

Relatório de Análise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos
em Saúde

Dupilumabe para Doença Pulmonar Obstrutiva
Crônica (DPOC) com inflamação tipo 2

Este *template* foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês, como entrega do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, desenvolvido no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), triênio 2021-23. O *template* foi elaborado a partir do modelo utilizado durante o processo de atualização do rol da ANS 2019/2020, e considerando as versões mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos¹, de revisões sistemáticas², de avaliações econômicas³ e de análises de impacto orçamentário⁴.

Em 2024, na vigência do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, PROADI-SUS triênio 2024-26, o *template* foi atualizado para contemplar necessidades identificadas ao longo dos três anos da sua utilização. A versão atual foi reformatada e os seguintes componentes foram adicionados: resumo em linguagem acessível, resumo em inglês, resumo em espanhol, conteúdo sobre o processo de participação social referente à tecnologia, incluindo contribuições provenientes de consultas e audiências públicas, bem como dos debates realizados no âmbito das reuniões da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar (Cosaúde).

A necessidade de atualizações do conteúdo e do formato deste relatório será analisada continuamente pela ANS.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

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

São Paulo - SP

Maio/ 2025

Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO	6
2. CONTEXTUALIZAÇÃO	6
3. RESUMO EXECUTIVO	6
5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	19
6. TECNOLOGIA	23
6.1. Fluxograma da linha de cuidado	23
6.2. Descrição	26
6.3. Ficha técnica	26
7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA	29
7.1. Pergunta estruturada	30
7.2. Critérios de elegibilidade	32
7.3. Busca por evidências	33
7.4. Seleção de estudos e extração de dados	39
7.5. Resultados	44
7.5.1 Características dos estudos incluídos	44
7.5.2 Resultados dos estudos incluídos	51
7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos	60
7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências	70
7.6 Discussão e conclusões	73
7.7 Elementos pós-texto	77
8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	78
8.1 Métodos	79
8.2 Resultados	83

8.3 Discussão e conclusões	84
8.4 Elementos pós-texto	85
9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	86
9.1 Métodos	86
9.2 Resultados	93
9.3 Discussão e conclusões	97
9.4 Elementos pós-texto	99
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	100
10.1 Avaliação por outras agências de ATS	100
10.2 Considerações sobre a implementação	101
10.3. Conclusões	101
11. REFERÊNCIAS	102

ANEXOS EXTERNOS

- *Checklist* de análise crítica: avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.
- *Checklist* de análise crítica: análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.
- Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos PARECERISTAS.
- Declaração de potenciais conflitos de interesses.
- Resumo Executivo em outros idiomas (inglês e espanhol).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE.

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.

Figura 3. Efeito do dupilumabe *versus* placebo na taxa de exacerbações.

Figura 4. Efeito do dupilumabe *versus* placebo na qualidade de vida, quando avaliada pela melhora maior ou igual a 4 pontos na ferramenta SGRQ.

Figura 5. Efeito do dupilumabe *versus* placebo na melhora dos sintomas respiratórios, quando avaliada utilizando a ferramenta E-RS:COPD, na diferença do início do estudo.

Figura 6. Efeito do dupilumabe *versus* placebo na função pulmonar, quando avaliada pelo volume expiratório forçado (FEV) pré-broncodilatador, na diferença do início do estudo.

Figura 7. Efeito do dupilumabe *versus* placebo na incidência de eventos adversos graves.

Figura 8. Efeito do dupilumabe *versus* placebo na incidência de qualquer evento adverso.

Figura 9. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

Figura 10. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

Quadro 2. Resumo executivo.

Quadro 3. Participação social e recomendações preliminar e final.

Quadro 4. Resumo em linguagem acessível.

Quadro 5. Ficha técnica da tecnologia.

Quadro 6. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 7. Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 8. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 9. Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 10. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 11. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 12. Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 13. Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Quadro 14. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia.

Quadro 15. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança.

Quadro 16. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Quadro 17. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

Quadro 18. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 19. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS.

Quadro 20. Componentes da discussão e das conclusões.

Quadro 21. Componentes dos elementos pós-texto.

Quadro 22. Parâmetros da avaliação econômica.

Quadro 23. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Quadro 24. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Quadro 25. Componentes da discussão e conclusões.

Quadro 26. Elementos pós-texto.

Quadro 27. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 28. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 29. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 30. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

Quadro 31. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE).

Quadro 32. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão dos PARECERISTAS).

Quadro 33. Resumo dos resultados da AIO.

Quadro 34. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 35. Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 36. Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 37. Componentes da discussão e das conclusões.

Quadro 38. Elementos pós-texto.

Quadro 39. Avaliação de outras agências de ATS.

LISTA DE TABELAS

Não há.

1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do DUPILUMABE PARA O TRATAMENTO DE ADULTOS COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC) ASSOCIADA COM INFLAMAÇÃO DO TIPO 2, visando avaliar sua INCORPORAÇÃO no Rol.

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

Nº de Protocolo (PAR)	Nº da Unidade de Análise Técnica (UAT)	PROPONENTE
2025.2.000260	UAT 166	Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

2. CONTEXTUALIZAÇÃO

Não se aplica.

3. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo executivo.

TECNOLOGIA
DUPILUMABE
INDICAÇÃO
Tratamento complementar para adultos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) em terapia de base de tratamento padrão de antimuscarínico de longa ação (LAMA) + β 2-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.
INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma condição respiratória multifatorial, associada à exposição à poluição ambiental, condições socioeconômicas desfavoráveis e fatores genéticos. É considerada uma doença que envolve a ativação de múltiplas células inflamatórias, como linfócitos, neutrófilos, macrófagos e eosinófilos. Acreditava-se originalmente que a inflamação na DPOC era causada apenas por respostas imunes do tipo 1, incluindo células T auxiliares CD41 (cluster de diferenciação 4), células T auxiliares tipo 1, células T citotóxicas CD81, macrófagos e neutrófilos. Entretanto, estudos sugerem que 20-40% dos pacientes com DPOC apresentam inflamação tipo 2, envolvendo células T auxiliares tipo 2 CD41, células linfoides inatas do tipo 2, eosinófilos e alternativamente macrófagos ativados. No Brasil, figura como a quinta causa de mortalidade geral, segundo dados da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Alguns pacientes com DPOC são particularmente suscetíveis a exacerbações frequentes, demonstrando pior estado geral de saúde, com taxas de morbidade e mortalidade mais elevadas do que aqueles com exacerbações menos frequentes. As exacerbações da DPOC podem ser desencadeadas por uma variedade de fatores, incluindo infecções respiratórias (bactérias, fungos e, principalmente, vírus), variações na temperatura externa e poluição do ar. Adicionalmente, a contagem elevada de eosinófilos no sangue representa um fator de risco independente de futuras exacerbações. A terapêutica farmacológica para a DPOC visa ao alívio dos sintomas, a redução da frequência e gravidade das exacerbações, além de promover a melhoria da tolerância ao exercício e do estado de saúde dos pacientes^{1,100}. As classes de medicamentos frequentemente empregadas no tratamento da DPOC incluem os agonistas β_2 de longa ação (LABAs), os antagonistas muscarínicos de longa ação (LAMAs) e os corticosteroides inalatórios (CIS).

O dupilumabe (Dupixent®) foi aprovado pela ANVISA em setembro de 2024 para o tratamento da DPOC não controlada associada à inflamação do tipo 2, oferecendo uma nova abordagem terapêutica para pacientes com eosinófilos ≥ 300 células/mm³ e perfil exacerbador.

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000260_PTC - Revisão Sistemática, página 7]

PERGUNTA ESTRUTURADA	
PROponente	PARECERISTAS
P (população): DPOC, com contagem de eosinófilos de pelo menos 300/mm ³ e risco elevado de exacerbação, e em uso de terapia inalatória padrão para o seu tratamento.	P (população): Adultos com DPOC em terapia de base de tratamento padrão de antimuscarínico de longa ação (LAMA) + β_2 -agonista de longa ação (LABA) + corticoides inalatórios (CI); contagem de eosinófilos maior ou igual a 300

<p>I (intervenção): Dupilumabe (300mg) por via subcutânea uma vez a cada duas semanas, associado a terapia tripla inalatória [uso de glicocorticoide inalatório associado a beta-agonistas de longa ação (LABA) e antagonistas muscarínicos de longa ação (LAMA)].</p> <p>C (comparadores): Placebo por via subcutânea uma vez a cada duas semanas, associado a terapia tripla inalatória [uso de glicocorticoide inalatório associado a beta-agonistas de longa ação (LABA) e antagonistas muscarínicos de longa ação (LAMA)].</p> <p>O (outcomes; desfechos):</p> <p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> Exacerbações moderadas ou graves da DPOC. <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> Volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1) pré uso de broncodilatador. Pontuação no questionário do Hospital Saint George na doença respiratória (SGRQ). Percentual de pacientes que atingiram uma diferença mínima clinicamente relevante de 4 pontos no SGRQ na semana 52. Pontuação na escala para avaliação dos sintomas respiratórios na DPOC (E-RS). <p>Tipo de estudo: Ensaios clínicos randomizados.</p>	<p>células/mm³; e pelo menos duas exacerbações moderadas ou uma exacerbação grave nos últimos 12 meses.</p> <p>I (intervenção): Dupilumabe 300mg + terapia de base de tratamento padrão de antimuscarínico de longa ação (LAMA) + β2-agonista de longa ação (LABA) + corticoides inalatórios (CI).</p> <p>C (comparadores): Placebo + terapia de base de tratamento padrão de antimuscarínico de longa ação (LAMA) + β2-agonista de longa ação (LABA) + corticoides inalatórios (CI).</p> <p>O (desfecho):</p> <p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> Exacerbações (número de pacientes com uma ou mais exacerbações). Eventos adversos graves. <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 (número de pacientes com um ou mais eventos). Mortalidade. <p>S (desenhos de estudos): Ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência destes, seriam</p>
--	---

	considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e históricos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).
EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA	
PROPONENTE	
<p>Ao total, foram incluídos 2 estudos e extraídos resultados oriundos de 4 publicações. O estudo BOREAS, um ensaio clínico randomizado de fase 3 publicado por Bhatt et al. (2023), avaliou o efeito do dupilumabe em pacientes com DPOC moderada a grave e contagem de eosinófilos $\geq 300/\text{mm}^3$, em uso de terapia tripla (corticosteroide inalatório, LABA e LAMA). Foram incluídos ex-tabagistas ou tabagistas atuais ($\leq 30\%$ da amostra), entre 40 e 80 anos, com diagnóstico confirmado e critérios específicos de função pulmonar e dispneia. Os pacientes foram randomizados para receber adicionalmente dupilumabe (300 mg) ou placebo por via subcutânea a cada duas semanas, durante 52 semanas, com acompanhamento adicional de 12 semanas para avaliar a segurança. Foram randomizados 939 pacientes, sendo 468 para o grupo dupilumabe e 471 para o grupo placebo, todos em uso de tratamento padrão em paralelo com as intervenções.</p> <p>O estudo NOTUS, um ensaio clínico randomizado de fase 3 conduzido por Bhatt et al. (2024), avaliou o dupilumabe em pacientes com DPOC moderada a grave, eosinofilia $\geq 300/\text{mm}^3$ e risco elevado de exacerbação, que estavam em terapia tripla por pelo menos três meses. Realizado em 329 centros de 29 países, o estudo randomizou pacientes (40-85 anos, histórico de ≥ 10 maços-ano) para receber dupilumabe (300 mg) ou placebo a cada duas semanas por via subcutânea, associado à terapia tripla, durante 52 semanas, com acompanhamento adicional de 12 semanas para avaliação de segurança.</p> <p>Ambos os estudos foram classificados com baixo risco de viés em todos os domínios avaliados para os desfechos utilizados no presente relatório. Os resultados da metanálise corroboram com os resultados dos 2 ECR (HR para exacerbações moderadas ou graves = 0,68, IC 95% 0,59 a 0,79, $I^2 = 0\%$). Os pacientes que receberam dupilumabe associado a terapia tripla apresentaram resultados melhores em VEF1 pré-broncodilatador na 12ª semana em comparação aos pacientes que receberam apenas a terapia tripla, com heterogeneidade baixa (diferença média 0,08 litros, IC 95% 0,05 a 0,11, $I^2 = 0\%$). Os pacientes que receberam dupilumabe associado a terapia tripla apresentaram melhores resultados no SGRQ na 52ª semana em comparação aos pacientes que receberam apenas a terapia tripla, com heterogeneidade baixa (diferença média -3,4 pontos, IC 95% -5,0 a -1,8, $I^2 = 0\%$).</p>	

Na metanálise de EAs gerais, os pacientes que receberam dupilumabe associado a terapia tripla não apresentaram diferença em comparação aos que receberam apenas a terapia tripla, com heterogeneidade baixa (RR 1,02, IC 95% 0,96 a 1,07, $I^2 = 0\%$). Para EAs graves, o resultado dos pacientes que receberam dupilumabe associado a terapia tripla não foi diferente dos que receberam apenas a terapia tripla, com heterogeneidade baixa (RR 0,85, IC 95% 0,68 a 1,06, $I^2 = 0\%$).

Todos os desfechos apresentaram dados oriundos dos 2 ECRs BOREAS e NOTUS e apresentaram uma alta certeza da evidência.

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000260_PTC
- Revisão Sistemática, páginas 8 a 10]

PARECERISTAS

As evidências clínicas são oriundas de dois ECR fase III (BOREAS e NOTUS) avaliando dupilumabe adicionado à terapia tripla *versus* placebo adicionado à terapia tripla para pessoas com DPOC com inflamação do tipo 2. Foram observadas evidências de certeza moderada a baixa. Os resultados da combinação desses ECR indicaram que o dupilumabe quando comparado ao placebo:

- 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 - Rate ratio = 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 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 e imprecisão.
- 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 (escores de 0 a 100, com escores menores indicando uma qualidade de vida melhor [quanto menor, melhor], com um mínimo de diferença clínica de 4 pontos), 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 estimativa pontual para o desfecho escala de sintomas respiratórios foi de uma redução de 0,88 na escala E-RS-COPD (escores de 0 a 40, com escores menores indicando sintomas respiratórios menos severos [quanto menor, melhor]), 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 estimativa pontual para o desfecho função pulmonar foi de um aumento de 70ml na FEV1 (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 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.

Os desfechos pneumonia e mortalidade não foram avaliados pelos estudos incluídos.

AValiação Econômica

- O PROPONENTE apresentou uma análise de custo-utilidade (CUA) para avaliar a incorporação do dupilumabe no tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) com inflamação do tipo 2, sob a perspectiva da saúde suplementar. Foi utilizado um modelo de Markov com uma árvore de decisão no primeiro ano, comparando o uso de dupilumabe associado à terapia padrão (corticoide inalatório, LABA e LAMA) com a terapia padrão isolada. O horizonte temporal adotado foi de tempo de vida (lifetime), com aplicação de taxa de desconto de 5% ao ano para custos e desfechos.
- A base de evidência para os parâmetros clínicos do modelo foi composta pelos estudos de fase III BOREAS e NOTUS, que incluíram pacientes com DPOC moderada a grave, eosinofilia ≥ 300 células/mm³ e histórico de exacerbações. Os desfechos utilizados incluíram redução de exacerbações moderadas e graves, melhora no VEF1 e ganho em anos de vida ajustados por qualidade (QALYs). As utilidades foram derivadas dos ensaios clínicos, com ajustes para eventos adversos e exacerbações.
- Os resultados encontrados pelo PROPONENTE indicaram que o tratamento com dupilumabe teve um custo total estimado de R\$ 561.702,00, enquanto a terapia padrão

totalizou R\$ 196.938,00. O uso do dupilumabe resultou em um ganho de 1,01 anos de vida e 0,89 QALYs. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 364.764,00 por ano de vida ganho e R\$ 434.527,00 por QALY ganho.

- Para avaliação da robustez do modelo, o PROPONENTE realizou análises de sensibilidade determinística e probabilística. A análise determinística variou individualmente os parâmetros, usando intervalos de confiança de 95% ou, na ausência destes, variações de $\pm 10\%$. A variável com maior impacto nos resultados foi o risco relativo do dupilumabe na redução de exacerbações graves, seguida pelo custo do medicamento. A análise probabilística utilizou 1.000 simulações, com distribuições adequadas para cada tipo de parâmetro, e os resultados foram apresentados em diagramas de dispersão e curva de aceitabilidade de custo-efetividade.
- Contudo, os PARECERISTAS identificaram limitações metodológicas significativas nos estudos que embasaram o modelo, especialmente no estudo NOTUS, incluindo perdas de seguimento e imprecisão nos resultados clínicos. Essas fragilidades comprometem a robustez das estimativas de efetividade utilizadas na modelagem e limitam a possibilidade de generalização dos achados para a prática real.

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

<i>PROponente</i>	<i>PARECERISTAS</i>
A análise realizada pelo PROPONENTE estimou que, no cenário base (com inclusão de todos os custos médicos diretos relacionados ao tratamento da DPOC), o impacto orçamentário incremental da adoção do dupilumabe foi de R\$ 374.753.765 ao longo de cinco anos, com média anual de R\$ 74.950.753 e população média anual tratada de 6.182 pacientes. No cenário alternativo #1 (considerando apenas os custos com a aquisição do dupilumabe e custo zero para o grupo controle), o impacto estimado foi de R\$ 428.965.986 em cinco anos, com média anual de R\$ 85.793.197, considerando a mesma população média anual tratada de 6.182 pacientes. No cenário alternativo #2 (mantendo	A reanálise efetuada neste relatório estimou que o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do dupilumabe na perspectiva da saúde suplementar foi de R\$ 2.382.667.718,54 (média anual de R\$ 476.533.543,71) em comparação ao cenário atual, considerando uma difusão do dupilumabe de 30% a 70% e média de população elegível de 7.398 participantes no período de cinco anos.

<p>todos os custos médicos diretos do cenário base, mas aplicando um desconto de 10% no preço do dupilumabe), o impacto foi de R\$ 331.857.167 em cinco anos, com média anual de R\$ 66.371.433, também com população média anual tratada de 6.182 pacientes. Por fim, o cenário alternativo #3 considerou uma curva de adoção mais agressiva do dupilumabe, com participação de mercado crescente de 20% a 40% ao longo do horizonte temporal. Neste cenário, o custo no primeiro ano foi de R\$ 132.347.022, alcançando um acumulado de R\$ 539.463.676 em cinco anos, com população média anual tratada de 6.182 pacientes.</p>	
EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL	
<i>PROPONENTE</i>	<i>PARECERISTAS</i>
<p>Não apresentado.</p>	<p>O dupilumabe está em avaliação como terapia adicional à terapia tripla para o tratamento de pessoas com DPOC com inflamação do tipo 2 pelas agências CDA-AMC (Canadá), NICE (Inglaterra) e SMC (Escócia). Foi recomendado para reembolso pela agência HAS (França). Ainda não foi avaliado para a população proposta pelas agências Conitec (Brasil) e PBS (Austrália).</p>
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
<i>PROPONENTE</i>	<i>PARECERISTAS</i>
<p>As evidências provenientes dos estudos BOREAS e NOTUS destacam o papel do dupilumabe como um avanço relevante no manejo da DPOC em pacientes com eosinofilia elevada ($\geq 300/\text{mm}^3$), particularmente em uso de terapia tripla. A adição do dupilumabe à</p>	<p>As evidências clínicas são oriundas de dois ECR fase III (BOREAS e NOTUS) avaliando dupilumabe adicionado à terapia tripla <i>versus</i> placebo adicionado à terapia tripla. Na combinação entre os resultados dos estudos (metanálises), foi possível identificar evidências de certeza</p>

<p>terapia tripla reduziu consistente e significativamente a taxa anualizada de exacerbações moderadas e graves, com impacto clínico relevante já nas primeiras semanas de tratamento e sustentado ao longo de 52 semanas. Além disso, o dupilumabe mostrou melhorias consistentes na função pulmonar (VEF1), nos sintomas respiratórios (E-RS) e na qualidade de vida dos pacientes (SGRQ), com maior proporção de indivíduos atingindo mudanças clinicamente significativas nesses parâmetros. Os EAs foram similares entre os grupos, reforçando o perfil de segurança da terapia. Em resumo, o dupilumabe apresenta-se como uma opção eficaz e segura para pacientes com DPOC associada à inflamação tipo 2 e, representando uma estratégia promissora para reduzir exacerbações, melhorar a função respiratória e a qualidade de vida, com potencial de otimizar o manejo clínico da doença.</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000260_PTC - Revisão Sistemática, página 10 e 11]</p>	<p>moderada a baixa. Os resultados das metanálises dos desfechos analisados indicaram que o dupilumabe, quando comparado ao placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Provavelmente reduz a taxa de exacerbações moderadas a graves quando comparado ao placebo (Razão de taxas - Rate ratio = 0,69 [IC 95%: 0,60 a 0,79], 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); • Provavelmente aumenta a proporção de pessoas com aumento maior de 4 pontos na escala de qualidade de vida (RR = 1,15 [IC 95% 1,04 a 1,28; moderada certeza da evidência; ferramenta SGQR, quanto menor, melhor); • Provavelmente melhora os sintomas respiratórios (DM = -0,88 [IC 95% -1,41 a -0,36], moderada certeza da evidência; ferramenta E-RS-COPD, quanto menor, melhor); • Provavelmente aumenta a função pulmonar (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); <p>Os dois estudos BOREAS e NOTUS incluídos neste RAC possuem limitações metodológicas relacionadas a dados incompletos, o que pode</p>
---	--

	<p>comprometer as conclusões sobre a eficácia e segurança do dupilumabe em comparação com placebo.</p> <p>Os resultados da avaliação econômica encontrados pelo PROPONENTE indicaram que o tratamento com dupilumabe teve um custo total estimado de R\$ 561.702,00 enquanto a terapia padrão totalizou R\$ 196.938,00. O uso do dupilumabe resultou em um ganho de 1,01 anos de vida e 0,89 QALYs. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 364.764,00 por ano de vida ganho e R\$ 434.527,00 por QALY ganho. Embora a avaliação econômica realizada pelo PROPONENTE tenha identificado o dupilumabe como uma alternativa terapêutica em comparação ao tratamento padrão, os PARECERISTAS destacam que a análise apresenta limitações metodológicas que podem comprometer a robustez dos resultados e a aplicabilidade das conclusões.</p> <p>A reanálise efetuada neste relatório estimou que o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do dupilumabe na perspectiva da saúde suplementar foi de R\$ 2.382.677.718,54 (média anual de R\$ 476.533.543,71) em comparação ao cenário atual, considerando uma difusão do dupilumabe de 30% a 70% e média de população elegível de 7.398 participantes no período de cinco anos.</p>
--	--

Quadro 3. Participação social e recomendações preliminar e final.

REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO PRELIMINAR

Informar número e data da primeira reunião da Cosaúde.

Comentar, resumidamente, sobre as apresentações realizadas (ANS, PROPONENTE, contrapontos e outras).

Apontar eventuais críticas e comentários relevantes relacionados à tecnologia, à condição de saúde e ao Relatório de Análise Crítica (RAC).

Tais informações poderão ser retiradas do Relatório da Reunião e da gravação disponível no YouTube.

RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA ANS

Informar número e data da reunião da DICOL.

Informar a recomendação preliminar referente à tecnologia, incluindo a motivação.

Tais informações poderão ser retiradas do Processo SEI e da gravação da reunião da DICOL disponível no YouTube.

CONSULTA PÚBLICA

Informar número e data da Consulta Pública.

Apresentar resumo da análise quantitativa: nº contribuições por tipo de opinião e quantidade de contribuições por perfil do contribuinte (dois maiores %) e o resumo dos principais argumentos favoráveis e desfavoráveis à incorporação conforme RCP.

Apresentar resumo da análise qualitativa: resumo das principais contribuições de teor técnico-científico.

Indicar se estas contribuições direcionaram ou não modificações na recomendação final.

Tais informações poderão ser retiradas do Relatório de Consulta Pública e da gravação disponível no YouTube da reunião de apresentação do RCP na Cosaúde.

AUDIÊNCIA PÚBLICA

Informar número e data da Audiência Pública.

Apresentar resumo dos principais argumentos discutidos na Audiência Pública.

Tais informações poderão ser retiradas da gravação disponível no YouTube.

REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO FINAL

Informar número e data da reunião da Cosaúde referente à tecnologia

Comentar, resumidamente, sobre a apresentação do Relatório de Consulta Pública (RCP) pela ANS.

Apontar eventuais críticas e comentários relevantes relacionadas à tecnologia, à condição de saúde e ao RCP.

Tais informações poderão ser retiradas do Relatório da Reunião e da gravação disponível no YouTube.

RECOMENDAÇÃO FINAL DA ANS

Informar número e data da reunião da DICOL.

Informar a recomendação final referente à tecnologia, incluindo a motivação.

Tais informações poderão ser retiradas do Processo SEI e da gravação da reunião da DICOL disponível no YouTube.

4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

Quadro 4. Resumo em linguagem acessível (250 palavras).

Por que este relatório foi feito?

Este relatório foi feito para avaliar um remédio chamado dupilumabe, usado para tratar a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com o tipo 2 de inflamação.

O que é a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e como ela é tratada?

- A DPOC é uma inflamação crônica dos pulmões, que ocorre principalmente em pessoas tabagistas e que respiram muitos gases poluentes.
- Essa inflamação a longo prazo pode causar enfisema (quando os sacos de ar do pulmão são danificados) e bronquite crônica e crises em que a pessoa pode precisar ser internada no hospital.
- A DPOC não afeta apenas a respiração, mas também pode levar ao cansaço, ansiedade, depressão e limitações nas atividades diárias.

- As pessoas com DPOC normalmente usam bombinhas (uso de broncodilatadores junto ou não com corticoides) e podem até necessitar de oxigênio.

Como este relatório foi feito?

O relatório analisou as melhores evidências científicas disponíveis e avaliou os custos do medicamento, além do impacto financeiro para os planos de saúde caso ele seja disponibilizado.

Quais foram os principais resultados encontrados?

Dois estudos (BOREAS e NOTUS), envolvendo 1.874 participantes, testaram o dupilumabe em combinação com broncodilatadores e corticoide, comparando-o com um placebo junto à mesma terapia. Os resultados mostraram que:

- O dupilumabe provavelmente reduz em 31% a taxa de exacerbações moderadas a graves.
- Quando o assunto é efeitos colaterais graves, o dupilumabe pode reduzir em 15% a incidência de eventos.
- O dupilumabe provavelmente melhora a qualidade de vida, os sintomas respiratórios e a função pulmonar.
- Já em relação a efeitos colaterais em geral, provavelmente não há diferença entre o dupilumabe e o placebo.

Os dois estudos apresentaram problemas relacionados à perda de participantes, podendo ter afetado suas conclusões.

Este relatório calculou quanto a incorporação do dupilumabe iria custar a mais para o sistema de saúde. Em cinco anos, o custo extra seria de cerca de R\$ 2.382.677.718,54 ou R\$ 476.533.543,71 por ano. Esse valor foi calculado considerando que 30% a 70% das pessoas usariam o medicamento nesse período.

5. CONDIÇÃO CLÍNICA

5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é definida pela presença da obstrução crônica e parcialmente irreversível ao fluxo aéreo, decorrente de uma resposta inflamatória anormal à exposição crônica a partículas ou gases nocivos, (principalmente por exposição ao tabaco e a inalação de gases tóxicos proveniente de queima de matéria orgânica, ou, em menor proporção, por condições genéticas herdadas como a deficiência de alfa-1 antitripsina. Ou seja, a DPOC resulta da interação gene-ambiente que ocorre ao longo do tempo no indivíduo podendo lesar os pulmões e/ou alterar seu

desenvolvimento e envelhecimento, geralmente ocorre em pacientes a partir dos 40 anos de idade. A DPOC manifesta-se como uma condição pulmonar heterogênea, caracterizada por sintomas respiratórios crônicos (dispneia, tosse, produção de escarro e/ou exacerbações) que acontecem devido às anormalidades nas vias aéreas de pequeno calibre (bronquite, bronquiolite) e/ou lesão alveolar (enfisema)¹.

As comorbidades mais comuns que acompanham a DPOC incluem doenças cardiovasculares (DCVs), distúrbios metabólicos, osteoporose, disfunção muscular esquelética, ansiedade/depressão, comprometimento cognitivo, doenças gastrointestinais (GI) e doenças respiratórias, como asma, bronquiectasia, fibrose pulmonar e câncer de pulmão⁴.

Clinicamente, os sintomas respiratórios mais comuns incluem dispneia, tosse crônica e expectoração¹. A DPOC é caracterizada por sintomas que progridem de maneira lenta e contínua, os quais se agravam com a atividade física e tendem a se intensificar em termos de frequência e gravidade ao longo do tempo⁶. Além disso, os pacientes podem experimentar episódios agudos de piora clínica, conhecidos como exacerbações, que podem persistir por vários dias^{1,6}. A DPOC pode ser progressiva, o que pode ser avaliado pelas alterações nos resultados da espirometria ao longo do tempo, por exemplo, com as medidas do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1 – comentado em mais detalhes na seção 2.2.1, o que impacta no prognóstico^{1,7}.

O subdiagnóstico permanece um desafio na abordagem da DPOC, pois a maioria dos casos é identificado apenas quando o paciente apresenta uma exacerbação da doença, um evento adverso ou uma perda significativa da função pulmonar⁸.

Em estágios avançados, a DPOC é associada a uma deterioração da qualidade de vida do paciente, resultante tanto pelo aumento da frequência quanto pela severidade das exacerbações, além do comprometimento funcional decorrente da insuficiência respiratória crônica. Indivíduos com DPOC em fase grave frequentemente apresentam fadiga, intolerância ao esforço físico, perda ponderal do peso, atrofia muscular e, em casos extremos, caquexia, todas consequências de um estado inflamatório sistêmico¹.

O VEF1 é considerado um parâmetro importante a nível populacional, para a predição de desfechos clínicos como mortalidade e hospitalizações, ou para avaliar a necessidade de intervenções cirúrgicas (não farmacológicas), como a redução do volume pulmonar ou o transplante de pulmão^{1,10}. Assim, deve-se considerar tanto a espirometria quanto os sintomas dos pacientes para avaliação da progressão da doença e desenvolvimento de eventos respiratórios agudos^{1,11}.

EPIDEMIOLOGIA

Um estudo publicado por Boers et al. (2023)¹³ demonstrou que a prevalência de DPOC na América Latina seria de 13% em 2020, totalizando cerca de 52 milhões de casos (Figura 1). No contexto brasileiro, um estudo de base populacional que realizou espirometria em indivíduos com idade superior a 40 anos revelou que a prevalência de distúrbios ventilatórios obstrutivos foi de 15,8% na região metropolitana de São Paulo. Ao analisar os dados por sexo, o estudo demonstrou uma prevalência de 18% em indivíduos do sexo masculino e 14% no sexo feminino¹⁴.

EXACERBAÇÕES

O documento GOLD¹ define as exacerbações da DPOC como um evento caracterizado por piora aguda dos sintomas respiratórios como dispneia e/ou tosse ou escarro com duração ≤ 14 dias¹. A exacerbação da DPOC está frequentemente associada a inflamação das vias aéreas ou sistêmica¹.

Uma exacerbação leve da DPOC é uma piora dos sintomas que pode ser controlada com o tratamento apenas com broncodilatadores de curta ação, embora algumas definições não incluam a necessidade de tratamento^{1,19}. Exacerbações moderadas da DPOC requerem atendimento médico ambulatorial para tratamento com antibióticos e/ou corticosteroides orais¹. Todavia, as exacerbações graves da DPOC requerem hospitalização ou visitas à sala de emergência, e os pacientes também podem apresentar insuficiência respiratória aguda, o que pode ser potencialmente fatal¹. A definição da gravidade da exacerbação da DPOC não deve ser confundida com um dos critérios de classificação da gravidade da DPOC¹.

As exacerbações da DPOC podem ser desencadeadas por uma variedade de fatores, incluindo infecções respiratórias (bactérias, fungos e, principalmente, vírus), variações na temperatura externa e poluição do ar^{1,21}. As exacerbações associadas a infecções virais tendem a ser mais graves, durar mais tempo e resultar em maior frequência de hospitalizações (por exemplo, durante o inverno)^{1,22}.

Adicionalmente, a contagem elevada de eosinófilos no sangue representa um fator de risco independente de futuras exacerbações²⁶.

Comparado com uma primeira exacerbação grave, o risco de uma nova exacerbação grave é 3 vezes maior após uma segunda exacerbação grave e 24 vezes maior após uma décima exacerbação grave²⁰. Outrossim, quanto maior o tempo de duração de uma exacerbação, maior é o risco de exacerbações subsequentes e pior é a qualidade de vida dos pacientes com DPOC³³.

A recuperação da função pulmonar após uma exacerbação pode ser irreversível. Evidências indicam que em 25% das exacerbações a função pulmonar não retorna aos níveis pré-exacerbação dos pacientes após 5 semanas do evento, enquanto em 7% das exacerbações esse retorno não ocorre mesmo após 3 meses⁴¹.

INFLAMAÇÃO DO TIPO 2 NA DPOC

Estudos demonstram que a inflamação tipo 2 está presente em aproximadamente 20 a 40% dos indivíduos diagnosticados com DPOC, correlacionando-se com uma propensão elevada para o desenvolvimento de exacerbações clínicas. Adicionalmente, os pacientes com inflamação tipo 2 podem demonstrar uma resposta terapêutica mais eficaz aos glicocorticoides comparativamente àqueles sem evidências de tal inflamação^{67,77-80}.

Acredita-se que a inflamação tipo 2 presente nos pacientes com DPOC ocasiona disfunção da barreira epitelial, hiper-reatividade brônquica, hiperplasia das células caliciformes, disfunção mucociliar, hipersecreção de muco, fibrose, remodelação das vias aéreas e declínio da função pulmonar e aumento no risco de exacerbação^{5,70,83}.

A contagem de eosinófilos no sangue pode ajudar os profissionais de saúde a avaliarem a probabilidade de benefício clínico da inclusão de CIS ao tratamento com broncodilatadores de manutenção¹. Esta diferenciação imunológica sugere a necessidade de abordagens terapêuticas personalizadas, fundamentadas no fenótipo inflamatório específico do paciente, a fim de otimizar os desfechos clínicos na gestão da DPOC.

Contagens mais altas de EOS no sangue em pacientes com DPOC estão associadas ao aumento do número de EOS no escarro, correlacionando-se, por conseguinte, à presença de níveis mais altos de marcadores de inflamação tipo 2 nas vias aéreas^{89,90}. Essas diferenças na inflamação das vias aéreas podem explicar as diferentes respostas ao tratamento com CIS de acordo com as contagens de EOS no sangue⁷⁰.

No ano de 2023, o documento GOLD atualizou a classificação clínica da DPOC⁵, onde os grupos anteriormente classificados como C e D (portadores de exacerbações frequentes) foram convergidos a um único grupo (E), independente do grau percebido de dispneia pelo paciente, conferindo influência direta na escolha terapêutica proposta para o tratamento inicial de portadores da DPOC e com histórico de exacerbações frequentes prévias⁵. Portanto, os grupos A e B permanecem inalterados, no entanto, os antigos graus C e D agora são agrupados em um único novo “grupo E”, definido exclusivamente em termos de exacerbações anteriores: duas ou mais moderadas ou uma grave que

levou à hospitalização, no ano anterior, facilitando a identificação deste grupo de risco. A recomendação é iniciar o tratamento para esses pacientes do grupo E diretamente com a combinação LAMA-LABA em um único inalador⁹³.

O relatório GOLD 2025¹ destaca que os estudos relacionados aos inibidores de interleucina-5, apresentaram resultados inconsistentes e não demonstraram eficácia significativa nos desfechos clínicos de exacerbação e função pulmonar. Em decorrência disso, as agências internacionais de saúde exigiram a realização de novos estudos de validação, os quais estão atualmente em andamento^{1,96}.

CARGA DA DOENÇA

A DPOC foi considerada a terceira principal causa de mortalidade no mundo em 2019². No Brasil, de acordo com dados da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) pela metodologia Global Burden of Disease (GBD) – Brasil, a DPOC é a quinta causa de morte entre todas as idades, depois de doença isquêmica do coração, doença cerebrovascular, infecção de vias aéreas inferiores e Alzheimer e outras demências. Além disso, segundo o GBD, foi a oitava causa de anos de vida perdidos no país em 2016. Nas últimas décadas, foi a quinta maior causa de internação no Sistema Único de Saúde entre pacientes com mais de 40 anos, correspondendo a cerca de 200.000 hospitalizações e gasto anual aproximado de 72 milhões de reais¹⁰³.

De forma geral, a DPOC pode estar associada a características sistêmicas como fadiga, perda de peso e distúrbios do sono, bem como sintomas psiquiátricos, incluindo depressão e ansiedade, impactando significativamente a qualidade de vida de cada paciente^{11,112}.

A DPOC não interfere apenas na saúde mental dos pacientes. Quase dois terços dos cuidadores de pacientes com DPOC relataram sintomas de ansiedade e aproximadamente um terço relatou sintomas de depressão¹¹⁵. O ônus percebido pelos cuidadores e a limitação dos níveis de atividade dos pacientes foram identificados como preditores de sintomas de ansiedade e depressão nos cuidadores¹¹⁵.

TRATAMENTO DA DPOC

O tratamento não farmacológico da DPOC compreende a cessação do tabagismo, reabilitação pulmonar, oxigenioterapia e vacinação.

Existe uma gama de medicamentos utilizados no tratamento farmacológico da DPOC e de suas exacerbações, dentre eles, corticoides e broncodilatadores. A terapêutica farmacológica para a

DPOC visa ao alívio dos sintomas, a redução da frequência e gravidade das exacerbações, além de promover a melhoria da tolerância ao exercício e do estado de saúde dos pacientes^{1,100}. As classes de medicamentos frequentemente empregadas no tratamento da DPOC incluem os agonistas $\beta 2$ de longa ação (LABAs), os antagonistas muscarínicos de longa ação (LAMAs) e os corticosteroides inalatórios (CIS)¹⁰¹. A seleção de um agente específico dentro de cada classe é influenciada pela disponibilidade do medicamento e pelas respostas e preferências dos pacientes¹.

Já para pacientes com histórico de exacerbações frequentes e níveis elevados de eosinófilos, mesmo sob dupla broncodilatação, é indicado avançar para a terapia tripla (LABA/LAMA/CI). Sequencialmente para pacientes que permaneçam com perda funcional e apresentem 2 exacerbações moderadas ou uma grave no último ano, o documento GOLD recomenda adicionar um agente biológico.

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –
20252000260_PTC - Revisão Sistemática, páginas 22 a 47]

6. TECNOLOGIA

6.1. Fluxograma da linha de cuidado

O PROPONENTE apresentou o fluxograma atual de tratamento de pacientes com DPOC com inflamação do tipo 2 e o fluxograma com a inclusão do DUPILUMABE como opção terapêutica no documento adicional “20252000260_Fluxogramas da linha de cuidado - manejo clínico da doença - condição de saúde”.

Tratamento do Paciente com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - cenário atual

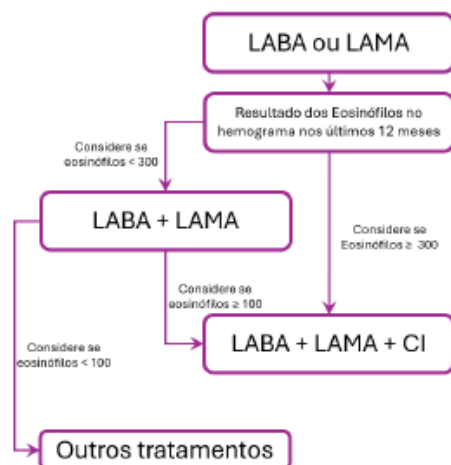


Figura 1. Acompanhamento do manejo farmacológico em pacientes com DPOC nos quais predominam dispnéia ou exacerbações. © 2025, GOLD (adaptado com terapias atualmente disponíveis no Brasil).

*Terapia com inalador único podem ser mais convenientes que inaladores múltiplos; inaladores únicos podem melhorar a aderência ao tratamento.

Considerar a redução do uso de corticoides inalatórios ou troca em caso de pneumonia, indicação original inadequada ou falta de resposta ao corticoide inalatório. VEF1, volume expiratório forçado no primeiro segundo; CI, corticosteroide inalatório; LABA, beta-agonistas de longa duração; LAMA, antagonistas muscarínicos de longa duração.

Tratamento do Paciente com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - cenário proposto

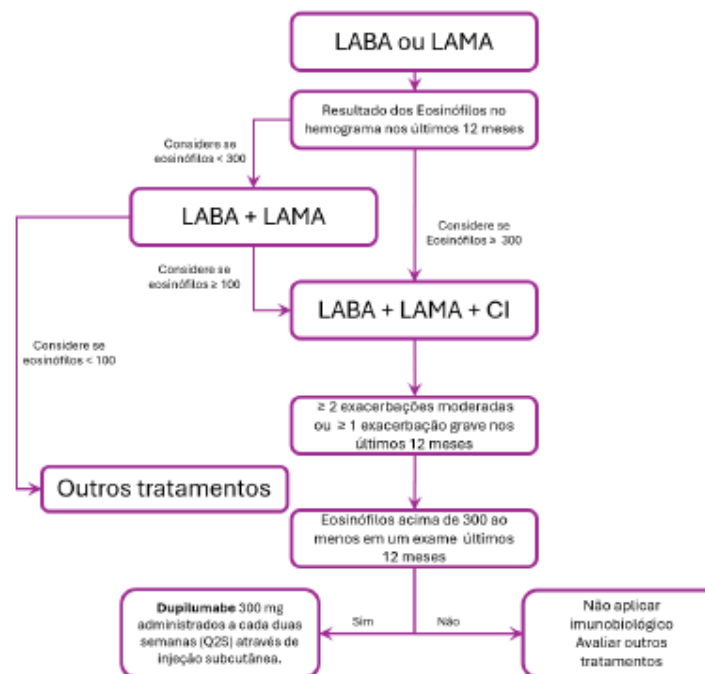


Figura 2. Acompanhamento do manejo farmacológico em pacientes com DPOC nos quais predominam dispnéia ou exacerbações considerando a inclusão do Dupilumabe no Rol da ANS.

6.2. Descrição

Dupilumabe é um medicamento utilizado no tratamento de adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) não controlada associada à inflamação do tipo 2 (caracterizada por eosinófilos elevados no sangue), como um tratamento de manutenção adicional à terapia de base de tratamento padrão de antimuscarínico de longa ação (LAMA) + β 2-agonista de longa ação (LABA) + corticoides inalatórios (CIS), a menos que CIS tenham sido contraindicados. Trata-se de um anticorpo monoclonal IgG4 recombinante humano que inibe a sinalização da interleucina-4 e interleucina-13 ligando-se especificamente à subunidade IL-4R α compartilhada pelos complexos de receptores IL-4 e IL-13.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000260_PTC - Revisão Sistemática, página 58]

6.3. Ficha técnica

Quadro 5. Ficha técnica da tecnologia.

	Item	Descrição
1	Tipo	MEDICAMENTO
2	Princípio ativo	DUPILUMABE
3	Nome comercial	DUPIXENT®
4	Fabricante	Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
5	Detentor do registro	Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
6	Apresentação	<p>DUPIXENT 300 mg solução injetável: Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 2 mL contendo 300 mg de dupilumabe: embalagem com 2 seringas.</p> <p>DUPIXENT 300 mg solução injetável: Caneta preenchida de uso único com 2 mL contendo 300 mg de dupilumabe: embalagem com 2 canetas.</p>

		<p>DUPIXENT 200 mg solução injetável: Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 1,14 mL contendo 200 mg de dupilumabe: embalagem com 2 seringas.</p> <p>DUPIXENT 200 mg solução injetável: Caneta preenchida de uso único com 1,14 mL contendo 200 mg de dupilumabe: embalagem com 2 canetas.</p> <p>(Bula Anvisa - https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/g/?nomeProduto=dupixent)</p>
7	Indicação aprovada na Anvisa	<p><u>Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)</u></p> <p>DUPIXENT é indicado para pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) não controlada associada à inflamação do tipo 2 (caracterizada por eosinófilos elevados no sangue), como um tratamento de manutenção adicional à terapia de base de tratamento padrão de antimuscarínico de longa ação (LAMA) + β2-agonista de longa ação (LABA) + corticoides inalatórios (CIS), a menos que CIS tenham sido contraindicados.</p> <p><u>Dermatite atópica</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Adultos e adolescentes <p>DUPIXENT é indicado para o tratamento de pacientes a partir de 12 anos com dermatite atópica moderada a grave cuja doença não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando estes tratamentos não são aconselhados. DUPIXENT pode ser utilizado com ou sem tratamento tópico.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crianças de 6 meses a 11 anos de idade <p>DUPIXENT é indicado para o tratamento de crianças de 6 meses a 11 anos de idade com dermatite atópica grave cuja doença não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando estes tratamentos não são aconselhados. DUPIXENT pode ser utilizado com ou sem corticosteroide tópico.</p> <p><u>Asma</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Adultos e adolescentes <p>DUPIXENT é indicado para pacientes a partir de 12 anos como tratamento de manutenção complementar para asma grave com</p>

		<p>inflamação tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO (fração exalada de óxido nítrico) aumentada (vide “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacodinâmicas”), que estão inadequadamente controlados, apesar de doses elevadas de corticosteroide inalatório, associado a outro medicamento para tratamento de manutenção. DUPIXENT é indicado como terapia de manutenção para pacientes com asma grave e que são dependentes de corticosteroide oral, independentemente dos níveis basais dos biomarcadores de inflamação do tipo 2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crianças de 6 a 11 anos de idade <p>DUPIXENT é indicado em crianças de 6 a 11 anos como tratamento de manutenção complementar para asma grave com inflamação do tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO (fração exalada de óxido nítrico) aumentada, que estão inadequadamente controlados com doses médias ou altas de corticosteroide inalatório associado a outro medicamento para tratamento de manutenção.</p> <p><u>Rinossinusite Crônica com pólio nasal (RSCcPN)</u></p> <p>DUPIXENT é indicado como tratamento complementar para rinossinusite crônica grave com pólio nasal (RSCcPN) em adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade que falharam à tratamentos prévios, ou que são intolerantes ou com contraindicação à corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia.</p> <p><u>Prurigo Nodular (PN)</u></p> <p>DUPIXENT é indicado para o tratamento de pacientes adultos com prurigo nodular (PN) cuja doença não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando estes tratamentos não são aconselhados. DUPIXENT pode ser utilizado com ou sem corticosteroides tópicos.</p> <p><u>Esofagite Eosinofílica (EEo)</u></p> <p>DUPIXENT é indicado para o tratamento de esofagite eosinofílica (EEo) em pacientes a partir de 1 ano de idade com peso corporal igual ou superior a 15 Kg.</p> <p><u>Urticária Crônica Espontânea (UCE)</u></p> <p>DUPIXENT é indicado para o tratamento de pacientes a partir de 12 anos com urticária crônica espontânea cuja doença não é</p>
--	--	---

		<p>adequadamente controlada com tratamento com anti-histamínicos H1.</p> <p>(Bula Anvisa - https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=dupixent)</p>
8	Indicação proposta pelo PROPONENTE	<p>Indicação apresentada pelo proponente no doc FORMROL - Protocolo 2025.2.000260, página 1:</p> <p>Tratamento complementar de pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) associada a inflamação tipo 2 (caracterizada por meio de contagem de eosinófilos no sangue maior ou igual a 300 células/mm³), em uso de terapia tripla inalatória e com perfil exacerbador.</p>
9	Posologia e forma de administração	<p>A dose recomendada de DUPIXENT para pacientes adultos é 300 mg administrados a cada duas semanas (Q2S).</p> <p>(Bula Anvisa - https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=dupixent)</p>
10	Patente / registro na ANVISA	<p>Patente: PI 0919853-9</p> <p>Registro Anvisa: 183260335</p>
11	Requisitos obrigatórios	<p>Paciente deve apresentar inflamação do tipo 2 (caracterizada por eosinófilos elevados no sangue), estar em uso de tratamento padrão de antimuscarínico de longa ação (LAMA) + β2-agonista de longa ação (LABA) + corticoides inalatórios (CIS), a menos que CIS tenham sido contraindicados.</p> <p>(Bula Anvisa - https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=dupixent)</p>
12	Contraindicações	<p>É contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao dupilumabe ou a qualquer excipiente.</p> <p>(Bula Anvisa - https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=dupixent)</p>
13	Precauções	<p>ADVERTÊNCIAS: DUPIXENT não deve ser usado para tratar sintomas agudos ou exacerbações agudas de asma ou DPOC. DUPIXENT não deve ser usado para tratar broncoespasmo agudo ou estado de mal asmático.</p>

		<p>PRECAUÇÕES: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. Influência insignificante ou inexistente sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas.</p> <p>(Bula Anvisa - https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=dupixent)</p>
14	Eventos adversos	<p>Entre os dois estudos avaliados (BOREAS e NOTUS), a proporção de participantes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 3% no grupo de placebo e 3% no grupo de DUPIXENT 300 mg Q2S.</p> <p>Foram relatados 2,5% de reações no local da injeção (reação no local da injeção, eritema, hematomas, tumefação, erupção cutânea, dor, dermatite e prurido) no grupo dupilumabe e 0,4% no grupo placebo.</p> <p>(Bula Anvisa - https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=dupixent)</p>

Comentários gerais sobre a ficha técnica	
<ul style="list-style-type: none"> De acordo com a bula do medicamento aprovada pela Anvisa, o dupilumabe é indicado como tratamento de manutenção adicional à terapia de base padrão, considerada LMA (antimuscarínico de longa duração) + LABA (beta-2 agonista de longa duração) + CIS (corticoide inalatório), apenas para pacientes adultos com DPOC não controlada associada a inflamação do tipo 2. Sua posologia é injetável e as reações adversas mais comuns foram reações no local da injeção (2,5%). 	

7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas¹ ou de parecer técnico-científico (PTC)².

O PROPONENTE apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

(x) Revisão sistemática.

() Parecer técnico-científico (PTC).

() Outra síntese de evidência. Qual? _____.

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
<ul style="list-style-type: none"> O PROPONENTE utilizou como síntese de evidências o tipo de estudo revisão sistemática, um tipo de estudo secundário adequado que avalia a eficácia e segurança de intervenções.

7.1. Pergunta estruturada

O uso do dupilumabe associado ao 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?

Quadro 6. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Componente	PROponente	PARECERISTAS
População	<p>DPOC, com contagem de eosinófilos de pelo menos 300/mm³ e risco elevado de exacerbação, e em uso de terapia inalatória padrão para o seu tratamento.</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000260_PTC - Revisão Sistemática, página 59]</p>	<p>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/mm³; e duas exacerbações moderadas ou pelo menos uma exacerbação grave nos últimos 12 meses.</p>
Intervenção (tecnologia)	Dupilumabe (300mg) por via subcutânea uma vez a cada duas	Idem.

	<p>semanas, associado a terapia tripla inalatória [uso de glicocorticoide inalatório associado a beta-agonistas de longa ação (LABA) e antagonistas muscarínicos de longa ação (LAMA)].</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000260_PTC - Revisão Sistemática, página 59]</p>	
Comparador	<p>Placebo por via subcutânea uma vez a cada duas semanas, associado a terapia tripla inalatória [uso de glicocorticoide inalatório associado a beta-agonistas de longa ação (LABA) e antagonistas muscarínicos de longa ação (LAMA)].</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000260_PTC - Revisão Sistemática, página 59]</p>	<p>Terapia de base de tratamento padrão de antimuscarínico de longa ação (LAMA) + β2-agonista de longa ação (LABA) + corticoides inalatórios (CI).</p>
Desfechos (outcomes)	<p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> Exacerbações moderadas ou graves da DPOC. <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> Volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1) pré uso de broncodilatador. Pontuação no questionário do Hospital Saint George na doença respiratória (SGRQ). Percentual de pacientes que atingiram uma diferença mínima clinicamente relevante de 4 pontos no SGRQ na semana 52. 	<p>Desfechos primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> Exacerbações (número de pacientes com uma ou mais exacerbações). Eventos adversos graves. <p>Desfechos secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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).

	<ul style="list-style-type: none"> • Pontuação na escala para avaliação dos sintomas respiratórios na DPOC (E-RS). <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000260_PTC - Revisão Sistemática, página 59]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonia (número de pacientes com uma ou mais ocorrências). • Qualquer evento adverso. • Mortalidade.
Tipo de estudo	<p>Ensaios clínicos randomizados.</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000260_PTC - Revisão Sistemática, página 59]</p>	<p>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).</p>

Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO	
<ul style="list-style-type: none"> • O PROPONENTE apresentou os desfechos distribuídos entre primários e secundários, porém não houve o planejamento para avaliação dos desfechos eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos. • Além dos desfechos de segurança, os PARECERISTAS incluíram também o desfecho mortalidade, devido à gravidade das exacerbações da DPOC, possibilidade de necessidade de internação e evolução rápida da doença. 	

7.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 5.1, o PROPONENTE adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 7**.

Quadro 7. Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Critérios	PROponente	PARECERISTAS
-----------	------------	--------------

Inclusão (PICOS)	Os critérios de inclusão foram: ECR, publicados no formato de texto completo ou resumo de congresso, avaliando a eficácia e segurança do dupilumabe em comparação ao placebo, com ambos os braços fazendo uso da terapia tripla, em pacientes com DPOC. [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000260_PTC - Revisão Sistemática, página 62]	Os critérios de inclusão foram definidos conforme a pergunta PICO estabelecida no Quadro 6 acima.
Exclusão (PICOS)	Não informado.	Não foram adotadas restrições (exceto aquelas diretamente opostas aos critérios de inclusão).
Outros critérios	Não foram realizadas restrições relacionadas à linguagem, data ou formato da publicação (resumo de congresso ou texto completo). [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000260_PTC - Revisão Sistemática, página 62].	Não foram aplicados outros critérios.

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade	
<ul style="list-style-type: none"> • O PROPONENTE apresentou como critérios de inclusão os componentes do PICOS de forma ampla. Os tipos de estudo incluídos foram apenas ECR publicados em texto completo ou resumo de congresso. De acordo com o Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions⁵, o formato da publicação (apenas texto completo e resumo de congresso) não é um critério de exclusão adequado. • Os PARECERISTAS também incluíram apenas ECR, porém não limitaram o formato da publicação. 	

7.3. Busca por evidências

Quadro 8. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE via Pubmed	<p><i>PROponente</i></p> <p>#1: Pacientes ("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] OR Pulmonary Disease, Chronic Obstructive OR Chronic Obstructive Lung Disease OR Chronic Obstructive Pulmonary Diseases OR COAD OR COPD OR Chronic Obstructive Airway Disease OR Chronic Obstructive Pulmonary Disease OR Airflow Obstruction, Chronic OR Airflow Obstructions, Chronic OR Chronic Airflow Obstructions OR Chronic Airflow Obstruction) OR ("Pulmonary Emphysema"[Mesh] OR Pulmonary Emphysema OR Emphysemas, Pulmonary OR Pulmonary Emphysemas OR Emphysema, Pulmonary OR Focal Emphysema OR Emphysema, Focal OR Emphysemas, Focal OR Focal Emphysemas OR Panacinar Emphysema OR Emphysema, Panacinar OR Emphysemas, Panacinar OR Panacinar Emphysemas OR Panlobular Emphysema OR Emphysema, Panlobular OR Emphysemas, Panlobular OR Panlobular Emphysemas OR Centriacinar Emphysema OR Centriacinar Emphysemas OR Emphysema, Centriacinar OR Emphysemas, Centriacinar OR Centrilobular Emphysema OR Centrilobular Emphysemas OR Emphysema, Centrilobular OR Emphysemas, Centrilobular) or ("Bronchitis, Chronic"[Mesh] OR Bronchitis, Chronic OR Chronic Bronchitis)</p> <p>#2: Intervenção "dupilumab" [Supplementary Concept] OR dupilumab OR dupilumabe OR SAR231893 OR SAR-231893 OR Dupixent OR REGN668 OR REGN-668</p> <p>#3: Desenho do estudo ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])</p> <p>#1 AND #2 AND #3</p>	<p>43 resultados</p> <p>[27/01/2025]</p>

	<i>PARECERISTAS</i>	73 resultados
	<p>#1 "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] OR (Pulmonary Disease, Chronic Obstructive) OR (Chronic Obstructive Pulmonary Diseases) OR (COPD) OR (Chronic Obstructive Lung Disease) OR (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) OR (COAD) OR (Chronic Obstructive Airway Disease) OR (Airflow Obstruction, Chronic) OR (Airflow Obstructions, Chronic) OR (Chronic Airflow Obstructions) OR (Chronic Airflow Obstruction)</p> <p>#2 "dupilumab"[Supplementary Concept] OR "Dupilumab" OR "SAR231893" OR "SAR-231893" OR "Dupixent" OR "REGN668" OR "REGN-668"</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	[22/04/2025]
Biblioteca Cochrane	<i>PROPONENTE</i>	41 resultados
	<p>#1: Pacientes (MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees) OR (MeSH descriptor: [Pulmonary Emphysema] explode all trees) OR (MeSH descriptor: [Bronchitis, Chronic] explode all trees) OR COAD OR COPD OR (Chronic Obstructive Airway Disease) OR (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) OR (Chronic Airflow Obstruction) OR (Focal Emphysema) OR (Panacinar Emphysema) OR (Panlobular Emphysema) OR (Centriacinar Emphysema) OR (Centrilobular Emphysema)</p> <p>#2: Intervenção dupilumab OR dupilumabe OR SAR231893 OR SAR-231893 OR Dupixent OR REGN668 OR REGN-668</p> <p>#1 AND #2 in trials</p>	[27/01/2025]
	<i>PARECERISTAS</i>	51 resultados
	<p>#1 MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees</p> <p>#2 (Pulmonary Disease, Chronic Obstructive) OR (Chronic Obstructive Pulmonary Diseases) OR (COPD) OR (Chronic Obstructive Lung Disease) OR (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) OR (COAD) OR (Chronic Obstructive Airway Disease) OR (Airflow Obstruction, Chronic) OR (Airflow Obstructions, Chronic)</p>	[22/04/2025]

	OR (Chronic Airflow Obstructions) OR (Chronic Airflow Obstruction) #3 #1 OR #2 #4 "Dupilumab" OR "SAR231893" OR "SAR-231893" OR "Dupixent" OR "REGN668" OR "REGN-668" #5 #3 AND #4 In Trials	
Embase	<i>PROPONENTE</i>	133
	#1: Pacientes chronic AND obstructive AND ('lung'/exp OR lung) AND ('disease'/exp OR disease) OR (coad OR copd) OR (chronic AND obstructive AND airway AND disease) OR (chronic AND obstructive AND pulmonary AND disease) OR (chronic AND airflow AND obstructions) OR (chronic AND airflow AND obstruction) OR ("('lung'/exp OR lung) AND ('emphysema'/exp OR emphysema)") OR (focal AND emphysema) OR (panacinar AND emphysema) OR (panlobular AND emphysema) OR (centriacinar AND emphysema) OR (centrilobular AND emphysema) OR (chronic AND ('bronchitis'/exp OR bronchitis)") OR (chronic AND bronchitis) #2: Intervenção ("dupilumab'/exp OR dupilumab") or (dupilumabe OR sar231893 OR 'sar 231893' OR dupixent OR regn668 OR 'regn 668') #3: Desenho do estudo 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti #1 AND #2 AND #3	[27/01/2025]
	<i>PARECERISTAS</i>	183
	#1 'chronic obstructive lung disease'/exp OR 'chronic airflow obstruction' OR 'chronic airway obstruction' OR 'chronic	resultados [22/04/2025]

	obstructive bronchopulmonary disease' OR 'chronic obstructive lung disorder' OR 'chronic obstructive pulmonary disease' OR 'chronic obstructive pulmonary disorder' OR 'chronic obstructive respiratory disease' OR 'chronic pulmonary obstructive disease' OR 'chronic pulmonary obstructive disorder' OR 'copd' OR 'lung chronic obstructive disease' OR 'lung disease, chronic obstructive' OR 'obstructive chronic lung disease' OR 'obstructive chronic pulmonary disease' OR 'obstructive lung disease, chronic' OR 'pulmonary disease, chronic obstructive' OR 'pulmonary disorder, chronic obstructive' OR 'chronic obstructive lung disease' #2 'dupilumab'/exp OR 'bat 2406' OR 'bat2406' OR 'dupixent' OR 'regn 668' OR 'regn668' OR 'sar 231893' OR 'sar231893' OR 'dupilumab' #3 #1 AND #2 #4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	
BVS (exceto Medline)	<i>PROPONENTE</i>	-
	Não realizado.	
	<i>PARECERISTAS</i>	90 resultados
	#1 "Dupilumab" OR "SAR231893" OR "SAR-231893" OR "Dupixent" OR "REGN668" OR "REGN-668"	[22/04/2025]

Quadro 9. Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Fonte	PROPONENTE	PARECERISTAS
Busca manual	Não informado.	Busca manual 0 referências [15/04/2025]
ClinicalTrials.gov	Não informado.	Condition: (Pulmonary Disease, Chronic Obstructive) OR (Chronic Obstructive Pulmonary Diseases) OR (COPD) OR (Chronic Obstructive Lung Disease) OR (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)

		<p>OR (COAD) OR (Chronic Obstructive Airway Disease) OR (Airflow Obstruction, Chronic) OR (Airflow Obstructions, Chronic) OR (Chronic Airflow Obstructions) OR (Chronic Airflow Obstruction)</p> <p>Intervention: "Dupilumab" OR "SAR231893" OR "SAR-231893" OR "Dupixent" OR "REGN668" OR "REGN-668"</p> <p>5 referências</p> <p>[22/04/2025]</p>
WHO/ICTRP	Não informado.	<p>Condition: (Pulmonary Disease, Chronic Obstructive) OR (Chronic Obstructive Pulmonary Diseases) OR (COPD) OR (Chronic Obstructive Lung Disease) OR (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) OR (COAD) OR (Chronic Obstructive Airway Disease) OR (Airflow Obstruction, Chronic) OR (Airflow Obstructions, Chronic) OR (Chronic Airflow Obstructions) OR (Chronic Airflow Obstruction)</p> <p>Intervention: Dupilumab OR "SAR231893" OR "SAR-231893" OR Dupixent OR "REGN668" OR "REGN-668"</p> <p>Recruitment: ALL</p> <p>3 referências</p> <p>[22/04/2025]</p>
Literatura cinzenta (DANS EASY Archive)	Não informado.	<p>Title OR Keyword term: "Dupilumab" "SAR231893" "SAR-231893" "Dupixent" "REGN668" "REGN-668"</p> <p>0 referências</p> <p>[22/04/2025]</p>
Anais de congresso	Não realizado.	Não realizada.

WHO/ICTRP: World Health Organization/ International Clinical Trials Registry Platform.

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca

- Considerando a possibilidade de novos estudos sobre o tema e as inconsistências entre as estratégias de busca do PROPONENTE e dos PARECERISTAS, os PARECERISTAS refizeram o processo de seleção dos estudos a partir de novas estratégias de busca, considerando os termos e sinônimos referentes à condição clínica e à intervenção.
- Os PARECERISTAS realizaram busca no Portal regional da BVS, e não somente na base de dados LILACS e uma busca por resumos de congresso e em bases de registros de ensaios clínicos como ClinicalTrials.gov e WHO/ICTRP, conforme recomendado pelo Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions⁵. Diante da evidência limitada encontrada até o momento, estudos em andamento podem alterar o cenário dos resultados atuais.

7.4. Seleção de estudos e extração de dados

Quadro 10. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Seleção de estudos			
Critérios	PROponente	Análise da proposta	PARECERISTAS
Plataforma	Não informado.	Inadequado	Rayyan https://rayyan.ai/users/sign_in
Revisores envolvidos	Não informado.	Inadequado	Dois revisores de modo independente
Resolução divergências	Não informado.	Inadequado	Terceiro revisor
Extração de dados			
Critérios	PROponente	Análise da proposta	PARECERISTAS
Organização dos dados	Não informado.	Inadequado	Formulário padronizado em Microsoft Word®

Revisores envolvidos	Não informado.	Inadequado	Dois revisores independentes
Resolução divergências	Não informado.	Inadequado	Consenso

Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados	
<ul style="list-style-type: none"> • Não foi informado de forma clara como o PROPONENTE realizou o processo de seleção dos estudos. Foi localizado apenas o trecho: "Os artigos identificados por meio da busca nas bases de dados foram, primeiramente, avaliados por títulos e resumos. Artigos potencialmente relevantes foram selecionados para análise detalhada dos textos completos (Figura 15)." [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000260_PTC - Revisão Sistemática, página 61] • Também não fica claro como foi realizado o processo de extração de dados dos estudos pelo PROPONENTE, apenas refere os dados extraídos para os desfechos de interesse. • Os PARECERISTAS utilizaram plataformas para seleção dos estudos (Rayyan) e extração dos dados (Word) e realizaram as duas etapas em duplicata. Para a resolução dos conflitos, na etapa de seleção um terceiro revisor foi adicionado, e na etapa de extração dos dados os dois revisores envolvidos entraram em consenso. 	

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE.

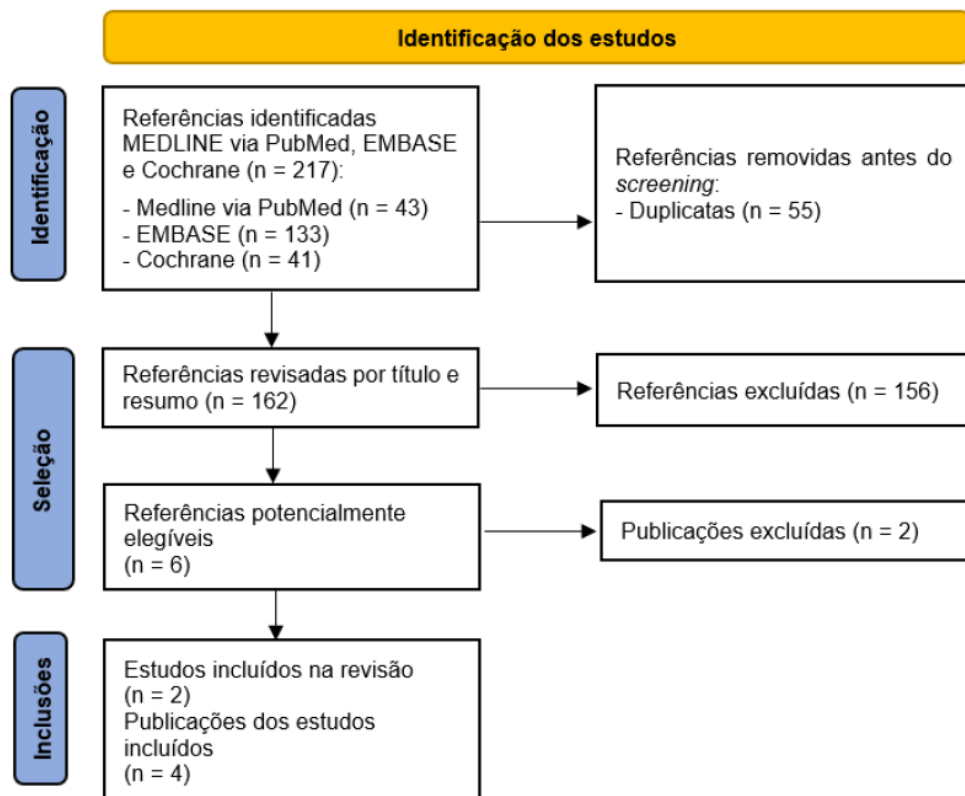
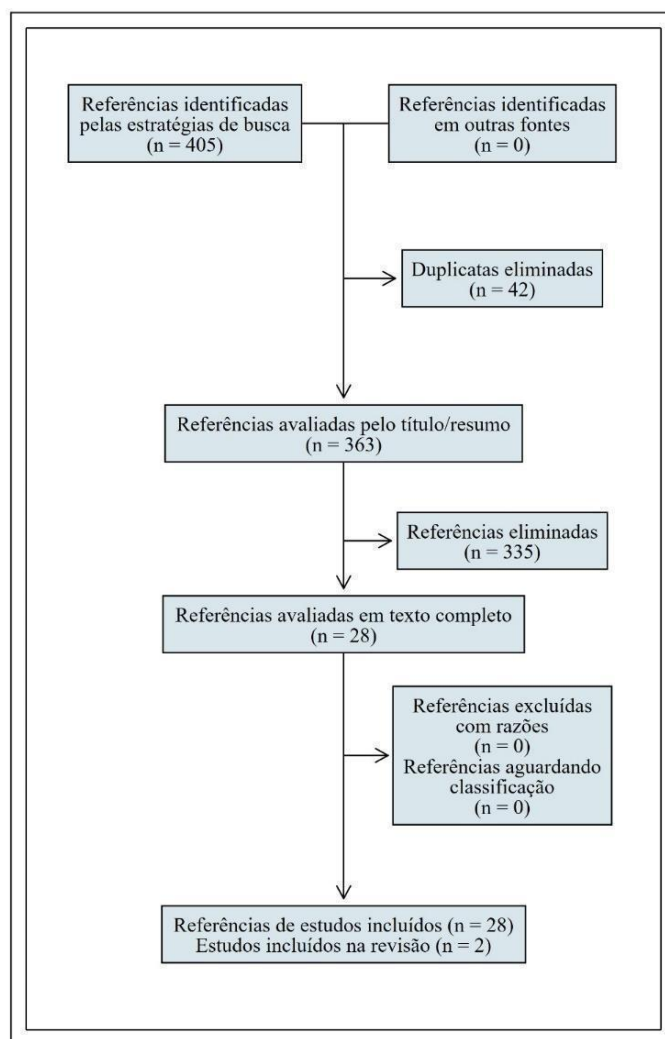


Figura 15. Fluxograma de identificação, seleção e inclusão dos estudos.

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

- As diferenças entre o fluxograma apresentado pelo PROPONENTE e pelos PARECERISTAS se devem às fontes e estratégias de busca utilizadas e aos critérios de elegibilidade adotados por cada um.
- Tanto PROPONENTE quanto PARECERISTAS incluíram os mesmos dois estudos, BOREAS e NOTUS, porém os PARECERISTAS localizaram mais publicações dos dois estudos do que o PROPONENTE.

Quadro 11. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROONENTE	
Estudo	Razão para exclusão
O PROPONENTE excluiu 02 publicações após a segunda etapa da seleção. As causas de exclusão foram duplicatas do artigo original. Detalhes estão disponíveis no documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000260_PTC - Revisão Sistemática, “Apêndice 1. Lista dos estudos excluídos na revisão sistemática” – página 106.	
PARECERISTAS	
Estudo	Razão para exclusão
Todos os estudos avaliados por texto completo foram incluídos no presente RAC.	

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão
<ul style="list-style-type: none"> O critério 'duplicata do artigo original', proposto pelo PROPONENTE para exclusão por texto completo, não se aplica a uma revisão sistemática. Conforme o Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions⁵, se títulos, resumos e referências são idênticos (indicando duplicatas), tais registros podem ser excluídos já na etapa de seleção por título e resumo.

Quadro 12. Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROONENTE	
Estudo	PICO
O PROPONENTE não realizou buscas nas bases de registro ClinicalTrials.gov ou International Clinical Trials Registry Platform (WHO-ICTRP). Entre as buscas realizadas, não houve relato de localização de estudos em andamento pelo PROPONENTE.	
PARECERISTAS	
Em busca no portal ClinicalTrials.gov e no International Clinical Trials Registry Platform (WHO-ICTRP), foram identificados oito protocolos de estudos para dupilumabe; contudo, todos que cumpriam com os critérios de elegibilidade deste relatório correspondiam aos estudos já finalizados e incluídos neste RAC.	

Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento

- O PROPONENTE não realizou busca nas bases de registros de ensaios clínicos ClinicalTrials.gov, conforme recomendado pelo Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions⁵. Os PARECERISTAS consideraram, além da ClinicalTrials.gov, a base International Clinical Trials Registry Platform (WHO-ICTRP). Até o momento da finalização deste documento nenhum protocolo de estudo em andamento, além dos incluídos no RAC, foi identificado.

7.5. Resultados

7.5.1 Características dos estudos incluídos

O PROPONENTE relatou a inclusão de dois ensaios clínicos (BOREAS e NOTUS) e identificou duas publicações referentes ao estudo BOREAS e uma ao estudo NOTUS, apresentando a análise primária e adicionais.

Ambos os estudos são ensaios clínicos randomizados fase III, multicêntricos, realizados pela mesma equipe de pesquisa e financiados pela mesma empresa. Os dois avaliaram a eficácia e segurança do dupilumabe para pessoas com DPOC com inflamação do tipo 2 (contagem de eosinófilos maior ou igual a 300 células por microlitro).

As características dos estudos incluídos pelo PROPONENTE foram apresentadas de forma narrativa e gráfica, entre as páginas 64 e 90 do dossiê submetido (20252000260_PTC - Revisão sistemática).

Os PARECERISTAS incluíram os mesmos ensaios clínicos randomizados, porém identificaram 21 publicações do estudo BOREAS⁶ (NCT03930732) e sete do estudo NOTUS⁷ (NCT04456673). Destaca-se que os mesmos estudos foram alvo de múltiplas publicações ao longo dos anos, contudo, a população estudada é a mesma e não sofreu adições. O Quadro 13 apresenta as principais características dos estudos incluídos. Os Quadros 14 e 15 apresentam os resultados dos desfechos de eficácia e segurança, respectivamente, dos artigos de Bhatt et al, 2023⁶ (BOREAS) e Bhatt et al, 2024⁷ (NOTUS), de acordo com as análises dos PARECERISTAS.

O PROPONENTE relatou as características dos dois estudos incluídos de forma narrativa. Essas informações encontram-se entre as páginas 64 e 90 do dossiê submetido pelo PROPONENTE (20252000260_PTC - Revisão sistemática).

Quadro 13. Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

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 dupilumabe com placebo	Estudo de fase III, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado, comparando dupilumabe 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). (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). (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>
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)

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. <ul style="list-style-type: none"> - 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. <ul style="list-style-type: none"> - 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. - 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 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. <ul style="list-style-type: none"> - 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. <ul style="list-style-type: none"> - Número de participantes com eventos adversos emergentes do tratamento (TEAE) e eventos adversos graves emergentes do tratamento (TESAE). 	<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. <ul style="list-style-type: none"> - Taxa anual de exacerbações graves de DPOC durante o período de tratamento de 52 semanas. - 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. <ul style="list-style-type: none"> - 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.
---	--	--

	- Número de participantes com anticorpos antidrogas (ADA) para dupilumabe.	
Principais critérios de inclusão e exclusão	<p><i>Critérios de inclusão:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pessoas entre 40 e 80 anos. - Diagnóstico de DPOC por pelo menos 12 meses. - Pontuação de dispneia grau ≥ 2. - Relação pós-broncodilatador do volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV1) em relação à capacidade vital forçada inferior a 0,70 e uma relação pós-broncodilatador VEF1 de 30 a 70% do valor normal previsto. - Estar recebendo terapia padrão com inalador triplo (glicocorticoide inalatório mais LAMA-LABA) por pelo menos 3 meses antes da randomização e uma dose estável dessa terapia por pelo menos 1 mês da triagem (o LAMA-LABA sozinho foi permitido se o glicocorticoide inalatório fosse contraindicado). - Contagem absoluta de eosinófilos no sangue de pelo menos 300 por microlitro no início do estudo. - Pelo menos duas exacerbações moderadas ou uma exacerbação grave no ano anterior ao início do estudo. <p><i>Critérios de exclusão:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. - Evidência de insuficiência cardíaca. - Necessidade de oxigêniooterapia por mais de 12h/dia, hipercapnia com necessidade de ventilação, infecção do trato respiratório nas 4 semanas antes do início do estudo, histórico ou planejamento de pneumonectomia. - Participantes de fase aguda de programa de reabilitação. - Diagnóstico de deficiência de α-1 antitripsina. 	<p><i>Critérios de inclusão:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pessoas entre 40 e 85 anos. - Diagnóstico de DPOC por pelo menos 12 meses. - Pontuação de dispneia grau ≥ 2. - Relação pós-broncodilatador do volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV1) em relação à capacidade vital forçada inferior a 0,70 e uma relação pós-broncodilatador VEF1 de 30 a 70% do valor normal previsto. - Estar recebendo terapia padrão com inalador triplo (glicocorticoide inalatório mais LAMA-LABA) por pelo menos 3 meses antes da randomização e uma dose estável dessa terapia por pelo menos 1 mês da triagem (o LAMA-LABA sozinho foi permitido se o glicocorticoide inalatório fosse contraindicado). - Pelo menos duas exacerbações moderadas ou uma exacerbação grave no ano anterior ao início do estudo. - Contagem absoluta de eosinófilos no sangue de pelo menos 300 por microlitro no início do estudo. <p><i>Critérios de exclusão:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. - Evidência de insuficiência cardíaca. - Necessidade de oxigêniooterapia $>4,0$ L/min OU se um participante precisar de mais de 2,0 L/min para manter a saturação de oxigênio $>88\%$, hipercapnia com necessidade de ventilação, infecção do trato respiratório nas 4 semanas antes do início do estudo, histórico ou planejamento de pneumonectomia. - Participantes de fase aguda de programa de reabilitação. - Diagnóstico de deficiência de α-1 antitripsina.
Financiamento	Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals	Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals

ADA: anticorpos antidrogas; BD: pré-broncodilatador; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; E-RS: Evaluating Respiratory Symptoms; E-RS: DPOC: Evaluating Respiratory Symptoms in COPD; FEF: fluxo expiratório forçado; FeNO: óxido nítrico exalado fracionado; FVC: capacidade vital forçada; ICS: corticoides inalatórios; LABA: β 2-agonista de longa ação; LAMA: antimuscarínico de longa ação; N: número de

*participantes; PCSA: anormalidades potencialmente clinicamente significativas; ppb: partes por bilhão; SGRQ: Questionário Respiratório de Saint George; TEAE: eventos adversos emergentes do tratamento;
TESAE: eventos adversos graves emergentes do tratamento; VEF1: volume expiratório forçado em um segundo.*

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

- O PROPONENTE identificou três referências, relacionadas a dois ensaios clínicos: Bhatt et al. (2023) e Bhatt et al. (2025) são resultados do estudo BOREAS (NCT03930732), ensaio clínico randomizado duplo-cego fase III e multicêntrico. Bhatt et al. (2024) trata-se de resultados publicados do NOTUS (NCT04456673), ensaio clínico randomizado duplo-cego fase III e multicêntrico que incluiu participantes brasileiros. O PROPONENTE apresenta em seu fluxograma que incluiu quatro referências, contudo foi encontrada a descrição de somente três.
- Ambos os ECR incluídos pelo PROPONENTE e pelos PARECERISTAS avaliaram a eficácia e a segurança do dupilumabe adicionado à terapia tripla *versus* placebo adicionado à terapia tripla para pessoas com DPOC com inflamação do tipo 2 e pelo menos dois episódios de exacerbações moderadas ou um episódio de exacerbação grave no último ano. De acordo com os estudos incluídos, exacerbações moderadas foram definidas como exacerbações que resultaram em tratamento com um glicocorticoide sistêmico, um agente antibiótico ou ambos e exacerbações graves foram definidas como exacerbações que levaram à hospitalização, uma consulta de emergência médica ou morte.
- O estudo BOREAS é um ensaio clínico randomizado fase III, multicêntrico, duplo-cego, controlado, comparando dupilumabe adicionado à terapia tripla *versus* placebo adicionado à terapia tripla. A população foi composta de participantes entre 40 e 80 anos, com DPOC moderada a grave, que tiveram pelo menos duas exacerbações moderadas ou pelo menos uma exacerbação grave no último ano, ex-fumantes ou ainda fumantes, com contagem de eosinófilos > 300. De 939 participantes no total, 468 receberam dupilumabe e 471 receberam placebo.
- O estudo NOTUS também é um ensaio clínico randomizado fase III, multicêntrico, duplo-cego, controlado, comparando dupilumabe adicionado à terapia tripla *versus* placebo adicionado à terapia tripla, que incluiu participantes com as mesmas características clínicas do estudo BOREAS, porém entre 40 e 85 anos. De 935 participantes no total, 470 receberam dupilumabe e 465 receberam placebo.
- Os PARECERISTAS destacam que os dois estudos incluídos foram financiados pela mesma empresa (Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals), realizados pela mesma equipe de autores e publicados no mesmo período (entre 2023 e 2025). Os dois estudos referem que:

“The sponsors (Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals) designed the trial and collected and analyzed the data. All the authors had access to and participated in the interpretation of the data presented herein and provided input into the draft and final approval of the manuscript for submission. A medical writer who was funded by the sponsors provided medical writing and editorial assistance with an earlier version of the manuscript in accordance with Good Publication Practice guidelines.”

Em tradução livre: “Os patrocinadores (Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals) elaboraram o estudo e coletaram e analisaram os dados. Todos os autores tiveram acesso e participaram da interpretação dos dados aqui apresentados e contribuíram para a redação e aprovação final do manuscrito para envio. Um redator médico, financiado pelos patrocinadores, forneceu assistência editorial e de redação médica em uma versão anterior do manuscrito, de acordo com as diretrizes de Boas Práticas de Publicação.”

7.5.2 Resultados dos estudos incluídos

O PROPONENTE descreveu os resultados dos dois estudos incluídos de forma narrativa e gráfica entre as páginas 64 a 90 do documento 20252000260_PTC - Revisão Sistemática.

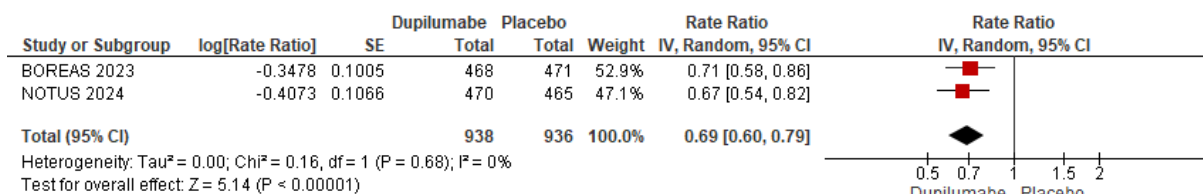
O PROPONENTE relatou as características dos dois estudos incluídos de forma narrativa. Essas informações encontram-se entre as páginas 64 e 90 do dossiê submetido (20252000260_PTC - Revisão sistemática). Foram apresentados os resultados das metanálises, para os desfechos exacerbações graves/moderadas, diferenças médias para VEF1, SGRQ e E-RS, qualidade de vida e segurança entre as páginas 91 e 94 do dossiê submetido (20252000260_PTC - Revisão sistemática).

Os PARECERISTAS incluíram os mesmos ensaios clínicos randomizados que o PROPONENTE, dos quais os resultados foram extraídos dos textos completos das publicações incluídas (Bhatt et al, 2023⁶ e Bhatt et al, 2024⁷). Os resultados foram relatados pelos PARECERISTAS de forma gráfica, nas Figuras 3 a 8, e narrativa, nos Quadros 16 e 17.

Os PARECERISTAS agruparam os dados dos dois estudos incluídos em metanálises para os desfechos ‘taxa de exacerbações moderadas a graves’, ‘eventos adversos graves’, ‘qualidade de vida’, ‘escala de sintomas respiratórios’, ‘função pulmonar’ e ‘qualquer evento adverso’ 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.

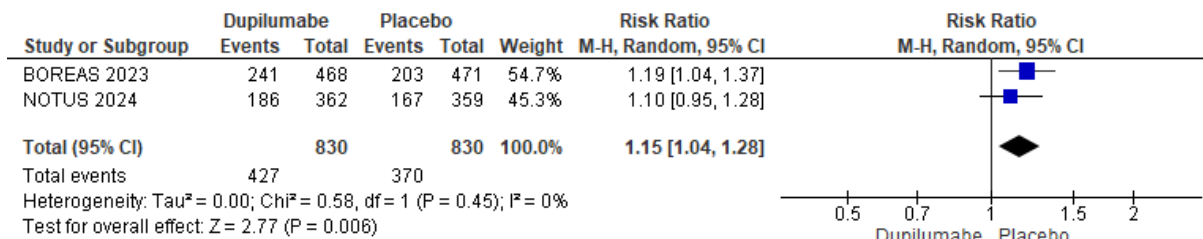
Os resultados das metanálises estão apresentados nas Figuras 3 a 8 abaixo.

Figura 3. Efeito do dupilumabe *versus* placebo na taxa de exacerbações.



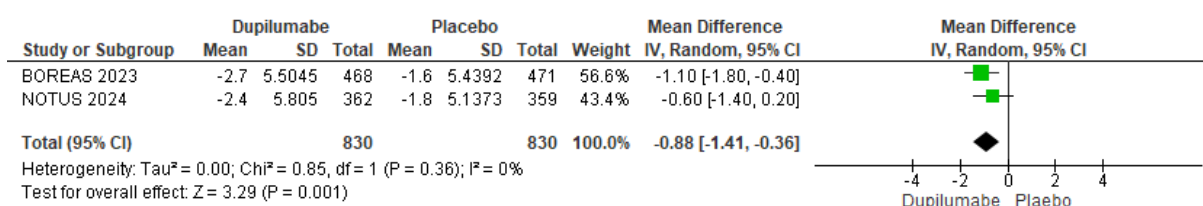
A Figura 3 apresenta os resultados em que o **dupilumabe** proporciona uma **redução maior** na taxa de exacerbações moderadas a graves (quanto menor, melhor) *versus* placebo, com uma redução de 31%, com IC 95% compatível com redução que pode variar de 21% a 40% (2 estudos, 1.874 participantes, 52 semanas).

Figura 4. Efeito do dupilumabe *versus* placebo na qualidade de vida, quando avaliada pela melhora maior ou igual a 4 pontos na ferramenta SGRQ.



A Figura 4 apresenta os resultados em que o **dupilumabe** apresenta um **aumento** na proporção de participantes com mais de 4 pontos de melhora de acordo com a escala SGRQ (0 a 100 pontos; quanto maior, melhor) *versus* placebo, de 15% com IC 95% compatível com aumento entre 4% a 28% na SGRQ para qualidade de vida (2 estudos, 1.660 participantes, 52 semanas).

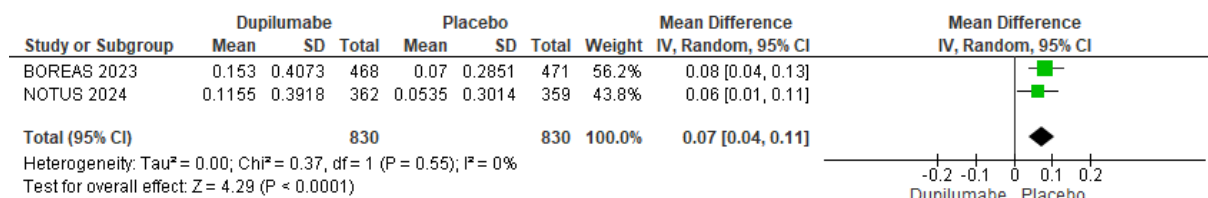
Figura 5. Efeito do dupilumabe *versus* placebo na melhora dos sintomas respiratórios, quando avaliada utilizando a ferramenta E-RS:COPD, na diferença do início do estudo.



Legenda: dados apresentados em média dos mínimos quadrados.

A Figura 5 apresenta os resultados em que o **dupilumabe** proporciona uma **redução maior** na E-RS-COPD (0 a 40 pontos; quanto menor, melhor) *versus* placebo, com uma diferença média de **-0,88** pontos em comparação ao início do estudo, com IC 95% compatível com redução que pode variar de -1,41 a -0,36 pontos na E-RS-COPD para escala de sintomas respiratórios (2 estudos, 1.660 participantes, 52 semanas).

Figura 6. Efeito do dupilumabe *versus* placebo na função pulmonar, quando avaliada pelo volume expiratório forçado (FEV) pré-broncodilatador, na diferença do início do estudo.



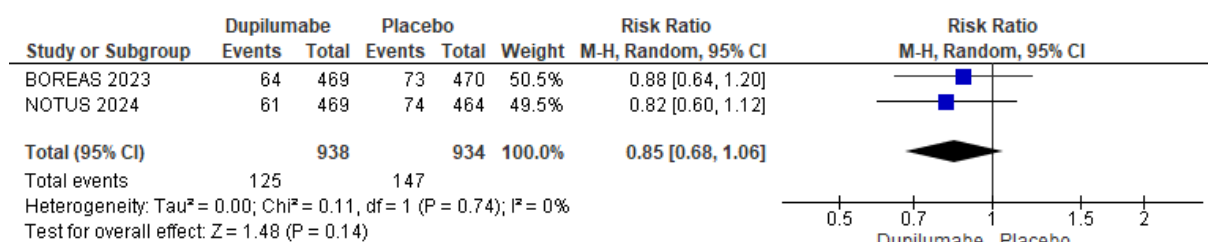
Legenda: dados apresentados em média dos mínimos quadrados.

A Figura 6 apresenta os resultados em que o **dupilumabe** proporciona um **aumento maior** na função pulmonar (em ml; quanto maior, melhor) *versus* placebo, com uma diferença média de **70ml** em comparação ao início do estudo, com IC 95% compatível com aumento que pode variar de 40ml a 110ml na VEF1 (volume expiratório forçado no primeiro minuto) (2 estudos, 1.660 participantes, 52 semanas).

Quanto aos desfechos ‘eventos adversos graves’ e ‘qualquer evento adverso’, os ECR incluídos forneceram em suas publicações os dados brutos de números de eventos ocorridos e número de participantes; desta forma, os PARECERISTAS calcularam metanálises para estes desfechos, nas quais foram estimados o risco relativo e o intervalo de confiança de 95% para cada estimativa obtida.

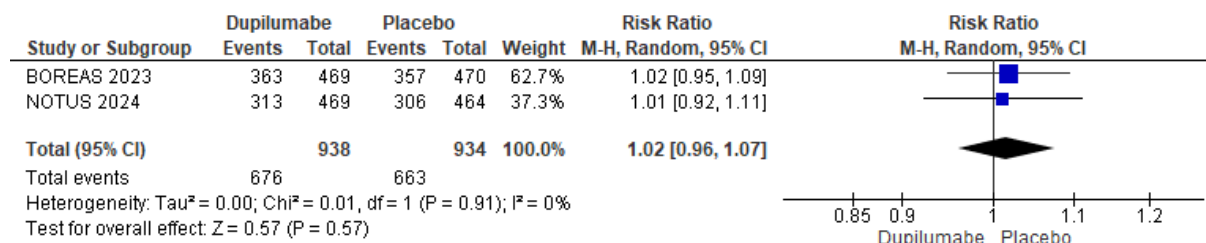
Os resultados das metanálises são apresentados nas figuras 7 e 8 abaixo.

Figura 7. Efeito do dupilumabe *versus* placebo na incidência de eventos adversos graves.



A Figura 7 apresenta **redução** na incidência de eventos adversos graves de **15%** (RR = 0,85) com o uso de **dupilumabe**, comparado ao placebo, com IC 95% compatível com redução de 32% a aumento em 6% na incidência de eventos adversos graves (2 estudos, 1.862 participantes, 52 semanas).

Figura 8: Efeito do dupilumabe *versus* placebo na incidência de qualquer evento adverso.



A Figura 8 demonstra **um pequeno aumento** na incidência de qualquer evento adverso **2%** (RR = 1,02) com o uso de **dupilumabe**, comparado ao placebo, com IC 95% compatível com pouco ou nenhum efeito (redução de 4% a aumento de 7%) na incidência de qualquer evento adverso (2 estudos, 1.872 participantes, 52 semanas).

Quadro 14. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia.

ESTUDO (Autor, ano)	EXACERBAÇÕES (número de participantes com pelo menos uma exacerbação moderada a grave)	QUALIDADE DE VIDA	ESCALA DE SINTOMAS RESPIRATÓRIOS	FUNÇÃO PULMONAR	PNEUMONIA	MORTALIDADE
BOREAS Bhatt et al, 2023 ⁶	Foi apresentada a taxa ajustada de exacerbações moderadas a graves até 52 semanas (ITT) Rate Ratio 0,70 (IC 95%, 0,58 a 0,86) IC compatível com redução de 14% a 52% da taxa de exacerbações moderadas a graves com o uso de dupilumabe quando comparado ao placebo. (Bhatt 2023 ⁶)	Varição da ferramenta SGRQ do baseline até a semana 52 (avaliada por meio da diferença das médias ajustadas por mínimos quadrados vs. placebo) (quanto maior, pior) Diferença de média (DM) -3,4 (IC 95%, -5,5 a -1,3) IC compatível com redução de 1,3 a 5,5 da diferença média de mínimos quadrados da escala SGRQ de qualidade de vida com o uso de dupilumabe quando comparado ao placebo. (Bhatt 2023 ⁶) Melhora ≥4 pontos no escore total da escala SGRQ Odds Ratio (OR) 1,4 (IC 95%, 1,1 a 1,9) IC compatível com aumento da chance de	Varição na Escala E-RS- COPD do baseline até a semana 52 (avaliada por meio da diferença das médias ajustadas por mínimos quadrados vs. placebo) (quanto maior, pior) DM -1,1 (IC 95%, -1,8 a - 0,4) IC compatível com redução de 0,4 a 1,8 da diferença média de mínimos quadrados da escala E-RS-COPD de avaliação de sintomas respiratórios com o uso de dupilumabe quando comparado ao placebo. (Bhatt 2023 ⁶)	Varição no VEF1 pré- broncodilatador do baseline até a semana 52 (avaliada por meio da diferença das médias ajustadas por mínimos quadrados vs. placebo) DM 83ml (IC 95%, 38ml a 128ml) IC compatível com aumento de 38ml a 128ml da diferença média de mínimos quadrados da FEV pré-broncodilatador com o uso de dupilumabe quando comparado ao placebo. (Bhatt 2023 ⁶)	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo

		melhora maior ou igual a 4 pontos de 10% a 90% na escala SGRQ de qualidade de vida com o uso de dupilumabe quando comparado ao placebo. (Bhatt 2023 ⁶)				
NOTUS⁷	<p>Foi apresentada a taxa ajustada de exacerbações moderadas a graves por ano (ITT)</p> <p>Rate Ratio 0,66 (IC 95%, 0,54 a 0,82)</p> <p>IC compatível com redução de 18% a 46% na taxa de exacerbações moderadas a graves com o uso de dupilumabe quando comparado ao placebo. (Bhatt 2024⁷)</p>	<p>Variação da ferramenta SGRQ do baseline até a semana 52 (avaliada por meio da diferença das médias ajustadas por mínimos quadrados vs. placebo) (quanto maior, pior)</p> <p>Diferença de média (DM) -3,4 (IC 95%, -5,8 a -0,9)</p> <p>IC compatível com redução de 0,9 a 5,8 da diferença média da qualidade de vida com o uso de dupilumabe quando comparado ao placebo. (Bhatt 2024⁷)</p> <p>Melhora ≥ 4 pontos no escore total da escala SGRQ</p> <p>Odds Ratio 1,16 (IC 95% 0,86 a 1,58)</p> <p>IC compatível com redução da chance de melhora maior ou igual a</p>	<p>Variação na Escala E-RS-COPD do baseline até a semana 52 (avaliada por meio da diferença das médias ajustadas por mínimos quadrados vs. placebo) (quanto maior, pior)</p> <p>DM -0,6 (IC 95%, -1,4 a 0,2)</p> <p>IC compatível com aumento de 0,2 a redução de 1,4 da diferença média de mínimos quadrados da escala E-RS-COPD de avaliação de sintomas respiratórios com o uso de dupilumabe quando comparado ao placebo. (Bhatt 2024⁷)</p>	<p>Variação no VEF1 pré-broncodilatador do baseline até a semana 52 (avaliada por meio da diferença das médias ajustadas por mínimos quadrados vs. placebo)</p> <p>DM 62ml (IC 95%, 11ml a 113ml)</p> <p>IC compatível com aumento de 11ml a 113ml da diferença média da FEV pré-broncodilatador com o uso de dupilumabe quando comparado ao placebo. (Bhatt 2024⁷)</p>	Desfecho não avaliado pelo estudo	Desfecho não avaliado pelo estudo

		4 pontos de 14% a um aumento de 58% na escala SGRQ de qualidade de vida com o uso de dupilumabe quando comparado ao placebo. (Bhatt 2024').				
--	--	---	--	--	--	--

DM: diferença de média; E-RS-COPD: Evaluating Respiratory Symptoms in COPD; FEV: volume expiratório forçado; IC: intervalo de confiança; ITT: análise por intenção de tratar; OR: razão de chances; RR: risco relativo; SGRQ: Questionário Respiratório de Saint George.

Quadro 15. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança.

ESTUDO (Autor, ano)	EVENTOS ADVERSOS GRAVES	QUALQUER EVENTO ADVERSO
BOREAS⁶	<p>EAG ocorreram em 13,6% (64/469) dos pacientes no grupo dupilumabe e em 15,5% (73/470) no grupo placebo.</p> <p>RR 0,88; IC 95%: 0,64 a 1,20</p> <p>IC compatível com redução de 36% a um aumento de 20% no risco de EAG com o uso de dupilumabe comparado ao placebo.</p> <p>(Bhatt 2023⁶)</p>	<p>QEA ocorreram em 77,4% (363/469) dos pacientes no grupo dupilumabe e em 76,0% (357/470) no grupo placebo.</p> <p>RR 1,02; IC 95%: 0,95 a 1,09</p> <p>IC compatível com redução de 5% a um aumento de 9% no risco de QEA com o uso de dupilumabe comparado ao placebo.</p> <p>(Bhatt 2023⁶)</p>
NOTUS⁷	<p>EAG ocorreram em 13,0% (61/469) dos pacientes no grupo dupilumabe e em 15,9% (74/464) no grupo placebo.</p> <p>RR 0,82; IC 95%: 0,60 a 1,12</p> <p>IC compatível com redução de 40% a um aumento de 12% no risco de EAG com o uso de dupilumabe comparado ao placebo.</p> <p>(Bhatt 2024⁷)</p>	<p>QEA ocorreram em 66,7% (313/469) dos pacientes no grupo dupilumabe e em 65,9% (306/464) no grupo placebo.</p> <p>RR 1,01; IC 95%: 0,92 a 1,11</p> <p>IC compatível com redução de 8% a um aumento de 11% no risco de QEA com o uso de dupilumabe comparado ao placebo.</p> <p>(Bhatt 2024⁷)</p>

EAG: eventos adversos graves; QEA: quaisquer eventos adversos; RR: Risco relativo.

Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos
<ul style="list-style-type: none"> O PROPONENTE apresentou os resultados dos estudos incluídos de forma narrativa e combinados por meio de metanálises entre as páginas 91 a 94 do documento 20252000260_PTC - Revisão sistemática. Os PARECERISTAS incluíram os mesmos dois estudos que o PROPONENTE (BOREAS e NOTUS), apresentaram os resultados de forma separada de cada estudo, por desfecho, nos quadros 16 e 17, e, quando possível e apropriado, calcularam as estimativas de efeito e medidas de dispersão para os desfechos (metanálises) apresentados nas figuras 3 a 8.

- Ambos os ECR avaliaram os desfechos taxa de exacerbações moderadas a graves, qualidade de vida, escala de sintomas respiratórios, função pulmonar por meio da diferença na mudança média nos escores mensurados ao final do tratamento em relação ao início do estudo e incidência de eventos adversos graves e qualquer evento adverso em 52 semanas. Os desfechos de pneumonia e mortalidade não foram avaliados por nenhum dos estudos incluídos.
- Por meio das metanálises, os PARECERISTAS observaram que, em comparação com o placebo, o dupilumabe:
 - Reduziu em média 31% a taxa de exacerbações, com IC 95% compatível com redução de 21% a 40%, apontando para uma melhora na taxa de exacerbações.
 - Aumentou em média 15% a proporção de participantes com mais de 4 pontos de melhora em comparação com o início do estudo, com IC 95% compatível com aumento entre 4% a 28%, apontando para uma melhora na qualidade de vida.
 - Reduziu em média -0,88 pontos na escala E-RS-COPD em comparação com o início do estudo, com IC 95% compatível com redução de -1,41 a -0,36 pontos, apontando para uma melhora nos sintomas respiratórios.
 - Aumentou em média 70ml o VEF1 em comparação com o início do estudo, com IC95% compatível com aumento de 40ml a 110ml no volume expiratório forçado.
- Os desfechos de segurança foram avaliados pelos dois ECR que apresentaram o número de participantes relatando pelo menos um evento adverso grave ou qualquer evento adverso. Por meio das metanálises, os PARECERISTAS observaram que, quando comparado ao placebo, o dupilumabe:
 - Reduz a incidência de eventos adversos graves em 15% (RR = 0,85), com IC 95% compatível com redução de 32% a um aumento de 6%.
 - Tem pouco ou nenhum efeito na incidência de qualquer evento adverso (RR = 1,02), com IC 95% compatível com pequena redução (4%) ou aumento (7%) do risco.
- No estudo BOREAS (Bhatt 2023⁶), os eventos adversos mais comuns foram: nasofaringite (dupilumabe 9,4%; placebo 9,6%), infecção do trato respiratório superior (dupilumabe 7,9%; placebo 9,8%) e dor de cabeça (dupilumabe 8,1%; placebo 6,8%). No estudo NOTUS (Bhatt

2024⁷), os eventos mais comuns foram: Covid-19 (dupilumabe 9,4%; placebo 8,2%), dor de cabeça (dupilumabe 7,5%; placebo 6,5%) e nasofaringite (dupilumabe 6,2%; 5,2%).

- Os eventos adversos graves que levaram à morte no estudo BOREAS ocorreram em 1,5% dos participantes no grupo dupilumabe e 1,7% no grupo placebo e no estudo NOTUS em 2,6% dos participantes no grupo dupilumabe e 1,5% no grupo placebo.
- As análises realizadas pelos PARECERISTAS e pelo PROPONENTE foram convergentes, chegando a conclusões equivalentes para todos os desfechos avaliados.

7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro 16. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Critérios	PROPONENTE	Análise da proposta	PARECERISTAS
Ferramenta	<p>“A avaliação do risco de viés dos ECRs incluídos foi realizada utilizando a ferramenta de avaliação do risco de viés da Cochrane (<i>The Cochrane Collaboration’s tools for assessing risk of bias in randomised trials</i>), versão 2.0123.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000260_PTC - Revisão Sistemática, página 62]</p>	Adequado.	Tabela de Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1).
Revisores envolvidos	Não informado.	Inadequado.	Dois revisores de forma independente
Resolução divergências	Não informado	Inadequado.	Terceiro revisor

Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

- O PROPONENTE utilizou a ferramenta RoB 2.0 aplicada para os estudos BOREAS e NOTUS e julgou o risco de viés como baixo para todos os domínios dos dois estudos.
- Os PARECERISTAS optaram por utilizar a versão original da ferramenta de Risco de Viés da Cochrane. A escolha dos PARECERISTAS pelo uso da versão Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1) se justifica pela ausência do domínio “relato seletivo dos desfechos” na versão 2 (RoB 2.0). A versão 2.0 da ferramenta RoB foi desenvolvida para ser utilizada em conjunto com a ferramenta RoB-ME (Risk Of Bias due to Missing Evidence in a synthesis), que aborda em separado alguns aspectos do viés de relato. No entanto, a RoB-ME ainda não é amplamente utilizada. Assim, o uso da ferramenta RoB 2.0 sozinha pode denotar a incompletude desta avaliação.

Quadro 17. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

Estudo / domínio		BOREAS 2023	NOTUS 2024
Geração da sequência de alocação		<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: "The BOREAS trial was a phase 3, multicenter, international, double-blind, randomized, placebo-controlled trial conducted at 275 sites in 24 countries." (..) "Randomization was stratified according to country and inhaled glucocorticoid dose at baseline"</p> <p>Justificativa: devido ao fato de ser estudo multicêntrico e ser uma randomização estratificada, provavelmente foi realizado um método de geração da sequência de números randômicos adequado.</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: "We conducted the NOTUS trial, a 52-week phase 3, international, double-blind, randomized, placebo-controlled trial, at 329 sites in 29 countries." (..) "Randomization was stratified according to country, the dose of inhaled glucocorticoid in use at baseline (Table S1), and smoking status at the time of screening."</p> <p>Justificativa: devido ao fato de ser estudo multicêntrico e ser uma randomização complexa, provavelmente foi realizado um método de geração da sequência de números randômicos adequado.</p>
	Sigilo de alocação	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: "The Sanofi Clinical Supply Chain team will provide the randomized treatment kit number list and the Study Biostatistician will provide the randomization scheme to the centralized treatment location system (IVRS/IWRS). This centralized treatment allocation system will generate the patient randomization list according to which it will allocate the IMPs to the patients."</p> <p>Justificativa: o método para manutenção do sigilo de alocação não foi descrito no protocolo (NCT03930732), tampouco no estudo pivotal (Bhatt 2023⁶).</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: "The Sanofi Clinical Supply Chain team will provide the randomized treatment kit number list and the Study Biostatistician will provide the randomization scheme to the centralized treatment location system (IVRS/IWRS). This centralized treatment allocation system will generate the patient randomization list according to which it will allocate the IMPs to the patients."</p> <p>Justificativa: o método para manutenção do sigilo de alocação não foi descrito no protocolo (NCT04456673), tampouco no estudo pivotal (Bhatt 2024⁷).</p>
Mascaramento (participantes e equipe)	Exacerbações (número de pacientes com uma ou mais exacerbações)	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: "The BOREAS trial was a phase 3, multicenter, international, double-blind, randomized, placebo-controlled trial conducted at 275 sites in 24 countries. Patients who met the eligibility criteria during a 4-week (with a window of ± 1 week) screening period were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive subcutaneous dupilumab as add-on therapy at a dose of 300mg or matching placebo once every 2 weeks for 52 weeks."</p> <p>Justificativa: o estudo afirma ser duplo-cego e aparentemente intervenção e controle foram ofertados de formas o mais parecidas o possível.</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: "We conducted the NOTUS trial, a 52-week phase 3, international, double-blind, randomized, placebo controlled trial, at 329 sites in 29 countries. Eligible patients who were receiving triple inhaler therapy were randomly assigned, in a 1:1 ratio, to receive add-on subcutaneous dupilumab at a dose of 300 mg or matched placebo every 2 weeks"</p> <p>Justificativa: o estudo afirma ser duplo-cego e aparentemente intervenção e controle foram ofertados de formas o mais parecidas o possível.</p>

	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
	Qualidade de vida	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
	Escala de sintomas respiratórios	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
	Função pulmonar	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
	Pneumonia	Desfecho não avaliado	Desfecho não avaliado
	Qualquer evento adverso	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
	Mortalidade	Desfecho não avaliado	Desfecho não avaliado
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Exacerbações (número de pacientes com uma ou mais exacerbações)	BAIXO RISCO <i>Citação: "Exacerbations of COPD, cardiovascular events, and deaths from any cause were adjudicated by an independent committee whose members were unaware of the trial-group assignments"</i> Justificativa: aparentemente este desfecho foi analisado por um comitê independente.	BAIXO RISCO <i>Citação: "The primary end point was the annualized rate of moderate or severe exacerbations of COPD during the 52 week trial period. Moderate exacerbations were defined as exacerbations that resulted in treatment with a systemic glucocorticoid, antibiotic agent, or both. Severe exacerbations were defined as exacerbations that led to hospitalization or an emergency medical care visit (with observation lasting >24 hours) or that resulted in death."</i> Justificativa: aparentemente o desfecho foi avaliado por meio de contagem de eventos. Como houve mascaramento dos participantes e equipe, muito provavelmente não houve quebra do mascaramento dos avaliadores dos desfechos.
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO <i>Citação: "Exacerbations of COPD, cardiovascular events, and deaths from any cause were adjudicated by an independent committee whose members were unaware of the trial-group assignments" (...) "Serious adverse events were reported in 13.6% of the patients in the dupilumab group and in 15.5% of those in the placebo group."</i>	BAIXO RISCO <i>Citação: "Adjudication was performed by experts independent of the Sponsor to evaluate whether deaths, cardiovascular serious adverse events (SAEs), and respiratory SAEs met the criteria for certain safety end points" (...) "Serious adverse events were reported in 13.0% and 15.9% of the patients in the dupilumab and placebo groups, respectively."</i> Justificativa: aparentemente o desfecho foi avaliado por meio de contagem de eventos. Como houve mascaramento dos participantes

		Justificativa: aparentemente o desfecho foi avaliado por meio de contagem de eventos. Como houve mascaramento dos participantes e equipe e uma porcentagem parecida de participantes entre os dois grupos apresentou eventos adversos sérios, muito provavelmente não houve quebra do mascaramento dos avaliadores dos desfechos. Além disso, eventos cardiovasculares e morte relacionada à intervenção foram avaliados por um comitê independente.	e equipe e uma porcentagem parecida de participantes entre os dois grupos apresentou eventos adversos sérios, muito provavelmente não houve quebra do mascaramento dos avaliadores dos desfechos. Além disso, eventos cardiovasculares e respiratórios sérios e morte relacionada à intervenção foram avaliados por um comitê independente.
	Qualidade de vida	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “the change from baseline to week 52 in the St. George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score (scores range from 0 to 100, with lower scores indicating a better quality of life; minimum clinically important difference [MCID], 4 points)¹⁷, the percentage of patients with a change of at least 4 points (the MCID) in the SGRQ total score at week 52,”</p> <p>Justificativa: apesar do desfecho ser subjetivo e o questionário utilizado ser autorrelatado, aparentemente não houve quebra do mascaramento.</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “the change from baseline to week 52 in the total score on the St. George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ; scores range from 0 to 100, with lower scores indicating a better quality of life; minimum clinically important difference [MCID], 4 points),²³ the percentage of patients with a change of 4 points (the MCID) in the SGRQ total score at week 52,”</p> <p>Justificativa: apesar do desfecho ser subjetivo e o questionário utilizado ser autorrelatado, aparentemente não houve quebra do mascaramento.</p>
	Escala de sintomas respiratórios	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “the change from baseline to week 52 in the Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS–COPD) total score (scores range from 0 to 40, with lower scores indicating less severe respiratory symptoms),”</p> <p>Justificativa: apesar do desfecho ser subjetivo e o questionário utilizado ser autorrelatado, aparentemente não houve quebra do mascaramento.</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “the change from baseline to week 52 in the Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS–COPD) total score (scores range from 0 to 40, with lower scores indicating less severe respiratory symptoms),”</p> <p>Justificativa: apesar do desfecho ser subjetivo e o questionário utilizado ser autorrelatado, aparentemente não houve quebra do mascaramento.</p>
	Função pulmonar	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “the change from baseline in the prebronchodilator FEV1 at weeks 12 and 52,”</p> <p>Justificativa: desfecho objetivo (ml) para o qual aparentemente não houve quebra do mascaramento.</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “the change from baseline in the prebronchodilator FEV1 at weeks 12 and 52,”</p> <p>Justificativa: desfecho objetivo (ml) para o qual aparentemente não houve quebra do mascaramento.</p>
	Pneumonia	Desfecho não avaliado	Desfecho não avaliado

	Qualquer evento adverso	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “The percentage of patients who had adverse events after the start of administration of dupilumab or placebo was similar in the two groups (77.4% in the dupilumab group and 76.0% in the placebo group) (Table 3).”</p> <p>Justificativa: aparentemente o desfecho foi avaliado por meio de contagem de eventos. Como houve mascaramento dos participantes e equipe e uma porcentagem parecida de participantes entre os dois grupos apresentou eventos adversos sérios, muito provavelmente não houve quebra do mascaramento dos avaliadores dos desfechos.</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “The percentage of patients who had adverse events during the 52 week trial period was similar in the two groups (66.7% in the dupilumab group and 65.9% in the placebo group) (Table 3).”</p> <p>Justificativa: aparentemente o desfecho foi avaliado por meio de contagem de eventos. Como houve mascaramento dos participantes e equipe e uma porcentagem parecida de participantes entre os dois grupos apresentou eventos adversos sérios, muito provavelmente não houve quebra do mascaramento dos avaliadores dos desfechos.</p>
	Mortalidade	Desfecho não avaliado	Desfecho não avaliado
Dados incompletos dos desfechos	Exacerbações (número de pacientes com uma ou mais exacerbações)	<p>RISCO INCERTO</p> <p>Justificativa: no fluxograma da figura S2 do material suplementar, 54/939 participantes foram perdidos (5,75%), sendo 31 do grupo placebo e 23 do grupo dupilumabe. Foi realizada análise por intenção de tratar para a semana 52 e as perdas foram balanceadas entre os grupos. Porém, pelo fluxograma também é possível observar que houve descontinuação da intervenção de mais 23 participantes no grupo placebo e 19 no grupo dupilumabe. Não está claro, nem no fluxograma, nem no texto do artigo principal, se esses 42 pacientes já estão considerados nas 54 perdas ou se eles seguiram no estudo até a semana 52. Se descontinuaram a intervenção, esses participantes podem se tornar muito diferentes daqueles que seguiram o tratamento, podendo diluir o efeito da intervenção.</p>	<p>ALTO RISCO</p> <p>Justificativa: na tabela S2 do material suplementar está descrito que os desfechos analisados em 52 semanas foram avaliados em 362/470 participantes do grupo dupilumabe e 359/465 dos participantes do grupo placebo, totalizando 721 participantes na análise por intenção de tratar em 52 semanas, ou seja, 22,9% de perdas. Mesmo sendo realizada análise por intenção de tratar e as perdas terem sido balanceadas entre os grupos, o alto número de perdas justifica o alto risco de viés.</p> <p>Além disso, o número de participantes analisados na publicação principal (Tabela 2), que é equivalente ao apresentado na análise por intenção de tratar na semana 52 de acompanhamento na tabela S2 do material suplementar, não corresponde com o número de participantes do fluxograma de disposição de participantes, figura S2, do material suplementar.</p>
	Eventos adversos graves	<p>RISCO INCERTO</p> <p>Idem acima</p>	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima</p>
	Qualidade de vida	<p>RISCO INCERTO</p> <p>Idem acima</p>	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima</p>
	Escala de sintomas respiratórios	<p>RISCO INCERTO</p> <p>Idem acima</p>	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima</p>

	Função pulmonar	RISCO INCERTO Idem acima	ALTO RISCO Idem acima
	Pneumonia	Desfecho não avaliado	Desfecho não avaliado
	Qualquer evento adverso	RISCO INCERTO Idem acima	ALTO RISCO Idem acima
	Mortalidade	Desfecho não avaliado	Desfecho não avaliado
Relato seletivo dos desfechos	BAIXO RISCO Justificativa: aparentemente os desfechos planejados no protocolo, suas formas de avaliação e tempos de seguimento foram registrados de forma prospectiva (NCT03930732) e relatados ao longo das publicações com resultados.		BAIXO RISCO Justificativa: aparentemente os desfechos planejados no protocolo, suas formas de avaliação e tempos de seguimento foram registrados de forma prospectiva (NCT04456673) e relatados ao longo das publicações com resultados.
Outros vieses	BAIXO RISCO Justificativa: nenhum outro risco de viés foi identificado.		BAIXO RISCO Justificativa: nenhum outro risco de viés foi identificado.

Figura 9. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Study	BOREAS: exacerbações	+	+	+	+	+
	BOREAS: VEF1	+	+	+	+	+
	BOREAS: SGRQ	+	+	+	+	+
	BOREAS: E-RS	+	+	+	+	+
	NOTUS: exacerbações	+	+	+	+	+
	NOTUS: VEF1	+	+	+	+	+
	NOTUS: SGRQ	+	+	+	+	+
	NOTUS: E-RS	+	+	+	+	+

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
+ Low

Figura 10. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): Exacerbações	Blinding of participants and personnel (performance bias): Eventos adversos graves	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualidade de vida	Blinding of participants and personnel (performance bias): Escala de sintomas respiratórios	Blinding of participants and personnel (performance bias): Função pulmonar	Blinding of participants and personnel (performance bias): Pneumonia	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualquer evento adverso	Blinding of participants and personnel (performance bias): Mortalidade	Blinding of outcome assessment (detection bias): Exacerbações	Blinding of outcome assessment (detection bias): Eventos adversos graves	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualidade de vida	Blinding of outcome assessment (detection bias): Escala de sintomas respiratórios	Blinding of outcome assessment (detection bias): Função pulmonar	Blinding of outcome assessment (detection bias): Pneumonia	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualquer evento adverso	Blinding of outcome assessment (detection bias): Mortalidade	Incomplete outcome data (attrition bias): Exacerbações	Incomplete outcome data (attrition bias): Eventos adversos graves	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualidade de vida	Incomplete outcome data (attrition bias): Escala de sintomas respiratórios	Incomplete outcome data (attrition bias): Função pulmonar	Incomplete outcome data (attrition bias): Pneumonia	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualquer evento adverso	Incomplete outcome data (attrition bias): Mortalidade	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
BOREAS 2023	+	+	+	+	+	+	+		+		+	+	+	+	+		+		?	?	?	?	?		?		+	+
NOTUS 2024	+	+	+	+	+	+	+		+		+	+	+	+	+	+	+		-	-	-	-	-		-		+	+

Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

- Segundo o PROPONENTE, o risco de viés dos dois ensaios clínicos BOREAS e NOTUS foi realizado de acordo com a ferramenta RoB 2.0. De maneira geral, eles foram avaliados como de baixo risco de viés, devido à identificação de poucas vulnerabilidades.
- Os PARECERISTAS, utilizando a ferramenta da Cochrane (versão 1), consideraram o estudo BOREAS com risco incerto de viés de atrito, com incertezas relacionadas às perdas de participantes apresentados (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.
- Vale destacar que os estudos BOREAS e NOTUS avaliaram a mesma população, testando a mesma intervenção comparada ao placebo, avaliando os mesmos desfechos, no mesmo tempo de seguimento com tamanhos de amostra parecidos e com a mesma fonte de

financiamento. Tal fonte, de acordo com os próprios estudos, colaborou com o planejamento do estudo, a coleta e análise dos dados e forneceu um médico para apoiar a escrita dos artigos.

7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

Quadro 18. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Tabela 17. Certeza da evidência para comparação entre dupilumabe associado a terapia tripla e terapia tripla para DPOC.

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de resultados
Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza da evidência	
Exacerbações moderadas ou graves da DPOC							
1874 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	HR 0,68 (0.59 para 0.79)
VEF ₁ pré-broncodilatador (avaliado com: litros)							
1874 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	DM 0,08 litros mais alto (0,05 mais alto para 0,11 mais alto)
SGRQ na 52ª semana							
1660 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	DM 3,4 pontos menor (5 menor para 1,8 menor)
Total de pacientes que atingiram a diferença mínima clinicamente relevante no SGRQ							
1660 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	OR 1,30 (1,07 para 1,59)
E-RS na 52ª semana							
1660 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	DM 0,9 pontos menor (1,4 menor para 0,4 menor)
Eventos adversos gerais							
1872 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	RR 1,02 (0,96 para 1,07)
Eventos adversos graves							
1872 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	RR 0,85 (0,68 para 1,06)

Legenda: HR: Hazard Ratio; DM: Diferença média; OR: Odds ratio; RR: Risco relativo.

Quadro 19. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS.

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				
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.
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)	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

52 semanas	evento adverso quando comparado ao placebo.				
Mortalidade	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelos estudos incluídos
<p>*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%).</p> <p>DM: diferença de média; E-RS-COPD: Evaluating Respiratory Symptoms in COPD; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; RR: risco relativo; SGRQ: Questionário Respiratório de Saint George.</p>					
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 observado.					
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).					

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências
<ul style="list-style-type: none"> • O PROPONENTE realizou a avaliação da qualidade das evidências pelo sistema GRADE para cada um dos estudos incluídos, BOREAS e NOTUS. • O PROPONENTE considerou que a confiança nas estimativas encontradas era de alta certeza da evidência, dado que nenhum dos itens do sistema GRADE foi avaliado como grave ou muito grave para nenhum dos desfechos avaliados. • Os PARECERISTAS também avaliaram os estudos BOREAS e NOTUS e consideraram a evidência de certeza moderada a baixa quando o dupilumabe é comparado ao placebo devido às limitações metodológicas e imprecisão.

7.6 Discussão e conclusões

Quadro 20. Componentes da discussão e das conclusões.

Sumário da evidência
<i>PROponente</i>
<p>“Os estudos BOREAS e NOTUS forneceram evidências sobre os benefícios do dupilumabe em pacientes com DPOC moderada a grave e eosinofilia elevada ($\geq 300/\text{mm}^3$), em uso de terapia tripla, destacando o medicamento como uma opção terapêutica eficaz na redução de exacerbações e melhora da função pulmonar e qualidade de vida. A adição do dupilumabe ao tratamento padrão demonstrou uma redução significativa na taxa anualizada de exacerbações moderadas e graves, bem como uma melhora precoce no VEF₁, com sustentação dos benefícios ao longo do tempo. A melhoria clínica observada no SGRQ e na escala E-RS foi relevante, com maior proporção de pacientes atingindo uma melhora relevante nos dois parâmetros no grupo que recebeu dupilumabe.</p> <p>O perfil de segurança do dupilumabe foi bem estabelecido em ambos os estudos, com eventos adversos semelhantes aos observados no grupo placebo, o que indica sua viabilidade em pacientes com comorbidades típicas da DPOC.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000260_PTC - Revisão Sistemática, página 96]</p>
<i>Análise da proposta (PARECERISTA)</i>

As evidências clínicas são oriundas de dois ECR fase III (BOREAS e NOTUS) avaliando dupilumabe adicionado à terapia tripla *versus* placebo adicionado à terapia tripla para pessoas com DPOC com inflamação do tipo 2. Foram observadas evidências de certeza moderada a baixa. Os resultados da combinação desses ECR indicaram que o dupilumabe quando comparado ao placebo:

- 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% (Rate ratio = 0,69 [IC 95%: 0,60 para 0,79]; 52 semanas, 2 estudos, 1.874 participantes). A certeza da evidência foi avaliada como moderada devido às limitações metodológicas.
- A estimativa pontual para o desfecho eventos adversos graves foi de redução de 15% na incidência de eventos adversos graves (125/938 no 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 para 1,06]; 52 semanas, 2 estudos, 1.872 participantes), com uma baixa certeza da evidência devido às limitações metodológicas e imprecisão.
- A estimativa pontual para o desfecho qualidade de vida foi de um aumento de 15% na proporção de participantes com melhor de 4 pontos na escala SGRQ (quanto maior, pior), com intervalo de confiança compatível com 4% a 28% (RR = 1,15 [IC 95% 1,04 para 1,28]; 52 semanas, 2 estudos, 1.660 participantes). A certeza da evidência foi avaliada como moderada devido às limitações metodológicas.
- A estimativa pontual para o desfecho escala de sintomas respiratórios foi de uma redução de 0,88 na escala E-RS-COPD (quanto maior, pior), com intervalo de confiança compatível com redução de -0,35 a -1,44 (DM = -0,88 [IC 95% -1,41 para -0,36]; 52 semanas, 2 estudos, 1.660 participantes). A certeza da evidência foi avaliada como moderada devido às limitações metodológicas.
- A estimativa pontual para o desfecho função pulmonar foi de um aumento de 70ml na FEV1 (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 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

<p>às limitações metodológicas. O dupilumabe provavelmente tem pouco ou nenhum efeito no risco de qualquer evento adverso.</p> <p>Os desfechos de pneumonia e mortalidade não foram avaliados pelos estudos incluídos.</p>	
Limitações	
PROPONENTE	Análise da proposta (PARECERISTA)
Não apresentada.	Os únicos dois estudos localizados, BOREAS e NOTUS, foram financiados, delineados, tiveram seus dados coletados e analisados pela Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals, PROPONENTE deste dossiê.
Conclusões	
PROPONENTE	Análise da proposta (PARECERISTA)
<p>“Para a prática clínica, é essencial considerar que o dupilumabe pode ser valiosa alternativa terapêutica para o tratamento de pacientes adultos com DPOC associada à inflamação tipo 2 (eosinofilia elevada) e risco elevado de exacerbações, que não apresentam controle adequado com a terapia tripla inalatória convencional. (...)</p> <p>Em pacientes com histórico de exacerbações frequentes, especialmente aqueles com eosinofilia elevada, a adição do dupilumabe ao regime terapêutico pode ser uma estratégia particularmente benéfica. A monitorização contínua dos efeitos do tratamento, incluindo a avaliação da função pulmonar e da qualidade de vida, é essencial para otimizar os resultados clínicos e garantir que o paciente esteja recebendo o máximo benefício do tratamento.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000260_PTC - Revisão Sistemática, página 97]</p>	<p>As evidências clínicas são oriundas de dois ECR fase III (BOREAS e NOTUS) avaliando dupilumabe adicionado à terapia tripla <i>versus</i> placebo adicionado à terapia tripla. Na combinação entre os resultados dos estudos (metanálises), foi possível identificar evidências de certeza moderada a baixa. Os resultados das metanálises dos desfechos analisados indicaram que o dupilumabe, quando comparado ao placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Provavelmente reduz a taxa de exacerbações moderadas a graves quando comparado ao placebo (Rate ratio = 0,69 [IC 95%: 0,60 a 0,79], moderada certeza da evidência); ● Pode reduzir a incidência de eventos adversos graves (RR = 0,85 [IC95% 0,68 a 1,06], baixa certeza da evidência); ● Provavelmente aumenta a proporção de pessoas com aumento maior de 4 pontos na escala de qualidade de vida

	<p>(RR = 1,15 [IC95% 1,04 a 1,28; moderada certeza da evidência; ferramenta SGQR, quanto menor, melhor);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Provavelmente melhora os sintomas respiratórios (DM = -0,88 [IC 95% -1,41 a -0,36], moderada certeza da evidência; ferramenta E-RS-COPD, quanto menor, melhor); • Provavelmente aumenta a função pulmonar (DM = 70ml [IC 95% 40ml a 110ml]), 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). <p>Os dois estudos (BOREAS⁶ e NOTUS⁷) incluídos neste RAC possuem limitações metodológicas relacionadas à perda de participantes, o que pode comprometer as conclusões sobre a eficácia e segurança do dupilumabe em comparação com placebo para pessoas com DPOC com inflamação do tipo 2.</p>
--	--

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
<ul style="list-style-type: none"> • De acordo com os resultados obtidos, o dupilumabe provavelmente melhora a taxa de exacerbações, na qualidade de vida, sintomas respiratórios e função pulmonar. Quanto à segurança, o dupilumabe pode reduzir o risco de eventos adversos graves e provavelmente tem pouco ou nenhum efeito na incidência de qualquer evento adverso.

- Essas conclusões são oriundas de dois ECR, BOREAS e NOTUS, financiados, desenhados, com dados coletados e analisados pela empresa Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals (Bhatt 2023⁶ e Bhatt 2024⁷), portanto foram desenhados para serem combináveis.

7.7 Elementos pós-texto

Quadro 21. Componentes dos elementos pós-texto.

Elemento	PROPONENTE	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Todas as referências relevantes foram citadas e apresentadas de modo adequado.

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Nenhum comentário adicional.

8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- () Custos (análise parcial)
- () Custo-efetividade
- (X) Custo-utilidade
- () Custo-benefício
- () Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE
<ul style="list-style-type: none">• O PROPONENTE apresentou uma análise de custo-utilidade (CUA) para a incorporação do dupilumabe no tratamento da DPOC com inflamação do tipo 2, sob a perspectiva da saúde suplementar brasileira.• A avaliação utiliza um modelo de Markov, precedido por uma árvore de decisão no primeiro ano, e compara o dupilumabe com a terapia padrão (composta por corticoide inalatório, LABA e LAMA) ao longo de um horizonte temporal de tempo de vida (lifetime), aplicando uma taxa de desconto de 5% ao ano para custos e desfechos.• Os desfechos analisados pelo PROPONENTE foram obtidos a partir dos estudos BOREAS e NOTUS, que incluíram pacientes adultos com DPOC moderada a grave, inflamação do tipo 2 (eosinófilos ≥ 300 células/mm³) e histórico de exacerbações. Dentre os desfechos considerados, incluem-se a redução nas exacerbações moderadas e graves, melhora na função pulmonar (VEF1), e aumento na sobrevida com qualidade. A avaliação da qualidade de vida foi realizada com base nos Anos de Vida Ajustados por Qualidade (QALYs), utilizando utilidades derivadas dos ensaios clínicos e penalidades por eventos adversos e exacerbações. Além disso, foram analisados eventos adversos, incluindo eventos cardiovasculares, com base nos dados dos estudos.• Para avaliar a robustez do modelo, o PROPONENTE conduziu análises de sensibilidade determinística e probabilística. A análise determinística examinou a variação de cada

parâmetro individualmente, utilizando intervalos de confiança de 95% quando disponíveis ou, na ausência desses dados, aplicando uma variação de $\pm 10\%$ sobre o valor base. Os parâmetros com maior impacto nos resultados foram o risco relativo do dupilumabe na redução de exacerbações graves e o custo do medicamento. Já a análise probabilística foi realizada por meio de 1.000 simulações, aplicando distribuições estatísticas apropriadas (gama para custos, beta para probabilidades e utilidades, e normal para variáveis contínuas), com os resultados apresentados em gráfico de dispersão de custo-efetividade e curva de aceitabilidade.

8.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 22**.

Quadro 22. Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	PROponente	Análise da proposta
Perspectiva	<p>“Sistema de saúde suplementar brasileiro.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000260_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 15]</p>	Adequado.
Horizonte temporal	<p>“O horizonte temporal na análise foi o tempo de vida, que foi definida como, no máximo, o tempo até o paciente atingir 100 anos.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000260_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 17]</p>	Adequado.
População-alvo	<p>“DPOC, com contagem de eosinófilos de pelo menos 300/mm³ e risco elevado de exacerbação, e que vinham em uso de terapia padrão para o seu tratamento.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000260_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 15]</p>	Adequado.
Tecnologia	<p>“Dupilumabe (300mg) por via subcutânea uma vez a cada duas semanas, associado a terapia padrão [uso de glicocorticoide inalatório associado a beta-agonistas de</p>	Adequado.

	<p>longa duração (LABA) e antagonistas muscarínicos de longa duração (LAMA)].”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000260_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 15]</p>	
Comparador	<p>“Terapia padrão [uso de glicocorticoide inalatório associado a beta agonistas de longa duração (LABA) e antagonistas muscarínicos de longa duração (LAMA)].”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000260_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 15]</p>	Adequado.
Taxa de desconto anual	<p>“Aplicou-se uma taxa de 5% de desconto no caso base.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000260_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 17]</p>	Adequado.
Desfechos de saúde	<p>“Os principais desfechos analisados incluíram a taxa anualizada de exacerbações moderadas ou graves, a variação do volume expiratório forçado no primeiro segundo antes do uso de broncodilatador (pré-BD FEV1) e a segurança do tratamento.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000260_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 30]</p>	Adequado.
Mensuração da efetividade	<p>“O cenário base do modelo considera os dados clínicos agrupados dos estudos BOREAS e NOTUS”.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000254_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 17]</p>	<p>Parcialmente adequado.</p> <p>Ambos os estudos apresentam limitações metodológicas e imprecisão dos resultados, sobretudo no NOTUS, que apresentou alto risco de viés de atrito, devido a dados incompletos de participantes.</p>
Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utilidade)	<p>“[...] Os dados do escore SGRQ dos estudos BOREAS e NOTUS agrupados foram mapeados com EQ-5D e uma regressão de utilidade semelhante foi aplicada para gerar utilidades específicas do tratamento por estágio de DPOC.”</p>	<p>Inadequado.</p> <p>Embora o uso de mapeamento do SGRQ para EQ-5D seja comum em avaliações econômicas quando dados de utilidade</p>

	[Informação contida no documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000254_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 55]	diretos não estão disponíveis, esta representa uma fragilidade metodológica que deveria ser justificada e, idealmente, explorada em análise de sensibilidade.
Estimativa de recursos e custos	<p>Foram incluídos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Custo do dupilumabe (via subcutânea a cada 2 semanas); • Custo da terapia padrão (LABA + LAMA + CI); • Custos com exacerbações moderadas e graves; • Custos com eventos adversos relevantes. <p>Os valores foram obtidos a partir de fontes nacionais e bases de dados de preços.</p>	Adequado.
Unidade monetária	<p>Real (R\$)</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000260_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 15]</p>	Adequado.
Método de modelagem	<p>“Foi construído um modelo de Markov, com ciclos anuais, onde os estados de saúde refletem a obstrução crônica ao fluxo aéreo (leve, moderado, grave e muito grave) e as exacerbações ao longo do tempo (sem exacerbações, ≥ 1 exacerbações moderadas, e ≥ 1 exacerbações graves).”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000260_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 4]</p>	Adequado.
Pressupostos do modelo	<p>“• Exacerbações anteriores e gravidade da DPOC [...]</p> <p>• Impacto da DPOC em resultados clínicos [...]</p> <p>• Progressão da função pulmonar (declínio e exacerbações) [...].”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000260_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 16]</p>	Adequado.
Métodos analíticos	<p>“[...] foi desenvolvida uma estrutura de modelo de coorte de Markov com um componente de árvore de decisão no primeiro ano (o qual foi o tempo de</p>	Adequado.

	acompanhamento dos dois estudos clínicos).” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000260_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 15]	
Planilha (transparência e reprodutibilidade)	Anexo.	Planilha reprodutível.

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE
<ul style="list-style-type: none"> • A análise econômica do 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. • O PROPONENTE utilizou um modelo de mapeamento entre escores do SGRQ e do EQ-5D para estimar utilidades por estágio da DPOC e desutilidades associadas a exacerbações, com base em dados agrupados dos estudos BOREAS e NOTUS. No entanto, não foram apresentados intervalos de incerteza dessas estimativas nem realizada análise de sensibilidade específica para testar seu impacto no modelo. Além disso, embora tenha sido informado o uso de modelos estatísticos e tarifas do EQ-5D-5L do Reino Unido, o PROPONENTE não caracterizou explicitamente que se tratam de estimativas indiretas nem discutiu as limitações do método de mapeamento adotado.

8.2 Resultados

Quadro 23. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Parâmetro	PROponente	Análise da proposta
Parâmetros do estudo	<ul style="list-style-type: none"> • Número de exacerbações anteriores no ano passado e sua gravidade; • Efeito da DPOC em outros resultados clínicos (eventos cardiovasculares, insuficiência respiratória crônica); • Declínio da função pulmonar e eventos de exacerbação; • Uso de dados externos para modelar a progressão de longo prazo da DPOC; • Generalização de dados externos para a população BOREAS + NOTUS <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000260_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 20]</p>	Adequado.
Estimativa do custo e da efetividade incrementais	<p>“Os custos do tratamento, incluindo aquisição e administração do medicamento, foram aplicados durante o tratamento ativo, determinado pelo regime de dosagem e taxa de descontinuação. O modelo também incorporou os custos associados aos cuidados de acompanhamento de rotina, exacerbações, e eventos cardiovasculares. [...] não foram incorporados custos relativos a eventos adversos. Os custos unitários de aquisição, administração e utilização de recursos durante o acompanhamento de rotina foram estimados com base em fontes de cálculo de custo padrão. Os tipos e frequências de recursos associados ao acompanhamento de rotina, progressão da doença e cuidados em estágio terminal foram informados por um board de especialistas, utilizando a metodologia Delphi, e complementados por dados da literatura científica [...]”</p> <p>[Informação contida no documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000254_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 14]</p>	Adequado.
Análise de sensibilidade	O PROPONENTE apresentou resultado de análise de sensibilidade determinística e probabilística.	Adequado.

Caracterização da heterogeneidade	Não realizado.	Não se aplica.
--	----------------	----------------

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE
<ul style="list-style-type: none"> Sem comentários adicionais.

Quadro 24. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

Item	Custo	Anos de vida	QALY	Custo incremental	AVG	QALY incremental	RCEI
Terapia padrão	R\$ 196.938,00	5,50	3,76	-	-	-	-
Dupilumabe + terapia padrão	R\$ 561.702,00	6,51	4,60	R\$ 364.764,00	1,01	0,84	R\$ 434.527,00

AVG, anos de vida ganho, QALY, anos de vida ajustados pela qualidade,

Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo PROPONENTE
<ul style="list-style-type: none"> Sem comentários adicionais.

8.3 Discussão e conclusões

Quadro 25. Componentes da discussão e conclusões.

Componente	PROponente	Análise da proposta
Principais achados	<p>“No caso base, o dupilumabe gerou 4,60 QALYs, um incremento de 0,84 em relação a somente terapia padrão. Em contrapartida, o dupilumabe também gerou custos totais adicionais, de R\$561.702 (frente a R\$196.938 do grupo controle), ocasionando uma RCEI de R\$434.527 por QALY ganho.”</p> <p>[Informação contida no documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000254_ Planilha Modelo Econômico – AES, página 62]</p>	<p>Embora a avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE tenha apontado o dupilumabe como uma alternativa de tratamento em comparação aos cuidados paliativos/quimioterapia, a análise possui limitações que podem impactar a solidez dos resultados e a aplicabilidade das conclusões.</p>

Limitações	Não reportadas.	Não há no dossiê uma discussão sobre limitações e suas implicações para os resultados obtidos.
Generalização dos achados Implicações para a prática	Não reportadas.	Não há discussão sobre a generalização dos resultados nem sobre sua integração com o conhecimento existente. A recomendação de incorporação do dupilumabe baseia-se em resultados incertos e argumentos que não eliminam essas incertezas.

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo PROPONENTE

- Embora a avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE tenha apontado o dupilumabe como uma opção de tratamento dominante em comparação ao tratamento padrão, a análise possui limitações relevantes que comprometem a robustez dos resultados e a capacidade de generalização das conclusões. Essas limitações, contudo, não são discutidas no dossiê, tampouco suas possíveis implicações sobre os resultados estimados.

8.4 Elementos pós-texto

Quadro 26. Elementos pós-texto.

Critério	PROponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequadas.	Adequadas.

Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo PROPONENTE

- Sem comentários adicionais sobre os elementos pós-texto.

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE está disponível em anexo externo.

9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

9.1 Métodos

Quadro 27. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Parâmetros	PROponente	Análise da proposta	PARECERISTAS
Informações Gerais			
Software utilizado	Microsoft Excel®	Adequado.	Microsoft Excel®
Modelo	Dinâmico.	Adequado.	Estático.
Perspectiva	Sistema de saúde suplementar.	Adequado.	Idem.
Horizonte temporal	5 anos.	Adequado.	5 anos.
Tecnologia e comparadores			
Tecnologia	Dupilumabe, adicionado à terapia padrão	Adequado	Idem
Comparador	Terapia padrão (LABA + LAMA + CI)	Adequado	Idem
Cenários	Cenário 1: sem dupilumabe Cenário 2: com dupilumabe	Adequado	Idem
Participação no mercado	<p>“Assumimos uma participação de mercado inicial de 10%, subindo linearmente até 30% no 5º ano da análise.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20251000260_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO, página 14]</p>	Inadequado.	Os PARECERISTAS consideraram uma participação de mercado mais agressiva por se tratar de um medicamento novo, a aceitação no mercado pode ser acelerada, especialmente diante da ausência de alternativas específicas para a população com

			DPOC e inflamação tipo 2.
População			
População	<p>“Pacientes adultos (≥40 anos), com DPOC, com restrição ao fluxo aéreo moderado a grave, com evidência de inflamação do tipo 2 (aumento de EOS), e risco elevado de exacerbações.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20251000260_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO, página 14]</p>	Adequado	Idem
Cálculo da população elegível	<p>População com ≥40 anos coberta pela saúde suplementar (2025): 22.282.050 pessoas⁸</p> <p>Prevalência de DPOC (apenas no ano 1): 15,8%⁹</p> <p>Taxa de diagnóstico clínico: 30%¹⁰</p> <p>Proporção com obstrução graus II e III e sintomas C/D: 3,05%⁹</p> <p>Proporção em terapia tripla (LABA + LAMA + CI): 68,7%¹¹</p> <p>Proporção com eosinófilos ≥300 células/mm³: 26,3%¹¹</p> <p>[Texto adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20251000260_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO, página 14]</p>	<p>Parcialmente adequado.</p> <p>O PROPONENTE utilizou estimativas de pacientes em terapia tripla e com eosinofilia ≥300 células/mm³, que foram baseadas em dados internos, sem apresentação de referência bibliográfica ou descrição metodológica que permita sua verificação.</p>	<p>Os PARECERISTAS adotaram a prevalência de 9% de DPOC com base nos resultados do estudo PLATINO Seguimento (2012)¹², que reavaliou a mesma população do estudo original de 2005 (Menezes et al⁹), usado pelo PROPONENTE.</p> <p>Os PARECERISTAS não aplicaram a taxa de diagnóstico clínico uma vez que a população deste relatório possui um perfil clínico mais grave, com sinais e sintomas evidentes e histórico de exacerbações, o que torna altamente provável que já tenha o diagnóstico confirmado.</p>
Subgrupos	Não reportado.	Adequado.	Sem comentários.

Custos			
Componentes e fontes (tecnologia)	<p>Cenário base – Dupilumabe (CMED – Preço Fábrica com 18% de ICMS)</p> <p>Cenário alternativo #1 Dupilumabe (CMED – Preço Fábrica com 18% de ICMS)</p> <p>Cenário alternativo #2 Repete o cenário base, mas aplica desconto no preço do dupilumabe de 10%. [Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20251000260_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO, página 14]</p>	Adequado.	Dupilumabe (CMED – Preço Fábrica com 18% de ICMS)
Componentes e fontes (comparadores)	<p>Cenário base – Terapia padrão inalatória (CBHPM 2022 ajustada para 2025) Consultas médicas de acompanhamento (CBHPM 2022 ajustada para 2025) Exames laboratoriais e de imagem relacionados à DPOC (CBHPM 2022 ajustada para 2025). Tratamento de exacerbações moderadas e graves da DPOC (CBHPM 2022). Tratamento de eventos cardiovasculares (CBHPM e publicações clínicas mencionadas na ACU). Custo do manejo por estágio da DPOC – valores médios por paciente/ano (CBHPM 2022 ajustada para 2025) Eventos adversos associados ao dupilumabe (inclusos nos custos totais da ACU – dados dos estudos clínicos e bula ANVISA)</p>	Adequado	Idem.

	<p>Cenário alternativo #1</p> <p>Não inclui consultas, exames, tratamento de exacerbações ou eventos cardiovasculares e o custo da terapia padrão assumido como zero no grupo controle.</p> <p>Cenário alternativo #2</p> <p>Repete o cenário base, mas aplica desconto no preço do dupilumabe de 10%.</p>		
Custos associados	<p>“O cenário base do modelo de AIO considerou todos os custos oriundos da ACE, portanto, incluindo potenciais economias decorrentes de menor progressão para piores estágios de DPOC, assim como de menos exacerbações ao longo do tempo e menor incidência de eventos cardiovasculares.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20251000260_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO, página 14]</p>	Adequado.	Os PARECERISTAS consideraram apenas os custos de aquisição dos medicamentos.
Custos não incluídos	<p>“[...] o cenário alternativo #1 (que leva em conta apenas os custos de medicações) tem custo de R\$ 0 para o grupo controle.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20251000260_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO, página 21]</p>	Adequado.	Sem comentários.
Ajustes	Não citado		Sem comentários.

ACU = análise de custo-utilidade; CMED= Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; CBHPM= Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos; CI= Corticoide inalatório; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; E-RS= Escala de Avaliação de Sintomas Respiratórios; EOS= Eosinófilos; LABA= Beta-agonista de longa duração (Long-Acting Beta-Agonist); LAMA= Antagonista muscarínico de longa duração (Long-Acting Muscarinic Antagonist); RCEI= Razão de Custo-Efetividade Incremental; SGRQ – St. George’s Respiratory Questionnaire; QALY = Ano de Vida Ajustado por Qualidade; PCDT= protocolo clínico de diretrizes terapêuticas.

Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo PROPONENTE

- A estimativa de que 26,3% dos pacientes com DPOC em uso de terapia tripla apresentariam eosinofilia ≥ 300 células/mm³, referida pelo PROPONENTE, foi baseada em dados de uma coorte do ambulatório da Santa Casa de Porto Alegre (RS). A mesma fonte foi utilizada para estimar a proporção de pacientes em uso de terapia tripla (68,7%). No entanto, o dossiê do PROPONENTE não apresenta uma referência bibliográfica específica ou descrição metodológica detalhada desse levantamento local.
- Os PARECERISTAS optaram por não utilizar a taxa de diagnóstico clínico, considerando que 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.

Quadro 28. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente*		PARECERISTAS	
Ano	População	Ano	População
2025	5.820	2025	7.120
2026	5.587	2026	7.263
2027	5.378	2027	7.402
2028	5.154	2028	7.537
2029	4.900	2029	7.667
Total	26.841	Total	36.990
Média anual	6.182	Média anual	7.398

*Ano 1 (2025): casos prevalentes

*Anos 2 a 5 (2026–2029): casos incidentes anuais

Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo proponente

- Segundo o PROPONENTE: “para a estimativa de tamanho de população adulta (≥ 40 anos) na ANS, foi acessado o TabNet da ANS e selecionado, em dezembro de cada ano nos últimos 10 anos, assim como o dado mais recente (setembro de 2024), a contagem total de pacientes com cobertura de planos de saúde nessa faixa etária. O dado mais recente foi usado para estimar a coorte prevalente (ou seja, casos elegíveis para o tratamento no 1º ano); os demais valores da série histórica foram usados para a projeção de tamanho de população nos próximos anos, para casos incidentes (coortes com entrada nos anos 2 a 5 da análise de impacto orçamentário).”

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20251000260_ Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO, página 16]

- O PROPONENTE utilizou como referência para o dado de prevalência o estudo PLATINO, conduzido em São Paulo em 2003, que identificou uma prevalência de 15,8% de DPOC na população avaliada, utilizando a razão fixa VEF1/CVF como critério diagnóstico, conforme publicado em Menezes et al., 2005⁸. No entanto, no seguimento realizado em 2012, com a reavaliação da mesma população e nos mesmos domicílios, os autores observaram uma prevalência significativamente menor, em torno de 9%, conforme reportado por Perez-Padilla et al. 2013¹². Segundo os próprios autores, essa redução pode ser atribuída a diversos fatores, como o envelhecimento da população, a cessação do tabagismo, mudanças no ambiente urbano e variações na interpretação clínica dos dados espirométricos ao longo do tempo. O dado de 9% foi posteriormente incorporado ao relatório oficial do PCDT¹³ de DPOC, publicado em 2021, com a contribuição direta de um dos autores do estudo durante a consulta pública.

Quadro 29. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Cenário A – atual	2025	2026	2027	2028	2029
Terapia padrão	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado (cenário base)	2025	2026	2027	2028	2029
Dupilumabe + terapia padrão	10%	15%	20%	25%	30%
Terapia padrão	90%	85%	80%	75%	70%
Cenário C – projetado (cenário mais agressivo)	2025	2026	2027	2028	2029
Dupilumabe + terapia padrão	20%	25%	30%	35%	40%
Terapia padrão	80%	75%	70%	65%	60%

Quadro 30. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

Cenário A – atual	2025	2026	2027	2028	2029
Terapia padrão	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	2025	2026	2027	2028	2029
Dupilumabe + terapia padrão	30%	40%	50%	60%	70%

Terapia padrão	70%	60%	50%	40%	30%
----------------	-----	-----	-----	-----	-----

Quadro 31. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Proponente					
Cenário A – atual	2025	2026	2027	2028	2029
Terapia padrão	5.820	5.996	6.177	6.363	6.553
Cenário B – projetado	2025	2026	2027	2028	2029
Dupilumabe + terapia padrão	582	826	1.002	1.190	1.450
Terapia padrão	5238	5.170	5.175	5.173	5.103
Cenário C – projetado (cenário mais agressivo)	2025	2026	2027	2028	2029
Dupilumabe + terapia padrão	1.164	1.499	1.853	2.227	2621
Terapia padrão	4.656	4.497	4.324	4.136	3.932
Pareceristas					
Cenário A – atual	2025	2026	2027	2028	2029
Terapia padrão	7.120	7.263	7.402	7.537	7.667
Cenário B – projetado (cenário base)	2025	2026	2027	2028	2029
Dupilumabe + terapia padrão	2.136	2.905	3.701	4.522	5.367
Terapia padrão	4.984	4.358	3.701	3.015	2.300

Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE
<ul style="list-style-type: none"> Segundo o PROPONENTE, no primeiro ano da análise, estima-se que 5.820 pacientes componham a população potencialmente elegível ao tratamento com dupilumabe, correspondendo à coorte prevalente com a doença. O PROPONENTE assume, como decisão de modelagem, uma taxa de adoção (market share) de 10% para esse primeiro ano, resultando na projeção de que 582 pacientes iniciariam o tratamento com o medicamento. No segundo ano, o PROPONENTE considera não apenas os casos incidentes (estimados entre 176 e 190 por ano), mas também os pacientes da coorte prevalente que ainda não iniciaram o tratamento. Como 582 já haviam sido tratados no primeiro ano, restariam 5.238 pacientes da coorte original ainda elegíveis. A taxa de adoção definida para o segundo ano é de 15%, e o PROPONENTE aplica esse valor de forma incremental — ou seja, os 5 pontos percentuais adicionais (de 10% para 15%) incidem apenas sobre os pacientes ainda não tratados. Esse

raciocínio leva à estimativa de aproximadamente 262 novos pacientes tratados com dupilumabe no segundo ano a partir da coorte inicial.

- Esse mesmo raciocínio é mantido nos anos subsequentes: a cada ciclo anual, o modelo incorpora tanto os novos casos da doença quanto os pacientes remanescentes das coortes anteriores que ainda não iniciaram tratamento. O crescimento do market share é aplicado de forma incremental sobre essa população remanescente, conforme as decisões metodológicas adotadas pelo PROPONENTE. Com base nessas premissas, o PROPONENTE projeta um aumento progressivo do número de pacientes em uso de dupilumabe, passando de 582 no ano 1 para 1.455 no ano 5, acompanhando a expansão da taxa de adoção de 10% para 30% ao longo do horizonte temporal da análise.
- Os PARECERISTAS optaram por utilizar dados de prevalência, considerando que a DPOC é uma doença crônica, de longa duração e alta frequência, com número expressivo de pacientes já diagnosticados e em acompanhamento clínico.

9.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo PROPONENTE foi considerada:

() Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

(X) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

Quadro 33. Resumo dos resultados da AIO.

Critério	AIO PROPONENTE	Comentário sobre a AIO PROPONENTE	AIO do relatório
Preço da tecnologia	R\$ 9.851,81	Adequado.	R\$ 9.836,94
Impacto por cenário	Atual: sem dupilumabe Acumulado de 5 anos: R\$ 760.861.854,00	Inadequado.	Atual: sem dupilumabe Acumulado de 5 anos: R\$ 0,00

	<p>Alternativo: com dupilumabe Acumulado de 5 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Cenário com custos médicos diretos: R\$ 1.135.615.620,00 ● Cenários com custos apenas com aquisição de medicamentos: R\$ 428.965.986,00 ● Cenário com 10% de desconto no dupilumabe: R\$ 1.092.719.021,00 ● Cenário com adoção mais agressiva de dupilumabe: R\$ 1.300.325.530,00 		<p>Alternativo: com dupilumabe Acumulado de 5 anos: R\$ 2.382.667.718,54</p>
Impacto incremental	<p>Acumulado de 5 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Cenário com custos médicos diretos: R\$ 374.753.765,00 ● Cenários com custos apenas com aquisição de medicamentos: R\$ 428.965.986,00 ● Cenário com 10% de desconto no dupilumabe: R\$ 331.857.167,00 ● Cenário com adoção mais agressiva de dupilumabe: R\$ 539.463.676,00 	Inadequado.	<p>Acumulado de 5 anos: R\$ 2.382.667.718,54 (média anual R\$ 476.533.543,71)</p>
Caracterização da incerteza	<p>“Além do cenário principal, que considerou todos os custos, oriundos da ACU, foram feitos três cenários adicionais, o #1 considerando apenas os gastos com aquisição de</p>	Adequado.	Sem comentários adicionais.

	<p>medicamentos, o #2 considerando um desconto já praticado de 10% no custo de dupilumabe e o #3 considerando uma adoção de dupilumabe de 20 a 40%.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20251000260_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO, página 14]</p>		
--	--	--	--

Quadro 34. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente		
Custo	Valor	Referência
Dupilumabe	R\$ 9.851,81	CMED (jan/2025)
Terapia padrão	R\$ 0,00	Custo zero atribuído pelo PROPONENTE.
Consultas médicas de acompanhamento.	R\$ 455,91 a R\$ 564,45 por ano	CBHPM 2022 ajustada para 2025
Exames laboratoriais e de imagem relacionados à DPOC	R\$ 293,13 a R\$ 431,05 por ano	CBHPM 2022 ajustada para 2025
Tratamento de exacerbações moderadas e graves da DPOC	Moderada: R\$ 1.479,49 Grave: R\$ 14.931,07	CBHPM 2022 ajustada para 2025
Tratamento de eventos cardiovasculares	IAM: R\$ 23.101,49 AVC: R\$ 27.452,07	CBHPM 2022 ajustada para 2025
Custo do manejo por estágio da DPOC	Leve: R\$ 2.726,31 Moderada: R\$ 3.821,78 Grave: R\$ 5.752,33	CBHPM 2022 ajustada para 2025
Pareceristas		
Custo	Valor	Referência
Dupilumabe	R\$ 9.836,94	CMED (maio/2025)

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados
<ul style="list-style-type: none"> O PROPONENTE usou os dados da ACU para calcular os custos da AIO em três cenários. O cenário base incluiu os custos médicos diretos do tratamento da DPOC e considerou possíveis economias com o uso do dupilumabe, como a redução de crises, progressão da doença e complicações cardíacas. O cenário alternativo #1 considerou apenas o custo do

dupilumabe, sem incluir outros gastos médicos, e atribuiu custo zero à terapia padrão por não ser reembolsada. Já o **cenário alternativo #2** incluiu todos os custos, como no cenário base, mas aplicou um desconto de 10% no valor do dupilumabe.

- Segundo o PROPONENTE, os custos utilizados na análise da AIO já incluem os efeitos da mortalidade ao longo do tempo. Por isso, o PROPONENTE optou por não atualizar o número de pacientes vivos ano a ano no grupo que utiliza dupilumabe. Isso significa que o custo médio aplicado a cada ano já considera que parte dos pacientes morre ao longo do tempo e, portanto, novos ajustes para mortalidade não seriam necessários. Essa metodologia foi aplicada apenas ao grupo tratado com dupilumabe. Para o grupo controle (que segue apenas com a terapia padrão), foi adotada outra abordagem: os pacientes que migraram para o tratamento com dupilumabe nos anos seguintes foram excluídos dos cálculos, para evitar que seus custos fossem contabilizados duas vezes.

Quadro 35. Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente					
Período	Cenário atual	Cenário c/ custos médicos diretos	Cenário c/ apenas aquisição dos medicamentos	Cenário c/ desconto de 10% no dupilumabe	Cenário c/ adoção mais agressiva de dupilumabe
2025	R\$ 153.610.688,00	R\$ 219.780.162,00	R\$ 0,00	R\$ 70.188.565,00	R\$ 285.957.710,00
2026	R\$ 154.245.759,00	R\$ 220.167.257,00	R\$ 0,00	R\$ 76.167.285,00	R\$ 254.300.017,00
2027	R\$ 156.255.994,00	R\$ 230.216.638,00	R\$ 0,00	R\$ 87.056.320,00	R\$ 256.619.714,00
2028	R\$ 151.824.188,00	R\$ 233.068.881,00	R\$ 0,00	R\$ 94.996.969,00	R\$ 254.129.068,00
2029	R\$ 144.925.225,00	R\$ 232.382.682,00	R\$ 0,00	R\$ 100.556.848,00	R\$ 249.319.021,00
Total	R\$ 760.861.854,00	R\$ 1.135.615.620,00	R\$ 0,00	R\$ 428.965.986,00	R\$ 1.300.325.530,00
PARECERISTAS					
Período	Cenário de Referência	Cenário alternativo			
2025	R\$ 0,00	R\$ 273.148.681,25			
2026	R\$ 0,00	R\$ 371.533.938,09			
2027	R\$ 0,00	R\$ 473.313.478,66			
2028	R\$ 0,00	R\$ 578.310.822,86			
2029	R\$ 0,00	R\$ 686.360.797,69			
Total	R\$ 0,00	R\$ 2.382.667.718,54			
Média	R\$ 0,00	R\$ 476.533.543,71			

Comentários sobre o impacto orçamentário total

- As principais diferenças entre as análises do PROPONENTE e dos PARECERISTAS estão nos itens de custo considerados. O PROPONENTE incluiu, no cenário base, custos da terapia padrão inalatória, consultas, exames, tratamento de exacerbações, eventos cardiovasculares e eventos adversos, além de apresentar cenários alternativos: um excluindo esses custos no grupo controle e outro aplicando desconto no preço do dupilumabe.

Quadro 36. Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente				
Período	Cenário com custos médicos diretos	Cenário com custos de aquisição de medicamentos.	Cenário com desconto de 10% no dupilumabe	Cenário com adoção mais agressiva de dupilumabe
2025	R\$ 66.169.474,00	R\$ 70.188.565,00	R\$ 59.150.618,00	R\$ 132.347.022,00
2026	R\$ 65.921.497,00	R\$ 76.167.285,00	R\$ 58.304.769,00	R\$ 100.054.257,00
2027	R\$ 73.960.644,00	R\$ 87.056.320,00	R\$ 65.255.012,00	R\$ 100.363.720,00
2028	R\$ 81.244.693,00	R\$ 94.996.969,00	R\$ 71.744.996,00	R\$ 102.304.880,00
2029	R\$ 87.457.457,00	R\$ 100.556.848,00	R\$ 77.401.772,00	R\$ 104.393.796,00
Total	R\$ 374.753.765,00	R\$ 428.965.986,00	R\$ 331.857.167,00	R\$ 539.463.676,00
Médio	R\$ 74.950.753,00	R\$ 85.793.197,20	R\$ 66.371.433,00	R\$ 107.892.735,20
PARECERISTAS				
Período	Cenário			
2025	R\$ 273.148.681,25			
2026	R\$ 371.533.938,09			
2027	R\$ 473.313.478,66			
2028	R\$ 578.310.822,86			
2029	R\$ 686.360.797,69			
Total	R\$ 2.382.667.718,54			
Médio	R\$ 476.533.543,71			

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental	
<ul style="list-style-type: none"> • Não há. 	

9.3 Discussão e conclusões

Quadro 37. Componentes da discussão e das conclusões

Componente	PROPONENTE	Análise da proposta
Principais achados	<p>A análise realizada pelo PROPONENTE estimou que, no cenário base (com inclusão de todos os custos médicos diretos relacionados ao tratamento da DPOC), o impacto orçamentário incremental da adoção do dupilumabe foi de R\$ 374.753.765 ao longo de cinco anos, com média anual de R\$ 74.950.753 e população média anual tratada de 6.182 pacientes. No cenário alternativo #1 (considerando apenas os custos com a aquisição do dupilumabe e custo zero para o grupo controle), o impacto estimado foi de R\$ 428.965.986 em cinco anos, com média anual de R\$ 85.793.197, considerando a mesma população média anual tratada de 6.182 pacientes. No cenário alternativo #2 (mantendo todos os custos médicos diretos do cenário base, mas aplicando um desconto de 10% no preço do dupilumabe), o impacto foi de R\$ 331.857.167 em cinco anos, com média anual de R\$ 66.371.433, também com população média anual tratada de 6.182 pacientes. Por fim, o cenário alternativo #3 considerou uma curva de adoção mais agressiva do dupilumabe, com participação de mercado crescente de 20% a 40% ao longo do horizonte temporal. Neste cenário, o custo no primeiro ano foi de R\$ 132.347.022, alcançando um acumulado de R\$</p>	<p>A reanálise efetuada neste relatório estimou que o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do dupilumabe na perspectiva da saúde suplementar foi de R\$ 2.382.667.718,54 (média anual de R\$476.533.543,71) em comparação ao cenário atual, considerando uma difusão do dupilumabe de 30% a 70% e média de população elegível de 7.398 participantes no período de cinco anos.</p>

	539.463.676 em cinco anos, com população média anual tratada de 1.873 pacientes.	
Limitações	Não apresentada.	Sem comentários adicionais.
Generalização dos achados	Não apresentado.	Sem comentários adicionais.
Implicações para a prática		

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo PROPONENTE
<ul style="list-style-type: none"> • Não há.

9.4 Elementos pós-texto

Quadro 38. Elementos pós-texto.

Critério	PROponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequadas.	Adequado.

O *checklist* de análise crítica da AIO apresentado pelo PROPONENTE, bem como a planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTAS, estão disponíveis em anexos externos.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

10.1 Avaliação por outras agências de ATS

Quadro 39. Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	PROPONENTE	PARECERISTAS [acesso em 08/05/2025]
CDA-AMC, Canadá Canada's Drug Agency CDA-AMC	Não apresentado.	Ano da avaliação: abril de 2025 Status: Em avaliação para DPOC. [Dupilumab CDA-AMC]
Conitec, Brasil http://conitec.gov.br	Não apresentado.	Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.
NICE, Inglaterra www.nice.org.uk	Não apresentado.	Ano da avaliação: agosto de 2025 Status: em avaliação para DPOC [https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11246]
PBS, Austrália http://www.pbs.gov.au/pbs/home	Não apresentado.	Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento. [https://www.pbs.gov.au/medicines/tus/search.html?question=DUPILUMAB&sort=-psproperty-meeting-date]
SMC, Escócia https://www.scottishmedicines.org.uk/Home	Não apresentado.	Ano da avaliação: junho 2025 Status: em avaliação para DPOC [https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dupilumab-dupixent-full-smc2801/]
HAS, França Haute Autorité de Santé - Home (has-sante.fr)	Não apresentado.	Ano da avaliação: março 2025 Status: recomendado Favorável ao reembolso do dupilumabe como terapia adicional para o tratamento adultos com DPOC

		<p>com altos níveis de eosinófilos no sangue e não controlada com a combinação de corticoides inalatórios, LABA e LAMA.</p> <p>[https://www.has-sante.fr/jcms/p_3556159/fr/dupilixent-dupilumab-bronchopneumopathie-chronique-obstructive-bpco]</p>
--	--	--

CDA-AMC: Canada's Drug Agency; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; HAS: The French National Authority for Health (Haute Autorité de santé); LABA: beta-agonista de longa duração; LAMA: antagonista muscarínico de longa duração; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC: Scottish Medicines Consortium.

10.2 Considerações sobre a implementação

Não há.

10.3. Conclusões

As evidências clínicas são oriundas de dois ECR fase III (BOREAS e NOTUS) avaliando dupilumabe adicionado à terapia tripla *versus* placebo adicionado à terapia tripla para pessoas com DPOC com inflamação do tipo 2. Foram observadas evidências de certeza moderada a baixa. Os resultados da combinação desses ECR indicaram que o dupilumabe quando comparado ao placebo:

- Provavelmente reduz a taxa de exacerbações moderadas a graves quando comparado ao placebo (Rate ratio = 0,69 [IC 95%: 0,60 a 0,79], moderada certeza da evidência);
- Pode reduzir a incidência de eventos adversos graves (RR = 0,85 [IC95% 0,68 a 1,06], baixa certeza da evidência);
- Provavelmente aumenta a proporção de pessoas com aumento maior de 4 pontos na escala de qualidade de vida (RR = 1,15 [IC 95% 1,04 a 1,28; moderada certeza da evidência; ferramenta SGQR, quanto menor, melhor);
- Provavelmente melhora os sintomas respiratórios (DM = -0,90 [IC 95% -1,44 a -0,35], moderada certeza da evidência; ferramenta E-RS-COPD, quanto menor, melhor);
- Provavelmente aumenta a função pulmonar (DM = 70ml [IC 95% 30ml a 110ml]), 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).

Os dois estudos BOREAS e NOTUS incluídos neste RAC possuem limitações metodológicas relacionadas ao número de perdas, que podem comprometer as conclusões sobre a eficácia e segurança do dupilumabe para pessoas com DPOC com inflamação do tipo 2.

A análise do PROPONENTE estima que o tratamento com dupilumabe teve um custo total de R\$ 561.702, enquanto a terapia padrão totalizou R\$ 196.938. O uso do dupilumabe resultou em um ganho de 1,01 anos de vida e 0,89 QALYs. A RCEI foi de R\$ 364.764 por ano de vida ganho e R\$ 434.527 por QALY ganho. Embora a avaliação econômica realizada pelo PROPONENTE tenha identificado o dupilumabe como uma alternativa terapêutica em comparação ao tratamento padrão, os PARECERISTAS destacam que a análise apresenta limitações metodológicas que podem comprometer a robustez dos resultados e a aplicabilidade das conclusões.

A reanálise efetuada neste relatório estimou que o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do dupilumabe na perspectiva da saúde suplementar foi de R\$ 2.382.667.718,54 (média anual de R\$476.533.543,71) em comparação ao cenário atual, considerando uma difusão do dupilumabe de 30% a 70% e média de população elegível de 7.398 participantes no período de cinco anos.

11. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação

Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.:il.

4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.
5. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editores). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, versão 6.5. Cochrane. 2024. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acessado em: 29 de abril de 2025.

6. Estudo BOREAS

- a. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Mannent LP, Patel N, Staudinger HW, Yancopoulos GD, Mortensen ER, Akinlade B, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Robinson LB, Abdulai RM; BOREAS Investigators. Dupilumab For COPD With Type 2 Inflammation Indicated By Eosinophil Counts. N Engl J Med. 2023;389(3):205-214. doi: 10.1056/Nejmoa2303951.
- b. NCT03930732. Pivotal Study to assess The Efficacy, Safety And Tolerability Of Dupilumab In Patients With Moderate-To-Severe COPD With Type 2 Inflammation (BOREAS). 2019. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03930732?cond=NCT03930732&rank=1>
- c. EUCTR2018-001953-28-SE. Pivotal Study To Assess The Efficacy, Safety And Tolerability of Dupilumab In Patients With Moderate-Tosevere COPD With Type 2 Inflammation (BOREAS). 2019. Disponível em: <https://trialsearch.who.int/Trial2.Aspx?Trialid=EUCTR2018-001953-28-SE>
- d. Bafadhel M, Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Mortensen ER, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Robinson LB, Abdulai RM. Efficacy Of Dupilumab In Chronic Obstructive Pulmonary Disease With Type 2 Inflammation By Baseline Blood Eosinophil Count. Thorax. 2023;78:A25-6. doi: 10.1136/Thorax-2023-Btsabstracts.37.

- e. Bafadhel MONA, Christenson S, Hanania NA, Bhatt SP, Vogelmeier C, Papi A, Singh DAVE, Laws E, Dakin P, Bansal A, Lu XIN, Bauer D, Maloney J, Robinson L, Abdulai R. In Patients With Moderate Or Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease And Type 2 Inflammation, Dupilumab Does Not Impact Blood Eosinophil Levels: Phase 3 Boreas Trial. *Chest*. 2024;166(4):A4831. doi: 10.1016/J.Chest.2024.06.2870.
- f. Bafadhel M, Christenson SA, Hanania NA, Bhatt SP, Rabe KF, Vogelmeier CF, Papi A, Singh D, Laws E, Nivens C, Bansal A, Lu X, Bauer D, Maloney J, Robinson LB, Abdulai RM. Dupilumab Does Not Impact Blood Eosinophil Levels In Patients With Moderate-To-Severe COPD And Type 2 Inflammation: From The Phase 3 Boreas Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209.
- g. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel MONA, Christenson S, Papi A, Singh DAVE, Laws E, Mannent LL, Mortensen ER, Maloney J, Lu XIN, Bauer DJ, Bansal A, Robinson L, Abdulai R. Efficacy And Safety Of Dupilumab For Copd With Type 2 Inflammation. *Chest*. 2023;164(4): A6531-4. doi: 10.1016/J.Chest.2023.07.4211.
- h. Bhatt SP, Christenson S, Hanania NA, Bafadhel MONA, Rabe KF, Vogelmeier C, Papi A, Singh DAVE, Laws E, Dakin P, Bansal A, Lu XIN, Bauer D, Maloney J, Robinson L, Abdulai R. In The Phase 3 Boreas Trial, Dupilumab Reduced Feno Levels Over Time In Patients With Moderate Or Severe Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease With Type 2 Inflammation. *Chest*. 2024;166(4): A4835-9. doi: 10.1016/J.Chest.2024.06.2871.
- i. Bhatt S, Watz H, Rabe K, Hanania N, Vogelmeier C, Cole J, Bafadhel M, Christenson S, Papi A, Singh D, Laws E, Lu X, Bauer D, Mortensen E, Maloney J, Bansal A, Robinson L, Abdulai R. Efficacy And Safety Of Dupilumab For COPD With Type 2 Inflammation Indicated By Elevated Eosinophils. *Pneumologie*. 2024;78(Supl 1):S64. doi: 10.1055/S-0044-1781407.
- j. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson S, Papi A, Singh D, Laws E, Dakin P, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Robinson LB, Abdulai RM. Dupilumab Reduces Exacerbations And Improves Lung Function In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease And Emphysema. *Thorax*. 2024;79(Supl 2): A221. doi: 10.1136/Thorax-2024-Btsabstracts.350.
- k. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier C, Bafadhel MONA, Christenson S, Papi A, Singh DAVE, Laws E, Dakin P, Maloney J, Lu XIN, Bauer D, Bansal A, Robinson L, Abdulai R. Dupilumab Reduces Exacerbations And Improves Lung Function In Patients With

Chronic Obstructive Pulmonary Disease And Emphysema. *Chest*. 2024;166(4):A4809-13. doi: 10.1016/J.Chest.2024.06.2865.

- l. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Dakin P, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Robinson LB, Abdulai RM. Dupilumab Reduces Exacerbations And Improves Lung Function In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease And Emphysema: Phase 3 Randomized Trial (BOREAS). *Respir Med*. 2025;236:107846. doi: 10.1016/J.Rmed.2024.107846.
- m. Christenson S, Hanania NA, Bhatt SP, Bafadhel M, Rabe KF, Vogelmeier CF, Papi A, Singh D, Laws E, Nivens MC, Bansal A, Lu X, Bauer D, Maloney J, Robinson LB, Abdulai RM. In The Phase 3 Boreas Trial, Baseline Blood Eosinophils And Baseline Fractional Exhaled Nitric Oxide Levels Predict The Response To Dupilumab In Patients With Moderate-To-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease And Type 2 Inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209.
- n. Christenson S, Bafadhel M, Hanania NA, Bhatt SP, Rabe KF, Vogelmeier CF, Papi A, Singh D, Laws E, Nivens MC, Bansal A, Lu X, Bauer D, Maloney J, Robinson LB, Abdulai RM. Dupilumab Increases The Proportion Of Patients With Fractional Exhaled Nitric Oxide Levels <20 Ppb Over Time In Patients With Moderate-To-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease And Type 2 Inflammation: From Phase 3 Boreas. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209.
- o. Hanania NA, Bhatt SP, Rabe KF, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Nivens C, Bansal A, Lu X, Bauer D, Maloney J, Robinson LB, Abdulai RM. Dupilumab Improves Post-Bronchodilator Lung Function In Patients With Moderate-To-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Type 2 Inflammation: Data From The Phase 3 Boreas Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209.
- p. Papi A, Hanania NA, Bhatt SP, Rabe KF, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, Singh D, Laws E, Nivens C, Bansal A, Lu X, Bauer D, Maloney J, Robinson LB, Abdulai RM. Dupilumab Improves Pre-Bronchodilator Lung Function Measures In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Type 2 Inflammation: Data From The Phase 3 Boreas Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209.
- q. Papi A, Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, Singh D, Laws E, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Robinson LB, Abdulai RM.

Dupilumab Improves Respiratory Symptoms In Patients With Moderate-To-Severe COPD With Type 2 Inflammation In Phase 3 BOREAS Trial. *Eur Resp J.* 2024;64:PA4786. doi: 10.1183/13993003.Congress-2024.PA4786.

- r. Rabe KF, Vogelmeier CF, Bhatt SP, Hanania NA, Bafadhel M, Christenson S, Papi A, Singh D, Laws E, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Robinson LB, Abdulai RM. Dupilumab Improves Quality Of Life In Nonexacerbators With Moderate-To-Severe COPD And Type 2 Inflammation: Phase 3 BOREAS Trial. *Eur Resp J.* 2024;64(Supl 68):PA4784. doi: 10.1183/13993003.Congress-2024.PA4784.
- s. Rabe KF, Vogelmeier CF, Bhatt SP, Hanania NA, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Robinson LB, Abdulai RM. Dupilumab Improves Lung Function In Non-Exacerbators With Moderate-To-Severe COPD With Type 2 Inflammation In Phase 3 BOREAS Trial. *Eur Resp J.* 2024;64(Supl 68):PA4785. doi: 10.1183/13993003.Congress-2024.PA4785.
- t. Rabe KF, Vogelmeier CF, Bhatt SP, Hanania NA, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Robinson LB, Abdulai RM. Dupilumab Improves Patient-Reported Respiratory Symptoms In Non-Exacerbators With Moderate-To-Severe Copd and Type 2 Inflammation: Phase 3 Boreas Trial. *Thorax.* 2024;79:A221-A222. doi: 10.1136/Thorax-2024-Btsabstracts.351.
- u. Vogelmeier CF, Rabe KF, Bhatt SP, Hanania NA, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Maloney J, Dakin P, Lu X, Bauer D, Bansal A, Robinson LB, Abdulai RM. Dupilumab Reduces Acute Exacerbations And Improves Lung Function In Patients with COPD With Type 2 Inflammation Irrespective Of Body Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, And Exercise Capacity Index Scores. *Respir Med.* 2025;241:108015. doi: 10.1016/J.Rmed.2025.108015.

7. Estudo NOTUS

- a. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Patel N, Yancopoulos GD, Akinlade B, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Abdulai RM, Robinson LB; NOTUS Study Investigators. Dupilumab For COPD With Blood Eosinophil Evidence Of Type 2 Inflammation. *N Engl J Med.* 2024;390(24):2274-2283. doi: 10.1056/Nejmoa2401304.

- b. NCT04456673. Pivotal Study To Assess The Efficacy, Safety And Tolerability Of Dupilumab In Patients With Moderate To Severe COPD With Type 2 Inflammation (NOTUS). 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04456673?cond=NCT04456673&rank=1>
- c. NL-OMON54320. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, 52-Week Pivotal Study To Assess The Efficacy, Safety, And Tolerability Of Dupilumab In Patients With Moderate-To-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Type 2 Inflammation. 2020. Disponível em: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?Trialid=NL-OMON54320>
- d. PER-026-20. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, 52-Week Pivotal Study To Assess The Efficacy, Safety, And Tolerability Of Dupilumab In Patients With Moderate-To-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Type 2 Inflammation. 2020. Disponível em: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-026-20>
- e. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier C, Bafadhel MONA, Christenson S, Papi A, Singh DAVE, Laws E, Dakin P, Maloney J, Lu XIN, Bauer D, Bansal A, Abdulai R, Robinson L. Dupilumab Improves Health-Related Quality Of Life In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease And Type 2 Inflammation: The Phase 3 Notus Trial. Chest. 2024;166(4):A4814-8. doi: 10.1016/J.Chest.2024.06.2866.
- f. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier C, Bafadhel MONA, Christenson S, Papi A, Singh DAVE, Laws E, Akinlade B, Maloney J, Lu XIN, Bauer D, Bansal A, Abdulai R, Robinson L. Dupilumab Reduces Exacerbations and Improves Lung Function And Quality Of Life In Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease And Type 2 Inflammation: The Notus Trial. Chest. 2024;166(4):A4821-5. doi: 10.1016/J.Chest.2024.06.2868.
- g. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Dakin P, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Abdulai RM, Robinson LB. Phase 3 Notus Trial: Dupilumab Efficacy And Safety In Patients With Moderate-To-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease And Type 2 Inflammation. Thorax. 2024;79:A68. doi: 10.1136/Thorax-2024-Btsabstracts.99.

8. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Hallal PC, Victora CG. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875–81.
9. Moreira GL, Gazzotti MR, Manzano BM, Nascimento OA, Perez-Padilla R, Menezes AMB, Jardim JR. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease based on three spirometric diagnostic criteria in Sao Paulo, Brazil: a nine-year follow-up since the PLATINO prevalence study. *São Paulo Med J*. 2015;133(3):245–51.
10. Moreira GL, Manzano BM, Gazzotti MR, Nascimento OA, Perez-Padilla R, Menezes AMB, Jardim JR. PLATINO, estudo de seguimento de nove anos sobre DPOC na cidade de São Paulo: o problema do subdiagnóstico. *J Bras Pneumol*. 2014;40(1):30–7.
11. Menezes AMB, Wehrmeister FC, Perez-Padilla R, Lopez MV, Muino A, Jardim JR, Talamo C, Valdivia G, Montes de Oca M, Lopez Varela MV, Hallal PC, Victora CG. 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. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1491–501.
12. Perez-Padilla R, Wehrmeister FC, Celli BR, Lopez-Varela MV, Montes de Oca M, Muiño A, Talamo C, Jardim JR, Valdivia G, Lisboa C, Menezes AM; PLATINO Team. Reliability of FEV1/FEV6 to diagnose airflow obstruction compared with FEV1/FVC: the PLATINO longitudinal study. *PLoS One*. 2013 Aug 1;8(8):e67960.
13. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. (Relatório de Recomendação nº 651, agosto de 2021).