

Relatório Preliminar da COSAÚDE – Dupilumabe para o tratamento de pacientes adultos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) associada a inflamação tipo 2 (eosinófilos maior ou igual a 300 células/mm3) em uso de terapia tripla inalatória e perfil exacerbador (UAT 166)

No dia 30 de julho de 2025, na 42ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o – *Dupilumabe para o tratamento de pacientes adultos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) associada a inflamação tipo 2 (eosinófilos maior ou igual a 300 células/mm3) em uso de terapia tripla inalatória e perfil exacerbador.*

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 9.656/1998, incluído pela Lei 14.307/2022, e o conteúdo integral da reunião está disponível em www.gov.br/ans e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente Sanofi Medley Farmacêutica Ltda, seguida da apresentação de contrapontos por representantes da Confederação Nacional das Cooperativas Médicas (UNIMED DO BRASIL), Retina Brasil e da Associação Médica Brasileira (AMB). Ao final, a ANS apresentou o Relatório de Análise Crítica sobre a proposta.

Após as apresentações, foi realizada discussão que abordou aspectos relacionados às evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia, a avaliação econômica de benefícios e custos em comparação às coberturas já previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como a análise de impacto financeiro da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE se manifestaram quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde como segue:

- A Associação Médica Brasileira (AMB) endossa a posição da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e é favorável à incorporação da tecnologia UAT 166;
- O Ministério do Trabalho e Emprego (MTE) endossa a posição da SBPT e se manifesta favorável à incorporação da tecnologia UAT 166, em face a uma doença crônica e incapacitante, com inúmeros custos associados. Para mais, parabenizo a excelência das discussões neste tema;
- Confederação Nacional da Indústria (CNI), Retina Brasil, Conselho Federal de Farmácia (CFF), Conselho Federal de Medicina (CFM), Confederação Nacional do Comércio de Bens, Serviços e Turismo (CNC) é favorável a incorporação Ministério do Desenvolvimento e Assistência Social, Família e Combate à Fome (MDS) e Conselho Nacional de Saúde (CNS) são favoráveis à incorporação;

- O Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) endossa a posição da SBPT e se manifesta favorável à incorporação da tecnologia UAT 166, em face de uma doença crônica e incapacitante, com consideráveis custos associados;
- A Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (Abrale) é favorável à incorporação da UAT 166, considerando o parecer da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), bem como os dados e evidências científicas, e esclarecimentos apresentados durante a reunião técnica que demonstram o impacto positivo e impacto social relevante para os pacientes;
- Biored Brasil manifesta parecer favorável para a incorporação de Dupilumabe para Tratamento de pacientes adultos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) associada a inflamação tipo 2 (eosinófilos maior ou igual a 300 células/mm³) em uso de terapia tripla inalatória e perfil exacerbador. Essa incorporação no ROL/ANS, representa respeito à equidade, ao cuidado integral e à medicina baseada em evidências, beneficiando diretamente a população mais vulnerável com DPOC. Endossando a posição da AMB, Interfarma, CNS, COFEN, MTE, SBPT, CNI, ABRA e se manifesta favorável à incorporação da tecnologia UAT 166;
- Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (Fenaseg/FenaSaúde) discorda da incorporação da tecnologia UAT 166 devido à ausência de resultados em seguimento estendido, trazendo incertezas dos benefícios a longo prazo por se tratar de doença crônica. É importante salientar o alto impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos. Além disso, reforçamos que a única maneira efetiva de desconto proposto é a mudança nos valores da CMED;
- União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) é desfavorável à incorporação do dupilumabe em adultos com DPOC no momento. Apesar da gravidade das exacerbações relacionadas à patologia, existem diversas incertezas relacionadas aos dados clínicos de efetividade e quanto aos dados de avaliação econômica apresentados. A RCUI é 10 vezes mais alta do que o limiar da CONITEC e o market share está subestimado. A única agência de ATS que o recomendou até agora considerou haver um pequeno valor clínico e uma grande incerteza na análise econômica;
- A Unimed do Brasil coloca-se preliminarmente contraria à incorporação de Dupilumabe para o nicho de DPOC explicitado, vista a relação desfavorável entre benefício e custo, os benefícios demonstrados de pequena magnitude e de curto prazo, e o altíssimo impacto orçamentário estimado;
- Confederação das Santas Casas de Misericórdia, Hospitais e Entidades Filantrópicas (CMB) manifesta-se desfavorável à incorporação;
- Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Interfarma), face a todas as manifestações, a capacidade do medicamento mudar o curso de doença ainda não atendida, a possibilidade de aprimoramento do sistema de saúde privado brasileiro, se manifesta favorável à incorporação da tecnologia UAT 166;
- Associação Brasileira de Planos de Saúde/Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (ABRAMGE/Sinamge): após as apresentações técnicas e as

evidências científicas avaliadas, neste momento acompanhamos o posicionamento da Unimed do Brasil desfavorável a incorporação. Repudiamos fortemente a contaminação da reunião técnica por disputas e divergências setoriais;

- Associação Brasileira de Planos Odontológicos - Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo (SINOG): acompanhamos manifestação da Unimed desfavorável a incorporação.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença



sanofi

•

**Dupilumabe para o
tratamento da DPOC
com Inflamação Tipo 2
na Saúde Suplementar**

•

MAT-BR-2503429 - JUL/25

Declaração de Conflitos de Interesse

Resolução 1595/2000 do CFM/ e RDC 96 / 2008 da ANVISA

Marcos Nascimento

Gerente Médico
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Sarah Watanabe

Gerente de Economia da Saúde
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Instituição	Palestrante	Elaboração de material técnico-científico	Apoio científico para participar em eventos	Funcionário	Advisory Board
Sanofi	X			X	

Proposta de incorporação: dupilumabe para o tratamento complementar da DPOC com inflamação tipo 2

Motivação para apresentação da proposta:

- A DPOC é uma das **principais causas de morbimortalidade** em todo mundo, impactando significativamente a qualidade de vida dos pacientes;
- Está associada a **utilização significativa de recursos**;
- Uma parcela dos pacientes não respondem adequadamente a terapia tríplice inalatória e **continuam apresentando exacerbações**;
- Atualmente, **não há tratamento disponível na Saúde Suplementar** para a população de interesse;
- Dupilumabe** é efetivo no controle da DPOC, apresentando **resultados consistentes em todos os desfechos avaliados**, com alta qualidade da evidência ;

A DPOC é uma doença heterogênea e inflamatória, responsável por alta morbimortalidade

Definição DPOC¹

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é caracterizada por **sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo de ar, devido a anormalidades das vias aéreas e/ou alveolares** causadas por exposição significativa a partículas ou gases nocivos e influenciadas por fatores epigenéticos, incluindo desenvolvimento pulmonar anormal.

Endótipos¹



Neutrofílico - Inflamação do tipo 1 e 3



Eosinófilico - **INFLAMAÇÃO DO TIPO 2** (eosinófilos ≥ 300 céls/ μL)



RIO DE JANEIRO

Autor Pedro Paulo Rangel está internado em CTI de hospital particular no Rio

Casa de Saúde confirmou que ele foi internado no dia 30 de novembro, e que está no CTI desde terça-feira (6).

Por g1 Rio e TV Globo
11/12/2022 14h05 · Atualizado há 2 anos



Chico Anysio: quase três anos de uma luta incessante

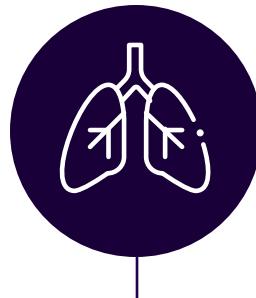
Escrito por [Diário do Nordeste Online](#) producaodario@svm.com.br

23 de Março de 2012 - 16:56

O ator e humorista, Chico Anysio descobriu em maio de 2009, aos 78 anos, que portava uma séria doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), chamada enfisema pulmonar.

O Impacto da DPOC na Saúde Global: Uma Realidade Desafiadora

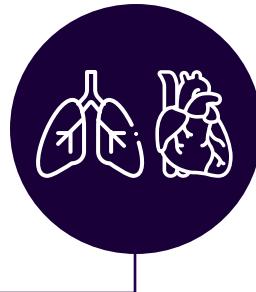
Prevalência de 15,8% na
População Brasileira
acima de 40 anos¹



Até 30% dos pacientes
com DPOC são
diagnosticados no Brasil²



3^a causa de Mortalidade no mundo⁵
5^a causa de Mortalidade no Brasil⁶



2^a causa de admissão em
emergência em alguns países^{3,4}

Há diferentes níveis de
classificação da DPOC por grau de
obstrução e gravidade⁷



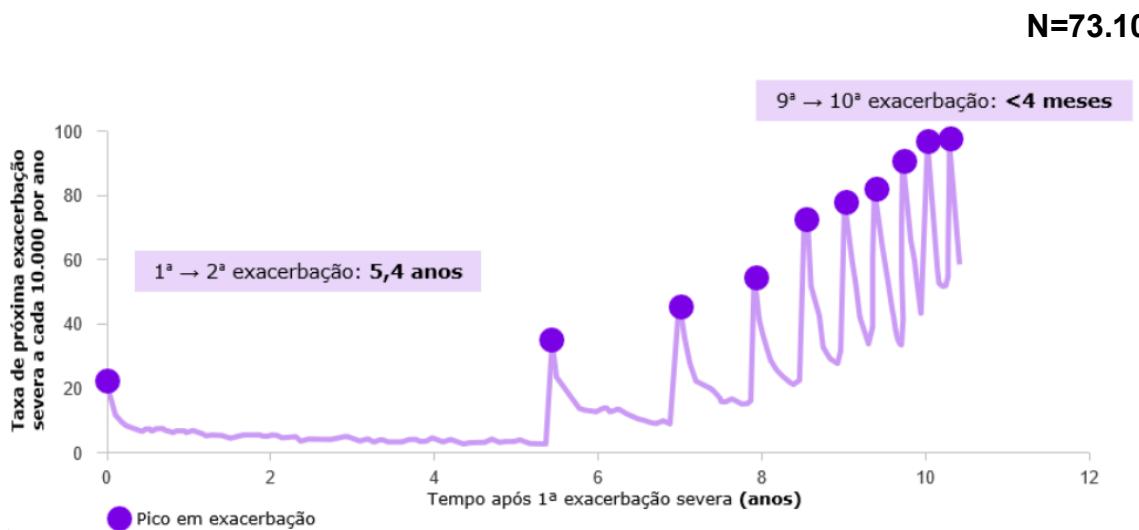
Existe uma lacuna na saúde suplementar para o tratamento da DPOC

1. Menezes AM et al. COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. Lancet. 2005;366(9500):1875-81; 2. G.L. M, Manzano BM, Gazzotti MR, et al. PLATINO, estudo de seguimento de nove anos sobre DPOC na cidade de São Paulo: o problema do subdiagnóstico. J Bras Pneumol. 2013;40(1):30-7 3. Lane ND, et al. Res. de resposta aberta BMJ 2018;5:e000334; 4. Nardini S, et al. Respir Multidisciplinar Med 2014; 9:46; 5. WHO: World Health Organization. The top 10 causes of death. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> Acessado em 5 de jul 2025; 6. Brasil. Estimativas de mortalidade: método Global Burden Disease/Brasil, 2017. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2018. 7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2025 Report. Disponível em: <https://goldcopd.org/2025-gold-report> . Acessado em 12 maio de 2025.

Desafio Terapêutico em Pacientes com Eosinófilos Elevados - Inflamação do Tipo 2: Ataques Pulmonares

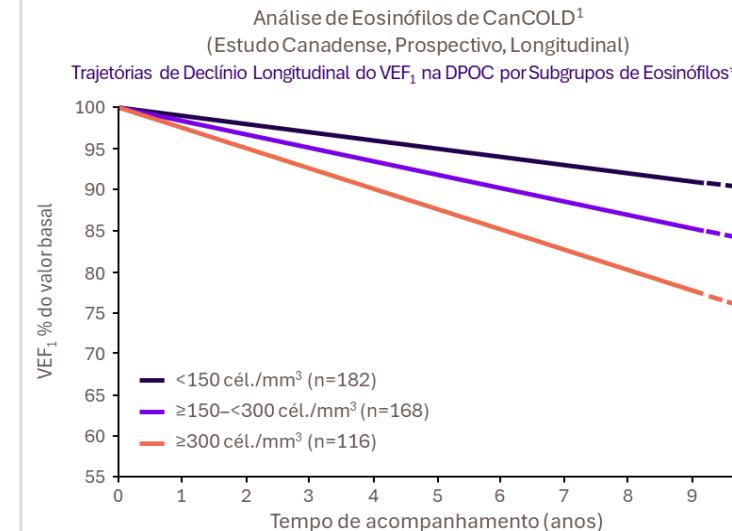
“ATAQUE PULMONAR” ou Exacerbação: Evento agudo de piora dos sintomas que persiste por > 14 dias, e requer mudança no tratamento¹

Tempo médio entre cada exacerbação na coorte após a primeira hospitalização por exacerbação na DPOC²



GOLD reconhece a associação entre níveis elevados de eosinófilos e inflamação tipo 2¹

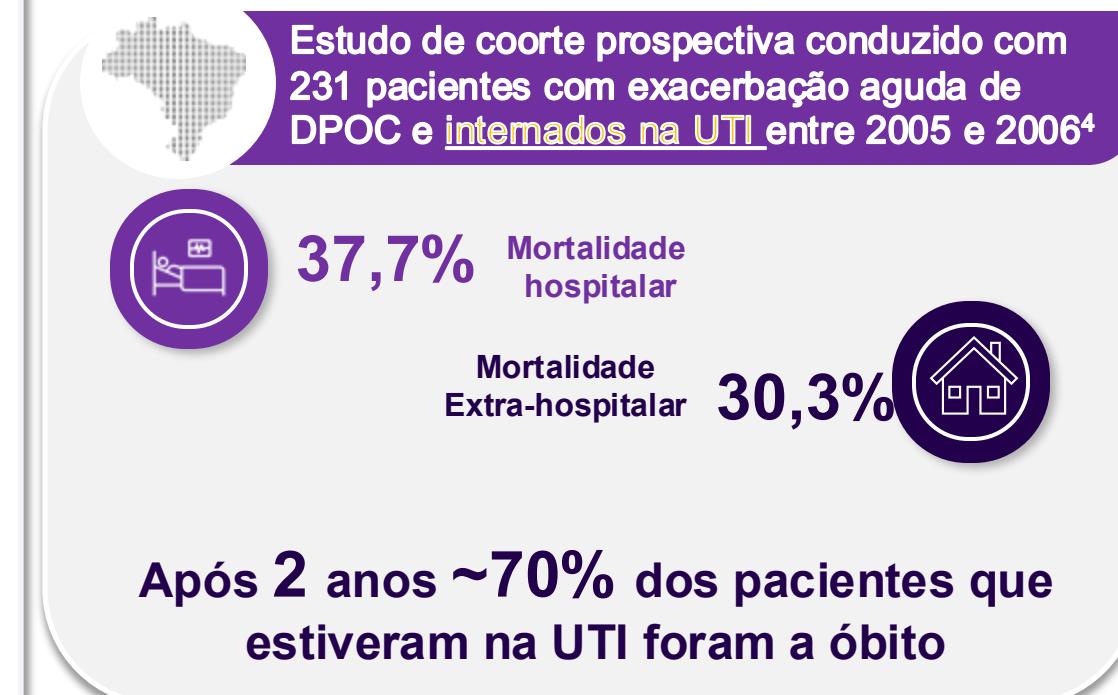
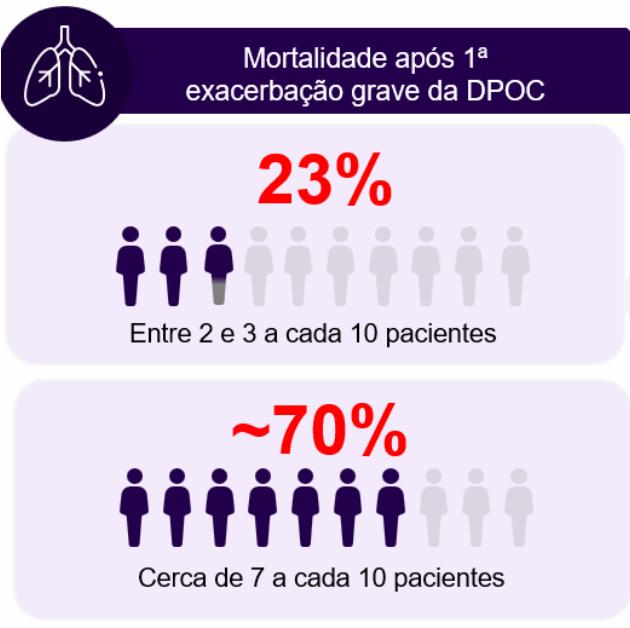
Declínio acelerado da função pulmonar^{3*}



De acordo com estudo brasileiro até **26,3%** dos pacientes com DPOC moderada a grave e em uso de terapia tripla podem apresentar **inflamação do tipo 2 (≥ 300 cel/ μ L)** (N=335)⁴

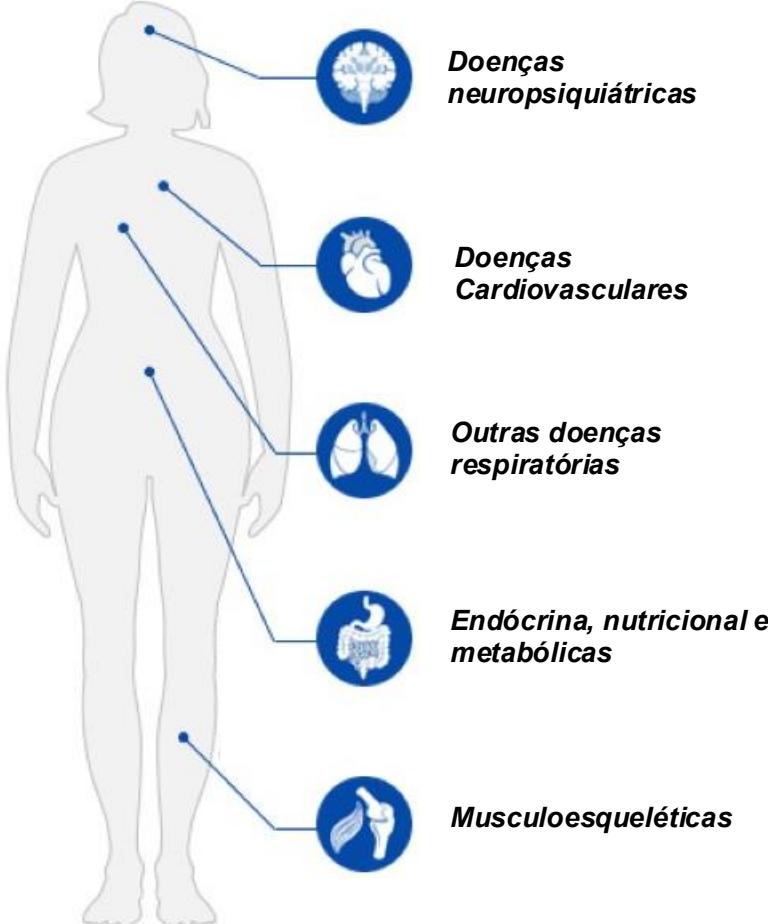
Exacerbação da DPOC supera a taxa de mortalidade do infarto agudo do miocárdio

Comparação entre mortalidade na DPOC e IAM^{1,2,3}

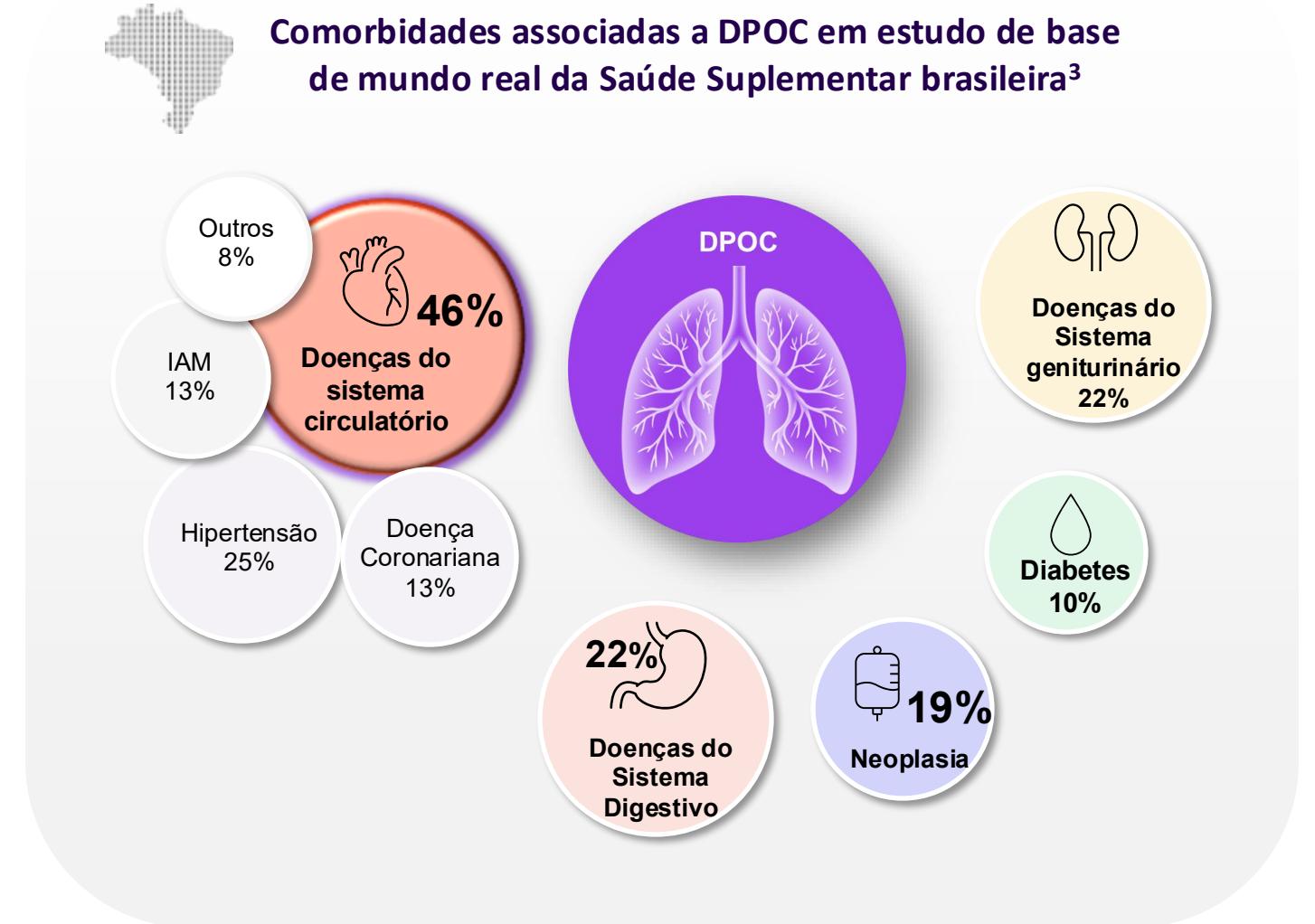


Comorbidades na DPOC e seus desafios no manejo de uma doença multissistêmica

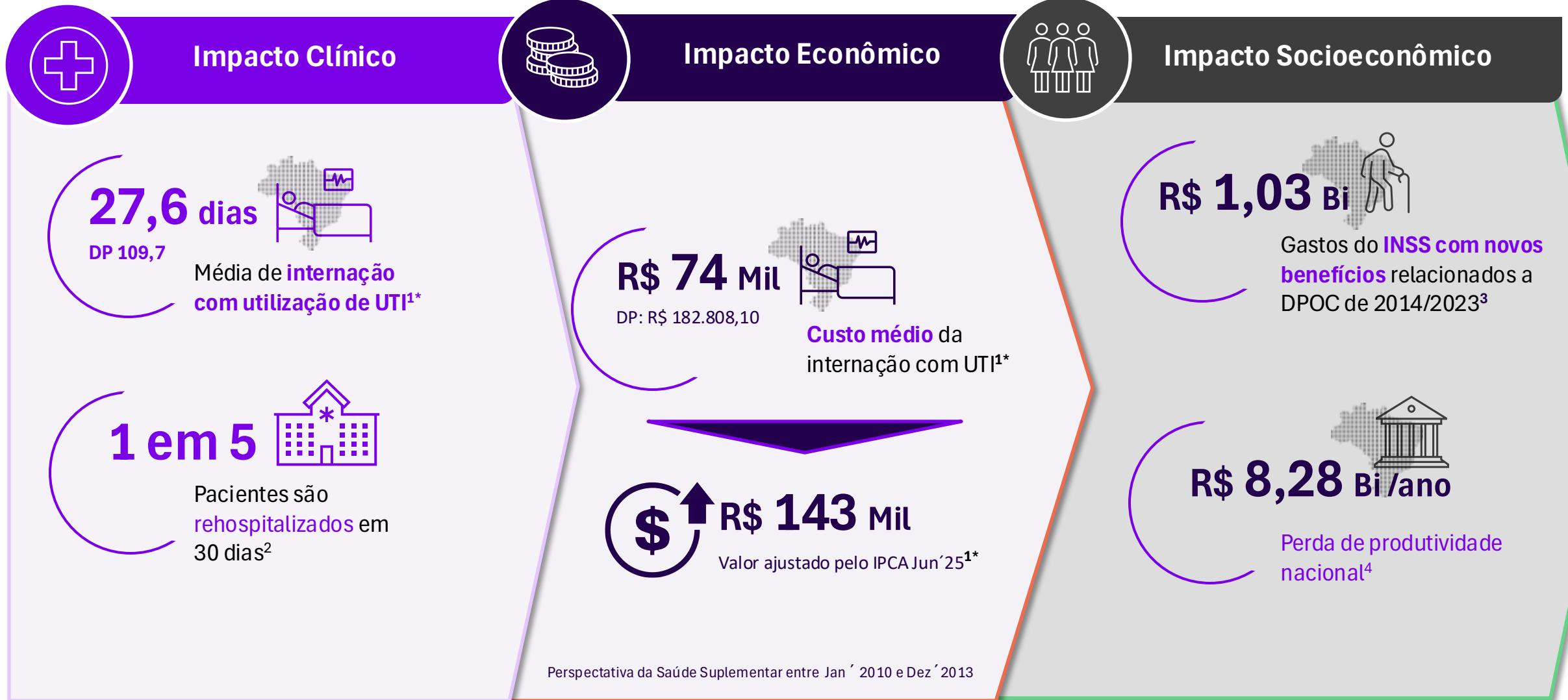
DPOC no contexto de multi comorbidades^{1,2}



Comorbidades associadas a DPOC em estudo de base de mundo real da Saúde Suplementar brasileira³

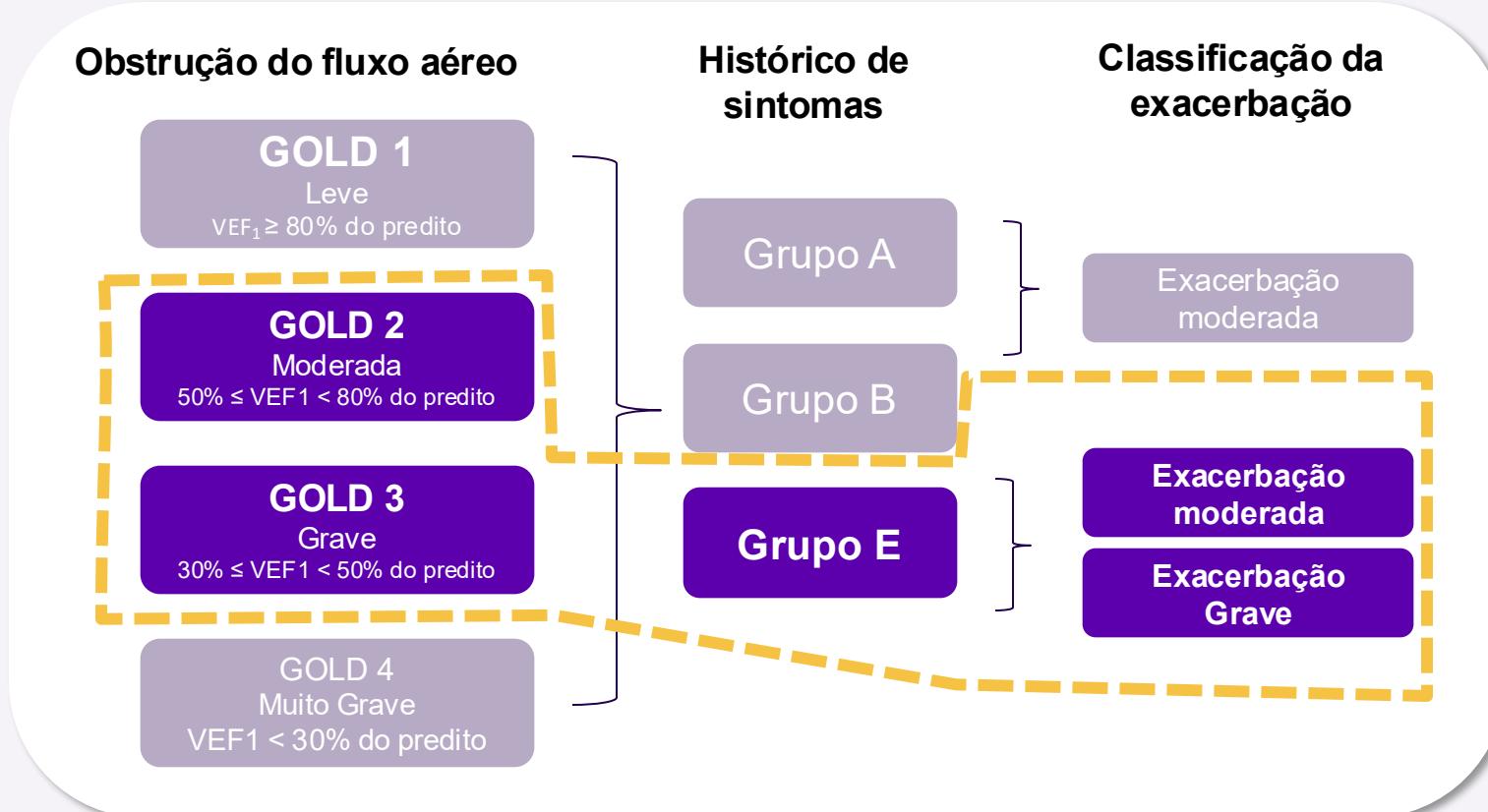


Consequências que transcendem o âmbito clínico das exacerbações e afetam toda a sociedade



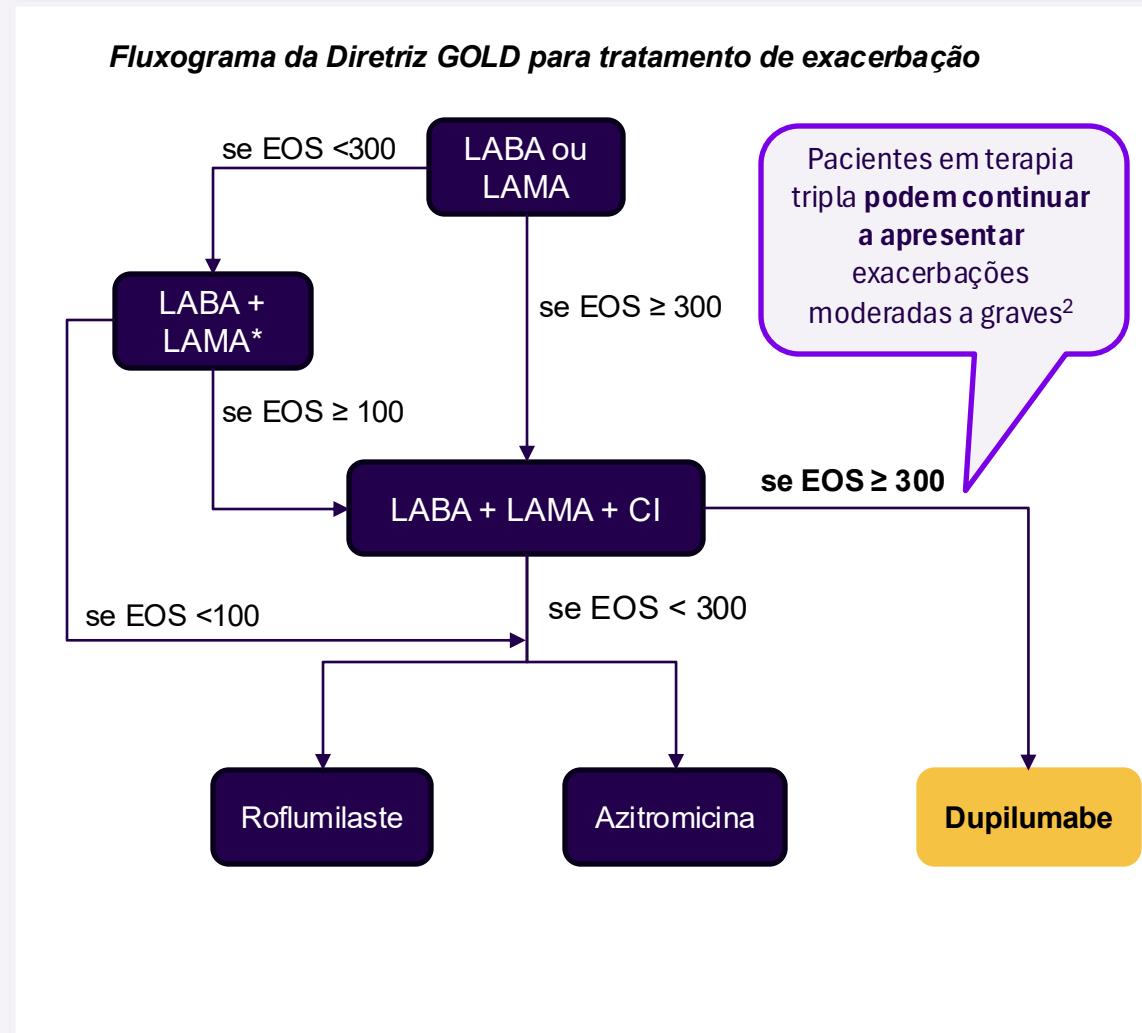
1. Oliver N, et al. J. bras. econ. Saúde J Bras Econ Saúde 2023 ; 15(1): 59-66. 2 McDermott KW (IBM Watson Health), Roemer M (AHRQ). 2018; . 3. Faleiros, PAM et. Al. Perfil dos beneficiários com aposentadoria precoce por doença pulmonar obstrutiva crônica e sua carga econômica entre 2014 e 2023 no Brasil. Apresentado no Congresso da SBPT, Florianópolis, 2024 4. Leon de F. Nascimento J Bras Econ Saúde 2024; 16(2):87-9

Avaliação da DPOC considera grau de obstrução funcional, histórico de exacerbações anuais e os tratamentos farmacológicos



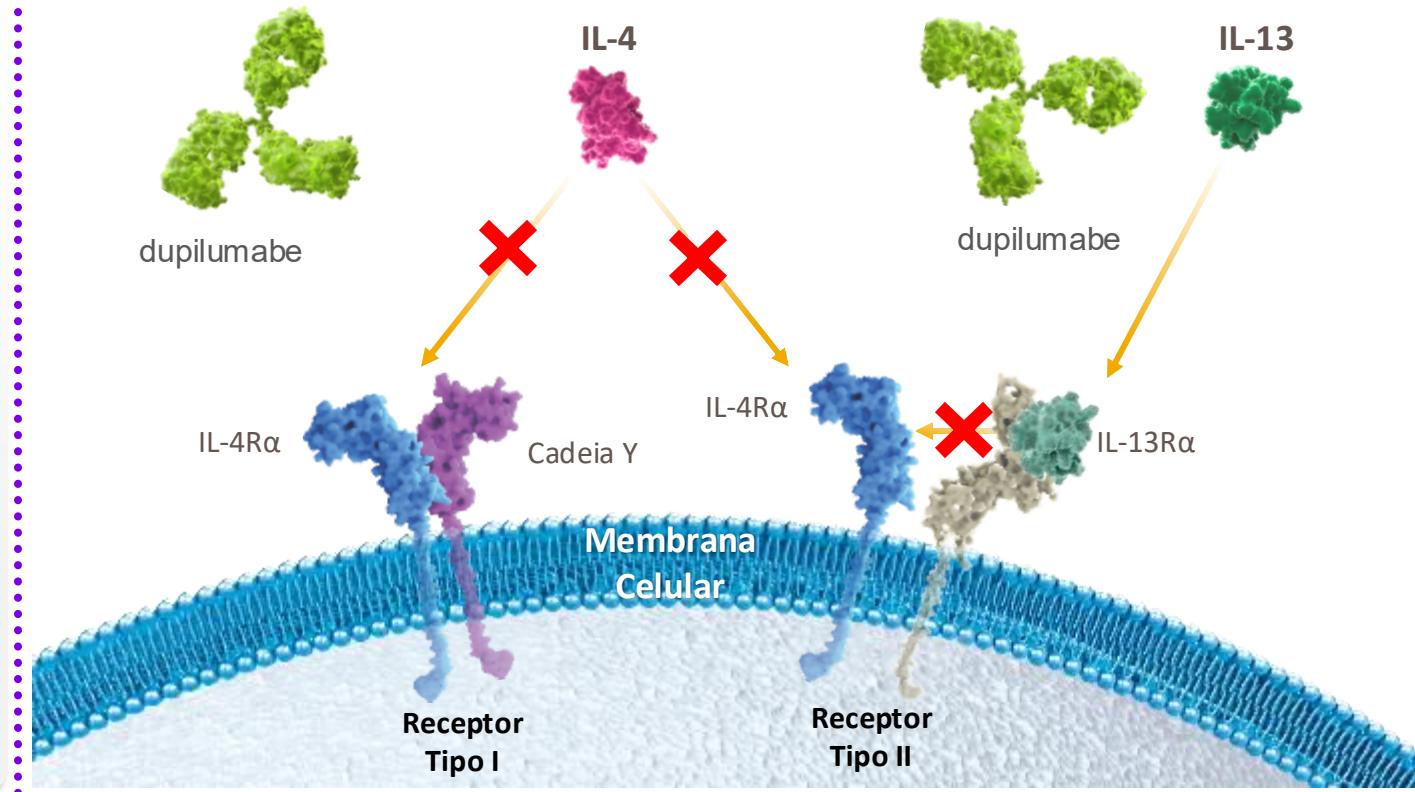
Grupo	Histórico de exacerbações por ano	Tratamento farmacológico inicial
Grupo A	0 ou 1 moderada (sem hospitalização)	Um broncodilatador
Grupo B	0 ou 1 moderada	IARA + IAMA
Grupo E	≥2 moderadas ou ≥1 com grave (requer utilização de recurso hospitalar)	LABA+LAMA ou LABA+LAMA+CI se EOS ≥ 300

Dupilumabe é recomendado pela principal Diretriz Global (GOLD) para o tratamento de pacientes com inflamação tipo 2 na DPOC



Dupilumabe: Terapia alvo específico com duplo bloqueio nas interleucinas chaves da DPOC com inflamação tipo 2

Dupilumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga especificamente a IL-4R α , a unidade compartilhada pela IL-4 e IL-13, inibindo duplamente a via de sinalização de ambas IL-4 e IL-13¹⁻⁴



Tecnologia	Mecanismo de Ação	Posologia em DPOC	Via de Administração
dupilumabe	anticorpo monoclonal IgG4 recombinante humano antagonista da IL-4 e da IL-13.	300mg administrada a cada 2 semanas	S.C.

Proposta de DUT para a incorporação do Dupilumabe

Cobertura obrigatória do dupilumabe para o tratamento complementar da DPOC com inflamação do tipo 2 em pacientes adultos, **quando preenchidos todos os seguintes critérios:**



a. Pacientes em terapia de base de tratamento padrão de antimuscarínico de longa ação (LAMA) + β 2-agonista de longa ação (LABA) + corticoides inalatórios (CI); e



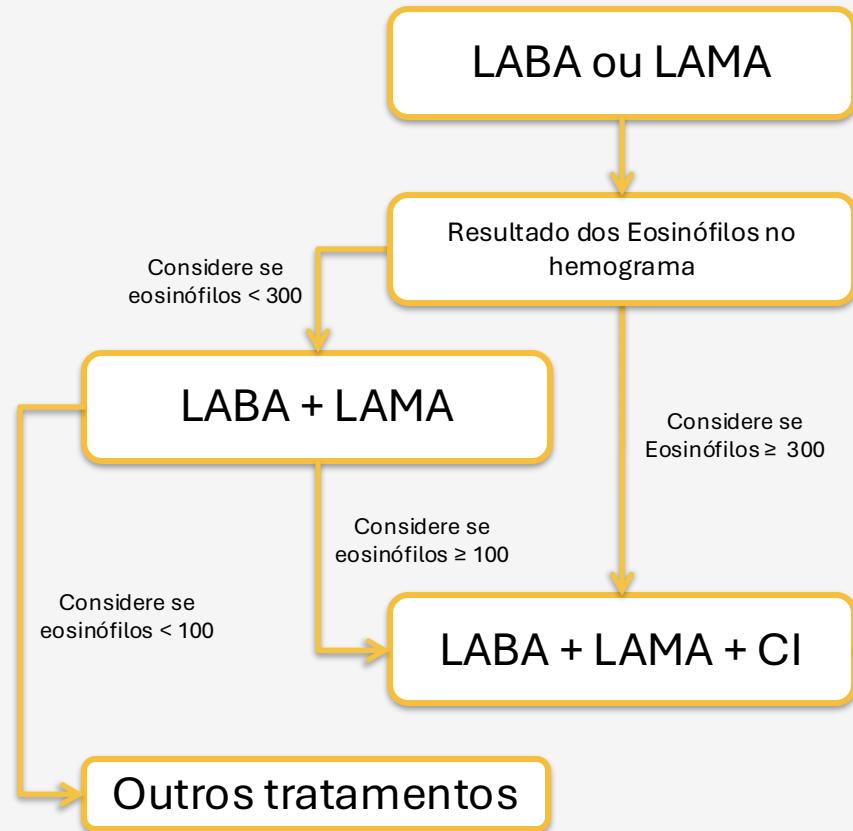
b. Ao menos um resultado de contagem de eosinófilos maior ou igual a 300 células/mm³; e



c. Duas exacerbações moderadas ou uma exacerbação grave* nos últimos 12 meses.

Fluxograma de Tratamento da DPOC

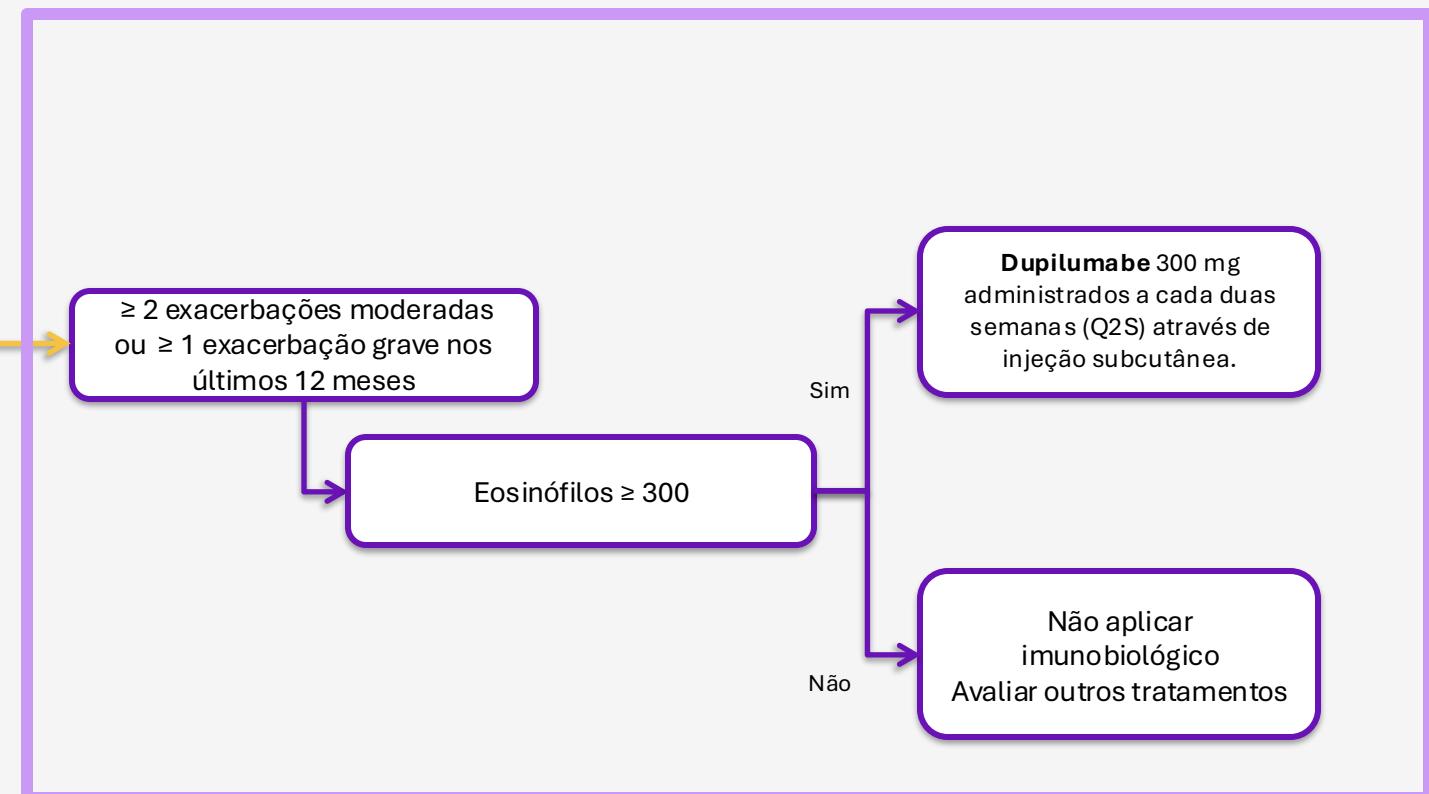
Fluxograma Terapêutico Atual



Acompanhamento do manejo farmacológico em pacientes com DPOC nos quais predominam dispneia ou exacerbações (baseado no GOLD 2025)

* CI, corticosteróide inalatório; LABA, beta-agonistas de longa duração; LAMA, antagonistas muscarínicos de longa duração.

Fluxograma Terapêutico Proposto

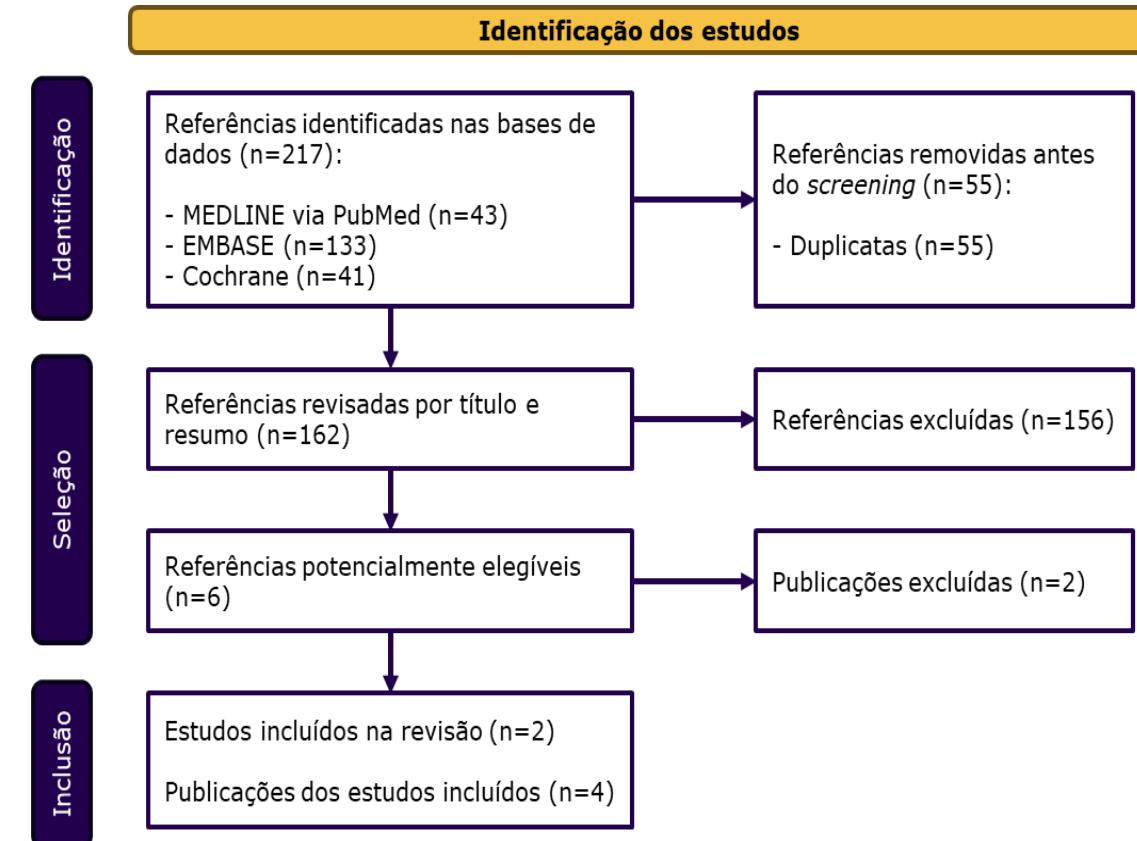


Revisão sistemática de literatura para dupilumabe

Busca e seleção das evidências

[data das buscas: 27 de janeiro de 2025]

PICOT	Caracterização
Pacientes	DPOC com contagem de eosinófilos $\geq 300/\text{mm}^3$ e risco elevado de exacerbação e em uso de terapia inalatória padrão.
Intervenção	Dupilumabe (300mg por via subcutânea uma vez a cada duas semanas) + terapia tripla inalatória
Comparador	Placebo + terapia tripla inalatória
Desfechos	<ul style="list-style-type: none">- Exacerbações moderadas ou graves da DPOC- VEF₁ pré uso de broncodilatador- Qualidade de vida (SGRQ)- Sintomas respiratórios na DPOC (E-RS)- Eventos adversos
Tipos de estudos	Ensaios clínicos randomizados



- BOREAS
- NOTUS

Objetivo: identificar evidências acerca da eficácia e segurança do dupilumabe versus terapia tripla inalatória no tratamento de pacientes com DPOC associada a inflamação tipo 2

Revisão Sistemática: Resultados

Características do perfil clínico dos pacientes no início dos estudos

Estudo	N	Idade (anos)	Número de exacerbações moderadas ou graves no ano anterior	Critério de inclusão de pacientes no estudo: Mediana Contagem EOS no sangue -cel/mm ³
BOREAS¹	Dupilumabe: 468 Placebo: 471 Total: 939	Dupilumabe: $65,0 \pm 8,0$ Placebo: $65,2 \pm 8,1$ Total: $65,1 \pm 8,1$	Dupilumabe: $2,2 \pm 1,1$ Placebo: $2,3 \pm 1,0$ Total: $2,3 \pm 1,0$	Dupilumabe: 340 (IQ 250–460) Placebo: 330 (IQ 230–460) Total: 340 (IQ 240–460)
NOTUS²	Dupilumabe: 470 Placebo: 465 Total: 935	Dupilumabe: $65,2 \pm 8,1$ Placebo: $64,9 \pm 8,5$ Total: $65,0 \pm 8,3$	Dupilumabe: $2,2 \pm 1,0$ Placebo: $2,1 \pm 0,7$ Total: $2,1 \pm 0,9$	Dupilumabe: 340 (IQ 230–460) Placebo: 330 (IQ 220–470) Total: 330 (IQ 220–460)

Avaliação de Risco de viés

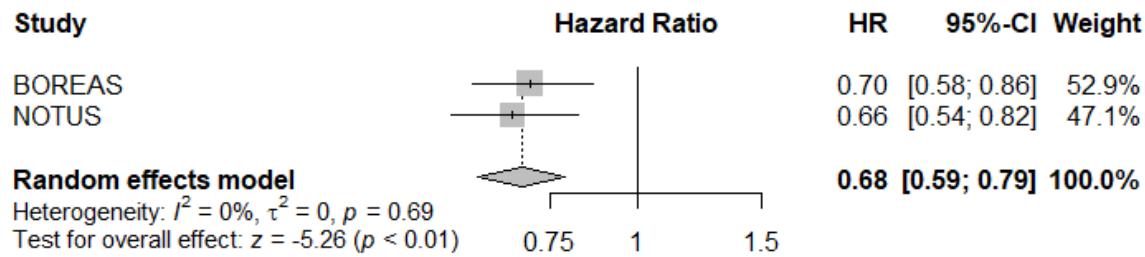
		Domínios de risco de viés					
		D1	D2	D3	D4	D5	Global
Estudo: desfecho	BOREAS: Exacerbações	+	+	+	+	+	+
	BOREAS: VEF1	+	+	+	+	+	+
	BOREAS: SGRQ	+	+	+	+	+	+
	BOREAS: E-RS	+	+	+	+	+	+
	NOTUS: Exacerbações	+	+	+	+	+	+
	NOTUS: VEF1	+	+	+	+	+	+
	NOTUS: SGRQ	+	+	+	+	+	+
	NOTUS: E-RS	+	+	+	+	+	+

Estudos incluídos apresentaram metodologia robusta e foram bem conduzidos, apresentando dados para a população de interesse com baixo risco de viés em todos os domínios de acordo com a ferramenta RoB 2.0

Pacientes que receberam dupilumabe apresentaram melhores resultados para exacerbações moderadas ou graves e melhores resultados no VEF₁

Desfecho:
Primário:
Exacerbação

Metanálise para exacerbações moderadas ou graves da DPOC



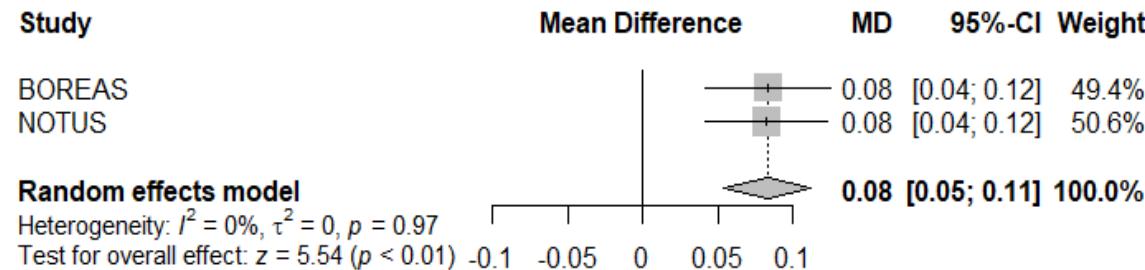
Dupilumabe reduziu em 32% o risco de exacerbação moderada ou grave.

Certeza da evidência (GRADE)

⊕⊕⊕
Alta

Desfecho:
Função
Pulmonar

Metanálise para VEF1 pré-broncodilatador na 12^a semana



Diferença média de 80 mL nos resultados de VEF₁ pré-broncodilatador na 12^a semana em comparação ao grupo que recebeu apenas a terapia tripla

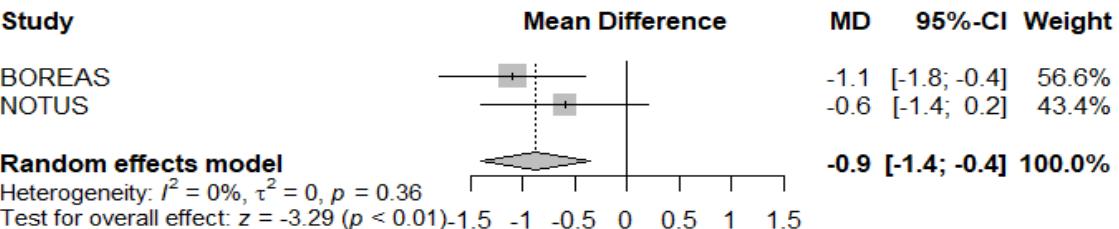
Certeza da evidência (GRADE)

⊕⊕⊕
Alta

Dupilumabe associado a terapia tripla mostrou melhores resultados em relação aos desfechos reportados pelos pacientes vs. terapia padrão

Desfecho:
Sintomas
respiratórios

Metanálise para E-RS na 52^a semana



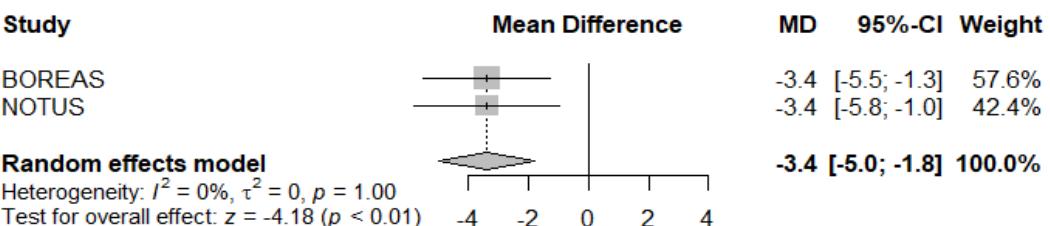
Pacientes que receberam dupilumabe apresentaram melhores resultados no E-RS

Diferença média de -0,9

⊕⊕⊕
Alta

Certeza da evidência
(GRADE)

Metanálise para SQRG* na 52^a semana

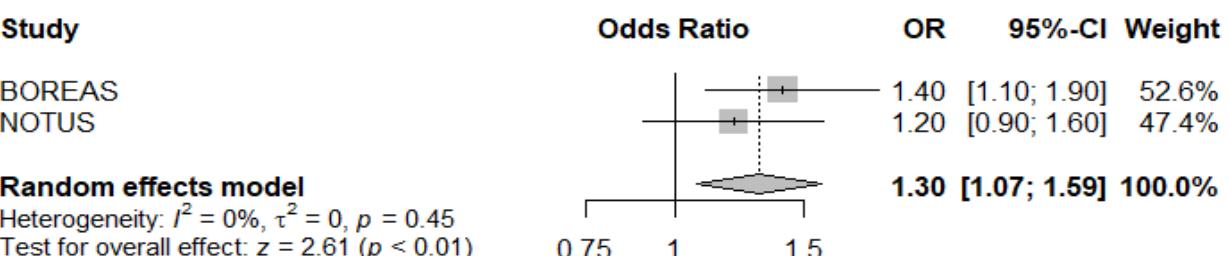


Diferença média de -3,4 pontos para os pacientes que receberam dupilumabe

⊕⊕⊕
Alta

Certeza da evidência
(GRADE)

Metanálise para total de pacientes que atingiram a diferença mínima clinicamente relevante no SQRG* na 52^a semana



Pacientes que receberam dupilumabe tem 30% a mais de chance de melhora clinicamente relevante no SQRG

⊕⊕⊕
Alta

Certeza da evidência
(GRADE)

*St. George's Respiratory Questionnaire

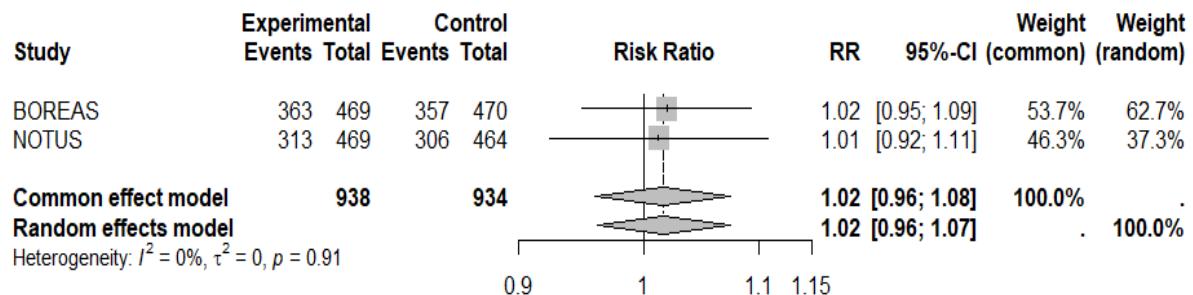
Fonte: elaboração própria.

Segurança

Dupilumabe não apresentou aumento de eventos adversos gerais ou graves em relação ao placebo

Desfecho: Eventos adversos gerais

Metanálise para eventos adversos gerais



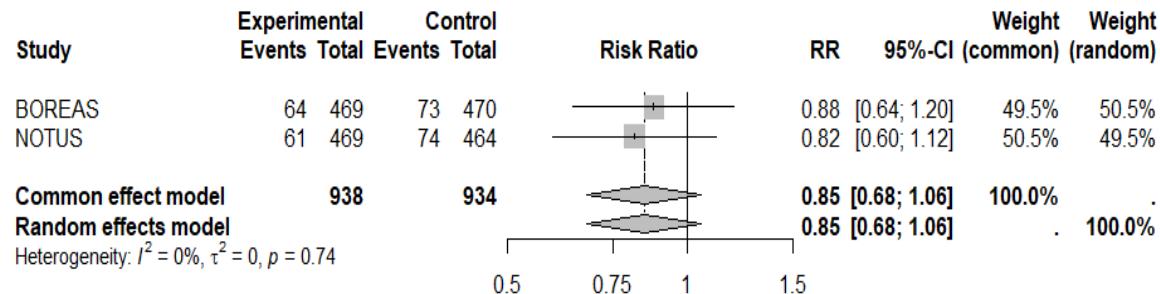
Não houve diferença nos EA gerais

⊕⊕⊕
Alta

Certeza da evidência
(GRADE)

Desfecho: Eventos adversos graves

Metanálise para eventos adversos graves



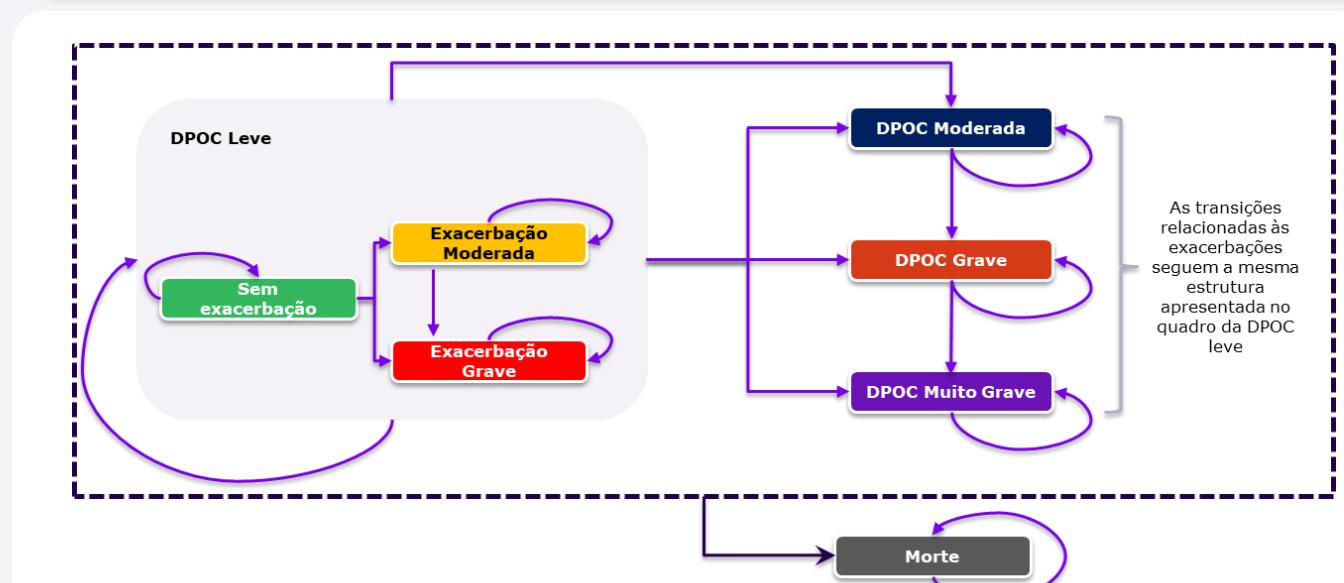
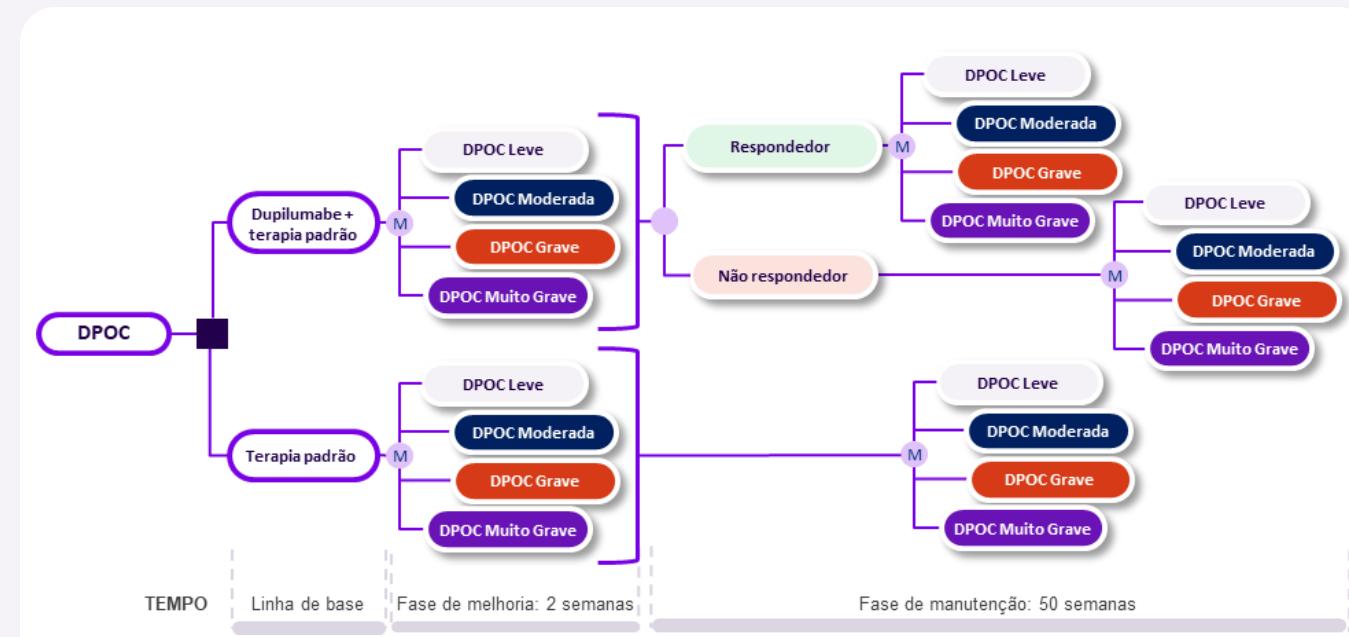
Não houve diferença nos EA graves

⊕⊕⊕
Alta

Certeza da evidência
(GRADE)

Características principais da Avaliação Econômica

População-alvo	DPOC, com inflamação tipo 2 e risco elevado de exacerbação
Intervenção	Dupilumabe associado à terapia padrão
Comparador	Terapia padrão
Perspectiva	Sistema de saúde suplementar brasileiro
Tipo de Análise	Análise de custo-utilidade
Tipo de modelagem	Árvore de Decisão + Markov
Horizonte temporal	Lifetime
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)



* Terapia padrão: uso de glicocorticoide inalatório associado a beta-agonistas de longa duração (LABA) e antagonistas muscarínicos de longa duração (LAMA)

Premissas do modelo de avaliação econômica

Parâmetro	Ambos os braços
Idade média	65 anos
Proporção de homens	66,8%
Gravidade GOLD inicial	Moderado: 50% Grave: 50%
Utilidades por estágio de DPOC GOLD	Leve: 0,796 Moderada: 0,754 Grave: 0,724 Muito grave: 0,659

Parâmetros clínicos:

Desfechos: (1) redução de exacerbações, (2) melhora no VEF₁, e (3) melhora na qualidade de vida ^{1,2}

- Pacientes com DPOC e probabilidade de eventos cardiovasculares (insuficiência cardíaca, AVC e infarto)
- A mortalidade é modelada conforme a gravidade basal da DPOC e aumenta após exacerbações

Parâmetros econômicos:

- Realizado painel com 5 especialistas de diferentes estados
- Valoração dos itens baseada em tabelas de referência: CBHPM e CMED
- Publicação local com informações sobre hospitalizações
- Custo Medicamentoso do Tratamento com terapia padrão: R\$ 0,00 (perspectiva da ANS)

Avaliação Econômica em Saúde: Resultados

- Dupilumabe 300mg (duas seringas) – PF 18%: R\$ 9.851,81
- Custo anual da terapia (medicamento + consulta para instrução de uso): R\$ 128.073,53 + R\$ 279,10

Resultados do modelo de custo-utilidade do caso base

Tratamentos	Total de custos	Total de AVAQs	Custos incrementais	AVAQ incremental	RCEI /AVAQ
Somente terapia padrão	R\$196.938	3,76	Ref	0,84	R\$434.527
Dupilumabe + Terapia padrão	R\$561.702	4,60	R\$364.764		

- Ganho de 0,84 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)
- **Razão de custo-utilidade incremental: R\$434.527 / AVAQ**
- Resultados consistentes nas análises de sensibilidade e em linha com resultados apresentados por tecnologias já avaliadas e incorporadas para doenças sem comparadores disponíveis na Saúde Suplementar.

1. Preço referência CMED 2024

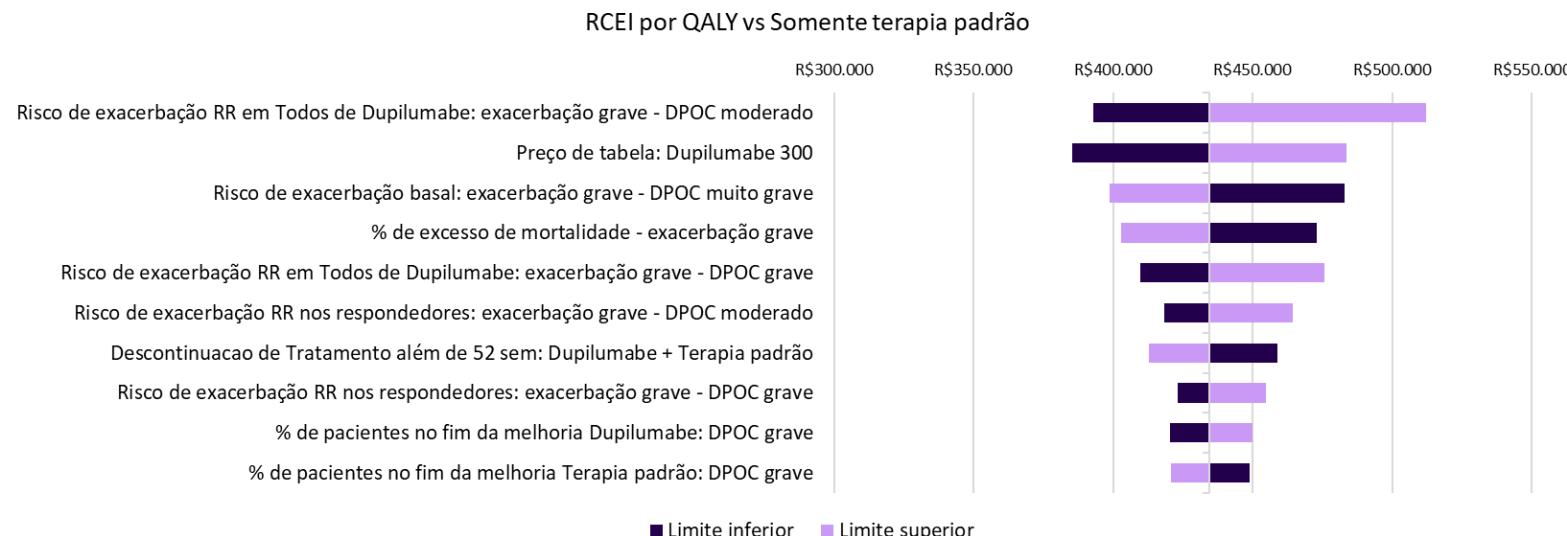
Fonte: elaboração própria.

Avaliação Econômica em Saúde: Resultados

Desconto de 15%

Tratamentos	Total de custos	Total de QALYs	Custos incrementais	QALY incremental	RCEI /QALY
Somente terapia padrão	R\$196.938	3,76	Ref.	Ref.	Ref.
Dupilumabe + Terapia padrão	R\$499.775	4,60	R\$302.838	0,84	R\$360.757

Análise de sensibilidade determinística



Análise de Impacto Orçamentário: Métodos

Questão de pesquisa:

"Qual é o impacto orçamentário na saúde suplementar com a incorporação do dupilumabe para o tratamento complementar da DPOC, com inflamação do tipo 2, e com perfil exacerbador?"

Parâmetros Epidemiológicos:

Todos oriundos de dados nacionais

- **Horizonte temporal:**

- Cinco anos.

- **Cenário atual:**

- Somente terapia padrão

- **Cenário alternativo:**

- Dupilumabe, adicionado à terapia padrão

- **Taxa de adoção da tecnologia:**

- 10% no ano 1, com incremento anual de 5%
(30% no ano 5)

- **Custos:**

- Custos médicos diretos extraídos dos cinco primeiros anos da ACU

Análise de Impacto Orçamentário: Definição da população-alvo

Parâmetro	Estimativa	Fonte	População-alvo (2026)
População coberta pela ANS ≥ 40 anos ¹	22.282.050	TabNet ANS	22.282.050
Pacientes com DPOC			
Prevalência (Ano 1) ²	15,8%	Menezes 2005, PLATINO	3.520.564
Incidência (Demais anos) ³	0,45%	Menezes 2015, PLATINO	
Proporção de pacientes diagnosticados com DPOC ⁴	30%	Moreira 2013, PLATINO	1.056.169
Proporção de pacientes com DPOC com obstrução graus II e III, GRUPO E ⁵	3,05%	Menezes 2017, PLATINO	32.213
Proporção de pacientes em uso de terapia tripla ⁶	68,7%	Rubin et al 2025, Value in Health	22.130
Proporção de pacientes com Eosinófilos ≥ 300 ⁶	26,3%	Rubin et al 2025, Value in Health	5.820



1.ANS. TabNet 2025. Disponível em: https://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet_br.def.2.Menezes AM et al. COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. Lancet. 2005;366(9500):1875-81.3.Moreira GL et al. COPD incidence based on three spirometric criteria: nine-year follow-up from PLATINO. São Paulo Med J. 2015;133(3):245-51.4.Moreira GL et al. PLATINO: nine-year COPD follow-up in São Paulo and underdiagnosis. J Bras Pneumol. 2014;40(1):30-7.5.Menezes AM et al. PLATINO: distribution, stability, and mortality by GOLD 2007-2017. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:1491-501.6.Rubin et al, Ispor 2025

0,026%
Dos pacientes ≥40
anos da Saúde
suplementar

Análise de Impacto Orçamentário: Resultados Cenário Base

Impacto orçamentário total na saúde suplementar

Resultados	2026	2027	2028	2029	2030
População Saúde Suplementar acima de 40 anos	22.931.632	23.563.739	24.193.362	24.822.969	25.452.577
Coorte prevalente +incidente (descontando óbitos)	5.820	5.547	5.491	5.403	5.593
Taxa de adoção - dupilumabe	10%	15%	20%	25%	30%
Candidatos ao dupilumabe	582	828	1.056	1.266	1.455
Impacto orçamentário	R\$ 66.169.474	R\$ 65.921.497	R\$ 73.960.644	R\$ 81.244.693	R\$ 87.457.457

▪ Impacto orçamentário em 5 anos: **R\$ 374.753.765**

▪ Impacto orçamentário em 5 anos considerando 15% de desconto: **R\$ 310.408.868**

Análise de Impacto Orçamentário – Desconto 15% e múltiplas indicações

Resultados	2026	2027	2028	2029	2030	Acumulado
Custo cenário atual	R\$ 153.610.688	R\$ 154.245.759	R\$ 156.255.994	R\$ 151.824.188	R\$ 144.925.225	R\$ 760.861.854
Cenário proposto:						
Dupilumabe: medicamento + demais custos	R\$ 71.009.525	R\$ 76.395.639	R\$ 89.017.405	R\$ 99.526.290	R\$ 108.017.157	R\$ 443.966.017
Terapia tripla: demais custos	R\$ 138.242.353	R\$ 132.346.525	R\$ 128.140.785	R\$ 119.293.045	R\$ 109.281.997	R\$ 627.304.705
Economia com asma e dermatite atópica	-R\$ 23.099.477	-R\$ 25.438.741	-R\$ 26.225.211	-R\$ 26.570.243	-R\$ 27.033.700	-R\$ 128.367.373
Impacto orçamentário	R\$ 32.541.712	R\$ 29.057.664	R\$ 34.676.985	R\$ 40.424.904	R\$ 45.340.230	R\$ 182.041.495

Considerando proposta comercial previamente enviada (15% de desconto*)

- Análise agrupada com 15% de desconto em todas as indicações resulta em um impacto orçamentário de R\$ 182.041.495 em DPOC, representando uma redução de 51% em relação ao cenário base

Capacidade Instalada

- Dupilumabe consta no ROL da ANS para asma eosinofílica grave (DUT 65.9), asma alérgica grave (DUT 65.10) e dermatite atópica grave (DUT 65.14);
- Não é necessária nenhuma adaptação da estrutura ou de profissionais atualmente disponível na Saúde Suplementar para a disponibilização do dupilumabe para o tratamento de pacientes adultos com DPOC associada à inflamação tipo 2, podendo estar imediatamente disponível, assim que for incluído no ROL da ANS.



ATS em outros países



HAS – França²

DUPIXENT (dupilumab) - Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): em adultos como tratamento de manutenção para DPOC com elevação de eosinófilos em associação à terapia inalatória tripla (LABA+LAMA+CI) ou LABA+LAMA se CI não apropriado.

Status: Recomendação favorável



IQWiG – Alemanha³

DUPIXENT (dupilumab) - Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Status: Recomendação favorável



AEMPS (Espanha)

Dupilumab (Dupixent®) no tratamento de manutenção adicional para a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) não controlada caracterizada por eosinófilos elevados, em combinação com terapia tripla (LABA+LAMA+CI), ou em dupla quando CI não for adequado

Status: Recomendação favorável



NICE (Reino Unido¹)

Dupilumabe para tratamento da DPOC moderada a grave ID6235

Status: Em avaliação



CDA (Canadá)

Tratamento complementar dos pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) não controlada associada à inflamação do tipo 2

Status: Em avaliação

Considerações finais



A DPOC é doença progressiva, sintomas crônicos, **altas taxas de hospitalizações e mortalidade**;



Pacientes com DPOC associada a Inflamação Tipo 2 apresentam risco aumentado de exacerbações e hospitalizações e têm maior utilização de recursos de saúde;



Não há tratamento disponível no ROL da ANS para esta subpopulação;



Dupilumabe: primeira terapia-alvo específica, **segura e eficaz que reduz exacerbações, melhora função pulmonar, melhora os sintomas e a qualidade de vida;**



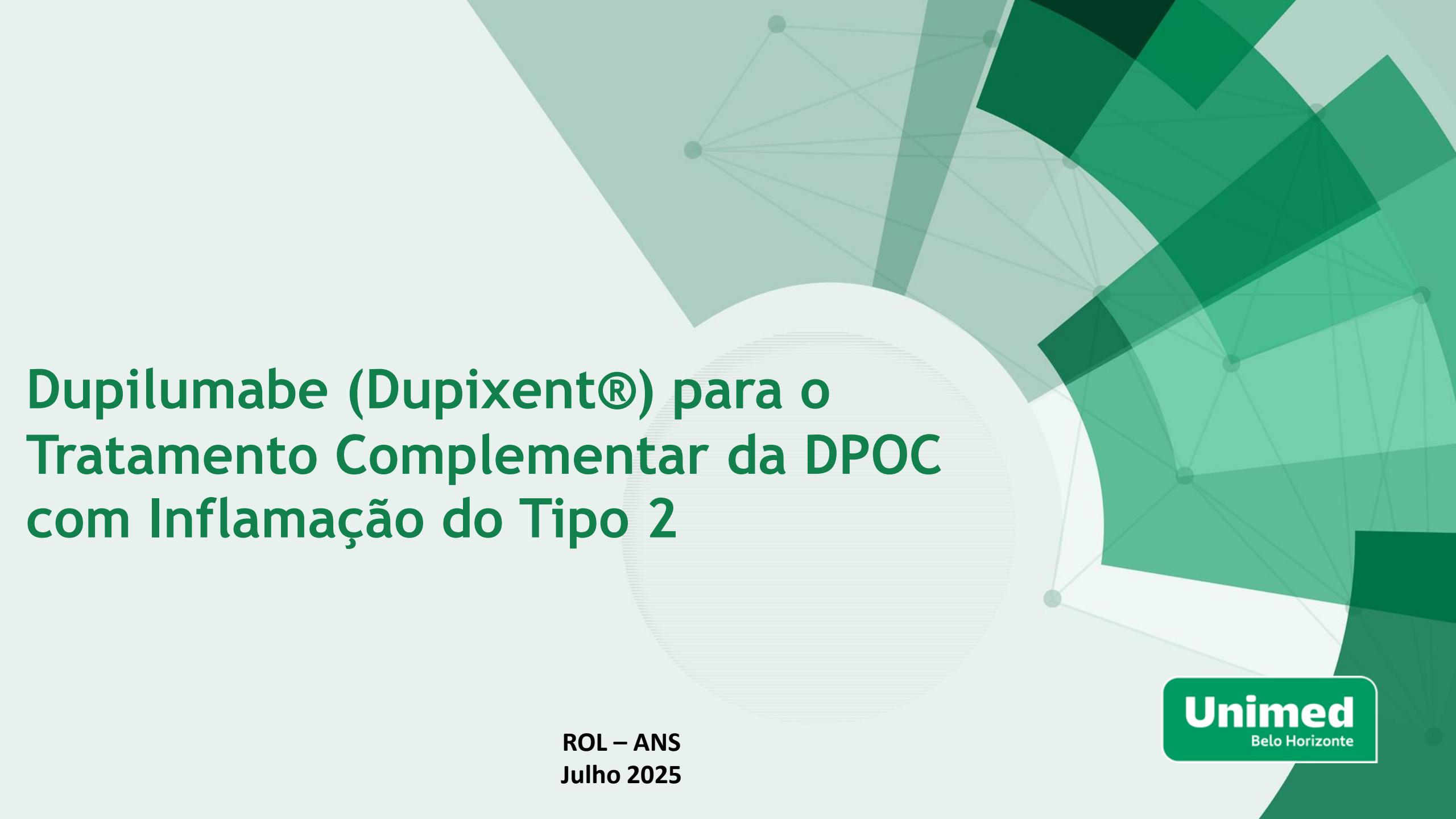
Recomendado por diretrizes internacionais (GOLD) e endossado pela Sociedade Brasileira de Pneumologia (SBPT);



Análises econômicas compatíveis com outras tecnologias e deve ser disponibilizada para pequena parcela de beneficiários (0,026% ≥40 anos da saúde suplementar).

Obrigada

sanofi



Dupilumabe (Dupixent®) para o Tratamento Complementar da DPOC com Inflamação do Tipo 2

ROL – ANS
Julho 2025

Unimed
Belo Horizonte

Júlia Tupinambas- Representante da Unimed do Brasil

Declaração de possíveis conflitos de interesses:

- Funcionária CLTista do NATS UNIMED-BH
- Funcionária do Hospital Orizonti

Mariana Michel Barbosa - Representante da Unimed do Brasil

Consultoria:

- Ministério da Saúde
- CCATES/UFMG
- CGATS/DGITS/SCTIE/MS – Fiotec
- CONITEC – Avaliação de Tecnologias – OPAS
- SCMED/ANVISA – OPAS

Outras fontes de remuneração:

- UNIMED Belo Horizonte
- Professora e orientadora do MBA em ATS do HAOC via PROADI – MS
- Professora Racine

Financiamento para pesquisa:

- CNPq/MS
- Revisão sistemática sobre a custo-efetividade da atenção domiciliar.
- CAPES- Caracterização do acesso aos medicamentos no estado de minas gerais: uma análise dos serviços farmacêuticos

PROPOSTA DE DUT

Proposta de Diretriz de Utilização

1. Cobertura obrigatória do dupilumabe para o tratamento complementar da DPOC com inflamação do tipo 2 em pacientes adultos, quando preenchidos todos os seguintes critérios:
 - a. Pacientes em terapia de base de tratamento padrão de antimuscarínico de longa ação (LAMA) + β 2-agonista de longa ação (LABA) + corticoides inalatórios (CI); e
 - b. Ao menos um resultado de contagem de eosinófilos maior ou igual a 300 células/mm³; e
 - c. Duas exacerbações moderadas ou uma exacerbação grave nos últimos 12 meses.

Uso de terapia inalatória otimizada

Inflamação tipo 2: linfócitos T auxiliares do tipo 2 (Th2), células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2), eosinófilos e citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13;
20-40% dos pacientes com DPOC

DPOC GOLD E

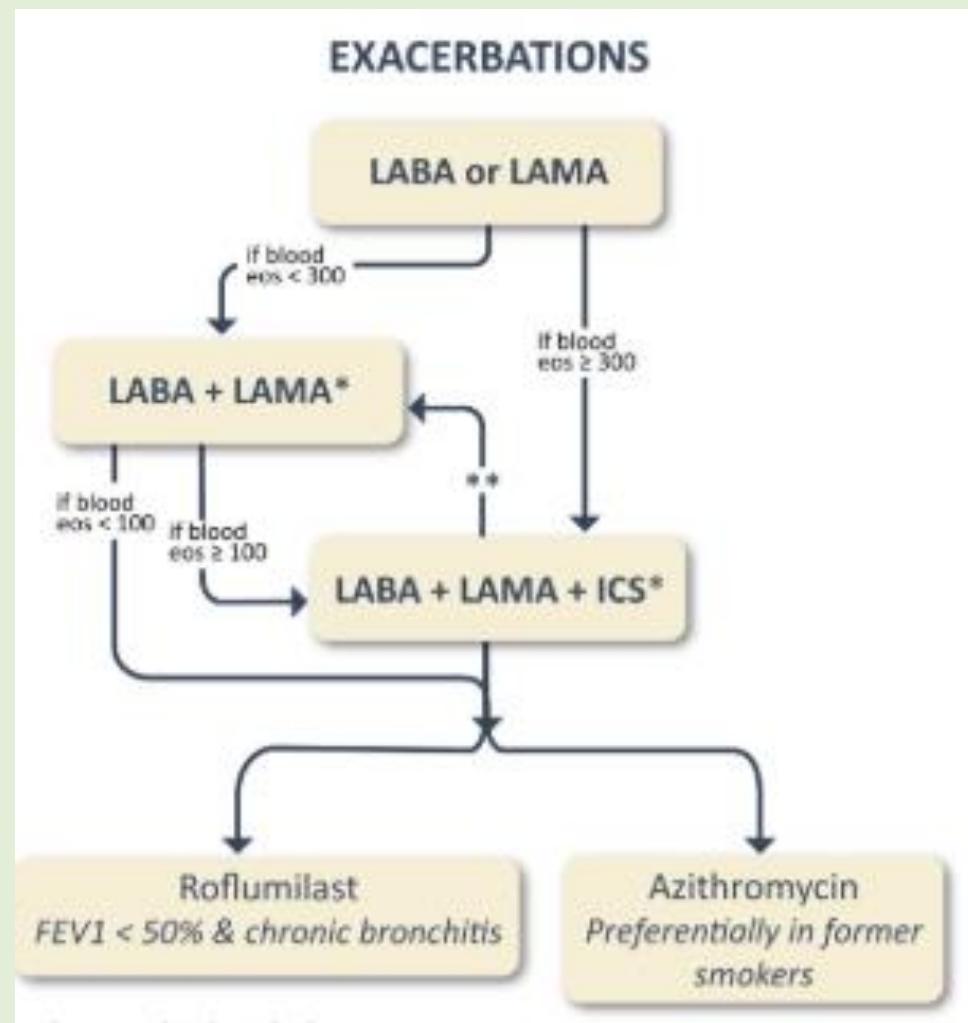
ESTUDOS ENVIADOS PELO SOLICITANTE

	Título e ano	Tipo de estudo	Incluído
1.	Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts	ECR Fase III	SIM
2.	Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation	ECR Fase III	SIM
3.	Dupilumab reduces exacerbations and improves lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease and emphysema: Phase 3 randomized trial (BOREAS)	ECR Fase III	SIM
4.	Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil	Estudo Transversal	NÃO
5.	PLATINO, a nine-year follow-up study of COPD in the city of São Paulo, Brazil: the problem of underdiagnosis	Série de casos	NÃO
6.	Incidence of chronic obstructive pulmonary disease based on three spirometric diagnostic criteria in São Paulo, Brazil: a nine-year follow-up since the PLATINO prevalence study	Coorte prospectiva	NÃO
7.	Targeting Type 2 Inflammation and Epithelial Alarmins in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Revisão de literatura	NÃO
8.	Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Epidemiology, Biomarkers, and Paving the Way to Lung Cancer	Revisão de literatura	NÃO
9.	What's new in the 2025 GOLD report	Revisão de literatura	SIM
10.	REVIEW COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms	Revisão de literatura	NÃO
11.	Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach	Revisão de relato de casos	NÃO
12.	Exacerbação aguda da DPOC: mortalidade e estado funcional dois anos após a alta da UTI	Coorte prospectiva	NÃO
13.	The PLATINO study: description of the distribution, stability, and mortality according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease classification from 2007 to 2017	Coorte prospectiva	NÃO

PÚBLICO

Unimed
Belo Horizonte

ANÁLISE CRÍTICA



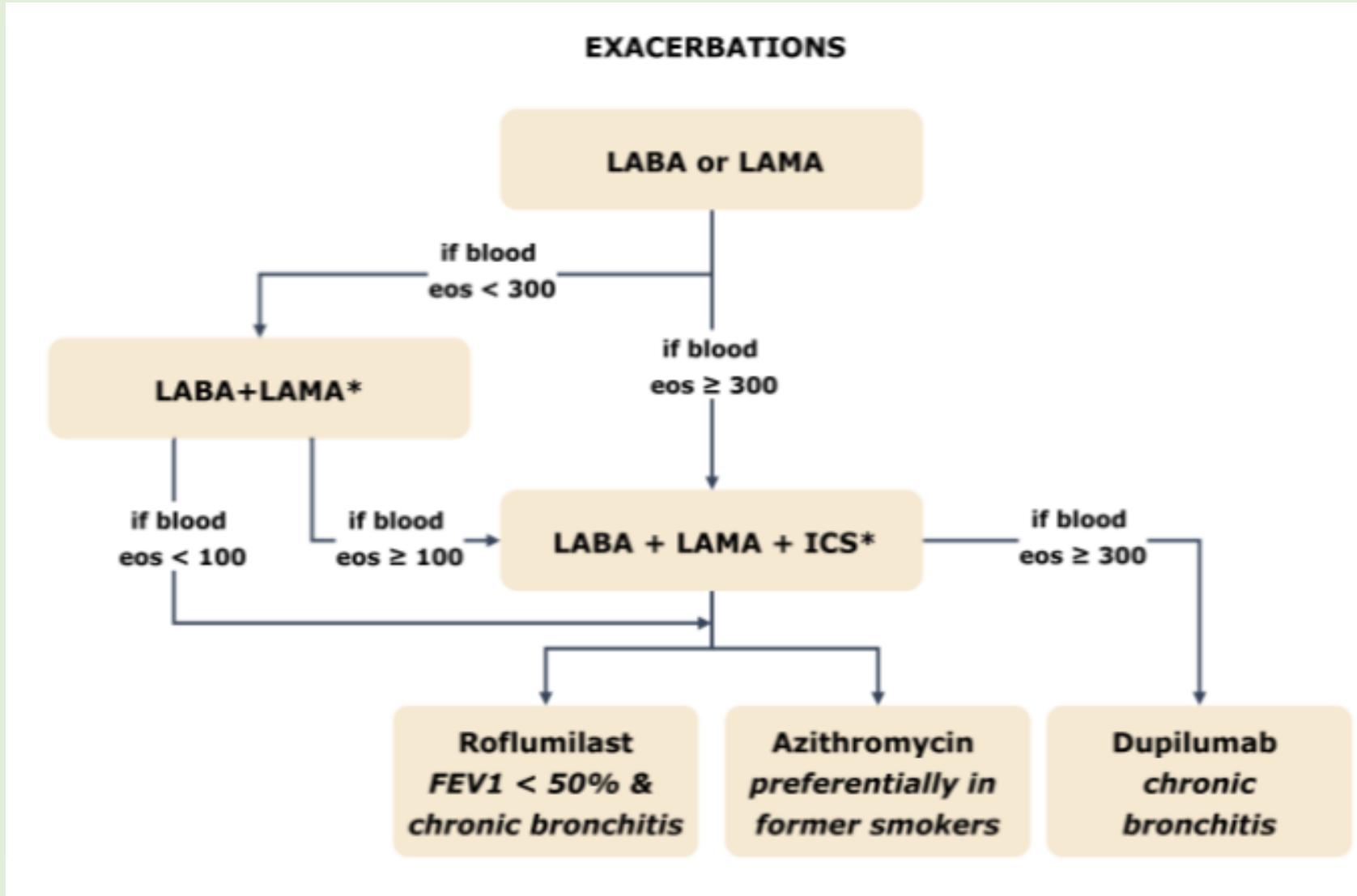
Roflumilaste:

- Inibidor da fosfodiesterase 4
- Redução de exacerbação (moderada a grave)
- Sintomas do trato gastrointestinal

Azitromicina:

- Antibiótico macrolídeo
- Redução de exacerbação
- Aumento do risco de resistência bacteriana

ANÁLISE CRÍTICA



Estudo 1

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 20, 2023

VOL. 389 NO. 3

Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated
by Eosinophil Counts

S.P. Bhatt, K.F. Rabe, N.A. Hanania, C.F. Vogelmeier, J. Cole, M. Bafadhel, S.A. Christenson, A. Papi, D. Singh,
E. Laws, L.P. Mannent, N. Patel, H.W. Staudinger, G.D. Yancopoulos, E.R. Mortensen, B. Akinlade, J. Maloney,
X. Lu, D. Bauer, A. Bansal, L.B. Robinson, and R.M. Abdulai, for the BOREAS Investigators*

ORIGINAL ARTICLE

2024

Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil
Evidence of Type 2 Inflammation

S.P. Bhatt, K.F. Rabe, N.A. Hanania, C.F. Vogelmeier, M. Bafadhel,
S.A. Christenson, A. Papi, D. Singh, E. Laws, N. Patel, G.D. Yancopoulos,
B. Akinlade, J. Maloney, X. Lu, D. Bauer, A. Bansal, R.M. Abdulai, and
L.B. Robinson, for the NOTUS Study Investigators*

Estudos
2 e 3

Estudo BOREAS e NOTUS

Estudos
1, 2 e 3

METODOLOGIA

- Fase III, randomizado, multicêntrico, controlado
- Critérios de inclusão: ≥ 2 exacerbações moderadas OU ≥ 1 exacerbação severa, > 300 eos no screening, uso de terapia tripla
- Desfecho primário: taxa anualizada de exacerbações moderadas a graves
- Desfechos secundários: FEV1 pré BD, qualidade de vida, eventos adversos
- Acompanhamento: 52 + 12 semanas
- Patrocínio: Sanofi

Estudo BOREAS

População	Resultados
939 pacientes	<ul style="list-style-type: none">• <u>Taxa anualizada de exacerbações</u>: 0,78 versus 1,1 (HR 0,70; IC 95%, 0,58 a 0,86; P<0,001).• Melhora da qualidade de vida• <u>Desfechos de segurança</u> semelhantes nos grupos

Estudo NOTUS

População	Resultados
935 pacientes	<ul style="list-style-type: none">• <u>Taxa anualizada de exacerbações</u>: 0,86 versus 1,3 (HR 0,66; IC 95%, 0,54 to 0,82; ; P<0,001).• Sem resultado estatisticamente significativo de qualidade de vida• <u>Desfechos de segurança</u> semelhantes nos grupos

ANÁLISE CRÍTICA

Estudos
1, 2 e 3

- Estudo NOTUS análise interina positiva → **análise primária antecipada**;
- Estudo NOTUS: aproximadamente **40% dos pacientes** tinham **eosinofilia menor que 300** no momento da randomização;
- **Reabilitação pulmonar** não foi descrita como parte do **tratamento** dos pacientes;
- Uso de **placebo** como comparador (Azitromicina e Roflumilaste não foram usados);
- **Período de recrutamento** dos pacientes 2019 a 2022 > acompanhamento durante a pandemia;
- Melhora na **qualidade de vida** dos pacientes foi **pouco expressiva ou ausente**;
- **Mortalidade e hospitalização** não foram analisados.

Avaliação Econômica

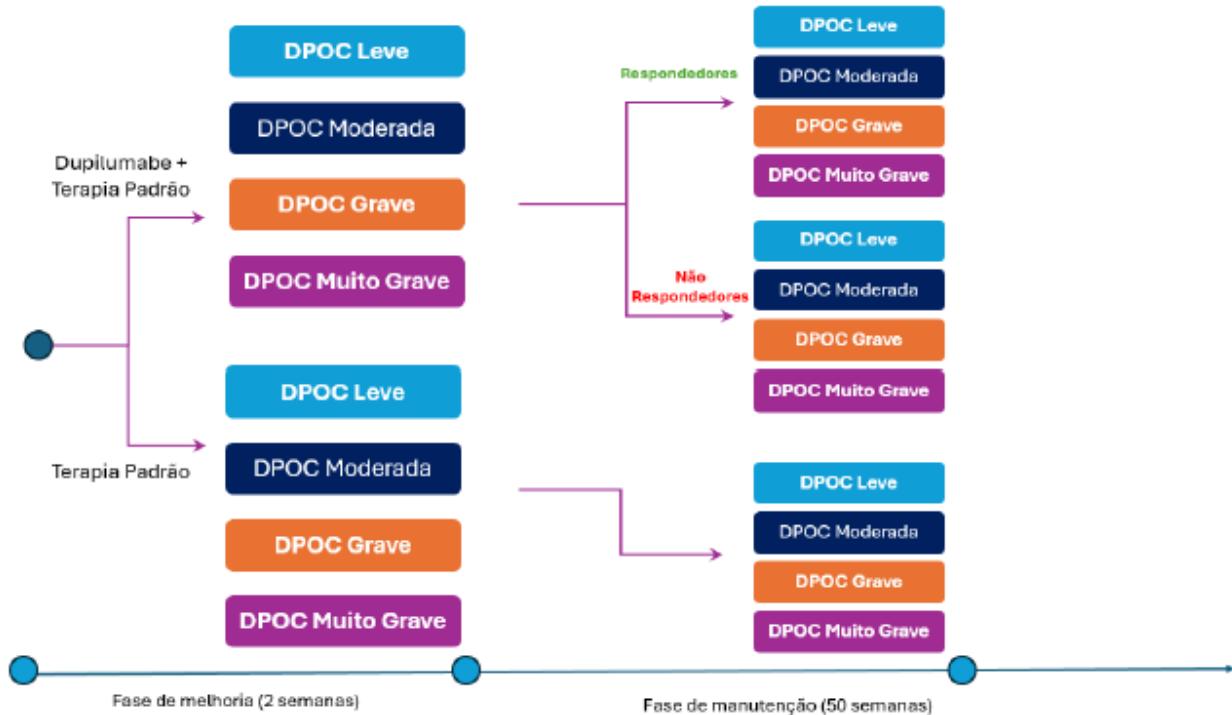


Figura 2. Árvore de decisão: Período dos ensaios clínicos.

Alto grau de incerteza
Risco de superestimação da efetividade

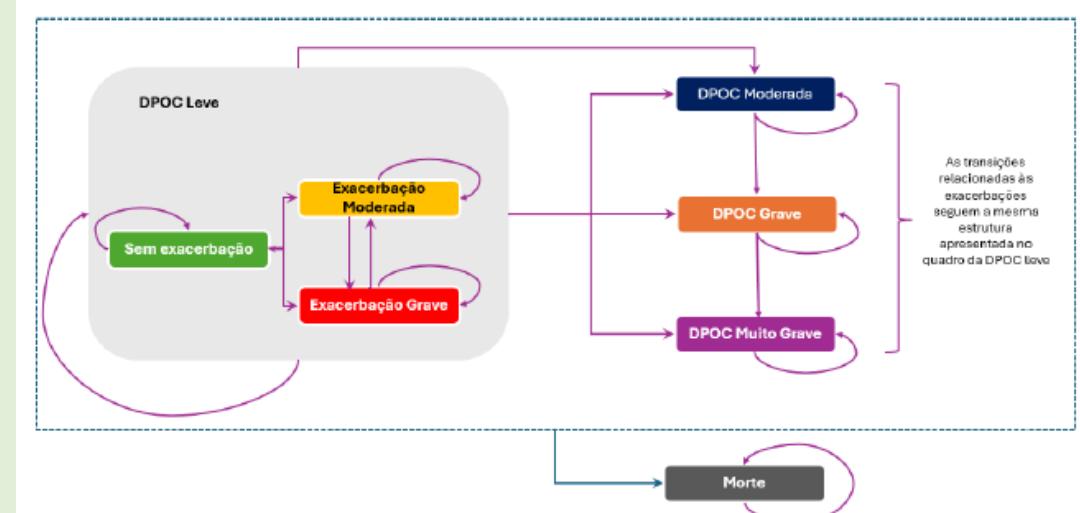


Figura 3. Estrutura do modelo Markov.

- Assumiu-se um **modelo estruturalmente complexo**, porém com **poucos dados clínicos**.
- Foram utilizados **dados oriundos de estudos em asma, extrações, premissas e suposições**.

Avaliação Econômica

Estudo NOTUS

Table 3. Adverse Events (Safety Population).*

Event	Placebo (N = 464)	Dupilumab (N = 469)
	no. of patients (%)	
Major adverse cardiovascular event†	7 (1.5)	3 (0.6)

Estudo BOREAS

Table 3. Adverse Events (Safety Population).*

Event	Placebo (N = 470)	Dupilumab (N = 469)
	no. of patients (%)	
Major adverse cardiovascular event†	9 (1.9)	4 (0.9)

Tabela 20. Incidência de eventos cardiovasculares durante as primeiras 52 semanas (período dos ECRs).

Tratamento	Agrupado (BOREAS + NOTUS) % ^a
Dupilumabe + terapia padrão	0,7%
Terapia padrão	1,7%

^a A incidência de eventos cardiovasculares para o período dos ECRs foi a mesma para cada subgrupo.

- Diferença de incidência de EA CV não foi estatisticamente significativa nos ECR;
- Número absoluto de eventos CV é muito pequeno → ausência de poder estatístico;
- Eventos CV não foram desfechos primários ou secundários dos estudos;
- Assume-se benefício causal e sustentado do dupilumabe na redução de EA CV

Avaliação Econômica

Custos unitários de eventos cardiovasculares

Eventos agudos

	Custo anual no Brasil
IM	R\$ 49.581,10
AVC	R\$ 35.302,57
Angina instável	R\$ 49.581,10
AIT	R\$ 7.753,02

Eventos crônicos

	Custo anual no Brasil
IM	R\$ 6.134,57
AVC	
Angina instável	R\$ 6.134,57

Fonte

Barros et al. (2020) ajustado pelo IPCA-IBGE

Vieira et al. (2019) ajustado pelo IPCA-IBGE

Barros et al. (2020) ajustado pelo IPCA-IBGE

Vieira et al. (2019) ajustado pelo IPCA-IBGE

Fonte

Ribeiro et al. (2005) ajustado pelo IPCA-IBGE

Não foram encontradas fontes desse custo no Brasil

Ribeiro et al. (2005) ajustado pelo IPCA-IBGE

Não foram encontradas fontes desse custo no Brasil

Tabela 26. Desutilidades associadas a eventos CV

Evento CV	Desutilidade	Duração	Origem
Infarto do miocárdio	0.096	3 meses	Stern 2017 ³²
Acidente vascular cerebral	0.59	3 meses	Stern 2017 ³²
Angina instável	0.131	1 mês	Assumido como igual ao AIT
Ataque isquêmico transitório	0.131	1 mês	Stern 2017 ³²



Aumenta os custos no braço placebo e aumenta a diferença de QALYs entre os braços, favorecendo indevidamente o dupilumabe

Avaliação Econômica

Dados muito sensíveis no modelo são de fontes que não permitem a verificação

Tabela 13. Probabilidades de transição anual dentro do estágio GOLD da DPOC para terapia padrão (resultados agrupados dos ensaios clínicos, referente ao ano prévio à randomização).

Estágio GOLD da DPOC	Classificação basal de exacerbação prévia	Eventos de exacerbação em um determinado ciclo (%)		
		Sem exacerbação	≥ 1 exacerbação moderada	≥ 1 exacerbação grave
DPOC leve	Sem exacerbação	28,2%	58,4%	13,5%
	Exacerbação moderada	0,0%	81,9%	18,1%
	Exacerbação grave	0,0%	68,0%	32,0%
DPOC moderada	Sem exacerbação	59,9%	36,9%	3,3%
	Exacerbação moderada	40,7%	55,0%	4,3%
	Exacerbação grave	54,2%	38,5%	7,3%
DPOC grave	Sem exacerbação	54,0%	42,5%	3,6%
	Exacerbação moderada	45,0%	55,0%	4,0%
	Exacerbação grave	54,2%	38,5%	7,3%
DPOC muito grave	Sem exacerbação	34,3%	52,2%	13,5%
	Exacerbação moderada	0,0%	81,9%	18,1%
	Exacerbação grave	0,0%	68,0%	32,0%

Tabela 14. Probabilidades de transição anual dentro do estágio GOLD da DPOC para dupilumabe (resultados oriundos da utilização de riscos relativos vs taxas observadas na terapia padrão).

Estágio GOLD da DPOC	Classificação basal de exacerbação prévia	Eventos de exacerbação em um determinado ciclo (%)		
		Sem exacerbação	≥ 1 exacerbação moderada	≥ 1 exacerbação grave
DPOC leve	Sem exacerbação	34,3%	52,2%	13,5%
	Exacerbação moderada	0,0%	81,9%	18,1%
	Exacerbação grave	0,0%	68,0%	32,0%
DPOC moderada	Sem exacerbação	26,4%	54,1%	19,5%
	Exacerbação moderada	45,0%	55,0%	4,0%

Tabela 40. Custos da exacerbação grave decorrente da DPOC no sistema de saúde suplementar no Brasil.

CBHPM / fonte	Tabela de custo: Exacerbação grave	% pacientes	Quantidade utilizada	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL PONDERADO
Nascimento et al. 2023	Visitas ao Pronto Socorro	1,60%	NA	R\$ 446,60	R\$ 326,02
Nascimento et al. 2023	Internação	98,40%	NA	R\$ 66.013,66	R\$ 17.823,69
TOTAL					R\$ 64.964,59

Nota: A frequência relativa de exacerbações graves que culminam com internação hospitalar foi obtida de dados não publicados dos estudos BOREAS e NOTUS.

Lançamento: DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; ITT = intenção de tratar

Fonte: Dados internos da Sanofi.

Avaliação Econômica

Item agregado	DPOC leve	DPOC moderada	DPOC grave	DPOC muito grave
Consultas ambulatoriais *	R\$ 397,72	R\$ 887,01	R\$ 2.206,76	R\$ 3.642,27
Exames no acompanhamento ambulatorial **	R\$ 2.328,59	R\$ 2.934,78	R\$ 3.545,57	R\$ 4.022,88
Custo total	R\$ 2.726,31	R\$ 3.821,78	R\$ 5.752,33	R\$ 7.665,15

* Composto por: Pneumologista, Cardiologista e Fisioterapeuta (Reabilitação pulmonar).

Item agregado	Custo total ponderado
Exacerbação moderada *	R\$ 935,78
Exacerbação grave **	R\$ 64.964,59

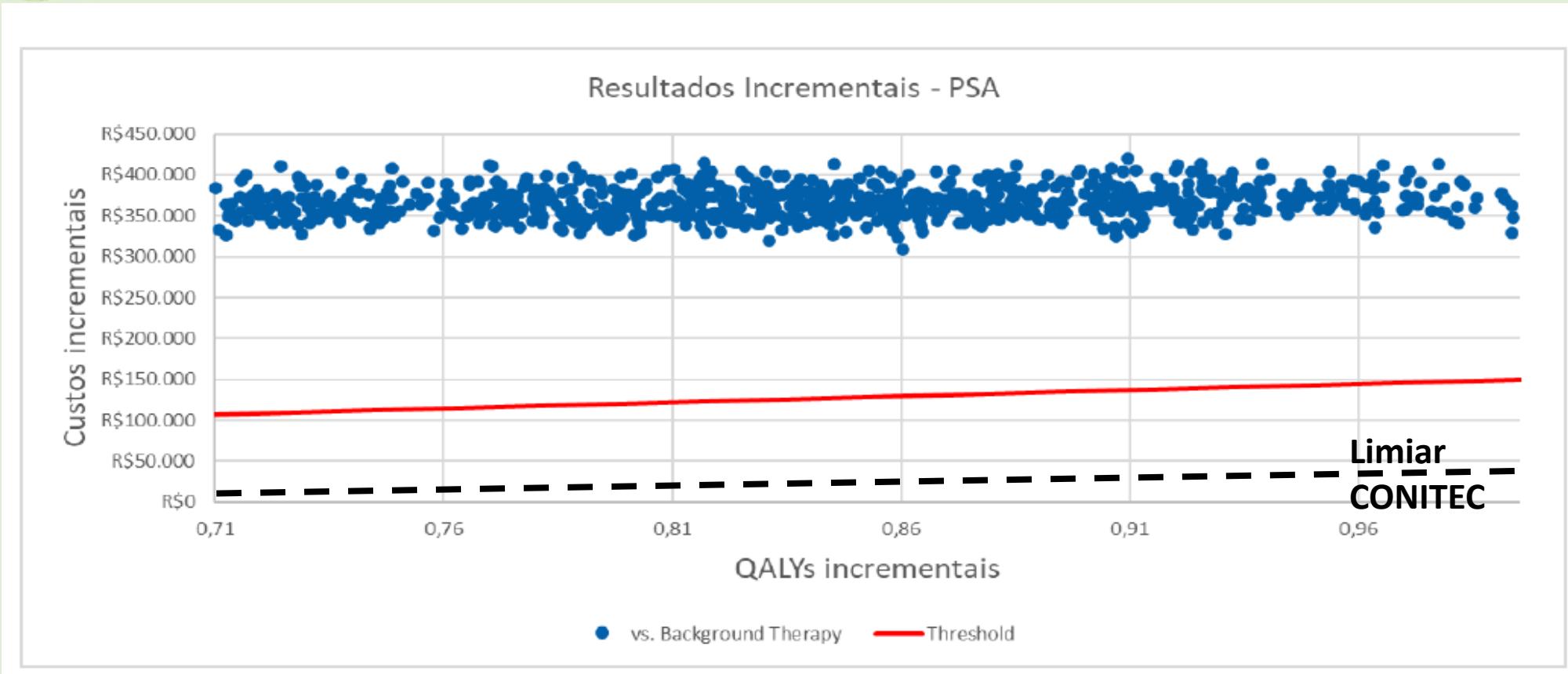
* Composto por: Médico Pneumologista; Fisioterapeuta: Reabilitação pulmonar; Espirometria; TC – tórax; Ecocardiograma transtorácico com STRAIN; Peptídeo natriurético BNP/PROBNP; Hemograma com contagem de plaquetas ou frações; Raio x de tórax (2 incidências) + Filme.

** Composto por visitas ao pronto socorro, internação sem ou com uso de UTI. Foram utilizados como referência os custos apresentados no artigo de Nascimento et al. (2023) e ponderados pela proporção de exacerbações graves que culminaram com hospitalizações, a partir de dados não publicados dos dois ensaios clínicos pivotais. Os valores do artigo foram reajustados com IPCA (IBGE) acumulado de dez/2014 a julho/2024: 72,97%

Valores derivados de **painel Delphi com especialistas** podem estar inflacionados por **percepção clínica idealizada**.

IPCA pode não refletir adequadamente a variação dos custos em saúde

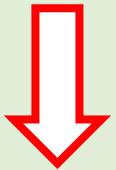
Avaliação Econômica



Mesmo com tantas incertezas no modelo → A RCUI é mais de 10 vezes mais alta que o limiar aceito pela CONITEC para doenças ou condições não raras.

Impacto Orçamentário

Assume **efeitos sustentados** do dupilumabe sobre **exacerbações e função pulmonar** por até **5 anos**, porém, os **ECR** (BOREAS e NOTUS) têm apenas **1 ano** de seguimento.



Amplifica artificialmente as economias projetadas com redução de exacerbações e EA CV

Impacto Orçamentário

Parâmetro	2026	2027	2028	2029	2030
População coberta pela ANS ≥ 40 anos	22.282.050	23.563.739	24.193.362	24.822.969	25.452.577
Com DPOC*					
Prevalência (Ano1)	15,8%	3.520.564			
Incidência (Demais anos)	0,45%		106.638	109.487	112.336
Diagnosticados	30%	1.056.169	31.991	32.846	33.701
Com obstrução graus II e III, classe de sintomas C e D	3,05%	32.213	976	1.002	1.028
Em uso de terapia tripla	68,7%	22.130	671	688	706
Com eosinófilos ≥ 300	26,3%	5.820	176	181	186
					190

Dados epidemiológicos → subestimado?

Impacto Orçamentário

Tabela 9. Participação do mercado esperadas das intervenções no cenário pós-incorporação de dupilumabe.

Terapia	2026	2027	2028	2029	2030
Dupilumabe	10%	15%	20%	25%	30%
Terapia padrão	90%	85%	80%	75%	70%

Tabela 13. Participação do mercado esperadas das intervenções no cenário alternativo de market shares mais agressivos pós-incorporação de dupilumabe.

Terapia	2026	2027	2028	2029	2030
Dupilumabe	20%	25%	30%	35%	40%
Terapia padrão	80%	75%	70%	65%	60%

**Market share
Subestimado**

Impacto Orçamentário

Tabela 14. Resultados da análise de impacto orçamentário do tratamento de dupilumabe + terapia tripla

Resultados do Cenário proposto (caso base)

Variáveis	2026		2027		2026		2027		2028		2029		2030		Total acumulado
	Cenário atual		Cenário proposto (caso base)		Cenário atual		Cenário proposto (caso base)		Cenário atual		Cenário proposto (caso base)		Cenário atual		
Custos no cenário atual	R\$ 0	R\$ 0	Dupilumabe + Terapia Tripla	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Dupilumabe + Terapia Tripla	R\$ 0	R\$ 0	Terapia Tripla	R\$ 153.610.688	R\$ 154.245.759	R\$ 153.610.688	R\$ 154.245.759	R\$ 156.255.994	R\$ 151.824.188	R\$ 144.925.225	R\$ 760.861.854				
Terapia Tripla	R\$ 153.610.688	R\$ 154.245.759	Total	R\$ 153.610.688	R\$ 154.245.759	R\$ 156.255.994	R\$ 151.824.188	R\$ 144.925.225	R\$ 760.861.854						
Custos com medicações	R\$ 0	R\$ 0	Demais custos	R\$ 153.610.688	R\$ 154.245.759	Dupilumabe + Terapia Tripla	R\$ 244.613.428	R\$ 213.306.637	R\$ 225.093.453	R\$ 233.838.006	R\$ 239.518.144	R\$ 1.156.369.668			
Total	R\$ 153.610.688	R\$ 154.245.759	Terapia Tripla	R\$ 107.521.830	R\$ 97.771.053	R\$ 90.083.609	R\$ 79.876.990	R\$ 69.688.101	R\$ 44.941.583						
Custos no cenário proposto	R\$ 0	R\$ 0	Total	R\$ 352.135.258	R\$ 311.077.690	R\$ 315.177.061	R\$ 313.714.996	R\$ 309.206.245	R\$ 1.601.311.251						
Dupilumabe + Terapia Tripla	R\$ 81.537.809	R\$ 87.820.732	Impacto orçamentário	R\$ 198.524.570	R\$ 156.831.931	R\$ 158.921.068	R\$ 161.890.808	R\$ 164.281.020	R\$ 840.449.396						
Custos com medicações	R\$ 70.188.565	R\$ 76.167.285	Demais custos	R\$ 11.349.245	R\$ 11.653.447	R\$ 15.019.534	R\$ 18.778.867	R\$ 22.543.836	R\$ 79.344.928						
Terapia Tripla	R\$ 138.242.353	R\$ 132.346.525	Custos com medicações	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0						
Demais custos	R\$ 138.242.353	R\$ 132.346.525	Total	R\$ 219.780.162	R\$ 220.167.257	R\$ 230.216.638	R\$ 233.068.881	R\$ 232.382.682	R\$ 1.135.615.620						
Impacto orçamentário	R\$ 66.169.474	R\$ 65.921.497	R\$ 73.960.644	R\$ 81.244.693	R\$ 87.457.457	R\$ 374.753.765									

Cenário proposto

Terapia	2026	2027	2028	2029	2030
Dupilumabe + terapia tripla	30%	40%	50%	60%	70%
Apenas terapia tripla	70%	60%	20%	40%	30%

AGÊNCIAS INTERNACIONAIS

Agencias internacionais

NICE National Institute for Health and Care Excellence

Search NICE...



Sign in

Guidance

Standards and indicators

Life sciences

British National Formulary (BNF)

British National Formulary for Children (BNFC)

Clinical Knowledge Summaries (CKS)

About

[Home](#) > [NICE Guidance](#) > [Conditions and diseases](#) > [Respiratory conditions](#) > [Chronic obstructive pulmonary disease](#)



Scottish Medicines Consortium

About us

Medicines advice

How we decide

Making a submission

Submission type

Full

dupilumab (Dupixent)

Detalhes do progresso

- Envio recebido para:** Reunião do PBAC de março de 2024
 - Oportunidade para comentários do consumidor:** Aberto em 22/11/2023 e fechado em 31/01/2024 (consulte [o site da PBS](#))
 - Reunião do PBAC:** Realizado em 13/03/2024
 - Resultado do PBAC publicado:** Recomendado (ver [Resultados do PBAC](#))
 - Aviso de intenção submetido:** 10/04/2025
 - Apresentação da documentação necessária:** 22/04/2025
 - Aceitação da documentação completa:** Aceito
- 6 Acordo para acordos de listagem:** Iniciado em 12/06/2025
- Status:** Em consideração
- 7 Processos governamentais:** Ainda não começou
- 8 Medicamento listado no PBS:** Ainda não ocorreu



Canada's Drug Agency
L'Agence des médicaments du Canada

Drugs. Health Technologies and Systems. Médicaments, technologies de la santé et systèmes.

Call for patient/clinician input closed

30-Oct-24

Submission received

20-Dec-24

Submission accepted

02-Jan-25

Review initiated

03-Jan-25

Draft CADTH review report(s) provided to sponsor for comment

09-Apr-25

Deadline for sponsors comments

22-Apr-25

CDA-AMC review report(s) and responses to comments provided to sponsor

15-May-25

Expert committee meeting (initial)

28-May-25

Draft recommendation issued to sponsor

Clarification:

- CDEC recommendation held pending receipt of NOC and evaluation of the finalized submission requirements.



PBS

O Plano de Benefícios Farmacêuticos

Agencias internacionais

Favourable opinion for reimbursement "in adults as add-on maintenance treatment for uncontrolled chronic obstructive pulmonary disease (COPD) characterised by raised blood eosinophils on a combination of an inhaled corticosteroid (ICS), a long-acting beta₂-agonist (LABA), and a long-acting muscarinic antagonist (LAMA), or on a combination of a LABA and a LAMA if ICS is not appropriate".

Valor Clínico Agregado

Considerando:

- um tamanho de efeito modesto, com uma redução de risco de 30% (RR=0,70; IC 95%: [0,58; 0,86], p=0,0005) no estudo BOREAS e 34% (RR=0,66; IC 95%: [0,53; 0,82], p=0,0002) no estudo NOTUS em comparação ao tratamento de manutenção sozinho;

menor

- o número de pacientes no grupo placebo sem exacerbações durante o estudo, refletindo o controle da doença com a terapia de base;
- a baixa taxa anualizada de exacerbações durante o estudo em pacientes com placebo (1,1 a 1,3);
- a falta de evidências de qualquer impacto na qualidade de vida em um estudo;

o Comitê considera que DUPIXENT (dupilumab) fornece um pequeno valor clínico agregado (CAV IV) no caminho do tratamento para DPOC não controlada caracterizada por eosinófilos sanguíneos elevados em uma combinação de ICS/LABA/LAMA, ou em uma combinação de LABA/LAMA se ICS não for apropriado.

A Comissão de Avaliação Econômica e de Saúde Pública (CEESP) concluiu que:

- análise de referência da eficiência do dupilumab em associação com padrão de tratamento e indicação sobre ele em um RDCR de 154 000 €/QALY (143 367 €/AV) por relacionamento com padrão de tratamento único, em um horizonte temporal de 30 anos.
- Este resultado está associado a uma grande incerteza na razão de certas escolhas metodológicas e hipóteses mantidas pela indústria:
 - a estimativa de uma fase de melhoria do estado BPCO em 2 semanas no modelo que é aplicado a estatísticas não robustas e que não são clinicamente pertinentes;
 - a estimativa das probabilidades de transição entre os estados de saúde relativos à segurança do BCPO a partir da literatura para o comparador de sutis no modelo de Markov, que não é justificada e coerente com o recurso aos recursos de probabilidades de questões de transição de ensaios conduzidos pela indústria para os braços dupilumab;
- a introdução de DUPIXENT (dupilumab) nas caixas de dinheiro reembolsáveis gerou um aumento nas despesas da garantia ambiental 416 milhões de euros acumulados em 3 anos (250%).

PÚBLICO

Unimed
Belo Horizonte



ESTUDO COMPARADO A PLACEBO, CURTO
TEMPO DE SEGUIMENTO. BAIXA TAXA DE
EXARCEBAÇÕES NO GRUPO CONTROLE



AS AGÊNCIAS INTERNACIONAIS AINDA ESTÃO AVALIANDO A
INCORPORAÇÃO. E O HAS QUE RECOMENDOU O REEMBOLSO
EMITIU UMA AVISO ECONÔMICO



MESMO COM UM ACU TÃO INCERTA, NÃO SE
MOSTROU CUSTO-EFETIVO COM O LIMIAR DE
DISPOSIÇÃO A PAGAR DA CONITEC



MESMO COM MUITAS INCERTEZAS, A INCORPORAÇÃO DO
DUPILUMABE IMPLICA EM CUSTOS INCREMENTAIS DE PELO
MENOS 374 MILHÕES EM 5 ANOS

Recomendação

Desfavorável à extensão de uso do Dupilumabe para DPOC, devido as limitações metodológicas dos estudos para embasar a tomada de decisão, além disso a tecnologia não se mostrou custo-efetiva e possivelmente terá um altíssimo impacto orçamentário.



Unimed
Belo Horizonte

Exacerbação O maior fator de risco futuro da DPOC

Roberto Stirbulov

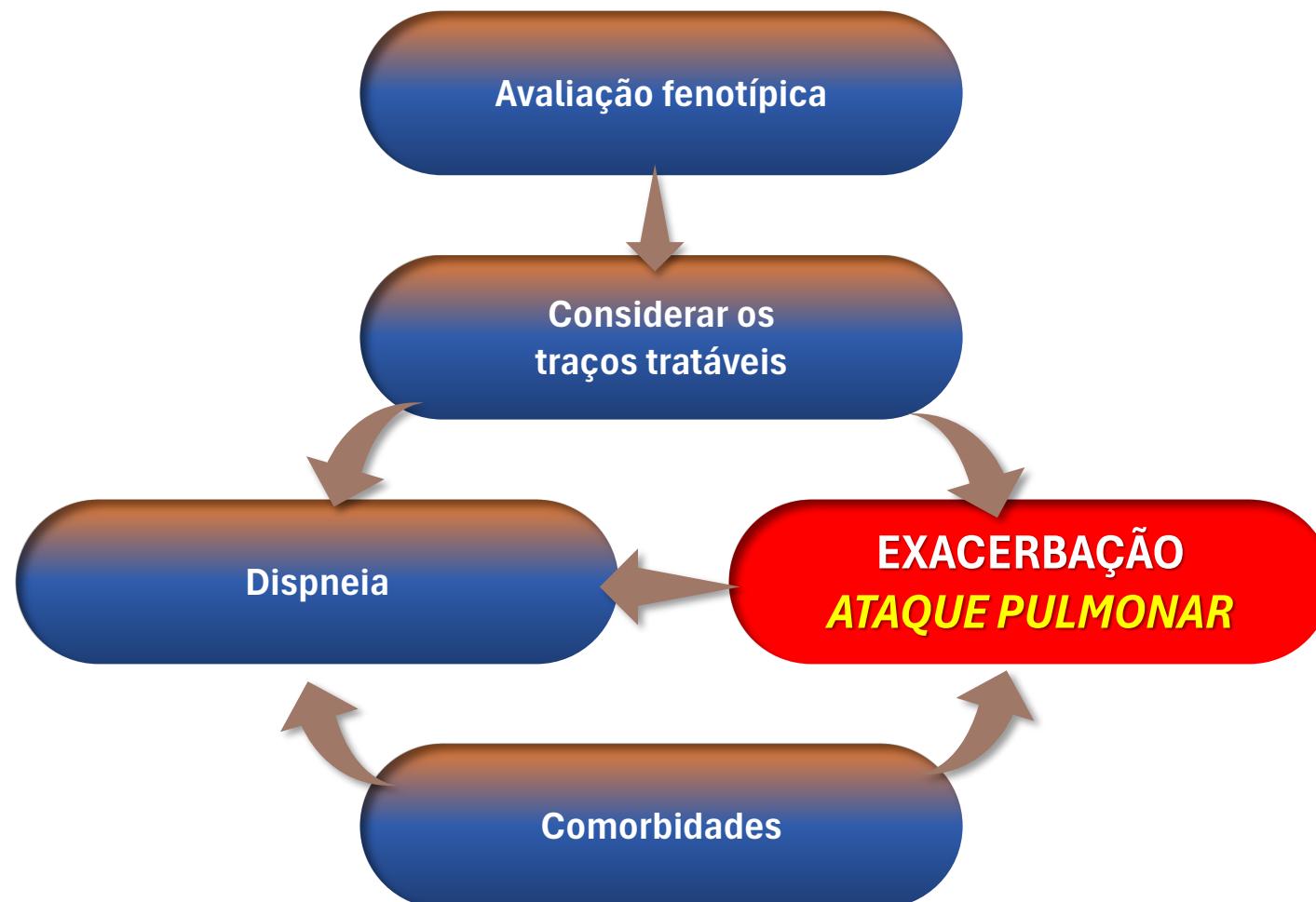
Professor Titular da FCM da Santa Casa de São Paulo

Coordenador da Comissão de DPOC da SBPT

Declaração de potenciais conflitos de interesse

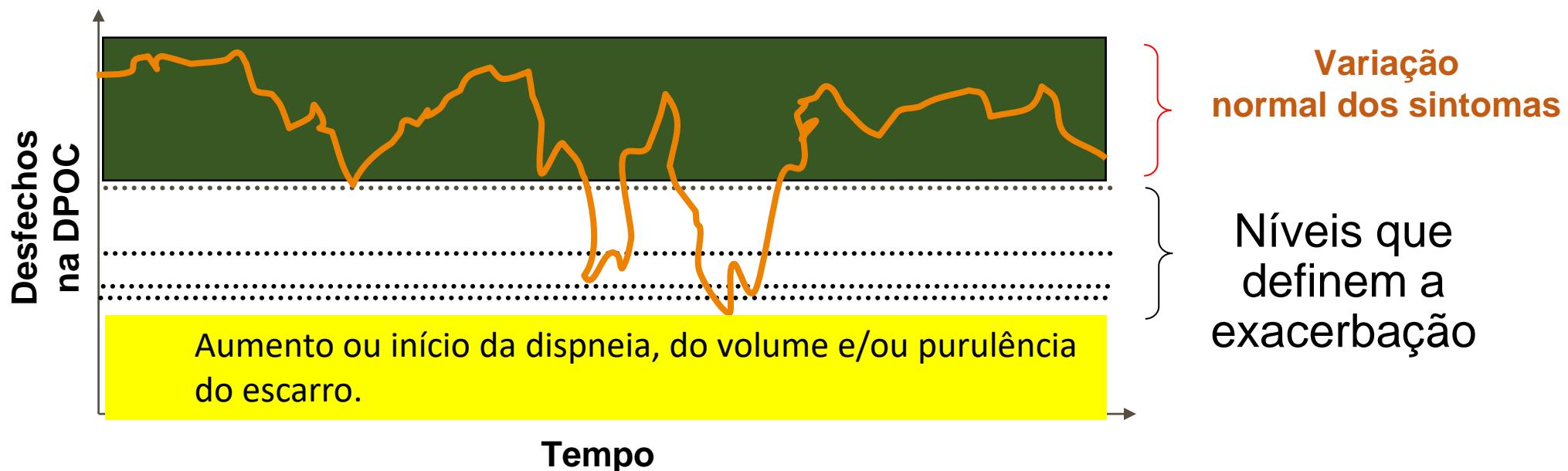
- Sem conflitos de interesse para essa apresentação

Manejo da dproc baseado nos traços tratáveis



Definição de exacerbação (ATAQUE PULMONAR)

Piora sustentada sintomas resp → além das variações diárias → requer mudança na terapia²



Classificação das Exacerbações

Leve

- Tratadas com BD de curta duração

Moderada

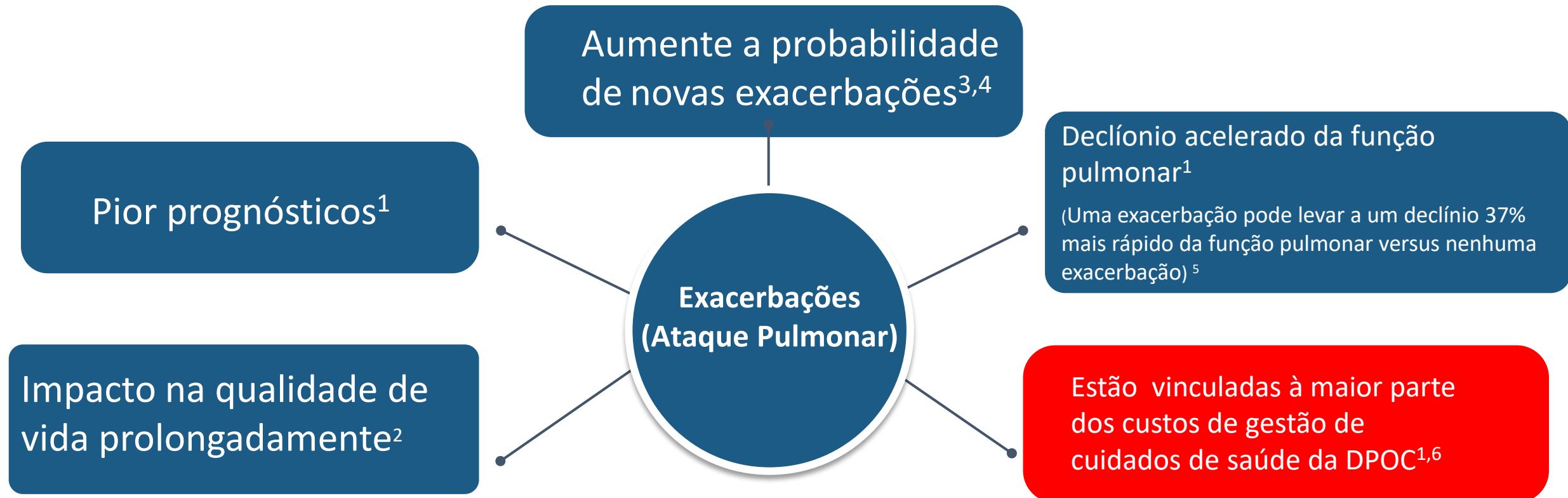
- Tratadas com BD de curta duração, antibióticos e/ou corticóide oral

Grave

- Paciente necessita visita na emergência ou internação hospitalar

Impacto da exacerbação da DPOC (ATAQUE PULMONAR)¹

Estes eventos podem estar ligados à maioria dos custos de gestão dos cuidados de saúde relacionados com a DPOCD^{1,4}



Portanto, evitar exacerbações é um objetivo fundamental do tratamento da DPOC.¹

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2024 Report [Internet][Updated 2024]. Available at: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>. Accessed on Oct 2024. 2. Spencer S, Jones PW; GLOBE Study Group. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. Thorax. 2003 Jul;58(7):589-93. 3. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. Thorax. 2012 Nov;67(11):957-63. 4. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2010 Sep 16;363(12):1128-38. 5. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. Am J Respir Crit Care Med. 2008 Aug 15;178(4):332-8. 6. Punekar YS, Shukla A, Müllerova H. COPD management costs according to the frequency of

O problema da exacerbação

APENAS UMA EXACERBAÇÃO MODERADA A GRAVE PODE GERAR CONSEQUÊNCIAS NA SAÚDE DO PACIENTE



A razão mais comum para hospitalização em DPOC⁷



Declínico mais rápido da função pulmonar⁺¹



Aumento do risco de infarto do miocárdio^{^2}

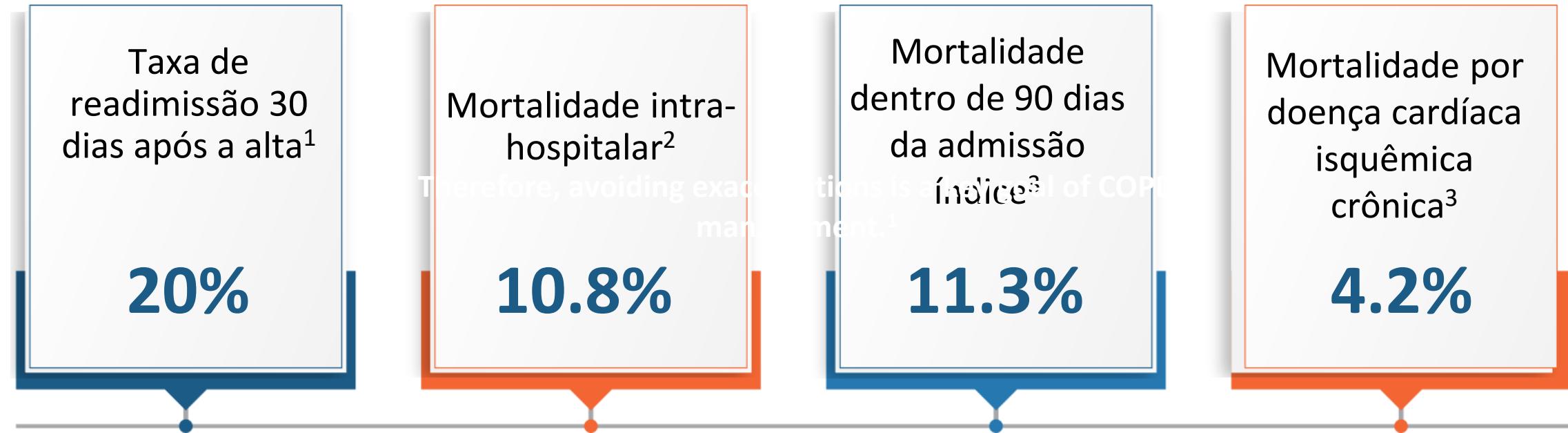


Aumento do risco de morte ao longo de 5 anos^{~3}

Cada exacerbação aumenta a probabilidade de novas exacerbações, aumentando o impacto nos pacientes^{1,3-6}

1. CELLI, B. R. et al. Effect of Pharmacotherapy on Rate of Decline of Lung Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Results from the TORCH Study . American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v. 178, n. 4, p. 332-338, 2008; 2. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. Chest. 2010;137(5):1091-1097.3. Soler-Cataluña, JJ. et al. . Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2005;60(11):925-931. 4.HURST, J. R. et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.The New England Journal of Medicine, v. 363, p. 1128-1138, 2010;5. Rothnie KJ, Müllerová H, Smeeth L, Quint JK. Natural History of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in a General Practice-based Population with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am JRespir Crit Care Med. 2018;198(4):464-471; 6. Spencer S, Jones PW; GLOBE Study Group. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. Thorax. 2003;58(7):589-593.7. Han MK, Lazarus SC In: Mason RJ et al, eds. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 6 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 767-785, 2016

As exacerbações da DPOC podem afetar significativamente a saúde dos pacientes¹

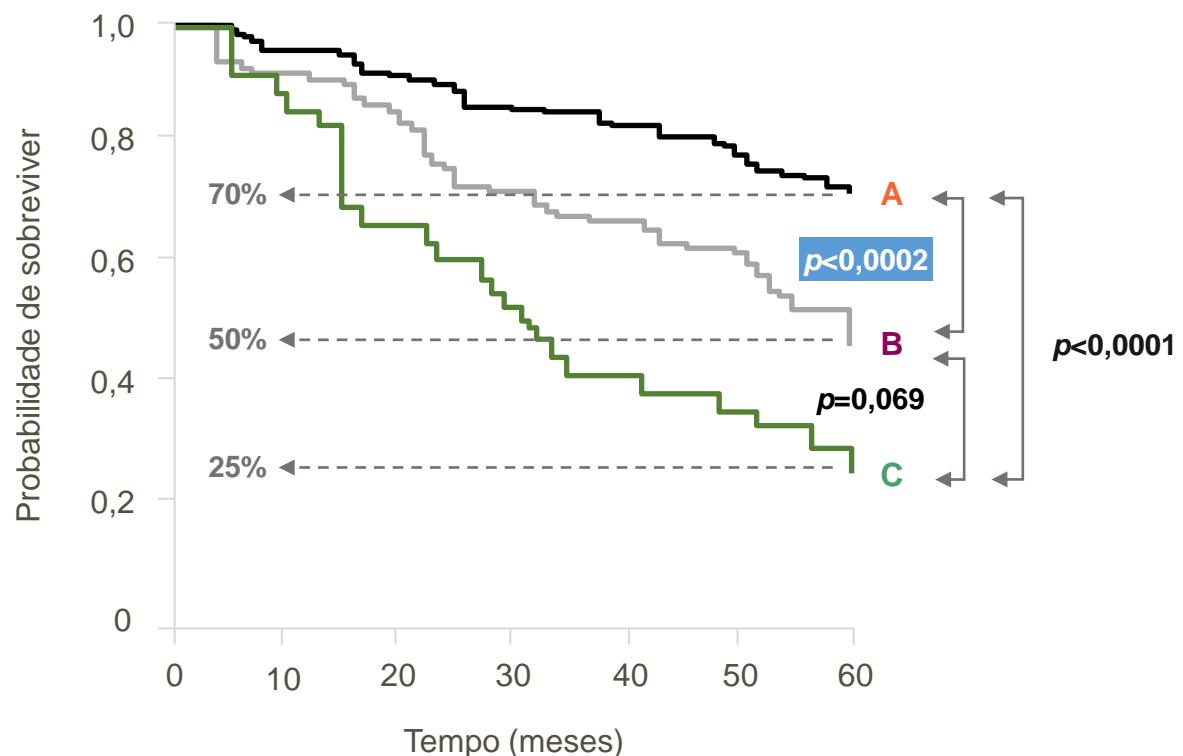


Portanto, evitar exacerbações é um objetivo fundamental do tratamento da DPOC.¹

1. Jacobs DM, Noyes K, Zhao J, et al. Early hospital readmissions after an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in the nationwide readmissions database. *Ann Am Thor Soc.* 2018 Jul;15(7):837-45. 2. Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodríguez F, et al. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD audit. *Eur Respir J.* 2016 Jan;47(1):113-21. 3. National Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Audit Programme (NACAP): Outcomes of patients included in the 2017 COPD clinical audit [Internet]. Available at: https://rcp.ac.uk/media/ixqp45oz/copd-outcomes-report-2017_0.pdf.

Aumento significativo no risco de mortalidade observado mesmo após a 1^a exacerbação da DPOC grave

50% de risco de morte 5 anos após apresentar 1 exacerbação da DPOC grave



Número de exacerbações graves no ano anterior:



Grupo A:
Nenhuma exacerbação



Grupo B:
1-2 exacerbações

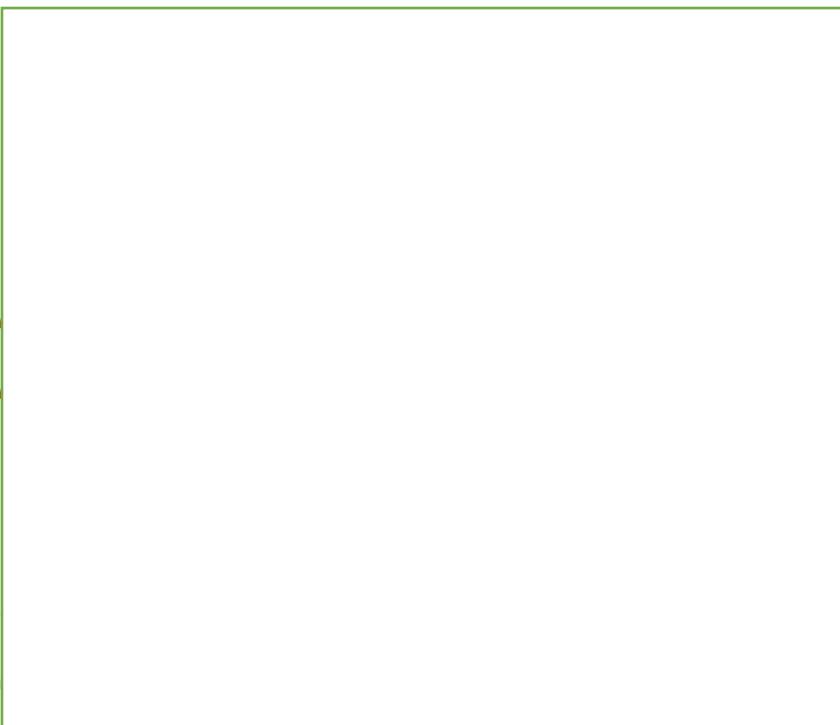


Grupo C:
≥3 exacerbações

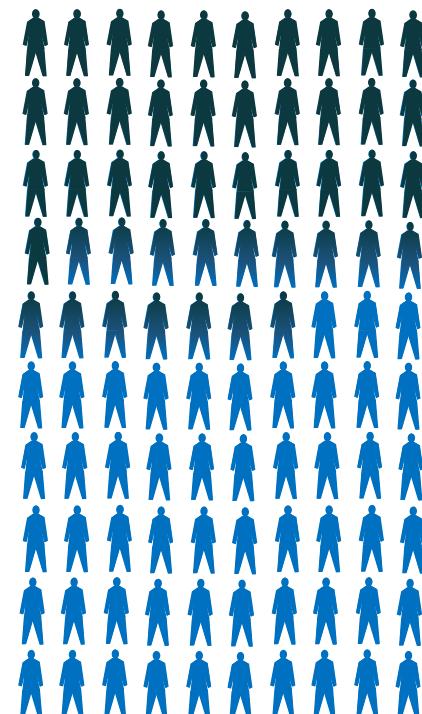
Estudo prospectivo, n = 304 pacientes do sexo masculino com DPOC, acompanhados por 5 anos

Mortalidade pós E-DPOC é maior que por IAM

Mortalidade após 1^a
exacerbação grave da DPOC



Mortalidade após 1º
infarto do miocádio

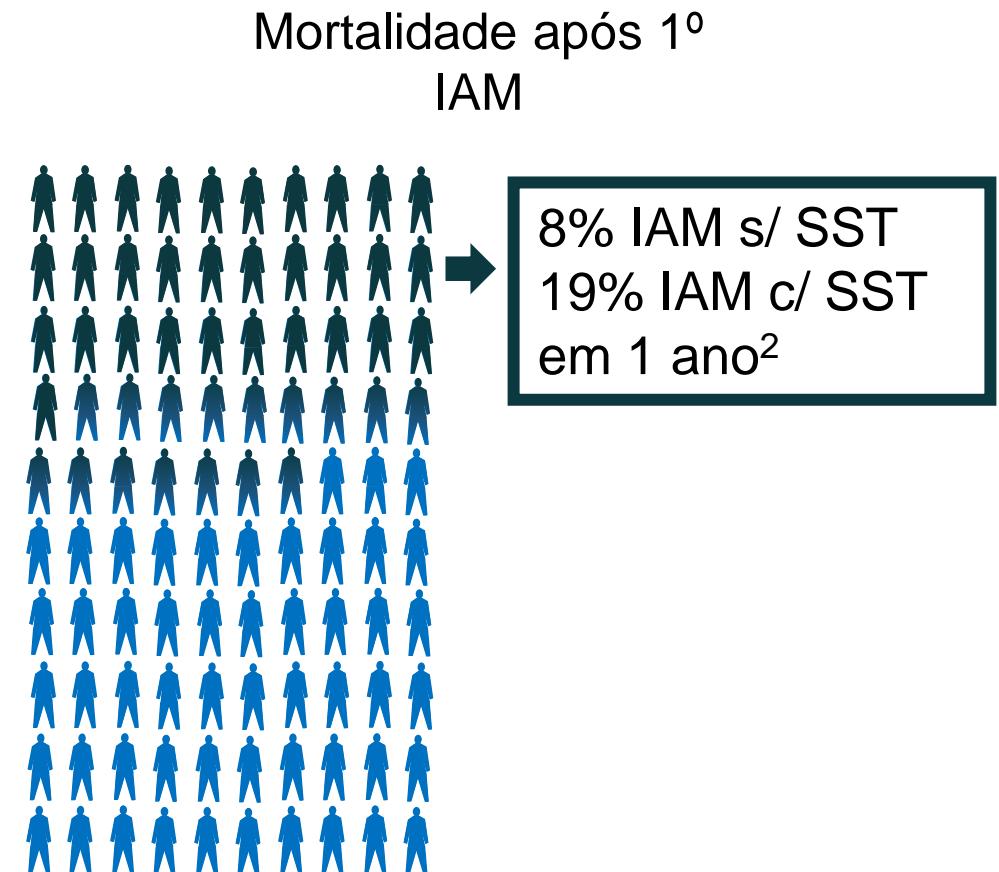
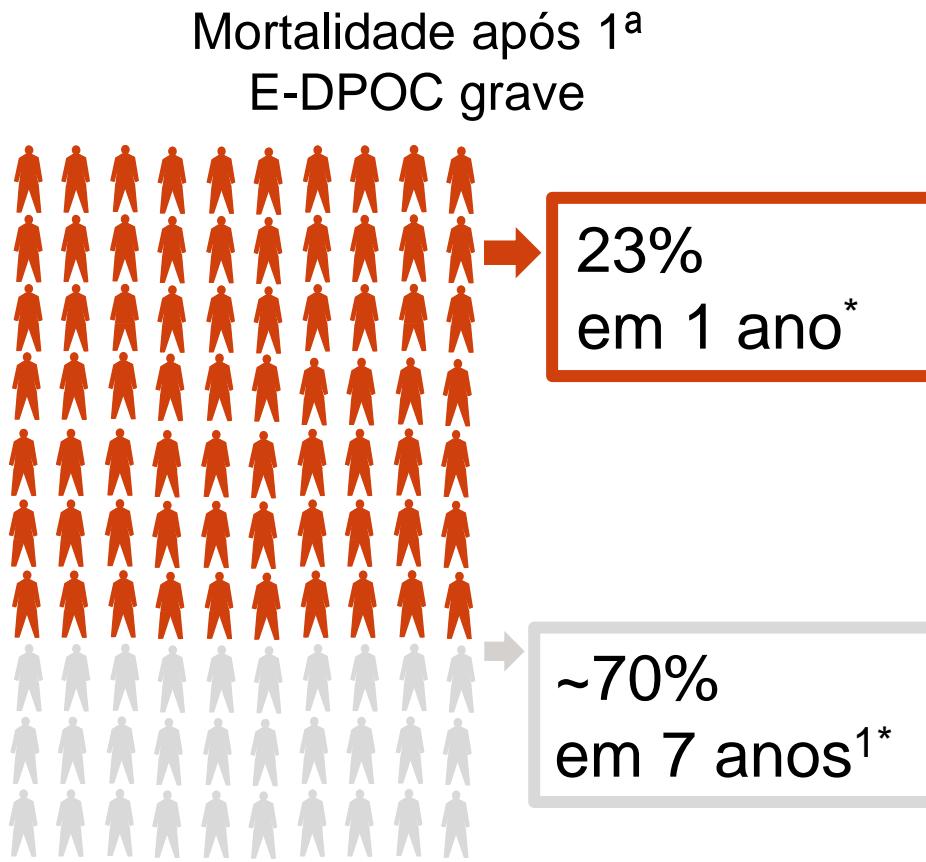


8% IAM s/ SST
19% IAM c/ SST
em 1 ano²

NSTEMI = non-ST elevation myocardial infarction; STEMI = ST elevation myocardial infarction; ¹Data from 102,274 patients from 1990–2005 in Quebec, Canada with a first severe exacerbation of COPD requiring hospitalization; ²2005 data from 5,383 patients in Worcester, MA, USA hospitalized for myocardial infarction in 1997–2005; ³Data from 387,452 patients in England

1. Suissa S, et al. Thorax 2012
2. McManus DD, et al. Am J Med 2011
3. Smolina K, et al. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012

Mortalidade pós E-DPOC é maior que por IAM



Data from 102,274 patients from 1990-2005 in Quebec, Canada with a first severe exacerbation of COPD requiring hospitalization; ²2005 data from 5,383 patients in Worcester, MA, USA hospitalized for myocardial infarction in 1997–2005; ¹Data from 387,452 patients in England

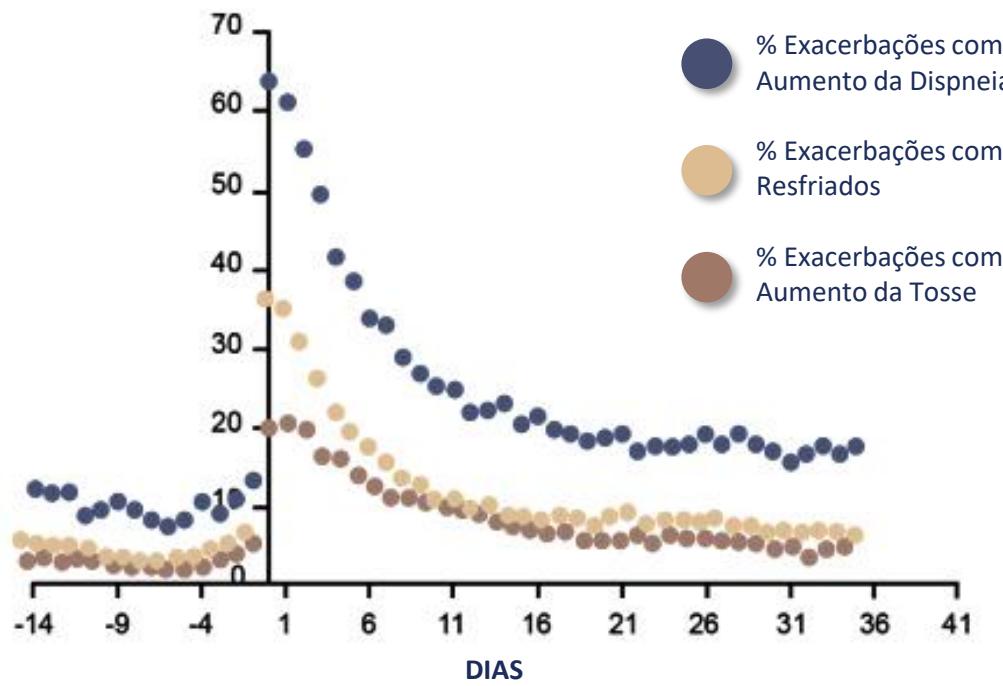
1. Suissa S, et al. Thorax 2012

2. McManus DD, et al. Am J Med 2011

3. Smolina K, et al. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012

OS Pacientes podem levar várias semanas para se recuperar após uma exacerbação*¹

Tempo de recuperação dos sintomas de dispneia aumentada, congestão nasal e tosse para 504 exacerbações em 91 pacientes*¹



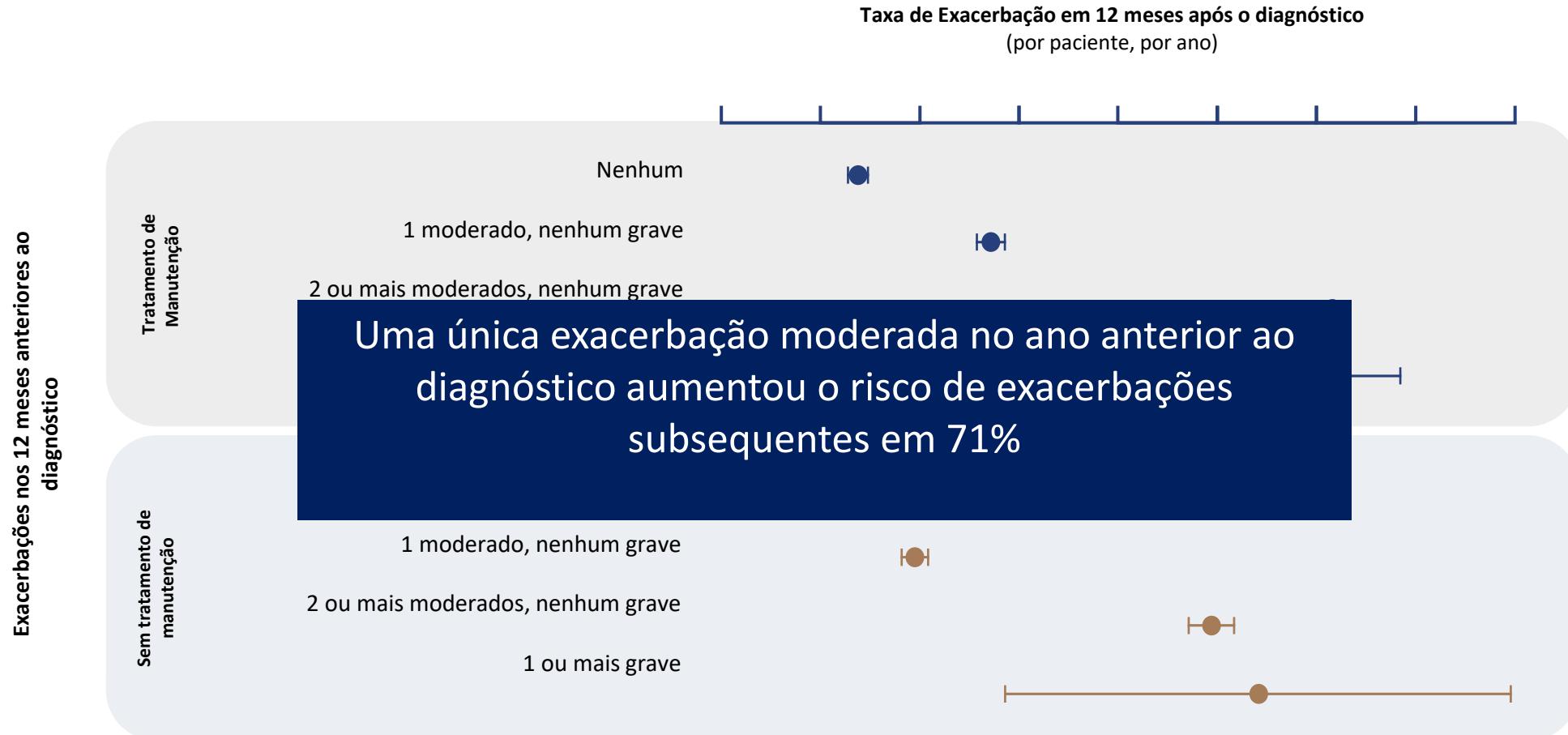
PFE	SINTOMAS
Tempo de recuperação, dias medianos (IQR)	6 (1-14) 7 (4-14)
Recuperação de exacerbações dentro de 35 dias	75.2% 86.1%
Recuperação de exacerbações dentro de 91 dias	80.2% 90.9%
Exacerbações que não se recuperaram em 91 dias	7.1% 4.6%

o início da exacerbação. A linha de base foi definida como o período de 8 a 14 dias que precede a exacerbação.

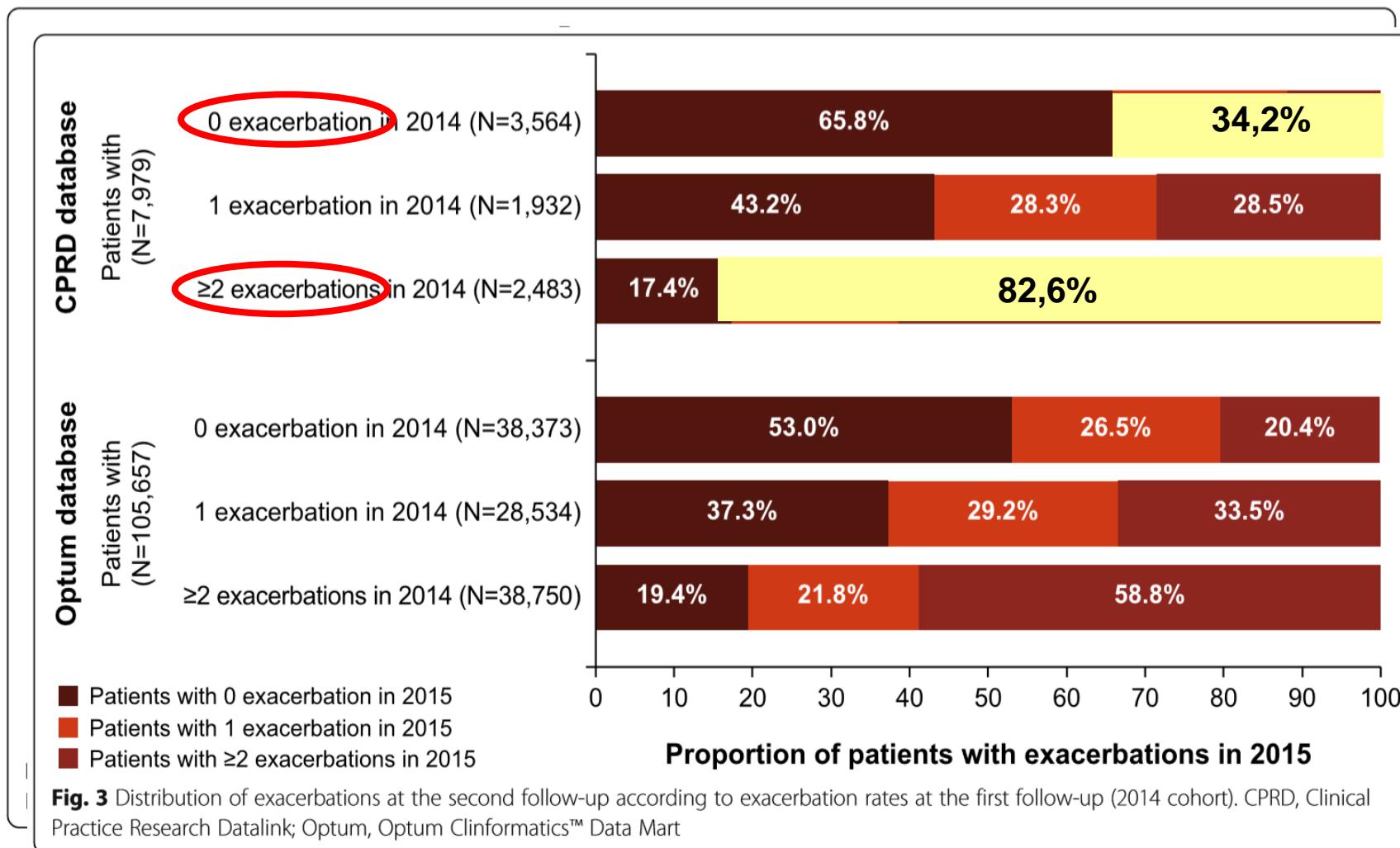
American Thoracic Society. Direitos autorais © 2024 American Thoracic Society. Todos os direitos reservados..

* Este estudo avaliou a recuperação da função pulmonar e dos sintomas após uma exacerbação em um grupo de 101 pacientes com DPOC. ($FEV_1 < 70\% do previsto$) que foram acompanhados ao longo de 2,5 anos. Os pacientes registraram PFE e sintomas em cartões diários, e as exacerbações foram diagnosticadas em uma visita do investigador ou com base na revisão dos cartões diariamente. As exacerbações foram definidas pela presença de ≥2 dias consecutivos de aumento em dois sintomas "maiores" (dispneia,

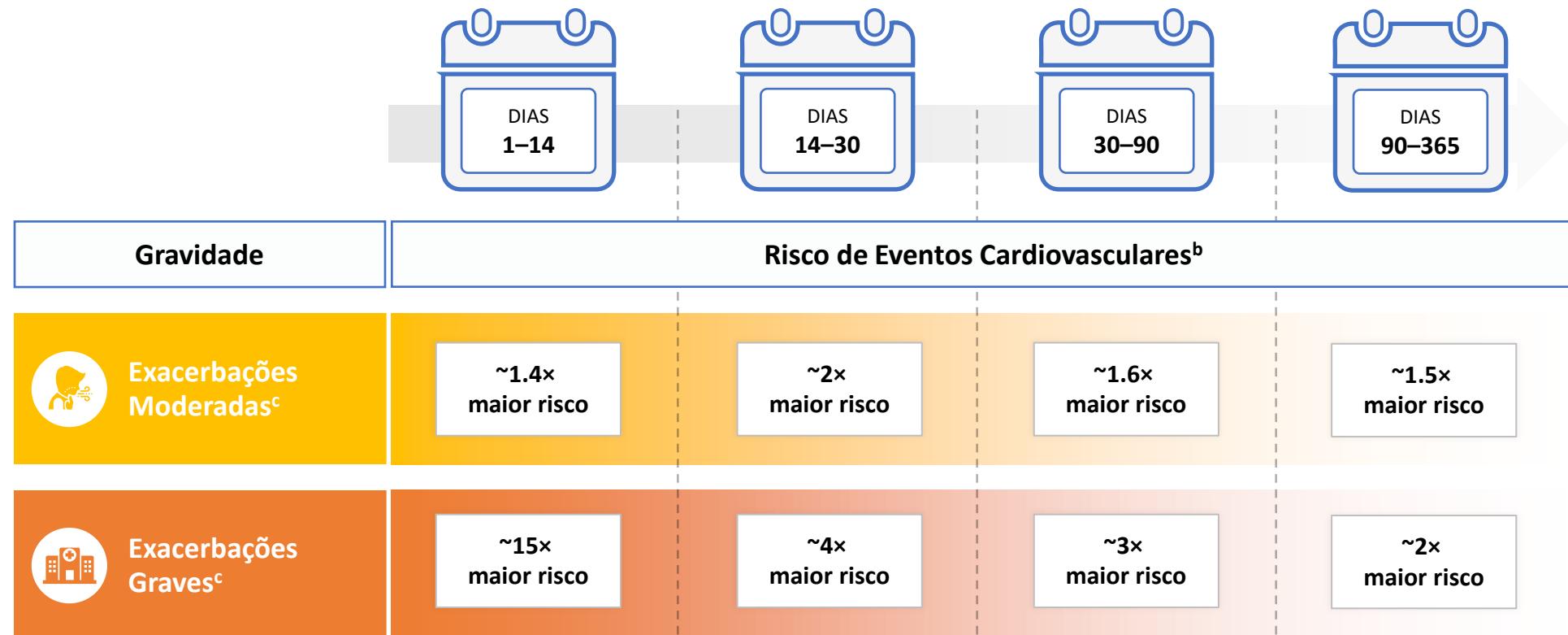
Identificação de pacientes em risco de exacerbações no momento do diagnóstico



Taxa de exacerbações nos dois últimos anos

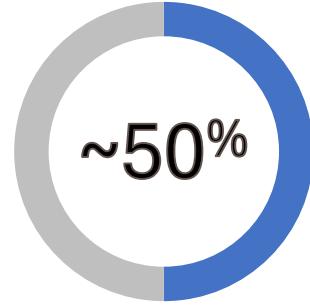


Risco de eventos cardiovasculares após um episódio de exacerbação



^aUm estudo de coorte retrospectivo realizado em 213.466 pacientes com DPOC no banco de dados CPRD Aurum do Reino Unido, avaliando o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com qualquer exacerbação em comparação com pacientes sem exacerbações; ^bPerigo de futuro evento CV composto compreendendo SCA (incluindo IM e angina instável), arritmia, IC, acidente vascular cerebral isquêmico e hipertensão pulmonar em pacientes com exacerbação em comparação com pacientes sem exacerbações; ^cModerada (exigindo manejo de atenção primária) ou grave (exigindo hospitalização).

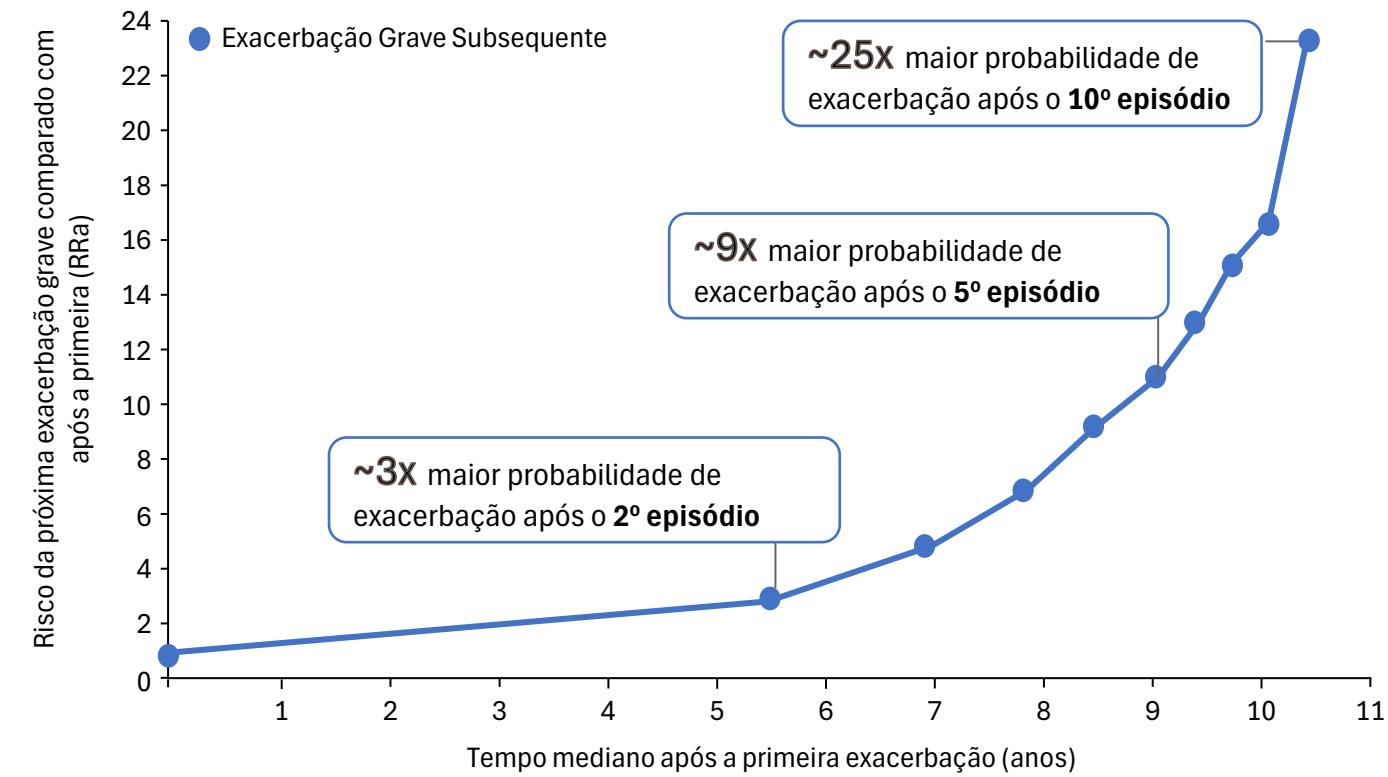
Apesar de terapia inalatória otimizada, muitos pacientes podem estar presos no ciclo vicioso da DPOC, apresentando uma série de **exacerbações**



de pacientes em terapia tripla inalatória **continuaram a apresentar** exacerbações moderadas a graves

Análise de Subgrupos de um Estudo de Fase 3

Tempo Mediano Entre Exacerbações Graves Sucessivas^{2*†}



O tempo médio entre exacerbações sucessivas **diminui** a cada nova exacerbação grave



A exacerbão grave da DPOC **aumenta** o risco de uma exacerbão grave subsequente que requer **hospitalização**

Baseado na população do estudo de 1990 a 2005 no Canadá com uma coorte de 73.106 pacientes com idade média de 75 anos.

†A figura mostra o tempo mediano entre exacerbações graves sucessivas (que requerem hospitalização). Os tempos medianos entre exacerbações são condicionais à sobrevivência, com a morte como um risco concorrente.

Rra, razão de risco ajustada.

1. Halpin DMG, et al. Eur Respir J. 2020;55(5):1901921. 2. Suissa S, et al. Thorax. 2012;67(11):957-963.

Mensagens finais

- O ataque pulmonar (Exacerbação) é o maior fator de risco futuro da DPOC
- Causa de aumento de hospitalizaçõe , dias de internação , maior quantidade de dias de internação em UTI, comprometimento do estado de saúde. piora das comorbidades , predisposição a novos ataques pulmonares , aumenta os custos com a doença e aumento de mortalidade.
- Portanto é fundamental a aplicação dos recursos terapêuticos para reduzir a taxa de exacerbações (ataques pulmonares) nos pacientes com DPOC

UAT 166 – Dupilumabe - Tratamento de pacientes adultos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) associada a inflamação tipo 2 (eosinófilos maior ou igual a 300 células/mm³) em uso de terapia tripla inalatória e perfil exacerbador.

José Roberto Megda Filho
Pneumologista e Presidente da ABRA

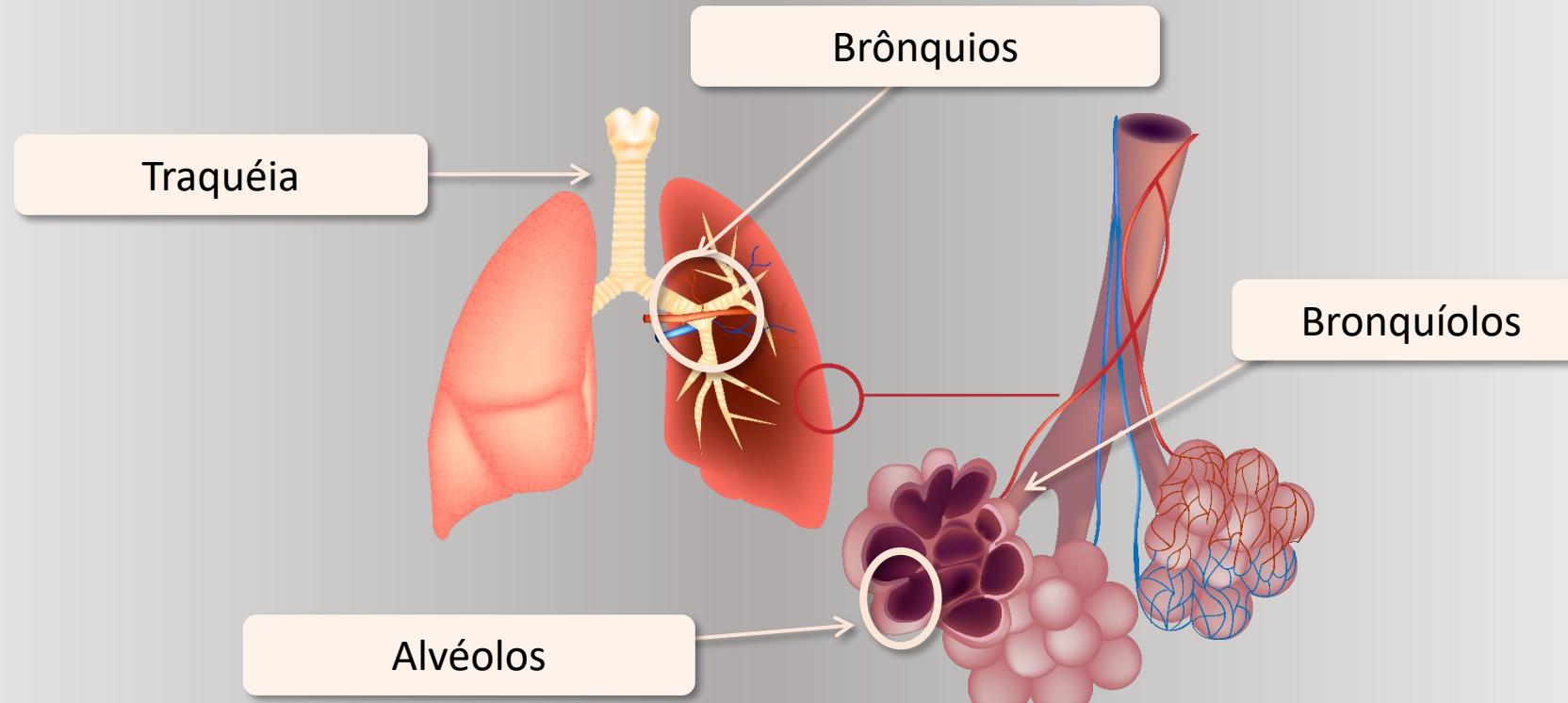


Seu Zé, 62 anos

Dono restaurante



FISIOPATOLOGIA DPOC

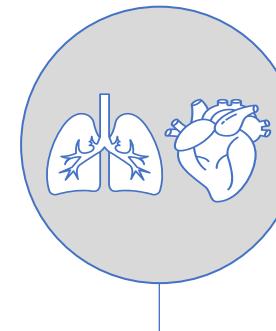
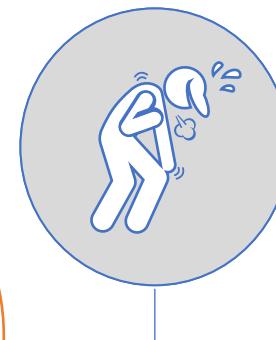
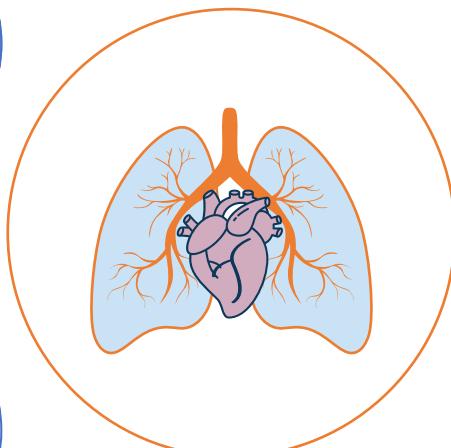
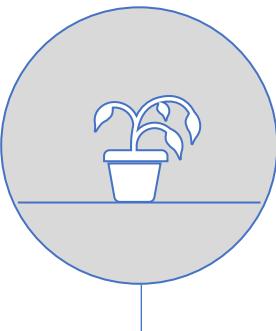


DPOC É A 3^a MAIOR CAUSA DE MORTE NO MUNDO ASSOCIADA A ALTA MORTALIDADE E ELEVADO RISCO CARDIOPULMONAR*

2^a causa **mais comum** de admissão no PS em alguns países^{2,3}



Eventos Respiratórios e Cardiovasculares são causas de morte comuns em pacientes com DPOC⁴



Exacerbações aumentam o risco de **eventos cardiovasculares^b** em 280% nos 30 dias após uma exacerbação, comparado aos períodos pré-exacerbação^{5,c}

Potenciais **mecanismos** para o risco CV na DPOC são **inflamação,⁶ hiperinsuflação^{7,8} e hipoxemia,⁹** todos amplificados pelas **exacerbações^{6,7,10,11}**

*Em 2019

Em 2019; morte por BCV, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, angina instável e ataque isquêmico transitório; cEm pacientes com DPOC e fatores de risco existentes ou para doença cardiovascular após uma exacerbação moderada ou grave Organização Mundial da Saúde. As 10 principais causas de morte. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>; 2. Lane ND et al. BMJ Open Respir Res. 2018;5:e000334; 3. Nardini S et al. Multidiscip Respir Med. 2014;9:46; 4. Mannino DM et al. Respir Med. 2006;100:115-122; 5. Kunisaki KM et al. Sou J Respir Crit Care Med. 2018;198:51-57; 6. Van Eeden S et al. Sou J Respir Crit Care Med. 2012;186:11-16; 7. Crisan L et al. Frontal Cardiovasc Med. 2019;6:79; 8. Rabe KF et al. 2018;27:180057; 9. Kent BD et al. Int J Chron Obstruc Pulmon Dis. 2011;6:199-208; 10. Müllerová H et al. BMJ aberto. 2014;4:e006171; 11. Calderón Montero A. Semergen. 2023;49(4):101928.

Seu Zé, 62 anos

Usava terapia tripla

Limitação de suas atividades

Espirometria: VEF1 40%

Eosinófilo 400 células



Estava indo tudo bem....

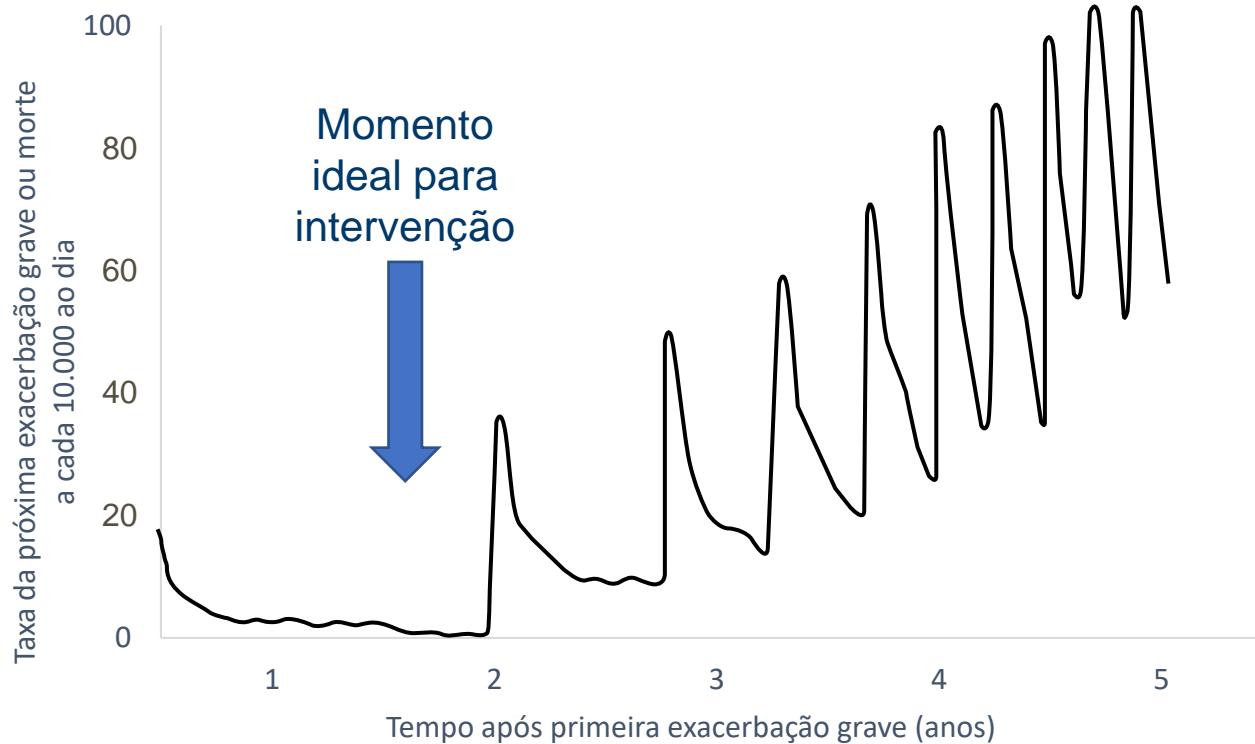




Exacerbações com hospitalização estão associadas a um aumento na mortalidade na DPOC

Alta mortalidade nas semanas seguintes a cada exacerbação grave¹

Tempos médio entre cada exacerbação* na coorte (N = 73.106)
após a primeira hospitalização por exacerbação da DPOC

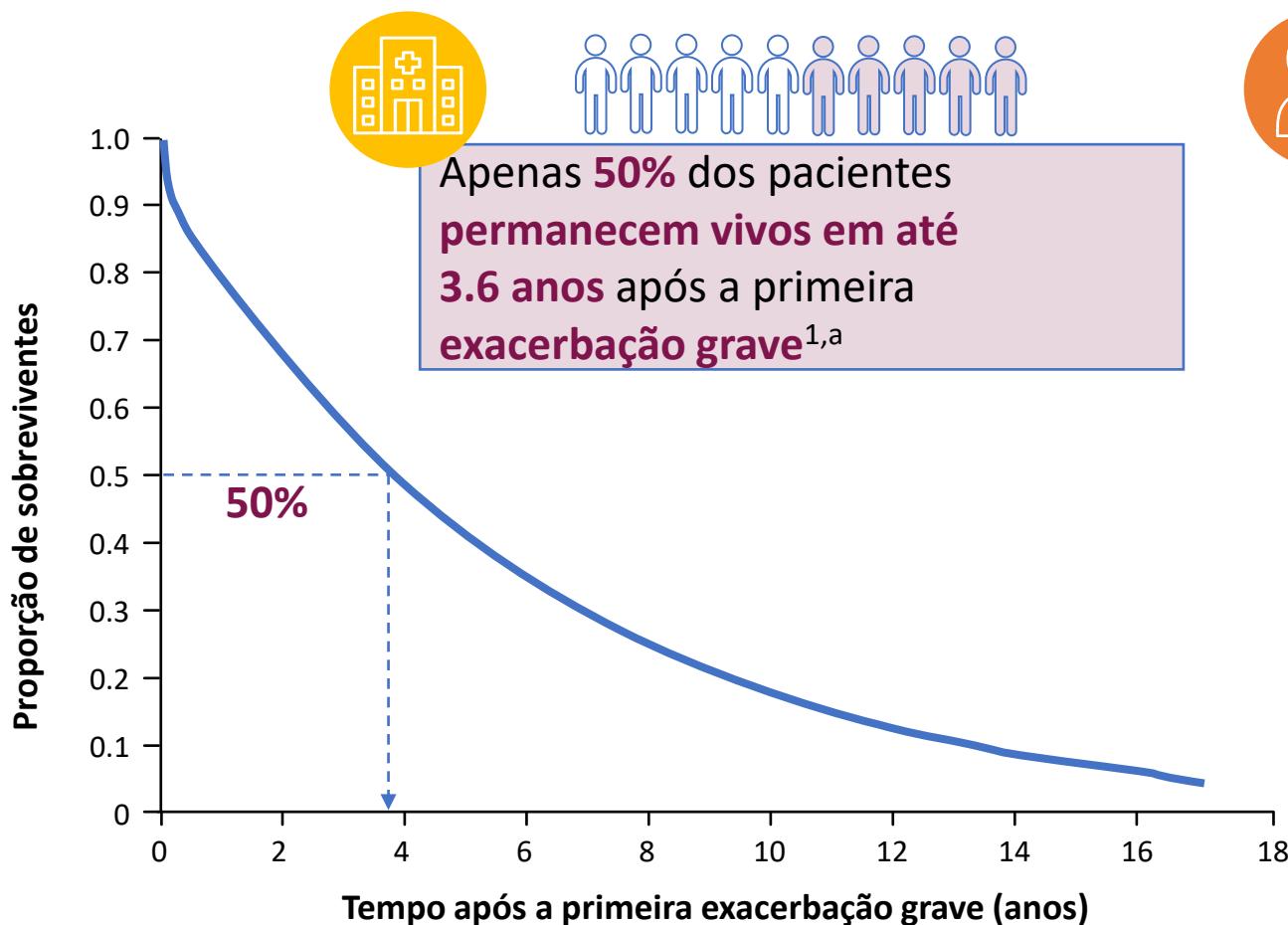


* Tempo até a próxima exacerbação ou morte, o que ocorrer primeiro.

DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica.

1. Suissa S, et al. Thorax. 2012;67:957–963; 2. Gedebjerg A, et al. Lancet Respir Med. 2018;6:204–212.

AS EXACERBAÇÕES AUMENTAM O RISCO DE MORTE, INCLUINDO EVENTOS SECUNDÁRIOS A DESFECHOS CARDIOVASCULARES



Mesmo 1 exacerbação moderada aumenta o risco de morte relacionada a evento cardiopulmonar²

O risco de morte relacionada à DPOC aumentou em:

[RTI ajustado 1.17 (95% CI 1.04–1.33)]^{2,b}

17%

O risco de morte relacionada a eventos CV aumentou em:

[RTI ajustado 1.23 (95% CI 1.07–1.42)]^{2,b}

23%

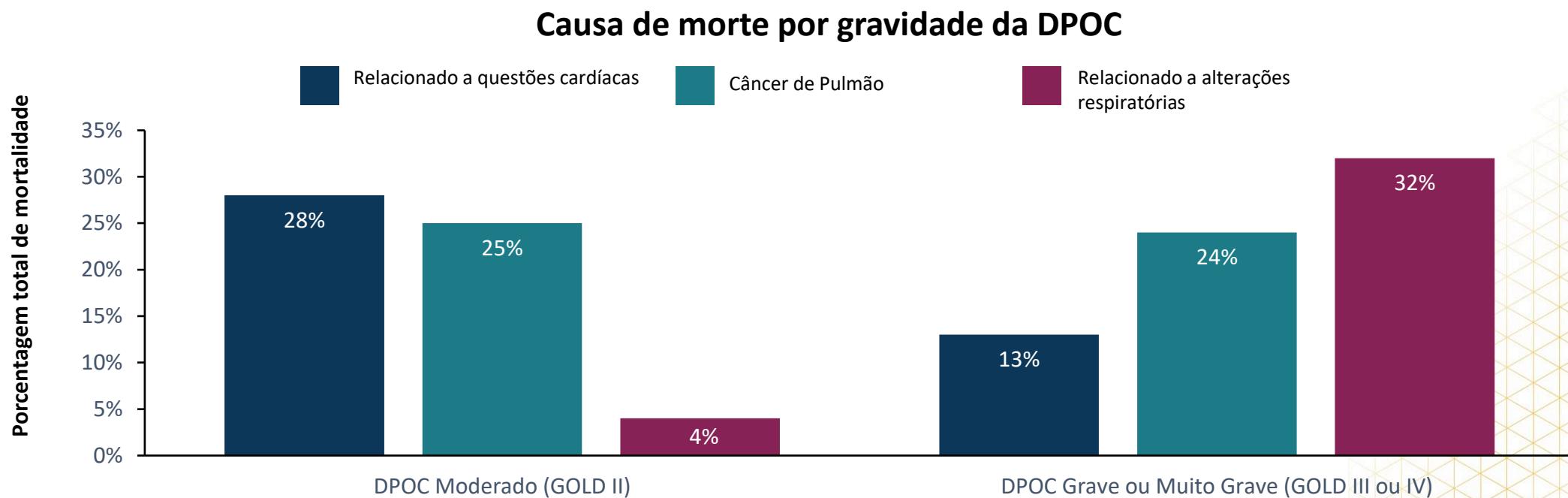
Nota: Figura adaptada de Suissa S et al. Tórax. 2012;67:957–963.

Exacerbações moderadas definidas como aquelas tratadas fora do hospital, e exacerbações graves como aquelas que requerem hospitalização.

aEstudo de coorte que avaliou exacerbações graves de DPOC e sua associação com mortalidade em 73.106 pacientes com sua primeira exacerbação grave de DPOC necessitando de hospitalização. Pacientes com dados disponíveis entre 1990 e 2005 foram identificados e acompanhados até o óbito ou 31 de março de 2007; bAnálise observacional de 340.515 pacientes com DPOC no banco de dados Clinical Practice Research Datalink de 2004 a 2019. 1. Suissa S et al. Tórax. 2012;67:957–963; 2. Whittaker H et al. Int J Chron Obstruc Pulmon Dis. 2022;17:427–437.

MORTES POR CAUSAS CARDIOVASCULARES SÃO COMUNS EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

As **causas subjacentes de mortalidade** variam entre **diferentes graus de gravidade de DPOC**



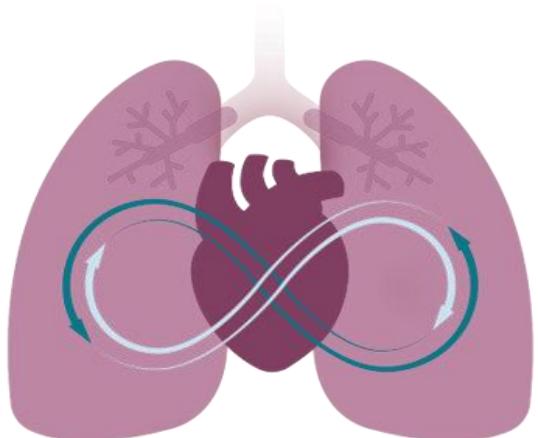
	GOLD II	GOLD III ou IV
n	1484	271
Mortes, n (%)	232 (15.6)	92 (34.0)
Relac. CV, n	64	12
Câncer de Pulmão, n	59	22
Relac. Respirat., n	9	29

MECANISMOS QUE ELEVAM O RISCO CARDIOPULMONAR

Exacerbações

Precursor de **futuros eventos pulmonares¹** e **cardíacos^{2,3,4}**

Catalisadores para **inflamação,²** **hiperinsuflação,^{3,5}** e **hipoxemia⁶**



Inflamação

A inflamação pulmonar potencializa a inflamação sistêmica, resultando em aterotrombose no coração e nos vasos²



Hiperinsuflação

A hiperinsuflação **comprime o coração, dificulta o bombeamento de sangue** e a oxigenação⁷



Hipoxemia

A vasoconstrição hipóxica nos pulmões pode causar **hipertensão⁶**, que pode resultar em insuficiência cardíaca direita reduzindo o débito cardíaco⁵

Seu Zé, 62 anos

Ficou internado 8 dias

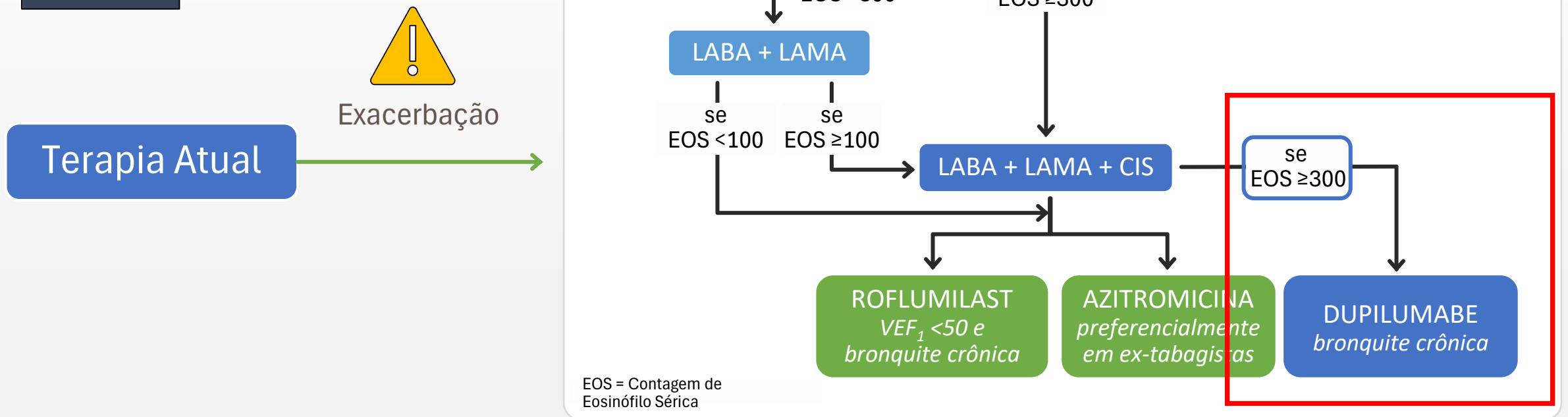
- . Alta com dispneia importante
- . Não conseguiu mais trabalhar

Nova internação na UTI 7 dias

Internou em UTI e faleceu de IAM



Compreender os endótipos da DPOC pode ajudar a orientar as decisões de tratamento



Podemos mudar esse jogo



UAT 166

DUPILUMABE PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA COM EVIDÊNCIA DE INFLAMAÇÃO DO TIPO 2

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

42ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

30/07/2025

- **Protocolo:** 2025.2.000260
- **Proponente:** SANOFI MEDLEY FARMACEUTICA LTDA
- **Nº UAT:** 166
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Dupilumabe
- **Indicação de uso, conforme FormRol:** Tratamento complementar de pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) associada a inflamação tipo 2 em uso de terapia tripla inalatória(caracterizada por meio de contagem de eosinófilos no sangue maior ou igual a 300 células/mm3), (antimuscarínico de longa ação (LAMA) + β2-agonista de longa ação (LABA) + corticoides inalatórios (CI)) e com perfil exacerbador.
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol:** No presente, não há terapias alvo listadas no Rol para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

O uso do dupilumabe associado a tratamento padrão é efetivo e seguro em comparação ao tratamento padrão no tratamento de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com inflamação do tipo 2?

P (população)	Adultos com DPOC em terapia de base de tratamento padrão de antimuscarínico de longa ação (LAMA) + β2-agonista de longa ação (LABA) + corticoides inalatórios (CI); contagem de eosinófilos maior ou igual a 300 células/mm ³ ; e duas exacerbações moderadas ou pelo menos uma exacerbação grave nos últimos 12 meses.
I (intervenção)	Dupilumabe associado a terapia tripla inalatória
C (comparadores)	Tratamento padrão com antimuscarínico de longa ação (LAMA) + β2-agonista de longa ação (LABA) + corticoides inalatórios (CI).
O (desfecho)	<ul style="list-style-type: none"> Primários: Exacerbações (número de pacientes com uma ou mais exacerbações), Eventos adversos graves. Secundários: Qualidade de vida (por exemplo, Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) ou St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)), Escala de sintomas respiratórios (por exemplo, escala E-RS), Função pulmonar (por exemplo, VEF1, volume expiratório forçado no primeiro segundo), Pneumonia (número de pacientes com uma ou mais ocorrências), Qualquer evento adverso, Mortalidade.
T (tipos de estudos)	Ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência destes, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e históricos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).

- ❑ Conforme o Relatório de Análise Crítica (RAC), as evidências clínicas são oriundas de dois ensaios clínicos randomizados
 - ECR de fase III, multicêntricos, duplo-cegos, randomizados, controlados, **os estudos BOREAS (N= 939) e NOTUS (N=935)**, avaliando dupilumabe (300mg subcutâneo 1 vez a cada 2 semanas, por 52 semanas) adicionado à terapia tripla versus placebo adicionado à terapia tripla para pacientes com DPOC com evidência de inflamação do tipo 2.
- ❑ Em ambos os estudos, características dos pacientes:
 - Tinhama DPOC moderada a grave, com histórico de sinais e sintomas de bronquite crônica;
 - Tinhama histórico documentado de alto risco de exacerbação;
 - Estavam em uso de terapia tripla (antimuscarínico de longa ação (LAMA) + β 2-agonista de longa ação (LABA) + corticoides inalatórios (CI));
 - Tinhama evidência de inflamação do tipo 2. No estudo BOREAS, todos os pacientes tinhama uma contagem de eosinófilos maior ou igual a 300 células/microlitro (média \pm 401). No estudo NOTUS, 39.8% dos pacientes tinhama uma contagem de eosinófilos menor que 300 células/microlitro (média \pm 407);
 - Tinhama histórico de pelo menos duas exacerbações moderadas ou uma exacerbação grave nos 12 meses anteriores ao screening.
- ❑ Ambos os estudos tiveram como desfecho primário a taxa de exacerbações moderadas a graves durante as 52 semanas de tratamento. Exacerbações moderadas foram definidas como aquelas que demandaram uso de corticoides sistêmicos e/ou antibioticoterapia. Exacerbações graves foram definidas como aquelas que demandaram hospitalização ou atendimento de emergência ou resultaram em morte.

- ❑ Além da taxa de exacerbações moderadas a graves, outros desfechos avaliados em 52 semanas foram: qualidade de vida; escala de sintomas respiratórios; função pulmonar; e a incidência de eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos.
- ❑ Foram excluídos do estudo pacientes com diagnóstico atual ou histórico de asma, outra doença pulmonar grave que não DPOC (por exemplo, fibrose pulmonar) ou outra condição clínica associada à contagem de eosinófilos.

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Estudo (NCT)	BOREAS (NCT03930732)	NOTUS (NCT04456673)
Publicação (Autor, ano)	Bhatt et al, 2023 ⁶	Bhatt et al, 2024 ⁷
País, cenário	Multicêntrico (275 centros de 24 países)	Multicêntrico (329 centros de 29 países)
Desenho	Estudo de fase III, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado, comparando duplumabe com placebo	Estudo de fase III, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado, comparando duplumabe com placebo
População (n)	<p>Participantes entre 40 e 80 anos, fumantes atuais ou ex-fumantes com histórico de tabagismo de ≥ 10 anos-maço, com DPOC moderada a grave, dispneia grau ≥ 2, histórico de sinais e sintomas de bronquite crônica (tosse produtiva crônica) por 3 meses no ano anterior ao início do estudo, na ausência de outras causas conhecidas de tosse crônica, histórico documentado de alto risco de exacerbação, em uso de terapia tripla (ICS+LABA+LAMA) e evidência de inflamação do tipo 2 (contagem de eosinófilos no sangue ≥ 300 células/microlitro).</p> <p>(n = 939)</p> <p>Idade média de 65 anos, cerca de 30% ainda fumantes, média de contagem de eosinófilos no sangue de 401/microlitro, e média do número de exacerbações moderadas a graves no último ano de 2,3. Todas as características pareceram bem equilibradas entre os grupos no início do estudo.</p>	<p>Participantes entre 40 e 85 anos, fumantes atuais ou ex-fumantes com histórico de tabagismo de ≥ 10 anos-maço, com DPOC moderada a grave, dispneia grau ≥ 2, histórico de sinais e sintomas de bronquite crônica (tosse produtiva crônica) por 3 meses no ano anterior ao início do estudo, na ausência de outras causas conhecidas de tosse crônica, histórico documentado de alto risco de exacerbação, em uso de terapia tripla (ICS+LABA+LAMA) e evidência de inflamação do tipo 2 (contagem de eosinófilos no sangue ≥ 300 células/microlitro).</p> <p>(n = 935)</p> <p>Idade média de 65 anos, cerca de 30% ainda fumantes, média de contagem de eosinófilos no sangue de 407/microlitro, e média do número de exacerbações moderadas a graves no último ano de 2,1. Todas as características pareceram bem equilibradas entre os grupos no início do estudo.</p>

Estudo (NCT)	BOREAS (NCT03930732)	NOTUS (NCT04456673)
Intervenção	Dupilumabe (300mg subcutâneo 1 vez a cada 2 semanas, por 52 semanas, adicionado ao tratamento atual) (n = 468)	Dupilumabe (300mg subcutâneo 1 vez a cada 2 semanas, por 52 semanas, adicionado ao tratamento atual) (n = 470)
Comparador	Placebo (300mg subcutâneo, 1 vez a cada duas semanas, por 52 semanas, adicionado ao tratamento atual) (n = 471)	Placebo (300mg subcutâneo, 1 vez a cada duas semanas, por 52 semanas, adicionado ao tratamento atual) (n = 465)

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Estudo (NCT)	BOREAS (NCT03930732)	NOTUS (NCT04456673)
Desfechos e time point de avaliação	<p><i>Desfecho primário:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taxa anual de exacerbações moderadas a graves durante as 52 semanas de tratamento. <p><i>Desfechos secundários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Diferença do início do estudo no volume expiratório forçado em um segundo (VEF1) pré-broncodilatador (BD) na semana 12. - Diferença do início do estudo no VEF1 pré-DB na semana 12 no subgrupo de participantes com óxido nítrico exalado fracionado (FeNO) ≥ 20 partes por bilhão (ppb) no início do estudo. - Diferença do início do estudo na pontuação total do Questionário Respiratório de Saint (St.) George (SGRQ) na semana 52. - Porcentagem de participantes com melhora do SGRQ ≥ 4 pontos na semana 52. - Diferença do início do estudo na avaliação dos sintomas respiratórios (E-RS) na DPOC (E-RS: DPOC) Pontuação total de RS na semana 52. - Taxa anual de exacerbações moderadas a graves da DPOC durante o período de tratamento de 52 semanas no subgrupo de participantes com FeNO basal ≥ 20 ppb. - Diferença do início do estudo no VEF1 pré-BD para as semanas 2, 4, 8, 24, 36 e 44. 	<p><i>Desfecho primário:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taxa anual de exacerbações moderadas a graves durante as 52 semanas de tratamento. <p><i>Desfechos secundários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Diferença do início do estudo no volume expiratório forçado em um segundo (VEF1) pré-broncodilatador (BD) na semana 12. - Diferença do início do estudo na pontuação total do Questionário Respiratório de Saint (St.) George (SGRQ) na semana 52. - Porcentagem de participantes com melhora do SGRQ ≥ 4 pontos na semana 52. - Diferença do início do estudo no VEF1 pré-BD para as semanas 2, 4, 8, 24, 36 e 44. - Diferença do início do estudo no VEF1 pós-BD para as semanas 2, 4, 8, 24, 36 e 44. - Diferença do início do estudo no fluxo expiratório forçado em 25 a 75% (FEF 25-75%) da capacidade vital forçada (FVC) para as semanas 2, 4, 8, 12, 24, 36, 44 e 52. - Taxa anual de exacerbações graves de DPOC durante o período de tratamento de 52 semanas.

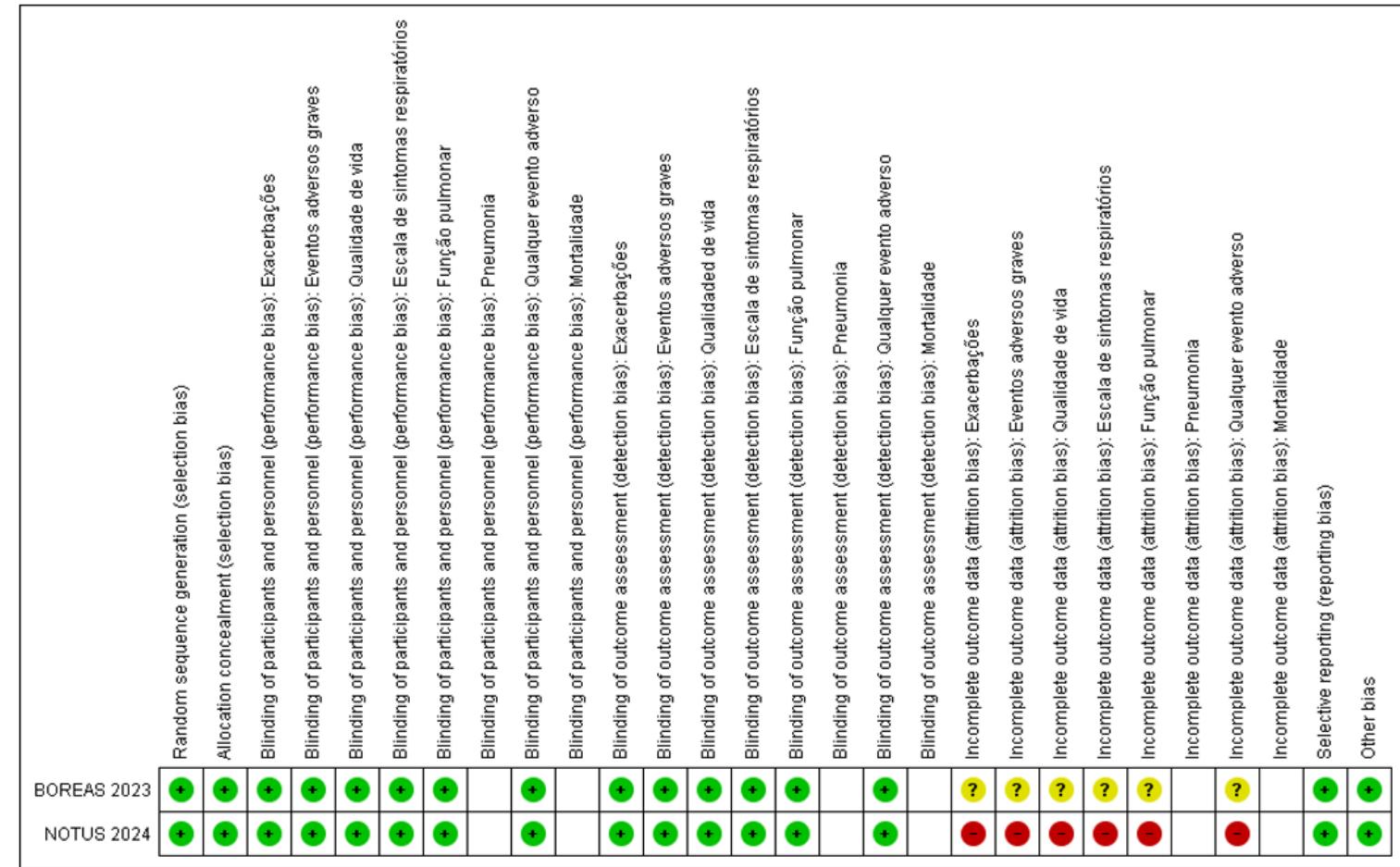
Estudo (NCT)	BOREAS (NCT03930732)	NOTUS (NCT04456673)
Desfechos e time point de avaliação	<p><i>Desfechos secundários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Diferença do início do estudo no fluxo expiratório forçado pré-BD em 25 a 75% (FEF 25-75%) da capacidade vital forçada (FVC) para as semanas 2, 4, 8, 12, 24, 36, 44 e 52. - Diferença do início do estudo no FEF 25-75% pós-BD para as semanas 2, 4, 8, 12, 24, 36 e 52. - Taxa anual de exacerbações graves de DPOC durante o período de tratamento de 52 semanas. - Tempo até a primeira exacerbação moderada ou grave de DPOC durante o período de tratamento de 52 semanas. - Número de participantes com eventos adversos emergentes do tratamento (TEAE) e eventos adversos graves emergentes do tratamento (TESAE). - Número de participantes com anticorpos antidrogas (ADA) para dupilumabe. 	<p><i>Desfechos secundários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taxa anual de exacerbações graves de DPOC durante o período de tratamento de 52 semanas. - Porcentagem de participantes com anormalidades potencialmente clinicamente significativas (PCSA) em hematologia. - Porcentagem de participantes com anormalidades potencialmente clinicamente significativas na química clínica. - Porcentagem de participantes com resultados anormais de proteína no exame de urina. - Número de participantes com eventos adversos emergentes do tratamento (TEAE) e eventos adversos graves emergentes do tratamento (TESAE). - Número de participantes com anticorpos antidrogas (ADA) para dupilumabe.

QUALIDADE METODOLÓGICA

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada pela ferramenta da Cochrane RoB versão 1.

O estudo BOREAS foi considerado com risco incerto de viés de atrito, com incertezas relacionadas às perdas de participantes (foram identificadas inconsistências entre a publicação principal e o fluxograma do material suplementar).

O estudo NOTUS também apresentou problemas relacionados à perda de participantes (foram perdidos 214 dos 935 participantes, 22,9% do total randomizado), sendo considerado com alto risco de viés de atrito para todos os desfechos avaliados.



- Os dados dos dois estudos incluídos (BOREAS e NOTUS) foram agrupados em metanálises para os desfechos ‘taxa de exacerbações moderadas a graves’, ‘eventos adversos graves’, ‘qualidade de vida’, ‘escala de sintomas respiratórios’, ‘função pulmonar’ e ‘eventos adversos’ para os quais foram estimadas a razão de taxas, riscos relativos e. diferenças de médias, e seus respectivos intervalos de confiança de 95% para cada estimativa obtida. As evidências, então, sugerem que o dupilumabe, quando comparado ao placebo:
 - Provavelmente reduz a taxa de exacerbações moderadas a graves. A estimativa pontual para o desfecho exacerbações (taxa de exacerbações moderadas a graves) foi de redução de 31% na taxa de exacerbações, com intervalo de confiança compatível com uma redução de 21% a 40% (Razão de taxas= 0,69 [IC 95%: 0,60 a 0,79]; 52 semanas, 2 estudos, 1.874 participantes). A certeza da evidência foi avaliada como moderada devido às limitações metodológicas (a depender do estudo, risco de viés de atrito alto ou incerto).
 - Provavelmente melhora os sintomas respiratórios. A estimativa pontual para o desfecho escala de sintomas respiratórios foi de uma redução de 0,88 na escala E-RS-COPD (quanto maior a pontuação, pior), com intervalo de confiança compatível com redução de -0,36 a -1,41 (DM = -0,88 [IC 95% -1,41 a -0,36]; 52 semanas, 2 estudos, 1.660 participantes). A certeza da evidência foi avaliada como moderada devido às limitações metodológicas (a depender do estudo, risco de viés de atrito alto ou incerto).
 - .

- Na combinação (metanálises) entre os resultados dos estudos BOREAS e NOTUS, as evidências sugerem que o dupilumabe, quando comparado ao placebo (continuação):
 - Provavelmente aumenta a função pulmonar. A estimativa pontual para o desfecho função pulmonar foi de um aumento de 70ml no VEF1 (volume expiratório forçado no primeiro minuto, quanto maior, melhor), com intervalo de confiança compatível com aumento de 40ml a 110ml (DM = 70 [IC 95% 40 a 110]; 52 semanas, 2 estudos, 1.660 participantes). A certeza da evidência foi avaliada como moderada devido às limitações metodológicas (a depender do estudo, risco de viés de atrito alto ou incerto).
 - Provavelmente aumenta a qualidade de vida. A estimativa pontual para o desfecho qualidade de vida foi de um aumento de 15% na proporção de participantes com melhora igual ou maior a 4 pontos na escala SGRQ, com intervalo de confiança compatível com aumento de 4% a 28% (RR = 1,15 [IC 95% 1,04 a 1,28]; 52 semanas, 2 estudos, 1.660 participantes). A certeza da evidência foi avaliada como moderada devido às limitações metodológicas (a depender do estudo, risco de viés de atrito alto ou incerto).
 - Provavelmente tem pouco ou nenhum efeito na incidência de qualquer evento adverso. A estimativa pontual para o desfecho qualquer evento adverso foi de um aumento de 2% na incidência de qualquer evento adverso, com intervalo de confiança compatível com redução de 4% a um aumento de 7% (RR = 1,02 [IC 95% 0,96 para 1,07]; 52 semanas, 2 estudos, 1.872 participantes). A certeza da evidência foi avaliada como moderada devido às limitações metodológicas (a depender do estudo, risco de viés de atrito alto ou incerto).

- Na combinação (metanálises) entre os resultados dos estudos BOREAS e NOTUS, as evidências sugerem que o dupilumabe, quando comparado ao placebo(continuação):
 - **Pode reduzir o risco de eventos adversos graves.** A estimativa pontual para o desfecho **eventos adversos graves foi de redução de 15% na incidência de eventos adversos graves** (125/938 grupo dupilumabe; 147/934 no grupo placebo), com intervalo de confiança compatível com uma redução de 32% a um aumento de 6% (RR = 0,85 [IC95% 0,68 a 1,06]; 52 semanas, 2 estudos, 1.872 participantes). **A certeza da evidência foi avaliada como baixa devido às limitações metodológicas (viés de atrito) e imprecisão** (intervalo de confiança compatível com grande redução ou pequeno aumento do risco de eventos adversos graves).
 - Os desfechos pneumonia e mortalidade não foram avaliados pelos estudos incluídos.

Dupilumabe para o tratamento de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) com inflamação do tipo 2

População: pessoas com DPOC, com uma exacerbação grave ou duas moderadas no último ano, em tratamento com terapia tripla, e com inflamação do tipo dois

Contexto: ambulatorial

Intervenção: dupilumabe adicionado à terapia tripla

Comparações: placebo adicionado à terapia tripla

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais ^a (IC 95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
	Risco com placebo	Risco no grupo em uso de dupilumabe				
Exacerbações (taxa de exacerbações moderadas ou graves) 52 semanas	-	-	Razão de taxas 0,69 (0,60 para 0,79)	1.874 (2 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente reduz a taxa de exacerbações moderadas a graves quando comparado ao placebo.
Eventos adversos graves (contagem de participantes com pelo menos 1 evento adverso grave) 52 semanas	157 por 1.000	133 por 1.000 (107 para 166)	RR 0,85 (0,68 para 1,06)	1872 (2 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	Dupilumabe pode reduzir o risco de incidência de eventos adversos graves quando comparado ao placebo.
Qualidade de vida (proporção de participantes com mais de 4 pontos de melhora; quanto maior, pior) 52 semanas	446 por 1.000	513 por 1.000 (464 para 571)	RR 1,15 (1,04 para 1,28)	1660 (2 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente aumenta a proporção de participantes com aumento de 4 pontos na escala SGRQ, quando comparado ao placebo.
Escala de sintomas respiratórios (E-RS-COPD; quanto maior, pior) 52 semanas	-	DM 0,88 menor (1,41 a 0,36 menor)	-	1660 (2 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente reduz a pontuação da escala E-RS-COPD, apontando para uma provável melhora dos sintomas respiratórios, quando comparado ao placebo.

Dupilumabe para o tratamento de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) com inflamação do tipo 2

População: pessoas com DPOC, com uma exacerbação grave ou duas moderadas no último ano, em tratamento com terapia tripla, e com inflamação do tipo dois

Contexto: ambulatorial

Intervenção: dupilumabe adicionado à terapia tripla

Comparação: placebo adicionado à terapia tripla

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais [*] (IC 95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
	Risco com placebo	Risco no grupo em uso de dupilumabe				
Função pulmonar (FEV1) 52 semanas	-	DM 70 ml maior (30ml a 110ml maior)	-	1660 (2 ECR)	⊕ ⊕ ⊕ ○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente aumenta a função pulmonar quando comparado ao placebo.
Pneumonia	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelos estudos incluídos
Qualquer evento adverso (número de participantes com pelo menos 1 evento adverso) 52 semanas	710 por 1.000	724 por 1.000 (681 para 760)	RR 1,02 (0,96 para 1,07)	1872 (2 ECR)	⊕ ⊕ ⊕ ○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente apresenta pouco ou nenhum efeito na incidência de qualquer evento adverso quando comparado ao placebo.
Mortalidade	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelos estudos incluídos

*O risco no grupo intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

DM: diferença de média; E-RS-COPD: Evaluating Respiratory Symptoms in COPD; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; RR: risco relativo; SGQ: Questionário Respiratório de Saint George.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Muito baixa: há pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Explicações

a. Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito em um dos estudos incluídos na análise e risco de viés incerto em outro (redução de um nível).

b. Imprecisão: Intervalo de confiança compatível com grande redução ou pequeno aumento no número de participantes com eventos adversos graves (redução de um nível).

RESULTADOS¹

DESFECHO	ESTIMATIVA PONTUAL	CERTEZA DA EVIDÊNCIA	INTERPRETAÇÃO
Taxa de exacerbações moderadas a graves	Redução de 31% na taxa de exacerbações (Razão de taxas= 0,69 [IC 95%: 0,60 a 0,79])	Moderada ²	Dupilumabe provavelmente reduz a taxa de exacerbações moderadas a graves
Sintomas respiratórios	Redução de 0,88 na escala E-RS-COPD (DM = -0,88 [IC 95% -1,41 a -0,36])	Moderada ²	Dupilumabe provavelmente melhora os sintomas respiratórios
Função pulmonar	Aumento de 70ml volume expiratório forçado no primeiro minuto (VEF1) (DM = 70 [IC 95% 40 a 110])	Moderada ²	Dupilumabe provavelmente melhora a função pulmonar
Qualidade de vida	Aumento de 15% na proporção de participantes com melhora igual ou maior a 4 pontos na escala SGRQ (RR = 1,15 [IC 95% 1,04 a 1,28])	Moderada ²	Dupilumabe provavelmente melhora a qualidade de vida
Quaisquer eventos adversos	Aumento de 2% na incidência de qualquer evento adverso (RR = 1,02 [IC 95% 0,96 para 1,07])	Moderada ²	Dupilumabe provavelmente tem pouco ou nenhum efeito na incidência de qualquer evento adverso
Eventos adversos graves	Redução de 15% na incidência de eventos adversos graves (RR = 0,85 [IC95% 0,68 a 1,06]) Intervalo de confiança compatível com grande redução ou pequeno aumento do risco de eventos adversos graves	Baixa ³	Dupilumabe pode reduzir o risco de eventos adversos graves

¹Estudos BOREAS e NOTUS, resultados consolidados por metanálises, comparação Dupilumabe + terapia tripla x placebo + terapia tripla, seguimento de 52 semanas.

²Risco de viés de atrito

³Risco de viés de atrito e imprecisão

Até a presente data:

- ❖ Para a indicação de uso em análise, com recomendação favorável pela HAS (França).
- ❖ Não avaliada pela Conitec e pelo PBAC (Austrália).
- ❖ Em avaliação no NICE (Reino Unido), CDA (Canadá) e SMC (Escócia).

Resultados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- **Tipo de estudo:** custo-utilidade
- **Tecnologia:** dupilumabe + terapia padrão
- **Comparadores:** terapia padrão
- **Resultado:** R\$ 434.527 por ano de vida ganho ajustado pela qualidade

Elementos para cautela na interpretação dos resultados:

- A avaliação econômica realizada pelo proponente se baseou em dois ensaios clínicos de fase III (BOREAS e NOTUS), entretanto, ambos apresentam limitações metodológicas que impactam a solidez das estimativas utilizadas no modelo, como perdas de seguimento.
- Além disso, os resultados clínicos apresentaram imprecisão, evidenciada por intervalos de confiança amplos que cruzam a linha de nulidade.
- Portanto, a análise possui limitações relevantes que comprometem a robustez dos resultados e a capacidade de generalização das conclusões, sem que essas limitações tenham sido discutidas no dossiê, tampouco suas possíveis implicações sobre os resultados estimados.

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS

- **População-alvo:** calculada pelo método epidemiológico, média anual de 7.398 pacientes
- **Comparador:** terapia padrão
- **Difusão:** 30% a 70% em cinco anos – média anual de 3.726 pacientes tratados com a tecnologia
- **Impacto orçamentário incremental:** R\$ 2,4 bilhões acumulados em 5 anos (média anual de R\$ 476,5 milhões)

Considerações sobre a AIO:

- ❑ No recálculo da AIO os pareceristas desconsideraram a taxa de diagnóstico clínico (30%) utilizada pelo proponente pois a população analisada apresenta um quadro mais avançado da doença, com manifestações clínicas claras e recorrência de exacerbações, o que indica uma alta probabilidade de já possuir diagnóstico confirmado na prática assistencial.
- ❑ Quanto à difusão, os pareceristas consideraram uma participação de mercado mais agressiva do que a do proponente por se tratar de um medicamento novo, especialmente diante da ausência de alternativas específicas para a população, a aceitação no mercado pode ser acelerada.

- No contexto da doença pulmonar obstrutiva crônica com evidência de inflamação do tipo 2, os resultados das metanálises dos ECRs de fase III BOREAS e NOTUS (com algumas limitações metodológicas, principalmente relacionadas a dados incompletos dos desfechos) sugerem que o dupilumabe associado a terapia tripla, quando comparado a placebo associado a terapia tripla:
 - Provavelmente reduz a taxa de exacerbações moderadas a graves (Razão de Taxas= 0,69 [IC 95%: 0,60 a 0,79], moderada certeza da evidência);
 - Provavelmente aumenta a qualidade de vida (aumento de 15% na proporção de participantes com melhora igual ou maior a 4 pontos na escala SGRQ, Risco Relativo - RR= 1,15 [IC 95% 1,04 a 1,28], moderada certeza da evidência);
 - Provavelmente melhora os sintomas respiratórios (Diferença de Médias= -0,88 [IC 95% -1,41 a -0,36], moderada certeza da evidência);
 - Provavelmente aumenta a função pulmonar (VEF1 DM 70ml [IC 95% 40 a 110]), moderada certeza da evidência);
 - Provavelmente tem pouco ou nenhum efeito na incidência de qualquer evento adverso (RR = 1,02 [IC95% 0,96 para 1,07], moderada certeza da evidência);
 - Pode reduzir o risco de eventos adversos graves (RR = 0,85 [IC95% 0,68 a 1,06], baixa certeza da evidência).

- Por fim, a avaliação econômica elaborada pelo proponente apresentou uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 434.527 por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ), considerando como comparador terapia padrão. Já a análise de impacto orçamentário estimou, no cenário de incorporação da tecnologia, um gasto de R\$ 476,5 milhões em média por ano, para o atendimento a uma população média anual de 7.398 pacientes.



DISQUE ANS
0800 701 9656



Formulário eletrônico
www.gov.br/ans



Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS



Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105



[ans.reguladora](#)



[@ANS_reguladora](#)



[compay/ans_reguladora](#)



[@ans.reguladora](#)



[ansreguladoraofi](#)

42ª Reunião Técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar à COSADE
30/07/2025

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPOLLO FAVERET	ANS
2	ANA LÁCIA PADUELLO	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
3	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
4	ANTONIO PAZIN FILHO	CNI - NATS - HCFMRP-USP
5	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
6	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
7	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
8	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
9	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
10	CLÁUDIA HENRIQUE DA COSTA	CNS / UERJ
11	CLÁUDIO ABRAHÃO DO AMARAL	ABRA - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASMÁTICOS
12	DANIEL BARAUNA	CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS - CMB
13	ELISAMA QUEIROZ BAISCH	GSK
14	FELIPE UMEDA VALLE	CAECS/ANS
15	FERNANDA MIRANDA DE OLIVEIRA	SOCIEDADE GOIANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA
16	FLAVIA CORDEIRO	ANS
17	FRANCISCO CARDOSO	CFM
18	IARA DELLA MONICA MACHADO	ABRAF - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE APOIO À FAMÍLIA COM HIPERTENSÃO PULMONAR E DOENÇAS CORRELATAS
19	ISABELLA VASCONCELLOS DE OLIVEIRA	UNIDAS
20	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
21	JOSÉ ROBERTO MEGDA FILHO	ABRA
22	JÁLIA GONÇALVES ARAÚJO ASSIS	BIORED BRASIL
23	JÁLIA TEIXEIRA TUPINAMBAS	UNIMED-BH

24	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA (ABRALE)
25	LUIZ RICARDO TRINDADE BACELLAR	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
26	LUIZA LEAL DO NASCIMENTO COSTA	FEDERAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
27	MAIRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS
28	MARCELO FERNANDES DEQUEIROZ	CNC CONFEDERAÇÃO NACIONAL DO COMÉRCIO
29	MARCOS HENRIQUE SANTANA DO NASCIMENTO	SANOFI
30	MARIA DE FÁTIMA TORRES FARIA VIEGAS	MTE
31	MARIANA MICHEL BARBOSA	UNIMED
32	MARTA SUNDFELD	ANS
33	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
34	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
35	NORMA DE PAULA MOTTA RUBINI	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA
36	PRISCILA TORRES DA SILVA	BIORED BRASIL
37	RENATO ALENCAR PORTO	INTERFARMA
38	ROBERTO STIRBULOV	SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA
39	SARAH FRANCO WATANABE	SANOFI
40	SIDNEY RAFAEL DAS NEVES	CFO - CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA
41	SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BRASIL - UNIMED BH
42	SIMONE ASSUMPÇÃO PEROBA	CNC
43	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
44	TALITA BARBOSA GOMES	CFF
45	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE
46	VÂNIA CRISTINA DOS SANTOS TAVARES	ANS
47	WALACE DIAS FREITAS	MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO E ASSISTÊNCIA SOCIAL, FAMÍLIA E COMBATE À FOME - MDS.