

Data de publicação: 14 de Setembro de 2021

## MEPOLIZUMABE NA SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Danilo Villagelin<sup>4</sup>, Fernanda Bley<sup>1</sup>, Francisco Eduardo Prota<sup>4</sup>, José Mario Alves Júnior<sup>2,4</sup>, Wanderley Marques Bernardo<sup>1,2,3</sup>,  
1. Ebenezer GS – MBE; 2. Comitê de Medicina Baseada em Evidências da Federação das Unimeds do Estado de São Paulo;  
3. Faculdade de Medicina da USP; 4. Unimed Campinas.

### INTRODUÇÃO

As síndromes hipereosinofílicas (SHE) são um grupo de distúrbios marcados pela superprodução sustentada de eosinófilos, em que a infiltração eosinofílica e a liberação de mediadores causam danos a múltiplos órgãos, incluindo pele, aparelho cardiopulmonar e trato gastrointestinal. A SHE é rara e a verdadeira prevalência é desconhecida. Em um estudo que usou a codificação clínica de eosinofilia para identificar pacientes com SHE no banco de dados de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (SEER), a prevalência estimada foi de 0,36 a 6,3 por 100.000. A maioria dos pacientes tem entre 20 e 50 anos de idade no momento do diagnóstico, embora essa condição também possa se desenvolver em crianças. [1]

A eosinofilia pode ser considerada leve quando a contagem absoluta de eosinófilos (CAE) no sangue periférico se encontra acima do limite de referência ( $> 1,5 \times 10^9/L$ ), moderada ( $CAE 1,5 > 5 \times 10^9/L$ ) e grave ( $CAE > 5 \times 10^9/L$ ). A hipereosinofilia (HE) ocorre quando há um aumento moderado a grave na CAE ( $> 1,5 \times 10^9/L$  ou  $> 1500$  células/ $\mu L$ ) em dois exames separados no período de pelo menos um mês e/ou confirmação patológica de tecido HE. [1,2,3,20] Já a SHE é caracterizada pela associação de HE (conforme definido acima), com dano e/ou disfunção mediada por eosinófilos em órgãos, desde que outras causas potenciais para o dano tenham sido excluídas. [1]

O termo "SHE" pode, portanto, ser usado para qualificar qualquer condição caracterizada por infiltrados eosinofílicos e complicações associadas, incluindo situações em que a causa da HE é identificada (por exemplo, doença cardíaca restritiva ocorrendo no contexto de infecções parasitárias [endocardite de Löffler]). As categorias de SHE são ainda sub classificadas de acordo com os mecanismos

patogênicos que resultam na expansão de eosinófilos: primária, sendo a variante mieloproliferativa mais descrita na literatura; secundária (reativa), resultante de citocinas que estimulam a eosinofilia ou idiopática, sendo um diagnóstico de exclusão. [1,20]

O objetivo do tratamento para pacientes com SHE é a redução a longo prazo dos níveis de eosinófilos no sangue e nos tecidos para reverter e prevenir danos aos órgãos-alvo. Com exceção de pacientes com variantes de SHE sensíveis ao imatinibe (incluindo aqueles associados ao FIP1- gene de fusão do receptor  $\alpha$  do fator de crescimento derivado de plaquetas like-1 [FIP1L1-PDGFR $\alpha$ ]), o padrão de atendimento consiste na administração de glicocorticoides e terapia citotóxica/imunossupressora. No entanto, estes têm eficácia variável e estão frequentemente associados à morbidade significativa e efeitos colaterais adversos. A natureza heterogênea da doença também torna o manejo clínico desafiador, com pacientes tipicamente exibindo diferentes padrões de atividade da doença (por exemplo, piora / recaída dos sintomas). A interleucina 5 (IL-5) é um regulador chave da biologia dos eosinófilos, portanto, terapia direcionada contra a via da IL-5 é explorada como um tratamento potencial para pacientes com SHE. O mepolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa) que tem como objetivo atuar na interleucina 5 humana (IL-5) com alta afinidade e especificidade. [2,3]

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **Protocolo e registro**

### **CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE**

Apenas ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos observacionais com grupo controle, publicados ou apresentados em forma de resumo em inglês, espanhol e português foram incluídos; no entanto, não houve limitação quanto ao ano de publicação. Estudos com as seguintes características foram incluídos:

(1) participantes: pacientes adultos e pediátricos, portadores de SHE, fusão do gene negativo para FIP1L1-PDGFR $\alpha$ ; (2) intervenção: uso de mepolizumabe em qualquer dosagem ou via de administração; (3) comparação: outros tratamentos, mesmo placebo; (4) resultados: taxa de hospitalização relacionada a SHE, morbidade (nova ou agravamento), recaídas / falha, efeitos adversos relacionados ao tratamento, dosagem de prednisona  $\leq 10$  mg/dia por  $\geq 8$  semanas e contagem de eosinófilos  $< 600/\mu\text{l}$  por  $\geq 8$  semanas.

Os critérios de exclusão foram: (1) estudos usando não humanos; (2) fusão do gene positiva para FIP1L1-PDGFR $\alpha$ .

## PESQUISA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A pesquisa foi exclusivamente realizada em bases de dados eletrônicas (Medline, Biblioteca Cochrane e Lilacs/Bireme), desde o início até março 2020. A estratégia de pesquisa sensível para as bases consultadas foi "(*Hypereosinophilic Syndrome OR Hypereosinophilic Syndromes OR Eosinophilic Leukemia OR Eosinophilic Leukemias OR Loeffler's Endocarditis OR Loefflers Endocarditis OR Loeffler Endocarditis OR Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome OR Idiopathic Hypereosinophilic Syndromes OR Pulmonary Eosinophilia*) AND (*Mepolizumab OR Bosatria OR SB-240563 OR SB240563 OR Nucala*)".

Dois investigadores independentes conduziram a triagem para elegibilidade. Quaisquer divergências foram resolvidas por consenso ou por consulta com um terceiro revisor.

## PROCESSO DE COLETA DE DADOS

Dois revisores independentes também extraíram e organizaram os dados relevantes na forma de tabelas. Os resultados primários foram dosagem de prednisona  $\leq 10$  mg/dia por  $\geq 8$  semanas e contagem de eosinófilos  $< 600/\mu\text{l}$  por  $\geq 8$  semanas. Já os resultados secundários foram: taxa de hospitalização relacionada a SHE, morbidade (nova ou agravamento), recaídas / falha e efeitos adversos

relacionados ao tratamento.

## **RISCO DE VIESES EM ESTUDOS INDIVIDUAIS**

A evidência selecionada foi definida como um ensaio clínico randomizado (ECR) e submetida a uma lista de verificação de avaliação crítica apropriada, contemplando os seguintes itens: randomização, alocação vendada, duplo cegamento, cegamento do avaliador, perdas (<20%), características prognósticas, desfechos apropriados, análise por ITT, cálculo amostral e interrupção precoce.

## **MEDIDAS, SÍNTESE DE RESULTADOS E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA**

Conforme apresentação dos resultados em variáveis quantitativas discretas, as diferenças entre suas medidas foram calculadas usando o número absoluto de eventos, assim como, o tamanho da amostra de cada grupo. As análises estatísticas foram realizadas com o Review Software gerenciador, versão 5.3 (RevMan 5.4; Cochrane Collaboration, Oxford, UK), usando a diferença de risco (RD). Foi adotado um intervalo de confiança de 95% e o nível de significância estatística foi estabelecido com valor de P inferior a 0,05. As metanálises foram realizadas usando o modelo efeito fixo, pois não apresentavam heterogeneidade  $\geq 50\%$ . Os resultados de cada desfecho foram analisados graficamente pela forest plot.

A qualidade da evidência foi analisada usando a classificação Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE).

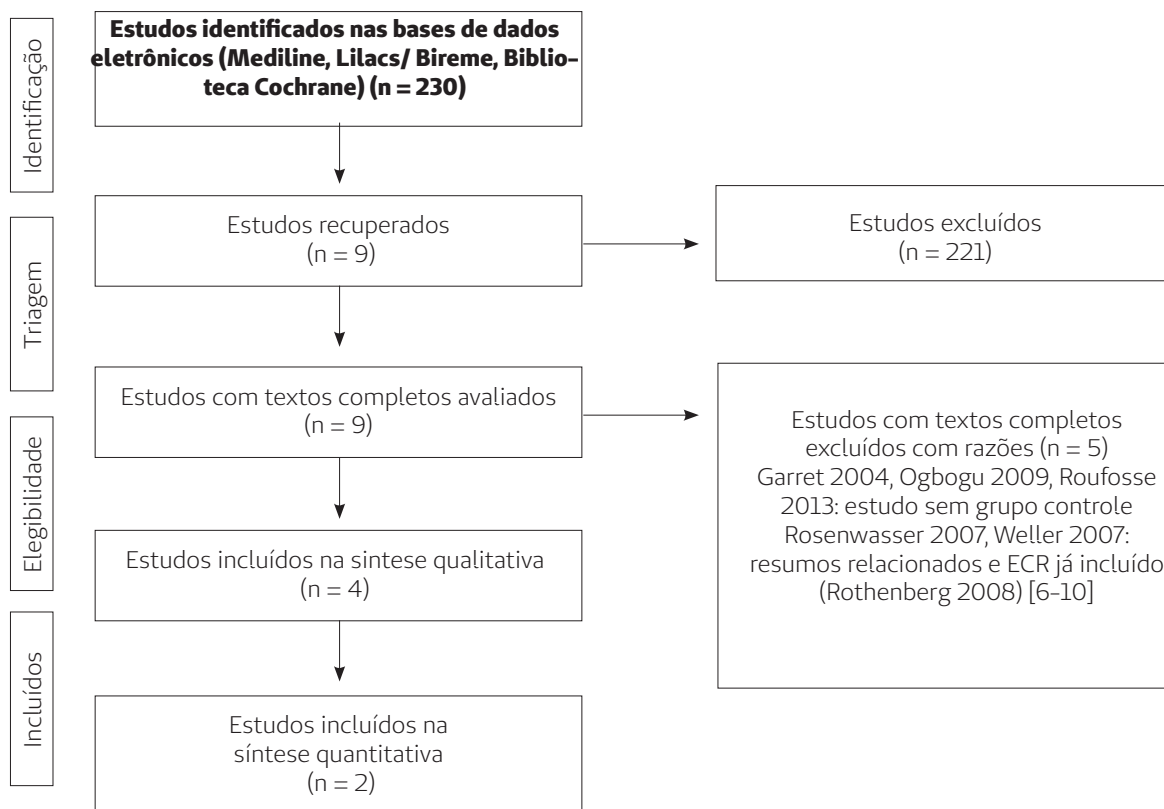
## **RESULTADOS**

### **Seleção dos Estudos**

A figura 1 demonstra o processo de seleção dos estudos adotado, o qual identificou 230 citações nas bases consultadas. Todos os estudos identificados foram avaliados pelo título / resumo e 9 estudos foram selecionados para revisão de texto completo. Desses, 3 estudos não apresentavam grupo controle e 2 eram resumos relacionados a um ECR incluído. Depois de excluídos, essa revisão

contou com 2 estudos individuais que não foram passíveis de metanálise e 2 estudos cujas características e desfechos puderam ser metanalisados.

**Figura 1 - DIAGRAMA PRISMA DETALHANDO O PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS**



## AS CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS SÃO RESUMIDAS NA TABELA 1.

Tab. 1 - Características dos estudos incluídos na metanálise

DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS						
Estudo	Desenho	População	Intervenção	Controle	Desfechos	Tempo seguimento
<b>Kuang 2018</b>	Observacional	Pacientes pediátricos e adultos com diagnóstico de SHE, presença de manifestação clínica e ausência de causa secundária. Pacientes que receberam MEP apresentavam risco de vida pela SHE, falha da terapia convencional $\geq 3$ vezes ou participação em estudo de MEP anterior com resposta clínica (n= 78)	MEP 750mg/IV (n = 23)	Padrão (n= 55)	Hospitalização relacionada, morbidade (nova ou agravamento)	$\geq 5$ anos
<b>Roufosse 2020</b>	ECR	Pacientes $\geq 12$ , diagnóstico negativo de FIP1L1-PDGFR4, SHE não controlada (AEC $\geq 1000$ cel/ $\mu$ L ou $\geq 2$ recaídas nos últimos 12 meses) e que estavam recebendo terapia prévia (n= 108)	MEP 300mg/ SC - (n = 54)	Placebo (n= 54)	Recaídas/falha e eventos adversos relacionados ao tratamento	32 semanas
<b>Rothenberg 2008</b>	ECR	Pacientes $\geq 18$ anos com diagnóstico de SHE, estáveis (prednisona 20 a 60mg/dia), sem novo sinal clínico ou piora, diagnóstico negativo de FIP1L1-PDGFR4 e AEC $\leq 1000$ cel/ $\mu$ L (n= 85)	MEP 750mg/IV (n= 43)	Placebo (n= 42)	Dosagem de prednisona $\leq 10$ mg/dia por $\geq 8$ semanas, contagem de eosinófilos $< 600/\mu$ L por $\geq 8$ semanas, taxa de recaída/falha	36 semanas
<b>Roufosse 2010</b>	ECR	Pacientes $\geq 18$ anos com diagnóstico de SHE, estáveis (prednisona 20 a 60mg/dia), sem novo sinal clínico ou piora, diagnóstico negativo de FIP1L1-PDGFR4 e AEC $\leq 1000$ cel/ $\mu$ L (n= 62)	MEP 750mg/IV (n=31)	Placebo (n= 31)	Dosagem de prednisona $\leq 10$ mg/dia por $\geq 8$ semanas e contagem de eosinófilos $< 600/\mu$ L por $\geq 8$ semanas	36 semanas

## RISCO DE VIESES NOS ESTUDOS

Apenas o estudo observacional incluído, particularmente devido ao seu desenho, apresentou alto risco de viés. Os demais ECRs incluídos, no geral, apresentaram baixo risco de viés conforme apresentado na figura 2.

**Fig. 2** - Risco global de viés de cada estudo

Estudos	RISCO DE VIESES									
	Rando- mização	Alocação vendada	Duplo cegamento	Cega- mento do avaliador	Perdas (<20%)	Caracterís- ticas prog- nósticas	Desfechos apropria- dos	Análise por ITT	Cálculo amostral	Inter- rupção precoce
<b>Kuang 2018</b>	Red	Red	Red	Red	Green	Green	Green	Red	Red	Green
<b>Roufosse 2020</b>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
<b>Rothenberg 2008</b>	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Green
<b>Roufosse 2010</b>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green

## RESULTADOS DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS

Os resultados dos estudos individuais estão resumidos na tabela 2.

Estudo	Resultados											
	Taxa de hospitalização relacionada		Morbidade nova/agravamento		Recaídas que requerem mudança terapêutica		Efeitos adversos relacionados ao agente		Dosagem de prednisona $\leq 10$ mg/dia por $\geq 8$ semanas		Contagem de eosinófilos $< 600/\mu\text{l}$ por $\geq 8$ semanas	
	MEP	CON-TROLE	MEP	CON-TROLE	MEP	CON-TROLE	MEP	CON-TROLE	MEP	CON-TROLE	MEP	CON-TROLE
<b>Kuang 2018</b>	2 De 23 (8,7%)	11 De 55 (20%)	2 De 23 (8,7%)	21 De 55 (38%)	11 De 23 (48%)	44 De 55 (80%)						
<b>Roufosse 2020</b>					14 De 54 (26%)	28 De 54 (52%)	12 De 54 (22%)	7 De 54 (13%)				
<b>Rothenberg 2018</b>					9 De 43 (21%)	29 De 42 (69%)	16 De 43 (37%)	12 De 42 (29%)	36 De 43 (84%)	18 De 42 (43%)	41 De 43 (95%)	19 De 42 (45%)
<b>Roufosse 2010</b>									29 De 31 (93,5%)	11 De 31 (35,5%)	30 De 31 (97%)	14 De 31 (45%)

**Tab. 2** - Resumo dos resultados de acordo com o desfecho de cada estudo

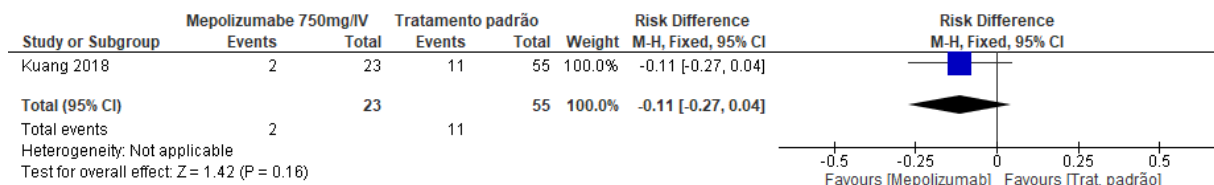


## SÍNTESE DOS RESULTADOS

### Taxa de Hospitalização Relacionada

Um estudo único [4] com 78 pacientes (23 no grupo MEP 750mg/IV e 55 no grupo controle) avaliou esse desfecho. Conforme análise, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (RD= -0.11, IC95% -0.27 a 0.04; p= 0.16) – Figura 3.

**Fig. 3** Forest plot reportando taxa de hospitalização



### Morbidade (nova ou agravamento)

Assim como no anterior, esse desfecho também foi contemplado pelo mesmo estudo[4] com 78 pacientes (23 no grupo MEP 750mg/IV e 55 no grupo controle), mas agora no grupo MEP houve redução de 29% no desenvolvimento da morbidade (RD= -0.29, IC95% -0.47 a -0.12; p= 0.0008.) – Figura 4.

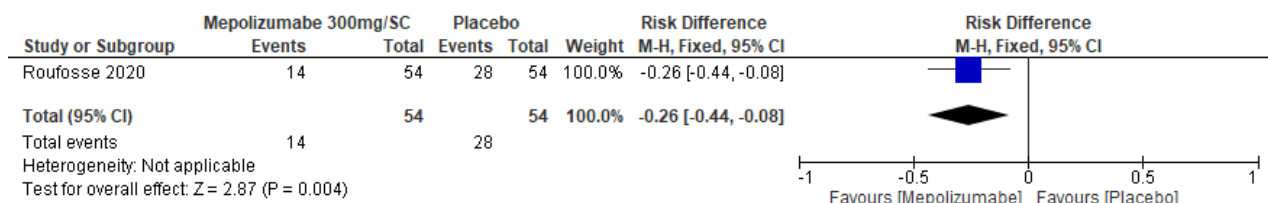
**Fig. 4** Forest plot reportando desenvolvimento de nova morbidade ou agravamento



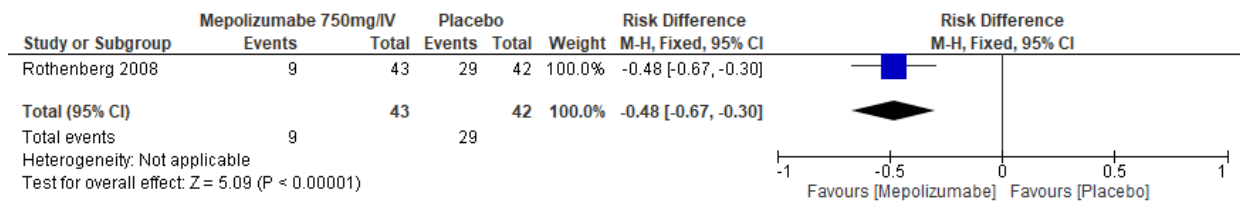
## Recaída/Falha Terapêutica

Esse desfecho foi apreciado por 2 estudos diferentes de acordo com a dosagem e via de administração de MEP. Um estudo [2] com 108 pacientes utilizou MEP 300mg/SC (n= 54) e no grupo controle placebo (n=54). Para essa dosagem, observou-se que, no grupo MEP, houve uma redução de 26% no número de recaídas (RD= -0.26, IC95% -0.44 a -0.08; p= 0.04) – Figura 5. No outro estudo [3], com 85 pacientes, a dosagem de MEP utilizada foi de 750mg/IV (n= 43) e no grupo controle placebo (n= 42), mostrando que no grupo MEP houve uma redução de 48% na falha terapêutica (RD= -0.48, IC95% -0.67 a -0.30; p< 0.00001) – Figura 5.

**Fig. 5** Forest plot reportando diminuição da recaída terapêutica



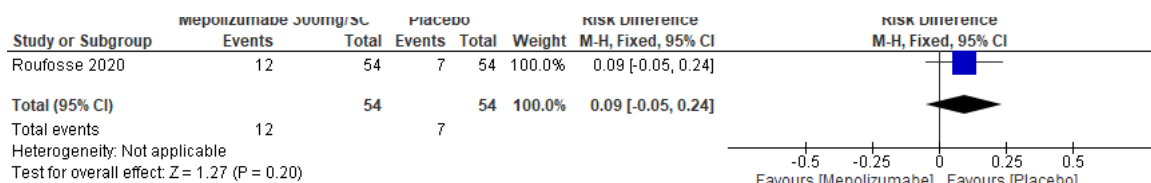
**Fig. 6** Forest plot reportando diminuição da falha terapêutica



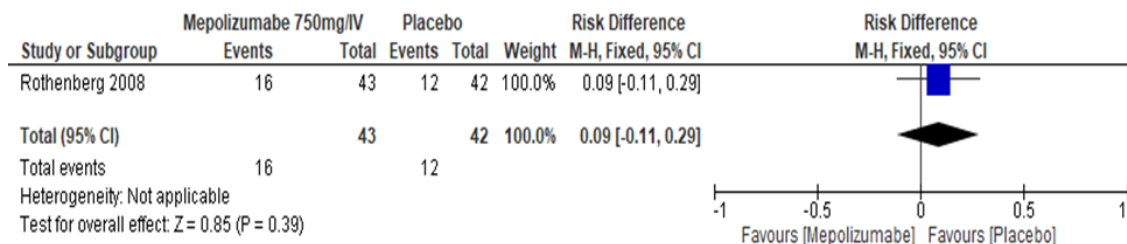
## Efeitos Adversos Relacionados ao Tratamento

Igualmente ao desfecho anterior, os mesmos estudos [2,3] mensuraram os resultados para esse desfecho de acordo com a dosagem e via de administração. Seja para dosagem de 300mg/SC ou 750mg/IV, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas: RD= 0.09, IC95% -0.05 a 0.24; p=0.20 e RD= 0.09, IC95% -0.11 a 0.29; p= 0.39, respectivamente (Figura 7 e 8).

**Fig. 7** Forest plot estudo reportando efeitos adversos para MEP 300mg/SC



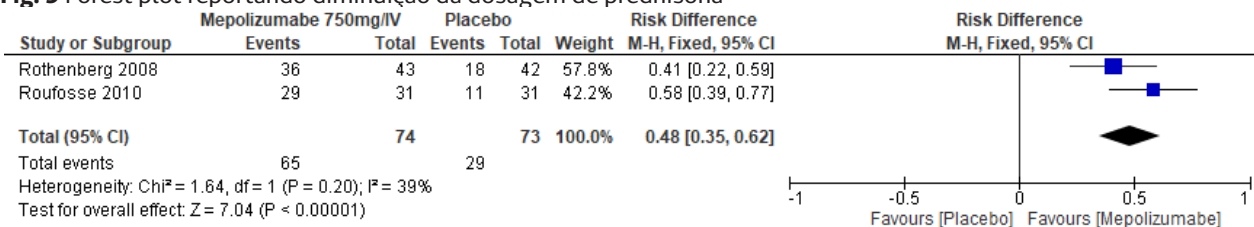
**Fig. 8** Forest plot reportando efeitos adversos para MEP 750mg/IV



## Dosagem de Prednisona $\leq 10$ mg/dia por $\geq 8$ semanas

A diminuição da dosagem de prednisona em pacientes considerados estáveis pode ser mensurada por meio da metanálise de 2 estudos [3,5] que contemplou 147 pacientes, sendo que 74 pacientes receberam MEP 750mg/IV e no grupo controle 73 pacientes que receberam placebo. Os resultados da metanálise mostraram que o MEP reduz em até 48% a dosagem de prednisona para  $\leq 10$  mg/dia por  $\geq 8$  semanas (Resultado: RD= 0.48, IC95% 0.35 a 0.62;  $p < 0.00001$ ) – figura 9.

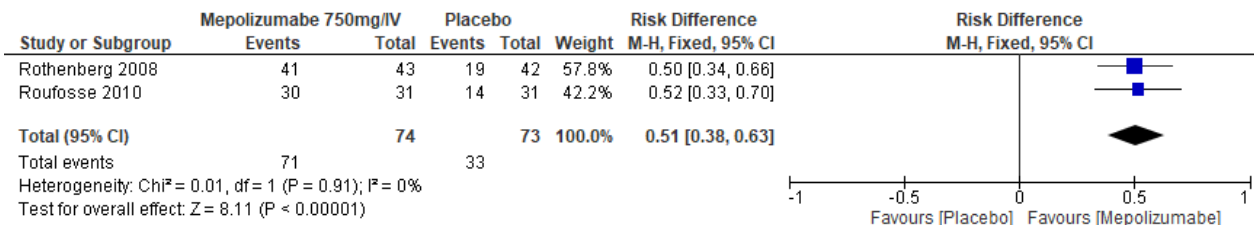
**Fig. 9** Forest plot reportando diminuição da dosagem de prednisona



## Contagem de Eosinófilos $< 600/\mu\text{l}$ por $\geq 8$ semanas

Como no desfecho anterior, os mesmos estudos [3,5] também avaliaram a diminuição de eosinófilos circulantes em pacientes estáveis. Nesse caso, a metanálise evidenciou uma redução de 51% na contagem de eosinófilos para  $< 600/\mu\text{l}$  por  $\geq 8$  semanas (RD= 0.51, IC95% 0.38 a 0.63;  $p < 0.00001$ ) – Figura 10.

**Fig. 10** Forest plot reportando diminuição na contagem de eosinófilos.



Esses desfechos apresentam grau de Evidência moderado segundo GRADE Working Group (Figura 11).

**Fig. 11** - Avaliação GRADE

Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Avaliação da certeza					Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Mepolizumabe 750mg/IV	Placebo	Relativo	Absoluto (95% CI)		
Dosagem de prednisona ≤10 mg/dia por ≥8 semanas												
2	Ensaio clínico randomizado	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	59/67 (88.1%)	28/67 (41.8%)	não estimável	460 menos por 1.000 (de 600 menos para 320 menos)	MODERADA ⊕⊕⊕○	
Contagem de eosinófilos ≤600/μl por ≥8 semanas												
2	Ensaio clínico randomizado	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	65/67 (97.0%)	32/67 (47.8%)	não estimável	490 menos por 1.000 (de 620 menos para 360 menos)	MODERADA ⊕⊕⊕○	

CI: Confidence interval

Explanations

a. Perdas > 20%

## DISCUSSÃO

O MEP inibe a ligação da IL-5 à cadeia  $\alpha$  do receptor de IL-5 expresso em eosinófilos, cuja ação, permite sua utilização na SHE, mais especificamente na secundária e linfocítica. Essas síndromes estão associadas à produção excessiva de citocinas, como IL-3, IL-5 e GM-CSF (fator estimulador de colônias de granulócitos macrófagos), que por sua vez promovem a maturação, sobrevivência e inibem a apoptose dos eosinófilos. A IL-5 é a mais importante para esse processo, todavia, sua ligação e ação pode ser inibida pelo uso do anti-IL-5, a fim de reduzir a eosinofilia. [21]

Diferentemente do MEP para manejo da SHE, grandes estudos estão disponíveis para pacientes portadores de asma eosinofílica grave, incluindo ECRs e revisões sistemáticas [11-19]. Para a SHE, ainda não há muitos estudos, principalmente os ECRs. A maior parte dos estudos, quando encontrados, são relatos e séries de casos, o que não permite uma avaliação profunda do tema. Apesar dessa revisão seguir rigorosamente os critérios impostos pelo PRISMA *statement* e selecionar estudos com adequada qualidade metodológica, não foi possível eliminar algumas limitações. Os estudos inclusos apresentam um número pequeno de pacientes e geralmente pertencem a um mesmo grupo de autores. Além disso, os estudos utilizaram diferentes critérios de inclusão, diferentes dosagens e vias de administração, dificultando a realização de uma metanálise. Talvez grande parte dessas limitações sejam inerentes à baixa prevalência da doença, assim como, os critérios para preciso diagnóstico.

O uso de mepolizumabe como tratamento nas síndromes hipereosinofílicas é um assunto extremamente relevante para a imunologia, principalmente quando há um aumento excessivo de citocinas causando a eosinofilia. Além disso, apresenta uma possível esperança terapêutica com o anti-IL-5, que comparado ao placebo diminuiu a contagem de eosinófilos nos pacientes controlados.

Essa revisão sistemática revela uma escassez de estudos com adequado rigor científico, principalmente os ECRs. Essa escassez impede uma avaliação adequada do emprego do MEP nas suas diferentes dosagens e vias de administração para tratamento da SHE, seja para pacientes não controlados, como para aqueles clinicamente controlados. Entretanto, o MEP quando comparado ao

placebo, parece ser superior para os desfechos diminuição de falha terapêutica, diminuição da dose de prednisona e contagem de eosinófilos em pacientes controlados.

Devido à ausência de evidência, ainda não é possível tecer conclusões definitivas sobre o tamanho do benefício de sua utilização.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Sep;130(3):607-612.e9.
2. Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Dec;146(6):1397-1405.
3. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med*. 2008 Mar 20;358(12):1215-28.
4. Kuang FL, Fay MP, Ware J, et al. Long-Term Clinical Outcomes of High-Dose Mepolizumab Treatment for Hypereosinophilic Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Sep-Oct;6(5):1518-1527.e5.
5. Roufosse F, de Lavareille A, Schandené L, et al. Mepolizumab as a corticosteroid-sparing agent in lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Oct;126(4):828-835.e3.
6. Garrett JK, Jameson SC, Thomson B, et al. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jan;113(1):115-9.
7. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Dec;124(6):1319-25.e3.
8. Roufosse FE, Kahn JE, Gleich GJ, et al. Long-term safety of mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Feb;131(2):461-7.e1-5.
9. Rosenwasser, LJ, Schwartz, L.B, Sheikh, J, et al. (2007). 628 Corticosteroid-Sparing Effects of Mepolizumab, an Anti-Interleukin-5 Monoclonal Antibody, in Patients With Hypereosinophilic Syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119(1), S160-.
10. Weller, PF, Gleich, G.J, Busse, WW, et al (2007). 821 Effects of Mepolizumab, an Anti-Interleukin-5 Monoclonal Antibody, on Blood Eosinophil Counts in Patients With Hypereosinophilic Syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119(1), S209-.

11. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014 Sep 25;371(13):1189-97.
12. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012 Aug 18;380(9842):651-9.
13. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009 Mar 5;360(10):973-84.
14. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med.* 2009 Mar 5;360(10):985-93.
15. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014 Sep 25;371(13):1198-207.
16. Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Nov 15;184(10):1125-32.
17. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 2017 May;5(5):390-400.
18. Yancey SW, Ortega HG, Keene ON, et al. Meta-analysis of asthma-related hospitalization in mepolizumab studies of severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Apr;139(4):1167-1175.e2.
19. Agache I, Beltran J, Akdis C, 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 May;75(5):1023-1042.
20. Shomali W, Gotlib J. (2019). World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American journal of hematology*, 94(10), 1149-1167.
21. Stella S, Massimino M, Manzella L, et al. (2021). Molecular Pathogenesis and Treatment Perspectives for Hypereosinophilia and Hypereosinophilic Syndromes. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(2), 486.