e-70660f4902ab - Para confirmar as assinaturas acesse <https://secure.d4sign.com.br/verificar>

Documento assinado eletronicamente, conforme MP 2.200-2/01, Art. 10º, §2.

www.sbpt.org.br

SOCIEDADE BRASILEIRA DE
PNEUMOLOGIA E TISILOGIA

1 CARTA DE APOIO BENRA CONITEC pdf

Código do documento e15d4fd9-3656-4929-8b2e-70660f4902ab



Assinaturas



MARGARETH MARIA PRETTI DALCOLMO
sbpt@sbpt.org.br
Assinou

MARGARETH DALCOLMO



Lilian Serrasqueiro Ballini Caetano
elilian@terra.com.br
Assinou

Lilian S Ballini Caetano

Eventos do documento

24 Jun 2024, 14:15:35

Documento e15d4fd9-3656-4929-8b2e-70660f4902ab **criado** por TAIANE VIEIRA SILVA MARINHO (48e33367-8e11-49f9-8c30-842afae4505c). Email:financeiro@sbpt.org.br. - DATE_ATOM: 2024-06-24T14:15:35-03:00

24 Jun 2024, 14:16:13

Assinaturas **iniciadas** por TAIANE VIEIRA SILVA MARINHO (48e33367-8e11-49f9-8c30-842afae4505c). Email: financeiro@sbpt.org.br. - DATE_ATOM: 2024-06-24T14:16:13-03:00

24 Jun 2024, 14:19:32

MARGARETH MARIA PRETTI DALCOLMO **Assinou** - Email: sbpt@sbpt.org.br - IP: 201.90.242.2 (201.90.242.2 porta: 61330) - **Geolocalização: -15.7915298 -47.8921573** - Documento de identificação informado: 553.090.707-53 - DATE_ATOM: 2024-06-24T14:19:32-03:00

24 Jun 2024, 14:56:25

LILIAN SERRASQUEIRO BALLINI CAETANO **Assinou** - Email: elilian@terra.com.br - IP: 5.90.139.7 (mob-5-90-139-7.net.vodafone.it porta: 35878) - **Geolocalização: 45.4432496 9.1797196** - Documento de identificação informado: 027.585.548-10 - DATE_ATOM: 2024-06-24T14:56:25-03:00

Hash do documento original

(SHA256):9f4008209b4bda23d75b07fc46b498bfc33991df97706c50187e0e0d802e5b85
(SHA512):313e904b0167eefed345f5ab4db8f610201dbc4ac7ac702c6293064d7e9ca489fbc2a5b85c719b431b4c1034e2b0bb555a3e601ff413e1bebe12443e334e2f89

Esse log pertence **única e exclusivamente** aos documentos de HASH acima

Esse documento está assinado e certificado pela D4Sign



São Paulo, 17 de junho de 2024.

À Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC

Assunto: **Incorporação do benralizumabe no tratamento da asma grave eosinofílica no SUS.**

A asma é a doença respiratória crônica comum, afetando em torno de 10% da população brasileira. Trata-se de uma doença heterogênea com características variáveis com relação à história natural, etiologia, gravidade clínica e funcional, alterações laboratoriais, comorbidades e resposta à terapia. A maioria dos pacientes tem asma leve a moderada e obtém o controle da doença com a terapia padrão com a associação corticoide inalado + beta-agonista de ação prolongada. O percentual de pacientes com asma grave é estimado como inferior a 5%. Entretanto, este pequeno percentual de pacientes é responsável por cerca de 50% dos gastos em assistência médica, envolvendo atendimentos de emergência, hospitalizações e realização de procedimentos diagnósticos. Além disso, em função do uso frequente ou contínuo de corticosteroide oral, desenvolvem várias comorbidades, tais como hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes, osteoporose, catarata e doenças gastrintestinais. Essas condições implicam em aumento significativo nos custos do tratamento de pacientes com asma grave quando comparados aos pacientes com asma leve a moderada.

A heterogeneidade da asma vai além dos fenótipos clínicos e nas últimas décadas foi possível, por meio de pesquisas translacionais, identificar fatores genéticos e ambientais relacionados à patogênese da asma. A identificação de vias imunológicas específicas levou aos conceitos de fenótipos inflamatórios e endotipos, bem como o desenvolvimento de terapias alvo-específicas.

Atualmente, estão aprovados pela ANVISA cinco imunobiológicos para o tratamento da asma grave: benralizumabe, dupilumabe, mepolizumabe, tezepelumabe e omalizumabe. Os imunobiológicos indicados para o tratamento da asma grave eosinofílica são o benralizumabe, dupilumabe, mepolizumabe e tezepelumabe. Contudo, no Sistema Único de Saúde (SUS) só está disponível o mepolizumabe, que é um anticorpo monoclonal anti-interleucina-5 (IL-5). O benralizumabe é um anticorpo monoclonal que tem como alvo o receptor de IL-5 (IL-5R) e atua na redução da inflamação eosinofílica por dois mecanismos complementares: 1. Interferência



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Associação Brasileira de Alergia e Imunologia
r. Domingos de Morais, 2187 | B xangai | cj 317
São Paulo | SP | 04035-000 | www.asbai.org.br

t. +55 11 5575.6888
☎ +55 11 99703.7937
asbai@asbai.org.br

com a sinalização IL-5 e 2. Via citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) acarretando a destruição de eosinófilos, o que resulta em redução rápida e acentuada da eosinofilia sanguínea. Os eosinófilos são as principais células efetoras da inflamação em vias aéreas na asma eosinofílica. A contagem de eosinófilos é o principal biomarcador da asma eosinofílica e correlaciona-se com a gravidade e taxa de exacerbações.

Os principais benefícios clínicos da terapia com benralizumabe em pacientes com asma grave eosinofílica são a redução significativa de exacerbações, redução de exacerbações graves com hospitalizações, controle de sintomas, melhora rápida e sustentada da função pulmonar, redução significativa/suspensão da corticoterapia oral em pacientes corticodependentes, redução de dose de corticoides inalados e melhora da qualidade de vida. Além disso, o benralizumabe tem um bom perfil de segurança, aliado a comodidade posológica, com uma menor frequência de aplicações após as três primeiras doses de tratamento, que passam a ter o intervalo de 8 semanas. A aplicação da terapia biológica com menor frequência favorece a logística de pacientes que residem em locais distantes dos centros de referência em asma e implica também na redução de custos operacionais envolvendo transporte, recursos humanos e físicos.

Considerando todas as razões elencadas e revisando criteriosamente o dossiê técnico-científico apresentado à CONITEC, a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) considera de suma importância a incorporação do benralizumabe no SUS em benefício dos pacientes com asma grave eosinofílica, possibilitando uma alternativa eficaz e segura de tratamento para essa população de pacientes.

Atenciosamente,

Fabio Kuschnir
Presidente da ASBAI

Norma de Paula Mota Rubini
Coordenadora do Departamento Científico de Imunobiológicos da ASBAI

Faradiba Sarquis Serpa
Diretora de Políticas de Saúde da ASBAI



São Paulo, 15 de junho de 2024.

Carta de apoio a submissão de benralizumabe para asma grave eosinofílica na CONITEC

A Fundação PROAR é uma organização da sociedade civil, sem fins lucrativos, que tem como finalidade promover e apoiar o desenvolvimento científico, tecnológico e de inovação nas áreas de medicina e saúde, especialmente visando à prevenção e ao controle das enfermidades respiratórias e imunoalérgicas e oferecer assessoria técnica, científica ou didático-pedagógica na área de saúde respiratória a órgãos públicos e privados.

Inicialmente, parabeniza e agradece as atualizações realizadas pela Coordenação de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde que assim expande o acesso a tratamento adequado para pacientes com doenças respiratórias crônicas (DRCs).

A Fundação PROAR apoia a incorporação de benralizumabe para asma eosinofílica grave pelo grande impacto na saúde, social e financeiro que esta doença causa ao paciente, familiares, , bem como a frequente utilização de serviços de saúde. Estudo brasileiro mostrou que 90,5% dos pacientes com asma grave foram hospitalizados pelo menos uma vez devido a exacerbação por asma, 63% dos pacientes relataram > 5 hospitalizações e 50% dos pacientes tiveram internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e infelizmente ainda morrem 5 a 7 pacientes por dia no Brasil. Por isso, há necessidade de ampliação do acesso a programas que permitam o diagnóstico mais precoce, intervenção tempestiva com identificação personalizada dos casos de asma grave eosinofílica não controlada com medicações inalatórias em dose adequada, que podem se beneficiar de imunobiológicos.

Benralizumabe tem eficácia comparável ao Mepolizumab, já aprovado pela CONITEC para a mesma indicação, apresentando comodidade posológica com menor frequência de doses Sua eficácia e segurança já estão comprovados em estudos pivotais e de vida real de longo prazo, incluindo estudo muito bem delineado de esquema de redução segura do corticoide oral e inalado em pacientes se beneficiam da introdução do Benralizumabe.

Documento assinado digitalmente
gov.br ANGELA HONDA DE SOUZA
Data: 15/06/2024 18:54:18-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Professor Alvaro Cruz
Presidente da Fundação ProAR

Dra Angela Honda
Diretora Executiva da Fundação ProAR

Salvador - Sede
Rua José dos Santos, 147, Sala 505
Salvador - BA CEP 41940-455
Telefone: (71) 3013-8461
www.fundacaoproar.org.br
contato@fundacaoproar.org.br

FUNDAÇÃO
PROAR
Por uma vida com mais ar.

Referências:

- PCDT Asma Grave, 2023. www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/20230331_relatorio_pcdt_asma_cp04.pdf acessado 12/06/2024
- GINA 2024. <https://ginasthma.org/2024-report/> acessado 12/06/2024
- SBPT 2021. <https://www.jornaldepneumologia.com.br/details/3594/pt-BR/recomendacoes-para-o-manejo-da-asma-grave-da-sociedade-brasileira-de-pneumologia-e-tisiologia-%E2%80%93-2021> acessado 12/06/2024
- Kerkhof et al Thorax 2018; 73: 116-124; J Bras Pneumol. 2012;38(supl.1):S1-S46
- Cardoso TA, et al; J Bras Pneumol. 2017;43(3):163-168
- Brasil, Ministério da Saúde. Plataforma integrada de vigilância em saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; c2023 [cited 2023 Sep 26]. Painel de monitoramento da Mortalidade CID10. Available from: <http://plataforma.saude.gov.br/mortalidade/cid10/> . ano base 2023.
- Caçado JED, Penha M, Gupta S, Li VW, Julian GS, Moreira ES. Respira project: Humanistic and economic burden of asthma in Brazil. J Asthma. 2019;56(3):244-251. <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1445267>
- Carvalho-Pinto, RM. et al. Respiratory Medicine, 106: 47-56, 2012
- Chung KF et al. Eur Respir J. 2014;43:343–373
- Fernandes AG et al. J Bras Pneumol. 2014;40:364–372
- Bula do produto Fasenna (benralizumabe) – AstraZeneca. ANVISA.
- Bleeker ER, et al. Lancet. 2016;388(10056):2115–2127.
- FitzGerald JM, et al. Lancet. 2016;388(10056):2128–2141.
- National Library of Medicine (US). Identifier NCT00783289. ClinicalTrials.gov. Accessed April 19, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00783289>.
- Castro M, et al. Lancet Respir Med. 2014;2(11):878-890.
- Nair P, et al. N Engl J Med. 2017;376(25):2448-2458.
- Busse WW, et al. Lancet Resp Med. 2019;7(1):46-59.
- Menzies-Gow A, et al. Lancet Respir Med. 2022;10(1):47-58.
- Korn S, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(12):4381-4392.e4.
- Jackson DJ, et al. Drug Saf. 2020;43(5)409-425.
- Harrison TW, et al. Lancet Respir Med. 2021;9(3):260-274.
- National Library of Medicine (US). Identifier NCT04305405. ClinicalTrials.gov. Accessed April 19, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04305405>.
- Jackson DJ, Heaney LG, Humbert M, et al. Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomized, multicentre, open-label, phase 4 study. Lancet 2023.
- National Library of Medicine (US). Identifier NCT04157348. ClinicalTrials.gov. Accessed April 19, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04157348>.
- Le TT, Emmanuel B, Kwiatek J, Tran TN, Cohen D, Kreindler J, Katial R, Daniel S, Cao Y, Shih VH, Gil Melcón M, Devouassoux G, Pelaia G. Real-World Evidence of Benralizumab in Patients with Severe Eosinophilic Asthma and Nasal Polyps: Initial Results of the RANS Study. A m J Respir Crit Care Med 2023: 207:A4749.



Grupo Brasileiro de Asma Grave (Grupo BraSA)

20 de agosto de 2024

À CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
Ministério da Saúde do Brasil

Assunto: Apoio à Incorporação do Benralizumabe para o Tratamento da Asma Grave no SUS

Prezados membros da CONITEC,

O Grupo Brasileiro de Asma Grave (Grupo BraSA) é uma associação composta por especialistas em asma grave, com larga experiência clínica na área. O objetivo da formação deste grupo, com atuação autônoma e independente, foi de desenvolver ações científicas, educativas e assistenciais, para melhor atendimento de pacientes adultos e infantis com asma grave no país, promovendo também uma maior conscientização da sociedade e de poderes públicos sobre este grave espectro da doença. O Grupo BraSA criou o Registro Brasileiro de Asma Grave (REBRAG), uma coorte multicêntrica de vida real de pacientes com asma grave de centros de referência do nosso sistema público de saúde de todo o país. Esse registro já conta com mais de 500 pacientes em acompanhamento anual, mostrando já as características desse grupo de pacientes e o impacto da doença para o nosso SUS e sociedade. O estudo REBRAG mostra que um número elevado de pacientes ainda mantém sua doença não controlada, apresentando exacerbações da doença, história de várias hospitalizações e uso de corticoide oral em excesso.

Escrevemos em nome do Grupo Brasileiro de Asma Grave (Grupo BraSA) para expressar nosso forte apoio à incorporação do imunobiológico Benralizumabe na lista de terapias disponíveis para o tratamento da asma grave eosinofílica no Sistema Único de Saúde (SUS). A asma grave representa uma condição crônica e potencialmente debilitante que afeta significativamente a qualidade de vida dos pacientes, sendo fundamental a disponibilidade de opções terapêuticas avançadas para seu manejo eficaz.

O Benralizumabe, um anticorpo monoclonal que bloqueia o receptor da interleucina-5 (IL-5R), demonstrou consistentemente sua eficácia e segurança no

tratamento da asma grave eosinofílica. Estudos clínicos robustos têm evidenciado que o Benralizumabe reduz exacerbações da asma, melhora a função pulmonar e a qualidade de vida dos pacientes, além de reduzir o uso de corticoide oral, que estão associados a eventos adversos significativos em longo prazo. Além disso, sua administração tem a vantagem de ser a cada 2 meses, após a terceira aplicação, trazendo maior comodidade ao paciente e menos custos a centros de aplicação do SUS, comparado aos outros biológicos já incorporados.

A incorporação do Benralizumabe no SUS representaria um avanço significativo na oferta de tratamentos eficazes para pacientes com asma grave no Brasil. A incorporação do benralizumabe aumenta a análise de custo-efetividade entre os biológicos no SUS, incentiva a oferta contínua de melhores preços pelos fabricantes dos biológicos incorporados, e oferece uma alternativa com maior comodidade posológica (aplicação a cada 2 meses) para os pacientes. Além disso, é essencial considerar que a asma grave não tratada adequadamente resulta em custos elevados para o sistema de saúde devido às hospitalizações frequentes e ao uso intensivo de recursos médicos. Portanto, o Grupo Brasileiro de Asma Grave, em conjunto com especialistas e profissionais de saúde que tratam diariamente pacientes com essa condição, deseja que a CONITEC avalie positivamente a incorporação do Benralizumabe no rol de tratamentos oferecidos pelo SUS para a asma grave. Esta medida não apenas melhorará a vida dos pacientes, mas também contribuirá para a sustentabilidade do sistema de saúde, evitando complicações clínicas de muito alto custo decorrentes de uma doença não controlada e melhor análise de custo-efetividade entre os imunobiológicos para asma grave no SUS.

Estamos à disposição para fornecer qualquer informação adicional que possa auxiliar na tomada de decisão e agradecemos antecipadamente pela consideração desta importante questão.

Atenciosamente,



Paulo Márcio Pitrez
Diretor do Grupo Brasileiro de Asma Grave (BraSA)

Dossiê Fasenra 28-06-24 final com declarações preenchidas

Final Audit Report

2024-06-28

Created:	2024-06-28 (Greenwich Mean Time)
By:	Caique Dias (caique.dias@astrazeneca.com)
Status:	Signed
Transaction ID:	CBJCHBCAABAAQOmxYQFktEMvgdJbPDR3AC5Qf2caQ1VB

"Dossiê Fasenra 28-06-24 final com declarações preenchidas" History

-  Document created by Caique Dias (caique.dias@astrazeneca.com)
2024-06-28 - 6:14:19 PM GMT
-  Document emailed to Cassio Regis (cassio.regis@astrazeneca.com) for signature
2024-06-28 - 6:17:03 PM GMT
-  Document emailed to LUCIENE ANGELINI (luciene.angelini@astrazeneca.com) for signature
2024-06-28 - 6:17:03 PM GMT
-  Document emailed to rafael.florenzano@astrazeneca.com for signature
2024-06-28 - 6:17:04 PM GMT
-  Document emailed to Caique Dias (caique.dias@astrazeneca.com) for signature
2024-06-28 - 6:17:04 PM GMT
-  Document emailed to Henrique Diegoli (hdiegoli@heorvalor.com) for signature
2024-06-28 - 6:17:05 PM GMT
-  Document e-signed by Caique Dias (caique.dias@astrazeneca.com)
Signature Date: 2024-06-28 - 6:17:25 PM GMT - Time Source: server
-  Email viewed by Cassio Regis (cassio.regis@astrazeneca.com)
2024-06-28 - 6:22:19 PM GMT
-  Email viewed by LUCIENE ANGELINI (luciene.angelini@astrazeneca.com)
2024-06-28 - 6:22:35 PM GMT
-  Document e-signed by Cassio Regis (cassio.regis@astrazeneca.com)
Signature Date: 2024-06-28 - 6:22:57 PM GMT - Time Source: server

 Email viewed by rafael.florenzano@astrazeneca.com

2024-06-28 - 6:23:34 PM GMT

 Document e-signed by LUCIENE ANGELINI (luciene.angelini@astrazeneca.com)

Signature Date: 2024-06-28 - 6:23:48 PM GMT - Time Source: server

 Email viewed by Henrique Diegoli (hdiegoli@heorvalor.com)

2024-06-28 - 6:30:23 PM GMT

 Document e-signed by Henrique Diegoli (hdiegoli@heorvalor.com)

Signature Date: 2024-06-28 - 6:31:06 PM GMT - Time Source: server

 Signer rafael.florenzano@astrazeneca.com entered name at signing as Rafael de Oliveira Florenzano

2024-06-28 - 6:59:05 PM GMT

 Document e-signed by Rafael de Oliveira Florenzano (rafael.florenzano@astrazeneca.com)

Signature Date: 2024-06-28 - 6:59:07 PM GMT - Time Source: server

 Agreement completed.

2024-06-28 - 6:59:07 PM GMT