



Brasília, DF | Dezembro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

N.º 963

Dupilumabe para o tratamento da asma grave com fenótipo T2 alto alérgica, não controlada apesar do uso de corticosteroide inalatório associado a $\beta 2$ agonista de longa duração e **reavaliação do omalizumabe** para tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA)

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ – NATS/UFPR

Astrid Wiens Souza

Ariane Gonçalves Silva de Araújo

Isabela Pina Meza

Layssa Andrade Oliveira

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Karine Medeiros Amaral CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Propriedade Intelectual (patente)

CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Adriana Prates

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão

Daniel da Silva Pereira Curado - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Yara Andrade Marques - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Teresa Raquel Tavares Serejo - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

TABELAS

Tabela 1. Perguntas PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study" [tipo de estudo]) elaboradas pelo demandante.....	24
Tabela 2. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study" [tipo de estudo]) elaborada pelo Nats.	25
Tabela 3. Revisões sistemáticas incluídas pelo Nats.....	30
Tabela 4. Resultado da meta-análise indireta para o desfecho taxa de exacerbações da doença	31
Tabela 5. Resultado da meta-análise indireta para mudança no VEF1 pré-BD basal para dupilumabe versus omalizumabe	31
Tabela 6 - Resultado da meta-análise indireta para eventos adversos gerais entre dupilumabe versus omalizumabe	32
Tabela 7 - P-score para eventos adversos sérios.....	32
Tabela 8. Resultado da meta-análise em rede para o desfecho descontinuação por evento adverso.....	33
Tabela 9. Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática incluída pela ferramenta AMSTAR 2 ..	33
Tabela 10. Certeza geral da evidência pelo sistema GRADE de acordo com o Nats.	36
Tabela 11. Posologia do dupilumabe para o tratamento de asma grave com fenótipo alérgico.	40
Tabela 12. Dose de omalizumabe conforme peso e IgE basal.	41
Tabela 13. Parâmetros clínicos e econômicos utilizados no modelo do demandante.	42
Tabela 14. Resultados da análise de custo-minimização conduzida pelo demandante.....	43
Tabela 15. Resultados da análise de custo-minimização considerando custo Sigtap para omalizumabe.....	43
Tabela 16. Resultados da análise de custo-minimização considerando menor preço de compra via BPS/SIASG para omalizumabe.	44
Tabela 17. População anual projetada para a análise de impacto orçamentário pelo demandante.	47
Tabela 18. Resultados na análise de impacto orçamentário conduzida pelo demandante.	48
Tabela 19. Resultados na análise de impacto orçamentário considerando custo SigTap para omalizumabe.	49
Tabela 20. Resultados na análise de impacto orçamentário considerando menor preço BPS/SIASG para omalizumabe.....	50
Tabela 21. Resultados na análise de impacto orçamentário considerando custo SigTap para omalizumabe.	50
Tabela 22. Resultados na análise de impacto orçamentário considerando menor preço BPS/SIASG para omalizumabe.....	51
Tabela 23. Resultados da análise de custo-minimização considerando novas propostas de preço.	70
Tabela 24. Resultados da análise de impacto orçamentário considerando novas propostas de preço (market share: 10 a 50%).	70

Tabela 25. Resultados da análise de impacto orçamentário considerando novas propostas de preço (market share: 100%).	71
--	----

QUADROS

Quadro 1. Ficha com descrição técnica da tecnologia.	20
Quadro 2. Preço identificado para avaliação do dupilumabe.	22
Quadro 3. Preço proposto pelo demandante para incorporação do dupilumabe.	23
Quadro 4. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos pareceristas do NATS.	38
Quadro 5. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.	45
Quadro 6. Recomendação de agências internacionais de ATS.	51
Quadro 7: Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com asma grave com fenótipo alérgico (asma grave com fenótipo T2 alto alérgica).	53
Quadro 8. Características dos participantes via formulário de contribuições técnico-científicas da CP nº 28/2023.	57
Quadro 9. Estudos enviados nas contribuições da consulta pública e os motivos da sua não inclusão.	62
Quadro 10. Contribuições técnico-científicas relacionadas à evidência clínica, com comentários do Nats.	65
Quadro 11. Contribuições técnico-científicas sobre a avaliação econômica.	68

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzido pelo Nats.	28
Figura 2. Análise de sensibilidade determinística.	44

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	10
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	10
3.	RESUMO EXECUTIVO	11
4.	INTRODUÇÃO.....	14
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	14
4.2	Tratamento recomendado	15
4.3	Avaliações anteriores	16
4.4	Breve Histórico do processo de incorporação do Omalizumabe	16
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	20
5.1	Preço proposto para incorporação	22
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	23
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante.....	24
6.2	Busca por evidências realizada pelos pareceristas do Nats	25
6.2.1	Caracterização dos estudos incluídos	29
	Revisões sistemáticas.....	29
6.2.2	Efeitos desejáveis da tecnologia	30
	Exacerbação da asma	31
	Função pulmonar	31
6.2.3	Efeitos indesejáveis da tecnologia	32
	Eventos adversos gerais	32
	Eventos adversos sérios	32
	Descontinuação por eventos adversos	33
6.2.4	Avaliação da qualidade dos estudos	33
	Avaliação da qualidade da revisão sistemáticas	33
	6.2.5 Certeza geral das evidências (GRADE).....	34
6.3	Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	38
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	38
7.1	Análise de custo-minimização	38
7.1.1	Principais aspectos metodológicos	40
7.1.2	Resultados	42
7.1.3	Análises adicionais realizadas pelos pareceristas do NATS.....	43
7.2	Impacto orçamentário	44
7.2.1	Principais aspectos metodológicos	46
7.2.2	Resultados	47
7.2.3	Análises adicionais realizadas pelos pareceristas do NATS.....	48

8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	51
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	52
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	54
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	55
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	56
13.	CONSULTA PÚBLICA.....	56
13.1.	Perfil dos participantes.....	57
13.2	Considerações sobre a recomendação preliminar da Conitec	58
13.3	Contribuições para o tópico experiência com a tecnologia.....	61
13.4	Contribuições para o tópico experiência com outra tecnologia.....	61
13.5	Contribuições para o tópico evidências científicas.....	62
13.6	Contribuições para o tópico Estudos Econômicos.....	68
13.6.1	Análises adicionais	70
13.7	Considerações pós-consulta pública	71
14.	RECOMENDAÇÃO FINAL	724
15.	DECISÃO	735
16.	REFERÊNCIAS	746
	APÊNDICES	81
	Apêndice 5 – Caracterização dos ECR incluídos na comparação indireta realizada pelo Nats.....	89
	Apêndice 7 – Dados de exacerbação da asma para realização da comparação indireta.....	99
	Apêndice 8 - Dados de função pulmonar para realização da comparação indireta	102

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. sobre eficácia, segurança, custo-minimização e impacto orçamentário do dupilumabe para o tratamento da asma grave com fenótipo T2 alto alérgica, não controlada apesar do uso de corticosteroide inalatório associado a β 2 agonista de longa duração, em pacientes com idade igual ou maior que 6 anos, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). Além disso, este relatório também tem o objetivo de avaliar a possibilidade de substituição do omalizumabe (atualmente incorporado no SUS) pelo dupilumabe, demanda da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Dupilumabe.

Indicação: Tratamento da asma grave com fenótipo T2 alto alérgica, não controlada apesar do uso de corticosteroide inalatório associado a $\beta 2$ agonista de longa duração.

Demandante: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Introdução: A asma é uma doença crônica e inflamatória das vias aéreas que se manifesta por sibilância, dispneia, dor no peito e tosse, com variação na intensidade dos sintomas e obstrução do fluxo aéreo. No Brasil, a prevalência da asma em adultos é de 5,3%, e, entre adolescentes, é uma das mais altas do mundo, afetando 24,3% das crianças em idade escolar e 19,0% dos adolescentes. A asma grave, representando 3,7% dos casos, está associada a altos custos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e as famílias, além de maior morbimortalidade e comorbidades. A asma alérgica, um fenótipo comum, frequentemente começa na infância e está associada a histórico familiar de doenças alérgicas. O tratamento visa controlar os sintomas e reduzir as exacerbações, incluindo intervenções medicamentosas e não medicamentosas, com destaque para o uso de imunobiológicos em casos graves. Atualmente, no SUS, estão disponíveis os imunobiológicos omalizumabe, para pacientes com asma alérgica grave, e mepolizumabe para tratamento da asma eosinofílica grave.

Pergunta: Dupilumabe é eficaz e seguro como terapia adicional ao tratamento padrão em pacientes com asma alérgica grave do tipo 2 alto não controlada, apesar do uso de corticosteroide inalatório associado a $\beta 2$ agonista longa duração, quando comparado ao omalizumabe?

Evidências clínicas: Não foi identificado ECR com comparação direta de dupilumabe *versus* omalizumabe para a população dessa demanda, sendo incluídas duas revisões sistemáticas com meta-análise indireta neste relatório. Na comparação indireta realizada pelo Nats, a diferença na redução da taxa de exacerbação da asma não foi significativa para dupilumabe *versus* omalizumabe (RR 0,77, IC95% 0,59 a 1,00, $p=0,05$, evidência baixa), enquanto o dupilumabe apresentou melhoras significativas na função pulmonar com aumento do VEF1 em 0,06 L (IC95% 0,001 a 0,12, $p=0,019$, evidência baixa). Em relação aos desfechos de segurança, a ocorrência de eventos adversos gerais foi similar para dupilumabe *versus* omalizumabe (RR 0,96, IC95% 0,91 a 1,02, $p=0,219$, evidência baixa). Ausência de diferença estatística significativa também foi identificada para ocorrência de eventos adversos sérios na comparação indireta de dupilumabe *versus* omalizumabe (RR 1,28, IC95% 0,91 a 1,80, $p=0,154$, evidência muito baixa) e na descontinuação por eventos adversos (RR 0,71, IC95% 0,33 a 1,54, $p=0,388$, evidência muito baixa).

Avaliação econômica: Considerando inadequadamente que a maior eficácia da tecnologia a um menor custo poderia pressupor uma forte dominância, o demandante realizou uma análise de custo-minimização comparando dupilumabe à omalizumabe em pacientes com asma grave com fenótipo T2 alto alérgico, com IgE ≥ 30 UI/mL, sem controle adequado com tratamento otimizado com corticoides inalatórios + LABA, apresentando pelo menos uma exacerbação no ano anterior ou uso contínuo de corticosteroides orais, em um horizonte temporal de 20 anos. Utilizando custo próximo ao PMVG 18% para o comparador, o demandante identificou um custo com dupilumabe de R\$ 336.141,17 inferior ao custo com omalizumabe. Os pareceristas do NATS identificaram custos inferiores para o comparador e realizaram análises adicionais, mantendo a custo-minimização, agora embasada na diferença não significativa identificada para os desfechos de exacerbação e eventos adversos (desfechos esses a serem contemplados em uma análise de custo-efetividade), demonstrando manutenção da economia de custo com o dupilumabe, variando de - R\$ 19.998,26 a - R\$ 151.637,72, se considerados menores preços praticados em compras públicas ou custo de reembolso conforme SigTap, respectivamente, para omalizumabe.

Análise de impacto orçamentário: O demandante elaborou uma análise de impacto orçamentário de uma possível incorporação do dupilumabe utilizando metodologia de demanda aferida, com base em dados extraídos do Sistema de Informação Ambulatorial do DATASUS, demonstrando uma economia no custo para o SUS de R\$ 20,4 milhões no ano 1 e de R\$ 185,4 milhões em cinco anos. Considerando os custos identificados pelos pareceristas, além do ajuste do *market share* e da população elegível, identificou-se um impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de aproximadamente R\$ 47 milhões (custo SigTap) e R\$ 130 milhões (custo BPS), com possibilidade de economia de R\$ 137 milhões, se considerado o uso de dupilumabe por 100% dos pacientes elegíveis e custo SigTap para omalizumabe.

Experiências internacionais: O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) recomendam o uso de dupilumabe em pacientes a partir de 12 anos com asma grave com inflamação tipo 2 que não são adequadamente controlados com corticosteroides inalados e outro tratamento de manutenção. A Autoridade Nacional do Medicamento em Portugal justifica sua recomendação pela eficácia comprovada, apesar de não demonstrar valor terapêutico adicional significativo. A *Canadian Drug Agency* (CDA – antiga CADTH) recomenda para pacientes a partir de 6 anos com asma eosinofílica ou dependente de corticosteroides orais. O *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) da Austrália e a *Haute Autorité de Santé* (HAS) da França também recomendam dupilumabe para asma grave não controlada, com critérios específicos para cada país.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas três tecnologias potenciais para o tratamento de pacientes com asma grave com fenótipo alérgico (asma grave com fenótipo T2 alto alérgica). São elas: 610 e depemokimabe, antagonistas do receptor de IL-5; dex Pramipexol, agonista do receptor de dopamina D3. As tecnologias estão em fase 3 dos estudos clínicos, sendo que nenhuma delas tem registro nas agências regulatórias consultadas (Anvisa, EMA e FDA).

Considerações finais: Por comparação indireta, dupilumabe *versus* omalizumabe foram similares na redução de taxas de exacerbação grave, com dupilumabe apresentando melhoras significativas no VEF1 absoluto. Os dois medicamentos não demonstraram diferenças significativas nos desfechos de segurança entre si. A qualidade da evidência indireta variou de baixa a muito baixa e representou uma população não totalmente homogênea em relação aos níveis séricos basais de IgE entre as terapias comparadas. Ademais, embora a análise de custo-minimização conduzida pelo demandante e reforçada pelos pareceristas do NATS tenha sugerido economia de custo no uso de dupilumabe, as análises de impacto orçamentário conduzidas pelos pareceristas do NATS demonstram impacto orçamentário incremental na maioria dos cenários.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 28/2024 esteve aberta entre 16 e 27 de maio de 2024 e recebeu 43 inscrições. No relato, a participante mencionou que desde a adolescência sofria com asma e alergias respiratórias que não respondiam bem a nenhum tratamento e que foram se agravando com o tempo. Seu quadro apresentou uma piora significativa durante a pandemia e em menos de um ano necessitou fazer três cirurgias para retirada de tecidos inflamados por conta de sinusite grave, retirada de pólipos, correção de desvio de septo, devido ao acúmulo de secreção, e drenagem de abscessos. Pouco tempo depois, a sinusite e os pólipos retornaram e ela apresentava constantes exacerbações do seu quadro respiratório. Há cerca de um ano utiliza dupilumabe. Avaliou que o medicamento resolveu 95% de seus problemas de saúde pois não voltou a desenvolver pólipos, a taxa de eosinófilos baixou e está há um ano sem usar antibiótico e corticoide, uma vez que as crises cessaram. Eventualmente, por causa de incêndios provocados pela seca, precisa usar “bombinha”, mas relatou melhora acentuada, após o uso do medicamento, e ganho de qualidade de vida.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 134ª Reunião da Conitec realizada no dia dois de outubro de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do dupilumabe e à exclusão do omalizumabe para o tratamento de pacientes com asma grave com fenótipo alérgico. Desta forma, com base no preço praticado atualmente para omalizumabe, dupilumabe seria uma alternativa mais econômica, com uma eficácia considerada semelhante sem diferença significativa. Nesse contexto, a exclusão do omalizumabe, que foi demandada pela SECTICS e já havia sido discutida pelo Comitê, passou a ser considerada, já que os pacientes não ficariam desassistidos no SUS.

Consulta Pública: A consulta pública nº 87/2024 ficou vigente no período entre 22/11/2024 e 12/12/2024. Foram recebidas 1.159 contribuições, sendo que 1.104 (95,2%) expressaram “Eu acho que deve ser incorporado no SUS”. Foram identificadas 796 contribuições para o bloco de Recomendação preliminar da Conitec, 538 para o bloco de Experiência com a tecnologia, 561 para Experiência com outra tecnologia, 74 para Evidências clínicas e 62 contribuições para o bloco de Evidências Econômicas. Além disso, 229 das contribuições relataram ser contra a exclusão do omalizumabe. As contribuições de experiência ou opinião citaram a população com asma grave que atualmente está desassistida no SUS, a eficácia, aumento da qualidade de vida, praticidade e segurança do dupilumabe e a importância de disponibilizar mais opções de tratamento no SUS. As contribuições técnico-científicas relacionadas às evidências clínicas enviaram estudos já incluídos no atual parecer ou estudos que não contemplaram os critérios de elegibilidade estabelecidos. As contribuições relacionadas aos estudos econômicos destacaram a importância da incorporação de dupilumabe para a redução de custo consequentes, bem como a manutenção do Omalizumabe.

Nova proposta de preço: O fabricante do omalizumabe, Novartis, ratifica a concessão de desconto de 70% sobre o PMVG 18% vigente do omalizumabe oferecendo uma nova proposta independentemente do modelo de pactuação para compra (1A ou 1B), de R\$ 674,00/unidade na apresentação de 150 mg/mL e de R\$ 337,00/unidade na apresentação de 75 mg/mL, enquanto, o fabricante do dupilumabe, Sanofi, propõe um desconto adicional em relação ao proposto anteriormente, resultando na concessão de um novo desconto comercial atual de 54,0% sobre PF 18%, para as apresentações de 200mg e 300mg, atingindo o preço de R\$ 4.534,41 por caixa. Novas análises foram elaboradas, considerando as novas propostas e, com a redução de preço do omalizumabe, o dupilumabe apresenta um cenário de incremento de custo, tanto na análise custo-minimização quanto na análise de impacto orçamentário.

Recomendação final: Aos 16 (dezesesseis) dias do mês de dezembro de 2024, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 22ª reunião extraordinária da Conitec, deliberaram por unanimidade recomendar: i) A incorporação do dupilumabe para o tratamento da asma grave com fenótipo T2 alto alérgica, não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a β_2 agonista de longa duração, conforme PCDT do Ministério da Saúde, considerando sua efetividade em populações não atendidas, como pacientes com IgE elevado e/ou sobrepeso.; ii) A manutenção do omalizumabe, com incorporação do omalizumabe 75mg/mL de solução injetável em seringa pré-preenchida, para tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a β_2 agonista de longa duração, devido à sua comprovada eficácia e elevada vantagem econômica. Essa decisão foi formalizada no registro de deliberação nº 960/2024.

Decisão: incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o dupilumabe para o tratamento da asma grave com fenótipo T2 alto alérgica, não controlada apesar do uso de corticosteroide inalatório associado a b2 agonista de longa duração, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, e manter o omalizumabe com incorporação da apresentação 75mg/mL, solução injetável em seringa pré-preenchida, para tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a b2 agonista de longa duração, publicada no Diário Oficial da União número 23, seção 1, página 59, em 03 de fevereiro de 2025.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED (PMVG 18%)	Dupilumabe: R\$ 7.730,72
Preço final proposto para incorporação	Omalizumabe: R\$ 674 para 150mg/mL e R\$ 337 para 75mg/mL de solução injetável em seringa pré-preenchida Dupilumabe: R\$ 4.534,41 para as apresentações de 200mg e 300mg seringa preenchida com sistema de segurança
Desconto sobre preço CMED	Omalizumabe: 70% sobre PMVG 18% Dupilumabe: 54% sobre PF 18%
Custo de tratamento por paciente (anual)	Omalizumabe: R\$ 27.651,85 Dupilumabe (ano 1): R\$ 60.420,78 Dupilumabe (ano 2+): R\$ 58.335,08
Resultado da análise de custo-minimização	R\$ 403.585,63 (20 anos)
População estimada	Ano 1: 3.153; ano 5: 6.660 Elegíveis somente ao dupilumabe: ano 1: 91; ano 5: 761
Impacto orçamentário	Ano 1: 15.814.515, acumulado em 5 anos: 385.441.752 (<i>market share</i> 10% a 50%) Ano 1: 108.800.236, acumulado em 5 anos: 892.387.563 (<i>market share</i> 100%)

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A asma é uma doença heterogênea, caracterizada pela inflamação respiratória crônica e pela obstrução recorrente e tipicamente reversível do fluxo aéreo, devido à hiper-responsividade das vias aéreas a diversos estímulos. Clinicamente, manifesta-se por episódios de sibilância, dispneia, dor no peito e tosse, com sintomas que variam ao longo do tempo em intensidade e na limitação do fluxo aéreo expiratório (1,2).

Estima-se que 300 milhões de pessoas em todo o mundo sofram de asma, com cerca de 1000 mortes diárias devido a complicações da doença, resultando em aproximadamente 461.000 mortes anuais (1,3). No Brasil, a prevalência do diagnóstico autorreferido de asma em adultos é estimada em 5,3% (5,0 a 5,6%) (4). Em adolescentes, a prevalência é considerada uma das mais altas do mundo, afetando aproximadamente 24,3% das crianças em idade escolar e 19,0% dos adolescentes (5,6). A taxa de mortalidade diária por asma no Brasil é de 6,15 óbitos (7).

De acordo com a *Global Initiative for Asthma* (GINA), a asma pode ser classificada em leve, moderada e grave. A asma grave é aquela que permanece não controlada mesmo com a adesão à terapia otimizada máxima e o tratamento dos fatores contribuintes, ou que piora quando se reduz o tratamento com altas doses (1). A asma grave corresponde a cerca de 3,7% (0,9 a 3,7%) de todos os casos de asma (2,8). Embora asma grave represente apenas uma proporção relativamente dos asmáticos, este subgrupo enfrenta uma doença potencialmente fatal e está particularmente suscetível à perda da qualidade de vida e da função pulmonar, além de exacerbações com necessidade de internação hospitalar, sendo responsáveis por uma grande parte dos custos financeiros associados à asma (9–11). Pacientes com asma grave têm maior morbimortalidade (12), apresentam um número maior de comorbidades mais graves (13) e são responsáveis pela maior utilização de recursos em saúde por asma (14). No Brasil, o custo da asma grave é muito alto tanto para as famílias quanto para o Sistema Único de Saúde (SUS) (15).

O diagnóstico da asma, incluindo a asma com fenótipo alérgico, requer uma abordagem detalhada que combina avaliação clínica com testes fisiológicos. Esta abordagem é fundamental para identificar a asma por meio de sintomas recorrentes e característicos, desencadeados por gatilhos comuns, e acompanhados de evidências de obstrução reversível do fluxo aéreo (1).

Dentre os vários fenótipos de asma identificados, a asma alérgica é um dos mais frequentes e facilmente reconhecíveis. Esta forma da asma muitas vezes começa na infância e está associada a um histórico pessoal ou familiar de doenças alérgicas, como eczema, rinite alérgica ou alergias alimentares e medicamentos. Pacientes com asma alérgica apresentam os sintomas clássicos de asma, como sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse, frequentemente exacerbados pela exposição a alérgenos conhecidos (1). Este fenótipo está tipicamente associado a uma resposta imunológica mediada por IgE específica a aeroalérgenos específicos, que desencadeia uma cascata inflamatória com a liberação de citocinas que intensificam os sintomas asmáticos. O exame do escarro induzido desses pacientes antes do

tratamento frequentemente revela inflamação eosinofílica das vias aéreas (1). Pacientes com asma eosinofílica são atópicos, apresentam obstrução variável ao fluxo aéreo e uma boa resposta broncodilatadora. Eles também respondem bem aos corticosteroides inalatórios (CI) e mostram inflamação eosinofílica associada ao aumento da IgE sérica total e/ou aumento da fração exalada de óxido nítrico ($\text{FeNO} \geq 20$ ppb) (16,17). Na forma grave da asma, esses pacientes têm exacerbações frequentes, e a resposta aos CI em doses altas, com ou sem corticosteroides orais (CO), nem sempre é satisfatória, podendo a reversibilidade do fluxo aéreo ser incompleta (18). Além dos desfechos desfavoráveis diretamente relacionados à asma, o uso de doses elevadas de medicações inalatórias e o uso frequente de corticosteroides sistêmicos nesses pacientes, apesar de minimizarem a morbidade e mortalidade por eventos respiratórios, agregam morbidade relacionada aos efeitos sistêmicos desses fármacos (19).

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento da asma tem como objetivo alcançar e manter o controle da doença, minimizando os sintomas e reduzindo os riscos de futuras exacerbações. Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Asma, a abordagem terapêutica engloba intervenções não medicamentosas e medicamentosas (5). As intervenções não medicamentosas incluem a educação do paciente, considerada fundamental para o manejo da doença. Os pacientes devem ser instruídos sobre o uso correto dos dispositivos inalatórios e submetidos a um plano de ação individualizado. Além disso, a prática de exercícios físicos, a nutrição adequada e a redução de exposição a alérgenos são componentes essenciais dessa abordagem.

O tratamento medicamentoso da asma é individualizado, baseando-se no nível de controle da doença, na gravidade dos sintomas e nas preferências do paciente. A via inalatória é preferida por permitir doses menores de medicamentos, proporcionando maior efeito local e menos eventos adversos sistêmicos. Os medicamentos para asma dividem-se em controladores e de alívio. Os controladores, como os CI, são a base do tratamento da asma persistente, reduzindo a inflamação e a hiper-responsividade brônquica, melhorando a função pulmonar e reduzindo o risco de exacerbações. A combinação de CI com beta-agonistas de longa duração (LABA) aumenta a eficácia anti-inflamatória, permitindo menor dose de CI e, conseqüentemente, menos eventos adversos.

No tratamento da asma grave com fenótipo alérgico, são necessárias doses elevadas de CI combinados com LABA, frequentemente acompanhados de outros medicamentos controladores. Pacientes que permanecem não controlados com este regime são considerados para o uso de imunobiológicos (5).

Atualmente, somente o omalizumabe, um anticorpo monoclonal anti-IgE, está disponível no SUS para pacientes com asma alérgica grave. Este medicamento é indicado para pessoas com idade mínima de 6 anos, que apresentem peso corporal entre 20 e 150 kg e níveis de IgE total sérica entre 30 e 1.500 UI/mL. A administração do omalizumabe é ajustada com base no peso do paciente e nos níveis de IgE, seguindo tabelas específicas para determinar a dosagem correta (5). A apresentação incorporada no SUS é a de 150 mg/mL em solução injetável, disponível em seringas preenchidas (20). O

omalizumabe é especialmente indicado para pacientes nas etapas IV e V do tratamento da asma, que são os casos mais graves, nos quais o controle adequado dos sintomas não é alcançado apenas com CI e LABA (5).

4.3 Avaliações anteriores

Analisando o histórico de submissões na Conitec para incorporação de biológicos para a população dessa demanda, foram identificadas cinco submissões avaliando o uso de omalizumabe. Após duas submissões com decisão desfavorável à incorporação, em abril de 2013 (21) e em julho de 2016 (22), os membros da Conitec deliberaram por recomendar a incorporação do omalizumabe no SUS na apresentação de 150 mg/ml solução injetável em frasco-ampola, por meio do Relatório nº 499 de dezembro/2019 (23). Posteriormente, em agosto de 2022, também foi recomendado a incorporação da apresentação de 150 mg/mL em solução injetável em seringa preenchida ao SUS (24), uma vez que a apresentação de 150 mg/ml solução injetável em frasco-ampola foi descontinuada pelo fabricante. Atualmente, por demanda da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, do Ministério da Saúde, advinda do Comitê de PCDT, a Conitec está avaliando a inclusão de uma nova apresentação de omalizumabe, de 75 mg/mL em solução injetável em seringa preenchida, aprovada pela Anvisa em março de 2017, para a mesma indicação (25). A avaliação inicial ocorreu em novembro de 2023, e os membros da Conitec deliberaram, por unanimidade, que o relatório fosse disponibilizado para consulta pública, com recomendação preliminar favorável à incorporação da nova apresentação de omalizumabe. No entanto, na 127ª Reunião da Conitec, os membros do Comitê de Medicamentos deliberaram que o tema fosse retirado de pauta, conforme histórico apresentado a seguir. Salienta-se que, até o momento, nenhuma recomendação havia sido publicada.

4.4 Breve Histórico do processo de incorporação do Omalizumabe

Visando à incorporação no SUS, a empresa fabricante submeteu o documento denominado de Dossiê para incorporação em três ocasiões.

Em 2012, o documento submetido sugeria a oferta para o SUS com preço proposto para compra de R\$ 1.252,80, tendo a Conitec deliberado pela recomendação desfavorável à incorporação devido às incertezas acerca do benefício clínico do medicamento.

No ano de 2016, novamente a empresa submeteu um novo dossiê. Desta vez, com preço sugerido de R\$ 609,76, tendo novamente a recomendação de não incorporação devido à falta de evidências para a população alvo.

No ano de 2019, mais uma vez a empresa submeteu o dossiê visando à incorporação, informando o preço de oferta por R\$ 500,00 para a apresentação de 150 mg pó liofilizado.

Na ocasião desta última submissão, no documento técnico com embasamento econômico e científico, a empresa informou sua proposta comercial com os seguintes dizeres:

[...]XOLAIR® (omalizumabe) está disponível em embalagem contendo um frasco-ampola contendo pó para solução injetável e uma ampola diluente, com Preço Fábrica ICMS 18% de R\$ 2.033,47 (Anexo 5), já desonerado de PIS/COFINS (-12%), por tratar-se de produto classificado em Lista Positiva. Para viabilizar a incorporação de XOLAIR® (omalizumabe) no programa do SUS, a Novartis vem, por meio desta oferecer o medicamento ao preço de R\$ 500,00 representando uma redução de 75% frente ao preço fábrica atual.

Os resultados da razão de custo-efetividade incremental e impacto orçamentário incremental observados foram R\$ 39.161,00/QALY e R\$ 70 milhões somente no primeiro ano, respectivamente. Ao final, os membros da Conitec em 07/11/2019 deliberaram por **recomendar** a incorporação no SUS do omalizumabe para o tratamento de asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a um beta-2 agonista de longa ação. Em seguida, foi assinado o Registro de Deliberação nº 490/2019.

A publicação oficial teve o seguinte teor:

PORTARIA Nº 64, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2019

Torna pública a decisão de incorporar o omalizumabe para o tratamento de asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta-2 agonista de longa ação, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Ref.: 25000.060384/2019-69, 0012892371.

Após os trâmites internos e pactuação na Comissão Intergestores Tripartite (CIT), a tecnologia em questão foi alocada no grupo 1B do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas pelo CEAF estão divididos em três grupos com características, responsabilidades e formas de organização distintas. Os do grupo 1B são aqueles cuja aquisição é realizada pelas Secretarias de Saúde dos Estados e Distrito Federal com transferência de recursos financeiros pelo Ministério da Saúde a título de ressarcimento, na modalidade Fundo a Fundo, e a responsabilidade pelo armazenamento, distribuição e dispensação é das Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal.

A empresa fabricante após 3 anos, submeteu um documento informando o Ministério da Saúde de que a apresentação em pó liofilizado do medicamento seria mundialmente descontinuada do mercado, sendo substituída pela seringa preenchida (de 150 e 75 mg/mL) sem gradação. Vale destacar que a apresentação pó liofilizado permitia maior adequação e compartilhamento de doses, diferente da versão nova que é individualizada.

Na ocasião, uma vez que as evidências eram similares, os membros do Plenário, presentes na 113ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 6 de outubro de 2022, deliberaram por unanimidade, **recomendar a incorporação** da nova apresentação de omalizumabe (150 mg/mL) solução injetável em seringa preenchida, ao SUS.

Entre 2023 e 2024, por solicitação dos membros do Comitê de PCDT da Conitec, foi realizada internamente a avaliação de incorporação da apresentação de 75 mg/mL solução injetável em seringa preenchida, visando otimizar o ajuste de dose dos pacientes. O omalizumabe 75 mg foi para consulta pública em 11/01/2024, com recomendação favorável, sendo a análise de Impacto Orçamentário positiva no sentido de gerar economias. Tão logo a demanda foi discutida na reunião 127ª de 06/03/2024, optou-se por sobrestar a recomendação da Conitec para reavaliação das apresentações do medicamento e dos preços ofertados.

4.4.1 Do Monitoramento pós incorporação

Por ocasião de estudo da demanda solicitada, foi realizada a avaliação ex-post de monitoramento pós-incorporação e se obteve-se o seguinte relatório:

O omalizumabe 150 mg/mL é atualmente adquirido pelas Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal, com ressarcimento do Ministério da Saúde, conforme o acordo tripartite (Grupo 1B da assistência farmacêutica). O procedimento para este medicamento foi criado no SIGTAP em outubro de 2021, por isso só foi considerada as compras a partir dessa data. No primeiro ano, em 2021, o preço médio de aquisição foi de R\$ 1.598,22, com ressarcimento de R\$ 1.835,20. Vale ressaltar que o fabricante do medicamento propôs o preço de R\$ 500,00, o que resultaria em descontos de 70% quando comparado ao PMVG 18%. No entanto, o desconto observado foi de 13%, reduzindo ainda mais nos anos seguintes. No segundo ano, o preço médio de aquisição superou o do SIGTAP.

Como se pode observar, a empresa não vinha praticando o valor proposto para incorporação. A Conitec, durante a apreciação inicial da apresentação de 75 mg, cuja discussão é pública e disponibilizada em seu sítio eletrônico, solicitou que a empresa explicasse, na consulta pública, a divergência de preços. Como não houve manifestação, a Secretaria-Executiva da Conitec oficiou a Novartis solicitando explicações.

4.4.2 A Resposta da empresa

Após solicitação formal, a empresa enviou uma resposta e o teor explicativo dizia:

Na fase de Consulta Pública, a NOVARTIS **apresentou sua contribuição** para a incorporação do Xolair® 150mg pó para solução injetável (LYO – via com pó liofilizado) ao SUS, trazendo o racional e a proposta advinda, segundo esse racional, de negociação direta **(centralizada)** junto ao Ministério da Saúde. Apenas a aquisição centralizada do medicamento resultaria na possibilidade de oferta do desconto de 75% sobre o Preço de Fábrica com 18% de impostos (PF 18%), conforme registrado na CMED (data base Março/2019) **(grifo nosso)**.

Também, como forma de justificativa, a empresa teceu os seguintes comentários:

Além disso, a compra centralizada traz uma otimização da logística com entregas centralizadas e pré-determinadas (4 por ano), previsibilidade de quantitativo por entrega, pagamento centralizado por um único ente público, venda específica para atendimento da indicação de Asma e economia de escala.

Ora, não é difícil de constatar que a venda descentralizada implica na gestão de 26 estados + Distrito Federal, com processos de compras totalmente distintos, entregas imprevisíveis (sob demanda) e, obviamente, **o risco de não haver o pagamento** devido pelo ente federativo (**grifo nosso**).

Por fim, a Novartis mantém o compromisso com a proposta feita à CONITEC em 2019, e aceita pela Comissão, qual seja, 75,41% (setenta e cinco virgula quarenta e um por cento) do valor PF18% (de acordo com a tabela CMED de hoje) do Omalizumabe - Xolair® 150mg/mL solução injetável – embalagem contendo 1 seringa preenchida contendo 1 mL de solução injetável, DESDE QUE seja feita a compra no modelo CENTRALIZADA pelo Ministério da Saúde, componente 1A., não sendo possível a prática desse valor pela empresa, para as vendas descentralizadas aos Estados (componente 1B), por tudo já exposto nesse documento.

4.4.3 Da reunião da Conitec realizada em março de 2024

O tema foi pautado no dia 6 de março, durante a discussão do Comitê de Medicamentos ([Gravação disponível em: https://www.youtube.com/watch?v=B3OJL7Xc4i0&feature=youtu.be](https://www.youtube.com/watch?v=B3OJL7Xc4i0&feature=youtu.be)). Na ocasião, a empresa Novartis compareceu e reforçou o que já havia colocado no ofício ao DGITS.

Na ocasião, diante das diversas indagações dos membros presentes na plenária, especificamente sobre o ofício referente à proposta de preços e as condicionantes, ficou claro que a empresa Novartis em nenhum momento submeteu um documento oficializando uma proposta de preço vinculada exclusivamente a compras centralizadas. Uma das justificativas da empresa era de que havia risco de não haver pagamento pelo devido ente federativo, tendo sido tal comentário repudiado pelos representantes do CONASS e CONASEMS. O representante do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF) também deixou claro que, no caso em questão:

- a) A lei de licitações não permite diferenciação de preços, uma vez que o item a ser adquirido é o mesmo, seja em compra centralizada ou descentralizada;
- b) Mesmo em compras centralizadas, a entrega é realizada pela própria empresa fabricante;
- c) Com a alteração de preços, provavelmente ocorreria uma mudança no resultado econômico;
- d) No grupo 1B do CEAF, a União repassa aos Estados o valor do PMVG, que faz parte do orçamento dos Estados em uma rubrica específica, evitando o risco de inadimplência.

Ao término da discussão, o DGITS elaborou um estudo comparativo, com a premissa de que o preço utilizado nos cálculos econômicos deixaria de ser R\$ 500,00 e passaria a ser R\$ 2.035,05 (preço de 08/11/23), chegando ao resultado

de que o custo-efetividade incremental deixaria de ser R\$ 39.161/QALY, passando para R\$ 154.706,00/QALY; e o impacto orçamentário mudaria de R\$ 70 milhões para R\$ 288 milhões no primeiro ano. Isso significa que o gasto público deixaria de ser **eficiente** em uma relação de custo de oportunidade dos recursos do SUS. Assim o resultado econômico estaria alto frente aos benefícios em saúde.

Na ocasião, surgiu um grande impasse, pois, uma vez que o medicamento já está incorporado no SUS, haveria duas decisões possíveis:

- a) desincorporar o medicamento, o que geraria prejuízo ao bem comum, aos usuários e, uma vez que no momento não havia substitutos.
- b) condicionar aprovação mediante manutenção dos preços colocados na proposta original.

Logo, os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 127ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 06 de março de 2023, deliberaram por unanimidade a retirada da pauta, submissão do tema aos órgãos jurídicos e decisão em nova reunião. Sequencialmente, em 2024 a demanda voltou a entrar na pauta, sendo que a continuidade da discussão sobre o omalizumabe aconteceu conjuntamente com a discussão da incorporação do dupilumabe, que foi considerado uma alternativa terapêutica para os pacientes com asma alérgica.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal humano da classe IgG4 que inibe as citocinas IL-4 e IL-13, elementos-chave na fisiopatologia da inflamação alérgica. A IL-4 é essencial para a diferenciação e ativação dos linfócitos T auxiliares, além de estimular a síntese de IgE pelas células B. A IL-13, por sua vez, promove a hiperplasia das células caliciformes, aumenta a produção de muco, induz a contratilidade da musculatura lisa das vias aéreas e está envolvida na remodelação estrutural das paredes brônquicas em resposta à inflamação. O dupilumabe atua ao se ligar à subunidade IL-4R α , presente nos receptores das citocinas IL-4 e IL-13, interrompendo a sinalização dessas moléculas (26,27).

Quadro 1. Ficha com descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Dupilumabe
Nome comercial	Dupixent®
Apresentação	<ul style="list-style-type: none">Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 2 mL contendo 300 mg de dupilumabe, embalagem com 2 seringas;Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 1,14 mL contendo 200 mg de dupilumabe, embalagem com 2 seringas.

Detentor do registro	Sanofi Medley Farmacêutica LTDA.
Fabricante	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
Indicação aprovada na Anvisa	<p>Dupilumabe é indicado para o tratamento de diferentes doenças inflamatórias do tipo 2, incluindo asma, dermatite atópica, rinossinusite crônica com pólipos nasal, prurigo nodular e esofagite eosinofílica. Especificamente para asma, o dupilumabe é indicado para população adolescente e adulta a partir de 12 anos como tratamento de manutenção complementar para asma grave com inflamação tipo 2, caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO (fração exalada de óxido nítrico) aumentada, que estão inadequadamente controlados, apesar de doses elevadas de corticosteroide inalatório, associado a outro medicamento para tratamento de manutenção. Para esta população, dupilumabe também 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> <p>Dupilumabe é indicado para população de crianças de 6 a 11 anos de idade como tratamento de manutenção complementar para asma grave com inflamação tipo 2, caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO aumentada, que estão inadequadamente controlados com doses médias ou altas de corticosteroide inalatório associado a outro medicamento para tratamento de manutenção.</p> <p>Adicionalmente, dupilumabe é indicado para crianças entre 6 meses e 11 anos de idade com dermatite atópica grave e adolescentes e adultos 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, podendo ser utilizado com ou sem tratamento tópico. Tratamento complementar para rinossinusite crônica grave com pólipos nasal (RSCcPN) em adultos que falharam à tratamentos prévios, ou que são intolerantes ou com contraindicação à corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia.</p> <p>Tratamento de pacientes adultos com prurigo nodular (PN), cuja doença não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando estes tratamentos não são aconselhados, podendo ser utilizado com ou sem corticosteroides tópicos; e tratamento de esofagite eosinofílica em pacientes a partir de 12 anos de idade com peso corporal igual ou superior a 40 Kg.</p>
Indicação proposta	<p>Tratamento da asma grave com fenótipo T2 alto alérgica, não controlada apesar do uso de corticosteroide inalatório associado a β_2 agonista de longa duração, em pacientes que satisfaçam os seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idade maior do que 6 anos; • Pelo menos uma exacerbação grave no ano anterior com necessidade de curso de corticoide oral; • Confirmação de alergia mediada por IgE por meio de teste cutâneo ou IgE específica positiva para, pelo menos, um aeroalérgeno; • IgE sérica igual ou superior a 30 UI/mL.
Posologia e Forma de Administração	<p><u>Asma:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Adultos e adolescentes (idade igual ou superior a 12 anos): <ul style="list-style-type: none"> ○ Em pacientes com asma grave e que estão fazendo uso de corticosteroides oral ou pacientes que possuem asma grave e dermatite atópica de moderada a grave simultaneamente ou adultos com rinossinusite crônica grave com pólipos nasal simultaneamente, é recomendada uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguida de uma dose de 300 mg administrada a cada duas semanas (a cada 14 dias) sob a forma de injeção subcutânea. ○ Para todos os outros pacientes, é recomendada uma dose inicial de 400 mg (duas injeções de 200 mg), seguida de uma dose de 200 mg administrada a cada duas semanas (a cada 14 dias) sob a forma de injeção subcutânea. <p>Os pacientes tratados concomitantemente com corticosteroide oral podem reduzir a sua dose de corticosteroide, uma vez que tenha ocorrido uma melhora clínica com o uso do Dupixent. A redução do corticosteroide deve ser realizada gradualmente (aos poucos) Dupixent destina-se a tratamento de longo prazo. Deve ser considerada a necessidade da continuidade da terapia por pelo menos durante um ano, conforme determinado pela avaliação do seu médico e de acordo com a gravidade da asma.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pediátricos (6 a 11 anos): <ul style="list-style-type: none"> ○ 15 até menos de 30 Kg: 300 mg a cada 4 semanas. ○ ≥ 30 kg: 200 mg a cada 2 semanas.

Patente

PI0719953 (produto- macromolécula; vigência prevista até 02/10/2027); PI0919853 (produto- macromolécula; vigência prevista até 27/10/2029); BR112013008366 (formulação; vigência prevista até 05/10/2031)*

*Para mais informações, consultar o apêndice 1.

Fonte: Bula Dupixent (28).

Contraindicações: Dupixent é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao dupilumabe ou a qualquer excipiente presente na formulação.

Cuidados e Precauções: O tratamento não deve ser interrompido ou reduzido, a menos que seja instruído pelo médico. Especialmente os corticosteroides devem ser descontinuados gradualmente, sob supervisão médica e de acordo com a resposta ao Dupixent. Dupixent não é um medicamento de resgate e não deve ser utilizado para tratar crises de asma. Pacientes com asma que estão em uso de medicamentos para asma não devem trocar ou interromper o uso desses medicamentos sem consultar o médico. É essencial que o médico seja consultado antes de descontinuar o uso do Dupixent ou se a asma permanecer descontrolada ou apresentar piora durante o tratamento com este medicamento.

Eventos adversos: A reação adversa mais frequente observada em estudos com pacientes asmáticos foi eritema no local da injeção. Foram notificados casos muito raros de reação anafilática.

5.1 Preço proposto para incorporação

Os pareceristas do NATS realizaram consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas federais, via Banco de Preços em Saúde (BPS) pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) (29). Foram considerados os menores preços de compras públicas para cada apresentação (entre março de 2023 e setembro de 2024). Adicionalmente, foram realizadas buscas na lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (30) em setembro de 2024. Os preços identificados estão dispostos em detalhes no Quadro 2.

Quadro 2. Preço identificado para avaliação do dupilumabe.

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) - 18% ¹	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ²
150 MG/ML, FORMA FARMACÊUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL, ADICIONAL:SERINGA PREENCHIDA 2ML	-	R\$ 3.454,16 (Fundo Estadual de Saúde de Mato Grosso) R\$ 3.502,75 (Departamento de Logística em Saúde)
175 MG/ML, FORMA FARMACÊUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL, ADICIONAL:SERINGA PREENCHIDA 1,14ML	-	R\$ 3.454,16 (Fundo Estadual de Saúde de Mato Grosso) R\$ 3.647,59 (Departamento de Logística em Saúde)
150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA	R\$ 7.730,72 (R\$ 3.865,36 cada seringa)	-
150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML	R\$ 7.730,72 (R\$ 3.865,36 cada seringa)	-

175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA	R\$ 7.730,72 (R\$ 3.865,36 cada seringa)	-
150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 0,67 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA	R\$ 7.730,72 (R\$ 3.865,36 cada seringa)	-

Fonte: BPS, 2024; CMED, 2024. Nota: ¹ Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED; mês de referência: setembro de 2024 [publicada em 03/09/2024]);

² Menor preço identificado nos últimos 18 meses, data da busca 16 de setembro de 2024, compras administrativas, via Banco de Preços em Saúde (BPS). Legenda: PF: preço de fábrica; PMVG: preço máximo de venda ao governo SIASG: Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais.

Para a incorporação de dupilumabe no SUS, o preço proposto pelo demandante é de R\$ 4.923,93 por caixa, sendo o mesmo para as apresentações de 200 mg e de 300 mg, e consistindo em um desconto de 50,02% sobre o PF 18% e de 36,3% sobre o PMVG 18%, conforme apresentado no Quadro 3.

Quadro 3. Preço proposto pelo demandante para incorporação do dupilumabe.

Apresentação	Preço de Fábrica (PF) – 18%	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) – 18%	Preço unitário proposto pelo demandante
150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA	R\$ 9.851,81 (R\$ 4.925,91 cada seringa)	R\$ 7.730,72 (R\$ 3.865,36 cada seringa)	R\$ 4.923,93 (R\$ 2.461,97 cada seringa)
175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA	R\$ 9.851,81 (R\$ 4.925,91 cada seringa)	R\$ 7.730,72 (R\$ 3.865,36 cada seringa)	R\$ 4.923,93 (R\$ 2.461,97 cada seringa)

Fonte: demandante, 2024. Nota: CMED, versão de 03 de setembro de 2024. Legenda: PF: preço de fábrica; PMVG: preço máximo de venda ao governo.

O demandante pontua que, no caso da incorporação do dupilumabe, esse desconto será mantido para todas as vendas diretas realizadas pela Sanofi ao SUS, independentemente do grupo a ser pactuado posteriormente na CIT.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas apresentadas pela Sanofi Medley Farmacêutica Ltda, sobre eficácia, segurança, custo-minimização e impacto orçamentário do dupilumabe como terapia adicional ao tratamento padrão em pacientes com 6 anos ou mais, diagnosticados com asma alérgica grave do tipo 2 altos não controlada apesar do uso de corticosteroide inalatório associado a β_2 agonista longa duração com:

- Pelo menos uma exacerbação grave no ano anterior com necessidade de curso de corticoide oral;
- Confirmação de alergia mediada por IgE por meio de teste cutâneo ou IgE específica positiva para, pelo menos, um aeroalérgeno;
- IgE sérica igual ou superior a 30 UI/mL.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

A pergunta de pesquisa da evidência clínica não foi formulada de forma explícita pelo demandante, sendo incluído no dossiê uma revisão sistemática com meta-análise direta do dupilumabe *versus* placebo e então realizado uma comparação indireta entre dupilumabe e omalizumabe. Essa forma de apresentação do dossiê dificultou a compreensão imediata das evidências relacionadas a essa demanda (que está pautada na comparação entre dupilumabe *versus* omalizumabe, e não em relação ao placebo). As perguntas PICOS estruturadas pelo demandante estavam adequadas, mas foram formuladas separadamente para buscar e selecionar as evidências: uma para a revisão sistemática comparando dupilumabe *versus* placebo e outra para revisão sistemática comparando omalizumabe *versus* terapia padrão (Tabela 1), dificultando a compreensão de quais estudos e desfechos realmente contribuíram para a evidência clínica de dupilumabe *versus* omalizumabe.

Tabela 1. Perguntas PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study" [tipo de estudo]) elaboradas pelo demandante.

	Revisão sistemática do dupilumabe	Revisão sistemática do omalizumabe
População	Pacientes com asma grave com inflamação tipo 2, com fenótipo alérgico.	Pacientes com asma grave com inflamação tipo 2, com fenótipo alérgico
Intervenção (tecnologia)	Dupilumabe associado à terapia padrão.	Omalizumabe associado à terapia padrão
Comparador	Placebo	Terapia padrão
Desfechos (Outcomes)	Exacerbações, função pulmonar, uso de corticosteroides orais, sintomas da doença, qualidade de vida e segurança, incluindo eventos adversos.	Exacerbações, função pulmonar, uso de corticosteroides orais, sintomas da doença, qualidade de vida e segurança, incluindo eventos adversos
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado (ECR) e revisões sistemáticas de ECR.	Ensaio clínico randomizado (ECR).

Ao invés de adaptar a estratégia de busca para a construção de uma possível comparação indireta, o demandante realizou buscas separadas por tecnologia (descritas na página 54 do dossiê do demandante para dupilumabe, e na página 3 do apêndice 2 do dossiê do demandante, para omalizumabe) e por tipo de estudo (página 2 do apêndice 3 do dossiê do demandante, para revisões sistemáticas do dupilumabe, realizada somente na base de dados PubMed). Para dupilumabe, foi realizada busca no portal ClinicalTrials.gov, contato com especialistas para encontrar estudos não identificados na busca em bases de dados, e filtro a partir de 2016 para as revisões sistemáticas do dupilumabe. Para omalizumabe, primeiramente, foram revisados os estudos incluídos no relatório da CONITEC nº 499 de dezembro de 2019 e referências de revisões sistemáticas para potencialmente identificar estudos adicionais relevantes, sendo então realizado as buscas

nas bases de dados aplicando filtro por ano, a partir de 2019. Dessa forma, ocorreram divergências entre alguns critérios aplicados na busca de estudos para cada tecnologia investigada.

Como critério de inclusão foi considerado publicações avaliando a eficácia e/ou segurança de dupilumabe ou omalizumabe em comparação ao placebo ou terapia padrão em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico no formato de texto completo ou resumo de congresso, em inglês, português, espanhol ou italiano. Os critérios de exclusão foram: estudos de extensão de braço único e análises *post hoc* ou de subgrupos que não se referem a população de interesse (asma com fenótipo alérgico). O processo de seleção de estudos foi realizado por dois revisores independentes e um terceiro revisor consultado em caso de conflitos, sendo realizadas as etapas de remoção de duplicatas, triagem através de leitura de títulos e resumos na plataforma Rayyan e elegibilidade dos estudos através de leitura na íntegra dos artigos potencialmente relevantes.

O demandante recuperou 2.342 publicações de ECR sobre dupilumabe, incluindo 14 publicações referente à 4 estudos relacionados a asma grave e fenótipo alérgico (página 58 do dossiê do demandante). Em relação às revisões sistemáticas (página 4 do apêndice 3 do dossiê do demandante), foram recuperadas 50 publicações, com 4 sendo incluídas após elegibilidade. Já para omalizumabe, 851 publicações foram recuperadas através das bases de dados e 18 por meio da análise de estudos prévios com a inclusão de 21 publicações referente a 17 estudos (página 6 do apêndice 2 do dossiê do demandante).

Após o processo de viabilidade entre os estudos (ou seja, identificação de desfechos correspondentes para ambas as tecnologias comparadas), o demandante incluiu na comparação indireta entre dupilumabe e omalizumabe 17 publicações de ECR: 7 relacionadas sobre a eficácia e segurança do dupilumabe com placebo e 10 referente a eficácia e segurança do omalizumabe com placebo ou terapia padrão (página 135 do dossiê do demandante).

6.2 Busca por evidências realizada pelos pareceristas do Nats

Com foco específico na análise de evidências clínicas de dupilumabe *versus* omalizumabe, os pareceristas do Nats construíram uma única pergunta de pesquisa: “Dupilumabe é eficaz e seguro como terapia adicional ao tratamento padrão em pacientes com asma alérgica grave do tipo 2 alto não controlada apesar do uso de corticosteroide inalatório associado a $\beta 2$ agonista de longa duração, quando comparado ao omalizumabe? ”. A pergunta PICOS foi estruturada conforme apresentado na Tabela 2.

Tabela 2. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study" [tipo de estudo]) elaborada pelo Nats.

População	Pacientes com asma grave com inflamação tipo 2 e fenótipo alérgico não controlada
Intervenção (tecnologia)	Dupilumabe ou omalizumabe associado a terapia padrão*
Comparador	Placebo e/ou terapia padrão*

Desfechos (Outcomes)	Desfechos de eficácia: <ul style="list-style-type: none"> • Exacerbação da doença • Função pulmonar • Uso de corticosteroides orais • Sintomas da doença • Qualidade de vida • Hospitalizações
	Desfechos de segurança: <ul style="list-style-type: none"> • Ocorrência de qualquer evento adverso • Ocorrência de eventos adversos sérios • Descontinuação por eventos adversos
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado (ECR) e revisões sistemáticas de ECR com ou sem meta-análise

Legenda: * estratégia adaptada para a construção de comparação indireta entre dupilumabe e omalizumabe, considerando o conhecimento prévio de falta de evidência direta

Fonte: Elaboração própria (2024).

O Nats realizou a busca em 29 de maio de 2024, nas plataformas Pubmed, Embase e Cochrane CENTRAL. Considerando a possibilidade de falta de evidência para comparação direta entre as terapias investigadas, foi construída uma estratégia de busca adaptada para realização de comparação indireta utilizando termos controlados e não controlados relacionados a doença (asma), a intervenção (dupilumabe) ou comparador (omalizumabe), e ao tipo de estudos, combinados por meio dos operadores booleanos OR e AND, sem aplicação de filtros (ver Apêndice 2). Adicionalmente, foi realizada a busca manual nas referências dos estudos incluídos e nos relatórios de recomendação para omalizumabe submetidos na Conitec.

Utilizando a plataforma Rayyan (31), foi realizada a remoção de duplicatas das publicações recuperadas das bases de dados e um revisor realizou a leitura de títulos e resumos na fase de triagem, a leitura na íntegra dos estudos potencialmente elegíveis, a extração das informações, a avaliação de viabilidade (identificação de desfechos correspondentes entre dupilumabe e omalizumabe) e a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos. Um segundo revisor conferiu os dados extraídos. Dúvidas ou discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor.

Os seguintes critérios de elegibilidade foram aplicados pelo NATs:

Critérios de inclusão:

- Estudos incluindo pacientes com asma grave e fenótipo alérgico, independente dos biomarcadores de eosinofilia, e não controlada apesar do uso de corticosteroide inalatório (CI) associado a um β 2-agonista de longa duração (LABA) e ou corticosteroide oral (CO)
- Ensaios clínicos randomizados (ECR) paralelos comparando eficácia e/ou segurança de dupilumabe e/ou omalizumabe como tratamento adicional à terapia padrão;
- Revisões sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise comparando dupilumabe *versus* omalizumabe associados à terapia padrão.

Critérios de exclusão:

- Estudos incluindo pacientes sem asma grave e/ou sem fenótipo alérgico;
- Estudos analisando apenas pacientes que não utilizaram CI+LABA e/ou CO no tratamento da asma;
- Estudos incluindo pacientes com doença pulmonar que possa prejudicar função pulmonar (doença pulmonar obstrutiva crônica – DPOC, fibrose cística, displasia broncopulmonar);
- Estudos incluindo pacientes com asma controlada;
- Estudos de avaliações econômicas (estudos de custo, custo-efetividade).
- Estudos não revisados por pares: pré-print, resumos de congresso, protocolos de estudos, carta, editorial e comentários;
- Estudos analisando asma sazonal;
- ECR de fase I;
- Overview de revisões sistemáticas;
- Estudos com texto completo descrito em caracteres não romanos;
- Estudos analisando tratamento específico para complicações da asma (aspergilose broncopulmonar alérgica, reações de hipersensibilidade aos AINEs);
- Estudos sem desfecho correspondentes entre dupilumabe e omalizumabe (avaliação de viabilidade).

O fluxograma, baseado no *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), 2020(32), mostra o processo de seleção dos estudos pelo Nats (Figura 1). Ao todo, foram recuperados 2.587 registros, dos quais, após remoção das duplicatas, apenas duas revisões sistemáticas com meta-análise indireta compararam dupilumabe *versus* omalizumabe. Não foi identificado ECR com comparação direta entre as duas terapias. Para a construção da comparação indireta de dupilumabe *versus* omalizumabe, realizada pelo Nats, foram selecionadas dezoito publicações. A lista com todas as publicações excluídas na elegibilidade (leitura na íntegra) e os motivos de exclusão, realizado pelo Nats, estão disponíveis no

Apêndice 3.

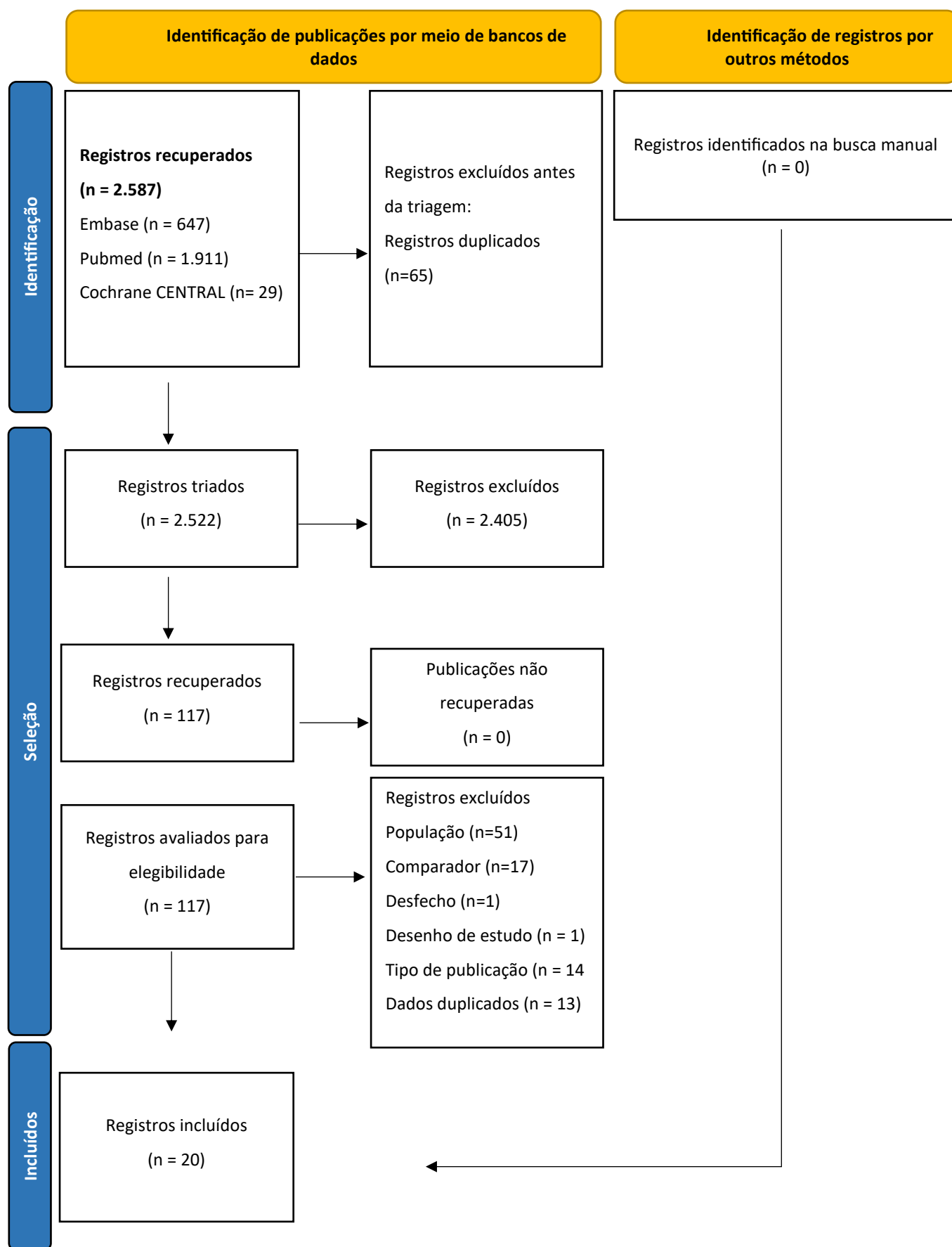


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzido pelo Nats

Fonte: Elaboração própria (2024).

Em relação às divergências entre as publicações incluídas pelo demandante na comparação indireta de dupilumabe *versus* omalizumabe, o Nats excluiu a revisão sistemática de Agache *et al.* (2020) por comparação (não reportou comparação direta ou indireta do dupilumabe *versus* omalizumabe), e a de Prætorius *et al.* (2021) por tipo de publicação (publicado na forma de carta ao editor). As divergências em relação aos estudos incluídos na construção da comparação indireta de dupilumabe *versus* omalizumabe são apresentadas no Apêndice 4.

6.2.1 Caracterização dos estudos incluídos

Nenhum estudo foi identificado comparando diretamente dupilumabe e omalizumabe. Duas publicações eram revisões sistemáticas (33,34) apresentando resultados de meta-análise indireta comparando dupilumabe *versus* omalizumabe. As características e dados basais da população dos estudos incluídos pelo Nats na construção da comparação indireta de dupilumabe (35–40) *versus* omalizumabe (41–52), são apresentados no Apêndice 5 e

Apêndice 6, respectivamente.

Revisões sistemáticas

As duas revisões sistemáticas incluídas neste relatório reportaram desfechos de comparação do dupilumabe *versus* omalizumabe através de meta-análise indireta (Tabela 3).

Na revisão de Bateman *et al.* (2020)(33), foi utilizado meta-análise indireta pelo método de Bucher, com o objetivo de comparar as taxas anuais de exacerbação graves da asma e a função pulmonar (avaliada pelo VEF1) em pacientes com asma persistente não controlada em uso de dupilumabe em comparação a medicamentos biológicos anti-IL-5 (benralizumabe, mepolizumabe, reslizumabe) e anti-IgE (omalizumabe). Na população de interesse desta demanda os pacientes tinham idade ≥ 12 anos, com asma persistente/descontrolada usando pelo menos doses médias a altas de CI + LABA com nível sérico total de IgE de 30–700 UI/ml. Na análise principal, incluindo 2 estudos com 972 pacientes em uso de dupilumabe 200 mg ou 300 mg a cada 2 semanas e 2 estudos com 1.330 pacientes em uso de omalizumabe, foi conduzida uma comparação considerando somente o subgrupo eosinofílico (eosinófilo no sangue ≥ 300 cells/ μ L), e em análise de sensibilidade foram reportados desfechos para pacientes com asma com fenótipo alérgico independente da contagem de eosinófilos sanguíneos (incluídos neste relatório). Não foram identificadas diferenças significativas entre dupilumabe e omalizumabe tanto para taxa de exacerbações grave como para mudança basal de VEF1 absoluta.

Menzies-Gow *et al.* (2022)(34) com o objetivo de comparar tezepelumabe com outros imunobiológicos, conduziu uma revisão sistemática com meta-análises indiretas utilizando abordagem de comparação de tratamento simulado e uma abordagem em rede. Os desfechos de interesse foram a taxa anualizada de exacerbação e a taxa anualizada de exacerbação levando à hospitalização ou visita na emergência em pacientes com 12 anos ou mais e asma grave não controlada. Para a população de interesse neste relatório, os desfechos reportados foram provenientes de análise de sensibilidade conduzida para pacientes com fenótipo alérgico incluindo 1 estudo para dupilumabe e 4 estudos para omalizumabe, sem reporte exato do número de pacientes incluídos. Para este grupo as taxas de exacerbações entre dupilumabe e omalizumabe não apresentaram diferenças significativas.

Tabela 3. Revisões sistemáticas incluídas pelo Nats

Estudo	Tipo de meta-análise	População	Estudos/ pacientes da RS (n/n)	Principais resultados
Bateman, 2022	Indireta	Pacientes com idade ≥ 12 anos, com asma persistente/descontrolada usando pelo menos doses médias a altas de CI + LABA, com avaliação no subgrupo com fenótipo alérgico independente dos biomarcadores de eosinofilia	DUP: 2/972 OMA: 2/1.330	Taxa de exacerbação grave: Sem diferenças significativas RR: 0,74; IC95% 0,50; 1,10) Função pulmonar (VEF1): Sem diferenças significativas DM: 0,06 (IC95% -0,04; 0,17)
Menzies-Gow, 2022	Rede	Pacientes acima de 12 anos com asma de difícil controle, apresentando subanálise subgrupo com fenótipo alérgico	DUP: 1/NR OMA: 4/NR	Taxa de exacerbação grave: Sem diferenças significativas Dupilumabe 200 mg - RR 1,05 (ICr95% 0,42; 2,70)

Legenda: CI: corticosteroides inalatórios, DM: diferença de média, DUP: dupilumabe, ICr: intervalo de credibilidade, OMA: omalizumabe, VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo, RR razão de risco, RS revisões sistemáticas
Fonte: Elaboração própria (2024)

6.2.2 Efeitos desejáveis da tecnologia

Os efeitos reportados neste relatório foram aqueles obtidos por comparação indireta realizada pelo Nats. Em concordância com o método aplicado pelo demandante, foi realizada meta-análise indireta utilizando abordagem frequentista para cada desfechos. As análises foram conduzidas com um modelo de efeitos aleatórios, empregando o método do inverso da variância. Para ordenar os tratamentos avaliados na meta-análise, foi estimado o P-score, que é o equivalente frequentista ao SUCRA (*Surface Under the Cumulative Ranking Curve*). O P-score baseia-se na estimativa pontual e no erro padrão de cada estimativa incluída na meta-análise, medindo a certeza de que um tratamento é superior a outro. Esse valor varia de 0 a 1, onde valores próximos a 1 indicam maior superioridade do tratamento avaliado. As análises foram realizadas no software R (versão 4.2.2), utilizando o pacote Netmeta (versão 2.9-0), seguindo a mesma rotina fornecida pelo demandante (página 132 do dossiê do demandante)

Como efeitos desejáveis foi considerado os desfechos correspondentes entre os estudos publicados para dupilumabe e para omalizumabe: a taxa de exacerbação da asma (detalhado no Apêndice 7) e a função pulmonar, considerando o VEF1 pré-BD absoluto (detalhado no Apêndice 8). Não foi possível comparar desfechos relacionados ao uso de corticosteroides orais, sintomas da doença, e qualidade de vida, pois foram avaliados com diferentes instrumentos e/ou escalas entre os tratamentos. Também não foi identificado reporte separado para taxa de hospitalizações para dupilumabe na população dessa demanda.

Exacerbação da asma

Na comparação indireta, o dupilumabe mostrou maior probabilidade de ser o tratamento com maior benefício para este desfecho (P-score = 0,9886), seguido de omalizumabe (P-score = 0,5114) e placebo (P-score = 0,0000). A razão de risco da taxa de exacerbações de dupilumabe *versus* omalizumabe foi RR 0,77; IC95% 0,59 a 1,00, p=0,05 conforme exposto na Tabela 4, apresentando intervalo de confiança e valor p limítrofe, sendo também calculado o intervalo de predição (PI), que não demonstrou diferenças estatisticamente significativa (RR 0,77, PI 0,25 a 2,35).

Tabela 4. Resultado da meta-análise indireta para o desfecho taxa de exacerbações da doença

Razão de risco - RR (IC95%)		
Controle		
2,05 (1,65 a 2,54)	Dupilumabe	

1,57 (1,36 a 1,81)	0,77 (0,59 a 1,00)	Omalizumabe
--------------------	--------------------	-------------

Legenda: IC: intervalo de confiança
Fonte: Elaboração própria (2024)

Esse resultado divergiu da meta-análise indireta realizada pelo demandante, na qual a redução em 32% na taxa de exacerbação da asma com o uso de dupilumabe em comparação ao omalizumabe foi significativa (RR 0,68; IC95% 0,54 a 0,88; p=0,001). Essa diferença pode ter sido influenciada pelas divergências de estudos incluídos pelo Nats em relação aos incluídos pelo demandante para esse desfecho, conforme discutido no Apêndice 4.

Função pulmonar

A função pulmonar foi avaliada na meta-análise indireta considerando a mudança absoluta do VEF1 pré-broncodilatador em relação ao baseline. Comparando indiretamente (Tabela 5), um aumento significativo no VEF1 foi observado para dupilumabe em relação ao omalizumabe com DM 0,06 (IC95% 0,01 a 0,12; p = 0,019). De acordo com o P-score, dupilumabe foi classificado como o tratamento com maior benefício (0,9953) seguido de omalizumabe (0,5047) e placebo. Esse efeito foi na mesma direção do resultado encontrado pelo demandante, mesmo com a inclusão dos ECR abertos pelo Nats, nessa análise.

Tabela 5. Resultado da meta-análise indireta para mudança no VEF1 pré-BD basal para dupilumabe versus omalizumabe

Diferença de média - DM (IC95%)		
Controle		
-0,16 (-0,20 a -0,12)	Dupilumabe	.
-0,09 (-0,13 a -0,06)	0,06 (0,01 a 0,12)	Omalizumabe

Legenda: IC: intervalo de confiança
Fonte: Elaboração própria (2024)

6.2.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Como efeitos indesejáveis foram considerados os desfechos de segurança comparados indiretamente entre dupilumabe e omalizumabe, conforme detalhado no).

Apêndice 9. Além da análise de descontinuação por eventos adversos realizada pelo demandante, o Nats também incluiu análise de eventos adversos gerais e eventos adversos sérios que tenha sido registrado durante o seguimento do estudo, independente da avaliação do investigador sobre o relacionamento desses eventos com as intervenções realizadas.

Eventos adversos gerais

Na comparação indireta (Tabela 6) o risco de ocorrência de eventos adversos gerais entre dupilumabe e omalizumabe foi similar (RR 0,96; IC95% 0,91 a 1,02, p = 0,2119). O P-escore mostrou omalizumabe com a menor probabilidade de ser o melhor tratamento em relação a ocorrência de eventos adversos gerais (0,0726), seguido por dupilumabe (0,7016) e pelo placebo (0,7258).

Tabela 6 - Resultado da meta-análise indireta para eventos adversos gerais entre dupilumabe versus omalizumabe

Risco Relativo -RR (IC95%)		
Controle		
1,00 (0,96 a 1,04)	Dupilumabe	
0,96 (0,92 a 1,00)	0,96 (0,91 a 1,02)	Omalizumabe

Legenda: IC: intervalo de confiança
Fonte: Elaboração própria (2024)

Eventos adversos sérios

Para a ocorrência de eventos adversos sérios não foi identificado diferença significativa na comparação indireta entre dupilumabe e omalizumabe (RR 1,28; IC95% 0,91 a 1,80, p=0,154). Contudo, na avaliação do P-escore, a menor probabilidade de ser o melhor tratamento em relação a esse desfecho foi atribuído ao dupilumabe, seguido pelo controle e pelo omalizumabe como apresentado na Tabela 7.

Tabela 7 - P-score para eventos adversos sérios.

Tratamento	P-score
Omalizumabe	0,9386
Controle	0,3579
Dupilumabe	0,2035

Fonte: Elaboração própria (2024)

Descontinuação por eventos adversos

Na comparação indireta (Tabela 8), o risco de descontinuação por eventos adversos do dupilumabe *versus* omalizumabe também não teve diferença estatística (RR 0,71; IC95% 0,33 a 1,54, p=0,388). Novamente para esse

desfecho, omalizumabe apresentou a menor probabilidade de melhor tratamento (p-escore = 0,1859), seguido por dupilumabe (P-escore=0,6032 e controle (P-escore=0,7109). A falta de evidência de diferenças entre dupilumabe e omalizumabe na descontinuação por eventos adversos foi mantida, como identificado pelo demandante, mesmo não tendo incluído os ECR abertos.

Tabela 8. Resultado da meta-análise em rede para o desfecho descontinuação por evento adverso

Risco Relativo -RR (IC95%)		
Controle		
1.09 (0.63 a 1.88)	Dupilumabe	
0.77 (0.44 a 1.34)	0.71 (0.33 a 1.54)	Omalizumabe

Legenda: IC: intervalo de confiança
Fonte: Elaboração própria (2024)

6.2.4 Avaliação da qualidade dos estudos

A qualidade metodológica dos ECRs incluídos na construção da comparação indireta de dupilumabe versus omalizumabe esta detalhada no Apêndice 10.

Avaliação da qualidade da revisão sistemáticas

As revisões sistemáticas incluídas neste parecer foram avaliadas pela ferramenta AMSTAR 2 (53), sendo ambas considerada de qualidade 'criticamente baixa', pelo Nats (Tabela 9). Os principais desvios de qualidade identificados foram: falta de um protocolo registrado a priori, falta de avaliação do potencial impacto do risco de viés dos estudos (33) individuais sobre os resultados das meta-análises, falta de explicação do risco de viés em estudos individuais ao interpretar ou discutir os resultados da revisão, e falta de avaliação do viés de publicação. O demandante utilizou a ferramenta ROBIS para avaliação do risco de viés dessas revisões sistemáticas, julgando a revisão de Bateman *et. al.* (2022) com moderado risco de viés, e a de Menzies-Gow *et. al.* (2022) (34) com alto risco de viés.

Tabela 9. Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática incluída pela ferramenta AMSTAR 2

Estudo	1	2*	3	4*	5	6	7*	8	9*	10	11*	12	13*	14	15*	16	Qualidade geral
Bateman, 2022	S	N	N	N	N	N	N	S	N	N	S	N	N	S	N	S	Criticamente baixa
Menzies-Gow, 2022	S	N	S	S	S	S	S	P	S	N	S	N	N	S	N	S	Criticamente baixa

LEGENDA: S – Sim, N – Não, P – Parcial.
1- As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO? 2- O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? 3- Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão? 4- Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura? 5- Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata? 6- Os autores da revisão realizaram extração de dados em duplicata? 7- Os autores da

revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões? **8-** Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos com detalhes adequados? **9-** Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão? **10-** Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão? **11-** Se uma metanálise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística dos resultados? **12-** Se uma metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial de RoB em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou síntese de outras evidências? **13-** Os autores da revisão explicaram o RoB em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão? **14-** Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão? **15-** Se realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés do estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? **16-** Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?

6.2.5 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), adaptada à meta-análise indireta (54). Nesta abordagem, a classificação da qualidade da estimativa indireta é baseada nas classificações das duas estimativas pareadas (como dupilumabe *versus* placebo e omalizumabe *versus* controle) que contribuem para a estimativa indireta da comparação de interesse (dupilumabe *versus* omalizumabe), essas classificações seguem a orientação GRADE estabelecida (55). A classificação de confiança mais baixa das duas comparações diretas constitui a classificação de confiança da comparação indireta (Tabela 10).

Na evidência direta comparando dupilumabe *versus* placebo, a qualidade da evidência foi moderada para os desfechos exacerbação e mudança no VEF1, devido ao risco de viés por reporte seletivo (análise *post hoc* não prevista em protocolo para uma população não estratificada no processo de randomização) dos estudos que avaliaram dupilumabe em pacientes com asma grave e fenótipo alérgico. Para os desfechos de segurança, a qualidade foi rebaixada por evidência indireta, uma vez que em três dos 4 estudos para dupilumabe, os dados de segurança foram obtidos da população geral (sem diferenciar por fenótipo alérgico ou não). Assim, o desfecho eventos adversos gerais foi julgado com qualidade moderada, o desfecho eventos adversos sérios foi julgado com qualidade baixa, por apresentar também uma estimativa imprecisa, e o desfecho descontinuação por eventos adversos foi classificado com qualidade da evidência muito baixa, pois também apresentou inconsistências com estudos apresentando estimativas pontuais heterogêneas e direção de efeitos opostos.

A qualidade da evidência direta de omalizumabe *versus* controle foi mais baixa que a de dupilumabe em quase todos os desfechos, exceto para descontinuação por eventos adversos, no qual a qualidade foi semelhante. Para todos os desfechos avaliados, a qualidade da evidência foi rebaixada por risco de viés, pois a maioria dos estudos analisando omalizumabe foi julgado com algumas preocupações ou alto risco no viés geral. Considerada a população específica dessa demanda, para todos os desfechos, a qualidade da evidência também foi rebaixada por evidência indireta, pois dos 12 estudos incluído no conjunto de publicações de omalizumabe, 9 utilizaram uma faixa estreita de dosagem basal de IgE para a elegibilidade dos pacientes (IgE entre 30 e 700 UI/mL). Com isso a qualidade da evidência para os desfechos

exacerbação da doença, mudança no VEF1 e ocorrência de eventos adversos gerais foi classificada como baixa. A qualidade da evidência para os desfechos eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos foi muito baixa, por apresentarem adicionalmente imprecisão da estimativa de efeito.

Portanto, a qualidade da evidência na comparação indireta entre dupilumabe e omalizumabe foi baixa para os desfechos exacerbação grave da asma, função pulmonar considerando a mudança no VEF1 e eventos adversos gerais. Para os desfechos eventos adversos sérios e descontinuação por eventos adversos, a qualidade da evidência foi considerada muito baixa.

A qualidade da evidência realizada pelo demandante é apresentada na página 128 do dossiê do demandante para evidência direta de dupilumabe *versus* placebo, na página 28 do apêndice 2 do dossiê do demandante para evidência direta de omalizumabe *versus* controle, e na página 142 do dossiê do demandante para evidência indireta de dupilumabe *versus* omalizumabe. Houve divergências em termos de evidência indireta, somente para o desfecho descontinuação por eventos adversos, no qual o demandante julgou com evidência de qualidade moderada. Essa divergência ocorreu porque para esse desfecho, o demandante não rebaixou a qualidade da evidência por risco de viés e evidência indireta no conjunto de publicações do omalizumabe. O Nats, em análise separada do risco de viés por desfecho, identificou que mesmo para os desfechos de segurança o risco de viés foi preocupante, devido a reporte de relatos seletivos e perda de dados desbalanceada entre os grupos. Em relação ao rebaixamento da qualidade por evidência indireta, se analisado isoladamente o conjunto de publicações, esse viés não ocorre, pois a faixa mais estreita de pacientes elegíveis para IgE é uma conduta específica da indicação do omalizumabe, mas no corpo de evidência da demanda desse relatório, o rebaixamento nesse domínio está refletindo a falta de similaridade entre as populações avaliadas para dupilumabe e omalizumabe (intransitividade da meta-análise indireta).

Tabela 10. Certeza geral da evidência pelo sistema GRADE de acordo com o Nats.

Avaliação da qualidade da evidência								Nº de pacientes		Efeito observado RR (IC95%)	Confiança
Intervenções	N estudos	Desenho	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Alternativa n/N	Comparador n/N		

Taxa de exacerbação grave da asma

DUP vs PLA	4	ECR	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	NR/1.123	NR/578	0,48 (0,37 a 0,61)	⊕⊕⊕○ Moderada
OMA vs PLA	9	ECR	Grave ^a	Não grave	Grave ^c	Não grave	Nenhum	NR/2.206	NR/1.715	0.64 (0,57 a 0,73)	⊕⊕○○ Baixa
DUP vs OMA	13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,77 (0,59 a 1,00) p=0,05	⊕⊕○○ Baixa

Função pulmonar (mudanças no VEF1 pré-BD) *

DUP vs PLA	4	ECR	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	NR/1.123	NR/578	0,48 (0,37 a 0,61)	⊕⊕⊕○ Moderada
OMA vs PLA	6	ECR	Grave ^a	Não grave	Grave ^c	Não grave	Nenhum	NR/1.123	NR/578	0,10 (0,06 a 0,14)	⊕⊕○○ Baixa
DUP vs OMA	10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,06 (0,001 a 0,12) p=0,019	⊕⊕○○ Baixa

Eventos adversos gerais

DUP vs PLA	4	ECR	Não grave	Não grave	Grave ^b	Não grave	Nenhum	1.480/1.850 (80,0%)	779/979 (79,6%)	0,99 (IC95% 0,96 a 1,03)	⊕⊕⊕○ Moderada
OMA vs PLA	9	ECR	Grave ^a	Não grave	Grave ^c	Não grave	Nenhum	1.402/1.979 (70,8%)	1.159/1.696 (68,3%)	1,04 (0,99 a 1,03)	⊕⊕○○ Baixa
DUP vs OMA	13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,96 (0,91 a 1,02) P=0,219	⊕⊕○○ Baixa

Avaliação da qualidade da evidência								Nº de pacientes		Efeito observado RR (IC95%)	Confiança
Intervenções	N estudos	Desenho	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Alternativa n/N	Comparador n/N		

Eventos adversos sérios

DUP vs PLA	4	ECR	Não grave	Não grave	Grave ^b	Grave ^d	Nenhum	147/1.850 (7,9%)	74/979 (7,6%)	1,06 (0,82 a 1,37)	⊕⊕○○ Baixa
OMA vs PLA	8	ECR	Grave ^a	Não grave	Grave ^c	Grave ^d	Nenhum	152/1.843 (8,2%)	141/1.561 (9,0%)	0,83 (0,66 a 1,03)	⊕○○○ Muito baixa
DUP vs OMA	12	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1,28 (0,91 a 1,80) p=0,154	⊕○○○ Muito baixa

Descontinuação por eventos adversos

DUP vs PLA	4	ECR	Não Grave	Grave ^e	Grave ^b	Grave ^d	Nenhum	77/1850 (4,2%)	40/979 (4,1%)	0,89 (0,44 a 1,78)	⊕○○○ Muito baixa
OMA vs PLA	7	ECR	Grave ^a	Não grave	Grave ^c	Grave ^d	Nenhum	53/1.562 (3,4%)	33/1.403 (2,4%)	1,35 (0,87 a 2,10)	⊕○○○ Muito baixa
DUP vs OMA	11	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,71 (0,33 a 1,54) p=0,388	⊕○○○ Muito baixa

Legenda: DUP: dupilumabe, ECR: ensaio clínico randomizado, IC: intervalo de confiança, OMA: omalizumabe, NA: não se aplica, NR: não reportado, VEF1 pré-BD: volume expiratório forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador

Explicações:

a: elevado risco de relato seletivo de desfecho para dupilumabe (análise *post hoc*). Para omalizumabe, além do risco de relato seletivo, a maioria dos estudos apresentaram preocupações em relação ao processo de randomização, perdas de dados e mensuração dos desfechos.

b: dados extraídos da população geral (sem diferenciar fenótipo alérgico do não alérgico)

c: A maioria dos estudos incluíram pacientes com níveis de IgE entre 30 e 700 UI/mL, enquanto a demanda pode abranger pacientes com níveis maiores de IgE

d: Intervalo de confiança amplo incluindo efeito nulo

e: Heterogeneidade e divergências nas estimativas entre os estudos

*Efeito reportado como diferença de média (DM) e IC95% em unidade de litros

6.3 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Na comparação indireta de dupilumabe *versus* omalizumabe, a diferença entre as terapias não foi estatisticamente significativa na redução da taxa de exacerbação da asma (certeza da evidência baixa). Esses dados corroboram com as duas meta-análises indiretas publicadas na literatura, em que também não foram encontradas diferenças significativas para esse desfecho entre os grupos dupilumabe e omalizumabe. Para o desfecho VEF1, no atual parecer, dupilumabe apresentou um aumento significativo em relação ao omalizumabe (certeza da evidência baixa).

Em relação aos desfechos de segurança, não houve diferenças na comparação indireta entre dupilumabe e omalizumabe para eventos adversos gerais (certeza da evidência baixa), eventos adversos sérios (certeza da evidência muito baixa) e descontinuação por eventos adversos (certeza da evidência muito baixa).

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Análise de custo-minimização

No Quadro 4, são apresentadas as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação crítica realizada pelos pareceristas do NATS, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (56).

Quadro 4. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos pareceristas do NATS.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Avaliação de custo-minimização	<p>Inadequado para a proposta do demandante. A justificativa de que o benefício clínico superior de dupilumabe em comparação ao omalizumabe, frente a um custo inferior garantindo dominância do tratamento, justifica o uso de uma análise de custo-minimização não possui embasamento teórico. É importante considerar que cenários com benefício clínico superior podem levar a menor taxa de descontinuação do medicamento, ou até a uma redução da mortalidade, o que poderia gerar um maior custo de tratamento devido ao maior tempo de uso da terapia, justificado, portanto, pelo ganho de efetividade.</p> <p>Além disso, a recomendação é que análises de custo-minimização sejam conduzidas somente em cenários de equivalência ou não-inferioridade de uma tecnologia em comparação à outra.</p> <p>No entanto, após a inclusão de todos os estudos elegíveis na revisão sistemática conduzida pelos pareceristas, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas para os desfechos de</p>

		exacerbação e eventos adversos (desfechos utilizados na análise de custo-efetividade) e, portanto, utilizar uma análise de custo-minimização é aceitável.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Dupilumabe em comparação ao omalizumabe	Adequado.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes com asma grave com fenótipo T2 alto alérgico, com IgE ≥ 30 UI/mL, sem controle adequado com tratamento otimizado com corticoides inalatórios + LABA, apresentando pelo menos uma exacerbação no ano anterior ou uso contínuo de corticosteroides orais	Adequado.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Não aplicável	Adequado.
Horizonte temporal, duração do tratamento e duração do efeito	20 anos Uso contínuo da terapia e sem critérios de interrupção	Adequado.
Taxa de desconto	5% para custos	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não aplicável	Adequado.
Medidas da efetividade	Não aplicável	Adequado.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custo do omalizumabe (frasco de 150mg) de R\$ 2.180,33, extraído do painel de preços e ajustado para CMED 2024. Custo do dupilumabe (duas seringas preenchidas de 200mg ou 300mg) de R\$ 4.923,93, com proposta de desconto. Custo de administração de medicamentos e consulta que somados correspondem a R\$ 6,93 extraído do SigTap.	Parcialmente adequado. Custo BPS/SIASG mostra custo menor para omalizumabe (R\$ 1.588,96 – menor custo). Além disso, omalizumabe apresenta código no SigTap (06.04.84.001-2 - OMALIZUMABE 150MG SOLUÇÃO INJETÁVEL), que também corresponde a um custo menor (R\$ 1.835,20).
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real	Adequado.
Método de modelagem	Diferença de custos	Adequado.
Pressupostos do modelo	Não apresentado discriminadamente. No entanto, o principal pressuposto assumido pelo demandante é de que o benefício clínico superior de dupilumabe em comparação ao omalizumabe, frente a um custo inferior projeta uma resposta antecipada de dominância forte, se considerando uma análise de custo-efetividade. Desta forma, em um cenário conservador optou-se pela utilização de uma análise de custo minimização.	Inadequado. A justificativa de que o benefício clínico superior de dupilumabe em comparação ao omalizumabe, frente a um custo inferior garantindo dominância do tratamento, justifica o uso de uma análise de custo-minimização não possui embasamento teórico. É importante considerar que cenários com benefício clínico superior, podem levar a menor taxa de descontinuação do medicamento, ou até a uma redução da mortalidade, o que poderia gerar um maior custo de tratamento devido ao maior tempo de uso da terapia, justificado, portanto, pelo ganho de efetividade. Além disso, a recomendação é que análises de custo-minimização sejam conduzidas somente em cenários

		de equivalência ou não-inferioridade de uma tecnologia em comparação à outra. No entanto, após a inclusão de todos os estudos elegíveis na revisão sistemática conduzida pelos pareceristas, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas para os desfechos de exacerbação e eventos adversos (desfechos utilizados na análise de custo-efetividade) e, portanto, utilizar uma análise de custo-minimização é aceitável.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análises de sensibilidade determinística univariadas, variando custo do omalizumabe, custo de administração, proporção de pacientes em uso de omalizumabe a cada 2 semanas (28% sendo variado em 10% e 50%), horizonte temporal e taxa de desconto.	Adequado.

Fonte: elaboração própria.

7.1.1 Principais aspectos metodológicos

O demandante elaborou uma análise de custo-minimização na perspectiva do SUS, considerando o custo anual de tratamento (duração de 52,18 semanas) num horizonte temporal de 20 anos, para comparar dupilumabe ao omalizumabe, para pacientes com asma grave com fenótipo alérgico com idade a partir de seis anos, com IgE total ≥30 UI/mL, sem controle adequado com tratamento otimizado corticoides inalatórios + LABA, apresentando pelo menos uma exacerbação no ano anterior ou uso contínuo de corticosteroides orais.

A intervenção consistiu no uso de dupilumabe, conforme posologia preconizada em bula, de acordo com peso e idade, representado na Tabela 11.

Tabela 11. Posologia do dupilumabe para o tratamento de asma grave com fenótipo alérgico.

Idade	Peso	Dose inicial	Doses subsequentes	Periodicidade
6 a 11 anos	15 - 30 kg	300 mg	300 mg	4 semanas
6 a 11 anos	≥30 kg	200 mg	200 mg	2 semanas
≥12 anos, sem comorbidades	--	400 mg	200 mg	2 semanas
≥12 anos, em uso de corticosteroide oral ou com comorbidades ^a	--	600 mg	300 mg	2 semanas

^a pacientes dermatite atópica moderada a grave como comorbidade ou adultos com rinossinusite crônica grave com pólipos nasal.
 Fonte: Adaptado de bula Dupixent®

Fonte: relatório do demandante (Tabela 41), 2024.

A posologia do omalizumabe foi considerada complexa, visto que depende da dosagem de IgE basal e do peso do paciente. Assim, a dose pode variar de 75 mg a cada quatro semanas até 600 mg a cada duas semanas, ou seja, dose 16 vezes maior, implicando em diferença de custos da mesma magnitude. As doses são apresentadas na Tabela 12.

O consumo médio de omalizumabe foi estimada com base em registros de APACs, sendo 17.211 APACs, distribuídas entre 2.089 pacientes únicos. A utilização de omalizumabe foi verificada para cada mês do período analisado, sendo que em janeiro de 2022 havia 134 pacientes em uso da medicação, e em dezembro de 2023, 1.316 pacientes.

A partir da análise das APACs, foi estabelecido o perfil de pacientes em uso de omalizumabe em relação ao sexo, idade, peso e uso de frascos. Foram identificados 170 pacientes entre 6 e 11 anos e 1.919 pacientes com 12 anos ou mais. Entre os pacientes entre 6 e 11 anos, 70 têm menos de 30 kg (os dados de três crianças foram excluídos por registro de peso com implausibilidade biológica).

Tabela 12. Dose de omalizumabe conforme peso e IgE basal.

Dose Omalizumane		Peso corpóreo (kg)										
		≥ 20 - 25	> 25 - 30	> 30 - 40	> 40 - 50	> 50 - 60	> 60 - 70	> 70 - 80	> 80 - 90	> 90 - 125	> 125 - 150	> 150
Nível de IgE basal (UI/mL)	≥ 30 - 100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300	NA
	> 100 - 200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600	NA
	> 200 - 300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	375	NA
	> 300 - 400	225	225	300	450	450	450	600	600	450	525	NA
	> 400 - 500	225	300	450	450	600	600	375	375	525	600	NA
	> 500 - 600	300	300	450	600	600	375	450	450	600	NA	NA
	> 600 - 700	300	225	450	600	375	450	450	525	NA	NA	NA
	> 700 - 800	225	225	300	375	450	450	525	600	NA	NA	NA
	> 800 - 900	225	225	300	375	450	525	600	NA	NA	NA	NA
	> 900 - 1000	225	300	375	450	525	600	NA	NA	NA	NA	NA
	> 1000 - 1100	225	300	375	450	600	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	> 1100 - 1200	300	300	450	525	600	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	> 1200 - 1300	300	375	450	525	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	> 1300 - 1500	300	375	525	600	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	> 1500	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Legenda	A cada 4 semanas											
	A cada 2 semanas											

Doses em miligramas. Posologia segue recomendação de bula.

NA: Não aplicável.

Fonte: Adaptado de bula Xolair^{®121}

Fonte: relatório do demandante (Tabela 42), 2024. **Nota:** Para a intervenção, o paciente inicia com o uso de dupilumabe, sendo utilizado dose inicial de 400 mg (duas injeções de 200 mg) ou 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguidas da dose de 200 mg ou 300 mg, a cada duas semanas, para pacientes acima de 12 anos. Para crianças entre 6 e 11 anos a dose recomendada não inclui a dose inicial, sendo de 300 mg a cada 4 semanas para pacientes entre 15 e 30 kg e de 200 mg a cada 2 duas semanas para pacientes acima de 30 kg. A estimativa da proporção de uso de doses de 200 mg ou 300 mg na população entre 6 e 11 anos foi realizada com base nas análises das APACs de omalizumabe. Enquanto para o omalizumabe, foi considerada a dose média conforme análise das APACs.

O desfecho avaliado foi a diferença monetária em reais entre os tratamentos, sendo aplicada taxa de desconto de 5% ao ano.

Os custos para omalizumabe foram baseados nas análises realizadas no Painel de Preços, sendo esse estimado em R\$ 2.180,33, correspondendo ao preço estimado para 2024 para o PMVG com 18% de ICMS, considerando que em 2023 o desconto médio sobre o PMVG foi de 2,91%. Segundo o demandante, essa estimativa busca padronizar todos os preços para o PMVG 18%, geralmente utilizado como referência nas análises.

Como o consumo do omalizumabe é variável de acordo com o peso e IgE, o demandante optou por utilizar o consumo médio mensal por paciente, de acordo com as APACs de omalizumabe, sendo esse valor equivalente a 3,4 frascos de omalizumabe por mês (40,85 frascos por ano).

O custo de administração foi baseado na tabela SIGTAP, combinando os valores de reembolso do código 03.01.10.001-2 (administração de medicamentos na atenção especializada) e 03.01.01.004-8 (consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada, exceto médico), totalizando R\$ 6,93.

Além disso, segundo o demandante, como o dupilumabe possui custo de acordo com peso e idade da população, e considerando que os pacientes candidatos ao uso do dupilumabe são semelhantes àqueles em uso do omalizumabe, com base nas APACs analisadas, assumiu-se que 92% dos pacientes consistirão em adultos e adolescentes, 3,4% de crianças (entre 6 e 11 anos) com peso entre 15 e 30kg, e 4,7% de crianças com peso maior ou igual a 30kg.

Os parâmetros utilizados na análise de custo-minimização do demandante estão sumarizados na tabela a seguir:

Tabela 13. Parâmetros clínicos e econômicos utilizados no modelo do demandante.

Parâmetro	Valor	Fonte
Custo omalizumabe (frasco com 150 mg)	R\$ 2.180,33	Painel de preços, ajustado pela CMED 2024
Custo dupilumabe (apresentação com duas seringas preenchidas com 200 mg ou 300 mg)	R\$ 4.923,93	Preço proposto para incorporação
Custo com administração de medicamentos	R\$ 6,93	SigTap
Dose média mensal com omalizumabe	3,40	SIA
Proporção de pacientes utilizando omalizumabe a cada 2 semanas	28%	Magro, 2022
Proporção: adultos e adolescentes (≥12 anos)	92,0%	SIA
Proporção: crianças (6 a 11 anos) com peso entre 15 e 30kg	3,4%	SIA
Proporção: crianças (6 a 11 anos) com peso ≥30kg	4,7%	SIA
Duração do ano (em semanas)	52,18	Assumido 365,25 dias

Fonte: relatório do demandante (Tabela 44), 2024.

7.1.2 Resultados

Considerando os dados assumidos pelo demandante, o custo de tratamento anual médio com omalizumabe foi estimado em R\$ 89.192,47 por paciente. Para dupilumabe, o custo médio de tratamento no primeiro ano foi estimado em R\$ 65.595,84; a partir do segundo ano, o custo foi estimado em R\$ 63.330,97. Assim, o custo anual médio de tratamento com dupilumabe no primeiro ano é 26,5% inferior e no segundo ano é 29% inferior ao custo do tratamento com omalizumabe.

Considerando o horizonte temporal de 20 anos e taxa de desconto de 5%, o custo de tratamento com dupilumabe é de R\$ 830.970,98, enquanto o custo com omalizumabe é R\$ 1.167.122,15; assim, o custo com dupilumabe é R\$ 336.141,17 inferior ao custo com omalizumabe.

Tabela 14. Resultados da análise de custo-minimização conduzida pelo demandante.

Custo minimização	
Custo de omalizumabe utilizado na análise (150mg)	R\$ 2.180,33
Custo anual de tratamento com omalizumabe	R\$ 89.192,47
Custo anual de tratamento com dupilumabe (ano 1)	R\$ 65.595,84
Custo anual de tratamento com dupilumabe (ano 2+)	R\$ 63.330,97
Diferença de custos em 20 anos (sem taxa de desconto)	-R\$ 514.965,16
Diferença de custos em 20 anos (com taxa de desconto)	-R\$ 336.141,17

Fonte: relatório do demandante, 2024.

7.1.3 Análises adicionais realizadas pelos pareceristas do NATS

Considerando que o custo de reembolso apresentado na SigTap é de R\$ 1.835,20 e o menor custo identificado pelos pareceristas do NATS no Banco de Preços em Saúde (busca em 16/09/2024) foi de R\$ 1.588,96 (apresentação de 150 mg) , a análise de custo minimização foi ajustada considerando o custo do omalizumabe via SigTap (Tabela 15) e via BPS (Tabela 16). Ambas as análises permaneceram demonstrando economia de custo, para uma possível incorporação do dupilumabe.

Tabela 15. Resultados da análise de custo-minimização considerando custo Sigtap para omalizumabe.

Custo minimização	
Custo de omalizumabe utilizado na análise (150mg)	R\$ 1.835,20
Custo anual de tratamento com omalizumabe	R\$ 75.092,44
Custo anual de tratamento com dupilumabe (ano 1)	R\$ 65.595,84
Custo anual de tratamento com dupilumabe (ano 2+)	R\$ 63.330,97
Diferença de custo anual (ano 1)	- R\$ 9.496,60
Diferença de custo anual (ano 2+)	- R\$ 11.761,47
Diferença de custos em 20 anos (com taxa de desconto)	- R\$ 151.637,72

Fonte: elaboração própria.

Tabela 16. Resultados da análise de custo-minimização considerando menor preço de compra via BPS/SIASG para omalizumabe.

Custo minimização	
Custo de omalizumabe utilizado na análise (150mg)	R\$ 1.588,96
Custo anual de tratamento com omalizumabe	R\$ 65.032,36
Custo anual de tratamento com dupilumabe (ano 1)	R\$ 65.595,84
Custo anual de tratamento com dupilumabe (ano 2+)	R\$ 63.330,97
Diferença de custo anual (ano 1)	R\$ 563,48
Diferença de custo anual (ano 2+)	- R\$ 1.701,38
Diferença de custos em 20 anos (com taxa de desconto)	- R\$ 19.998,26

Além disso, a análise de sensibilidade determinística (Figura 2) demonstra que o parâmetro mais sensível da análise são os custos do comparador e da intervenção, sendo que uma variação em $\pm 20\%$ demonstra incremento e economia de recursos, inversamente proporcional uma vez que as tecnologias são comparadas.

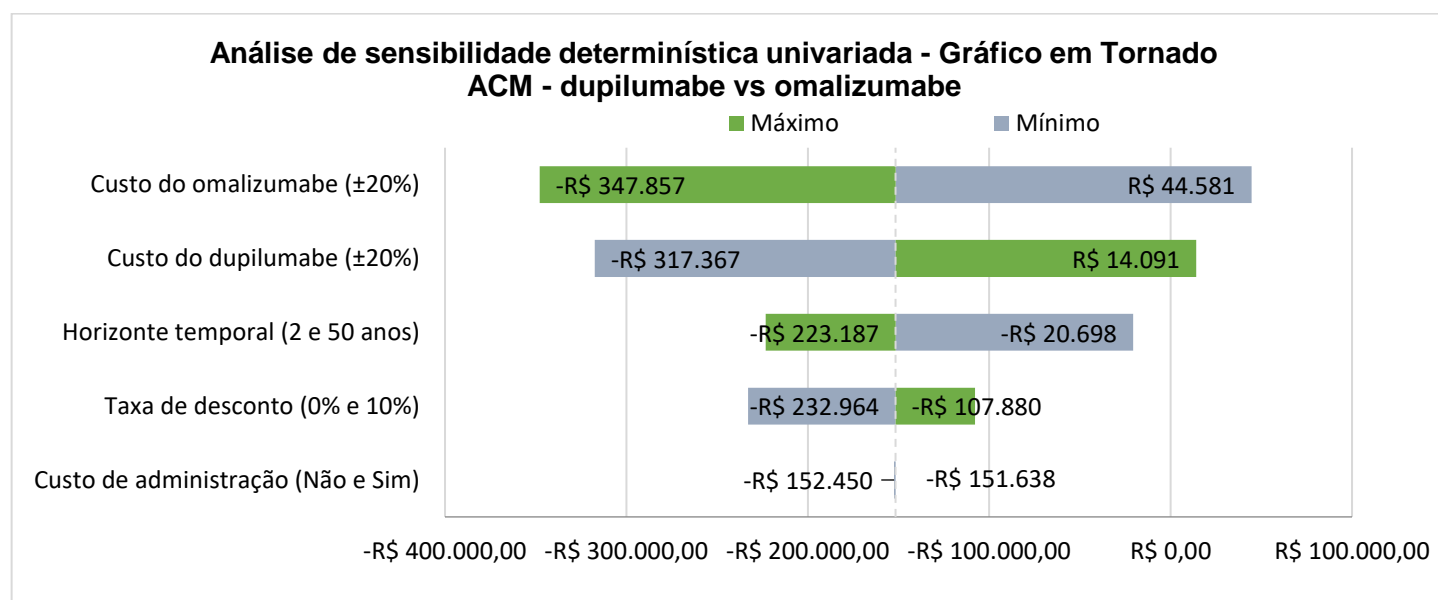


Figura 2. Análise de sensibilidade determinística.

Fonte: elaboração própria

7.2 Impacto orçamentário

O demandante elaborou uma análise de impacto orçamentário (AIO) de uma possível incorporação do dupilumabe no SUS para o tratamento de pacientes a partir de seis anos, com asma grave com fenótipo T2 alto alérgica, não controlada apesar do uso de corticosteroide inalatório associado a $\beta 2$ agonista de longa duração. As principais características resumidas e comentadas são apresentadas a seguir.

Quadro 5. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.

Parâmetro	Abordagem	Comentário
Intervenção	Dupilumabe	Adequado.
Comparador	Omalizumabe	Adequado.
População-alvo e subgrupo	<p>Pacientes a partir de seis anos, com asma grave com fenótipo T2 alto alérgica, não controlada apesar do uso de corticosteroide inalatório associado a β_2 agonista de longa duração, que satisfaçam os seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pelo menos, uma exacerbação grave no ano anterior com necessidade de curso de corticoide oral; • Confirmação de alergia mediada por IgE por meio de teste cutâneo ou IgE específica positiva para, pelo menos, um aeroalérgeno; • IgE sérica igual ou superior a 30 UI/mL; 	Adequado.
Cenários	<p>Cenário atual: custos dispendidos com omalizumabe</p> <p>Cenário alternativo: custos dispendidos em cenário no qual há também o dupilumabe incorporado (<i>market share</i> variando de 50% a 90%).</p>	<p>Adequado apenas se considerada a proposta do demandante, que considera superioridade de dupilumabe comparado à omalizumabe. No entanto, frente às evidências de não diferença estatisticamente significativa entre dupilumabe e omalizumabe, o <i>market share</i> foi ajustado para uma variação iniciando em 10% e chegando a 50% em cinco anos. Por outro lado, considerando o cenário de preço praticado para omalizumabe acima do estabelecido na incorporação e a possibilidade de substituição do mesmo, um cenário com <i>market share</i> de 100% em todos os anos para dupilumabe foi incluído.</p>
População elegível	<p>Uma vez que a população alvo do dupilumabe é a mesma do omalizumabe, acrescida dos inelegíveis à esta segunda medicação, foi utilizada a curva de adoção do próprio omalizumabe no SUS como forma de projetar a quantidade de pacientes que usarão imunobiológicos no tratamento de asma no futuro.</p> <p>A projeção de pacientes foi realizada com base na análise de APACs com uso de omalizumabe, sendo que foram identificadas 17.292 APACs com registro de uso de omalizumabe no período avaliado, foram excluídas 81 duplicatas (mesmo paciente em um mesmo mês), resultando em 17.211 APACs, distribuídas entre 2.089 pacientes únicos. A utilização de omalizumabe foi verificada para cada mês do período analisado, sendo que em janeiro de 2022 havia 134 pacientes em uso da medicação, e em dezembro de 2023, 1.316 pacientes.</p> <p>O número projetado de pacientes acrescidos a cada mês foi de 49,28 (R=0,99).</p>	<p>Parcialmente adequado. A projeção de pacientes utilizada pelo demandante não corresponde a população identificada nos dados extraídos da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (Sabeis), que identificou 136 pacientes no mês de janeiro de 2022 e 1.818 pacientes em dezembro de 2023.</p> <p>Sendo assim, os pareceristas do NATS ajustaram a projeção de indivíduos em uso de omalizumabe.</p>

Parâmetro	Abordagem	Comentário
Custos e recursos	Custos diretos com o dupilumabe e omalizumabe, e sua administração.	Parcialmente adequado. Custo BPS/SIASG mostra custo menor para omalizumabe (R\$ 1.588,96 – menor custo). Além disso, omalizumabe apresenta código no Sigtap (06.04.84.001-2 - OMALIZUMABE 150MG SOLUÇÃO INJETÁVEL), que também corresponde a um custo menor (R\$ 1.835,20).
Perspectiva	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Horizonte temporal	5 anos	Adequado.
Taxa de desconto	Não se aplica.	Adequado.
Resultados	Os custos no cenário atual estão estimados em R\$ 195,8 milhões no ano 1 e em R\$ 1,51 bilhão em cinco anos. No cenário alternativo, com a incorporação do dupilumabe, os custos são R\$ 198,6 milhões e R\$ 1,6 bilhão no ano 1 e em cinco anos respectivamente. Dessa forma, há um incremento no custo para o SUS de R\$ 2,8 milhões no ano 1 e de R\$ 90,2 milhões em cinco anos.	Adequado. No entanto, considerando ajuste nos custos, os pareceristas do NATS apresentam novos resultados.
Análise de sensibilidade	Análises de sensibilidade determinísticas univariadas considerando as variáveis de maior incerteza no modelo: a) participação de mercado do dupilumabe; b) proporção de pacientes inelegíveis a omalizumabe; c) proporção de pacientes antigos inelegíveis a omalizumabe que passarão a utilizar dupilumabe; d) custo de tratamento com omalizumabe.	Adequado.

Fonte: elaboração própria.

7.2.1 Principais aspectos metodológicos

Considerando a perspectiva do SUS, o demandante estimou os custos diretos de uma possível incorporação do dupilumabe no tratamento da asma grave com fenótipo alérgico, entre os anos de 2025 e 2029.

O modelo baseia-se na comparação do cenário atual (de referência), no qual o dupilumabe não está incorporado no SUS, com um cenário alternativo, no qual há possibilidade de uso do dupilumabe, seguindo os mesmos critérios de omalizumabe.

O demandante considerou que cerca de 17% dos pacientes com asma grave com fenótipo alérgico são inelegíveis ao omalizumabe devido a restrições decorrentes de peso e IgE basal conforme bula. Desta forma, há aumento da população elegível no cenário alternativo.

Considerando que a população alvo do dupilumabe é a mesma do omalizumabe, acrescida dos inelegíveis à esta segunda medicação, o demandante utilizou a curva de adoção do próprio omalizumabe no SUS como forma de projetar a quantidade de pacientes que usarão imunobiológicos no tratamento de asma no futuro.

Conforme projeção do demandante, em janeiro de 2022 havia 134 pacientes em uso de omalizumabe, com esse número atingindo 1.316 pacientes em dezembro de 2023. Análise de regressão linear apresenta correlação entre tempo e número de pacientes em uso do medicamento ($r = 0,99$), sendo aplicado regressão linear para projeção do número de pacientes para os próximos anos, sendo que o número de pacientes acrescidos a cada mês foi de 49,28. A população anual projetada está apresentada na tabela a seguir:

Tabela 17. População anual projetada para a análise de impacto orçamentário pelo demandante.

População	2025	2026	2027	2028	2029
Elegíveis a omalizumabe ou dupilumabe	2.196	2.787	3.378	3.970	4.561
Elegíveis a dupilumabe somente	84	239	394	549	704
População total	2.280	3.026	3.773	4.519	5.265

Fonte: relatório do demandante (Tabela 50), 2024.

Com base na análise de custo-minimização do demandante, o custo de tratamento anual médio com omalizumabe foi estimado em R\$ 89.192,47 por paciente; para dupilumabe, o custo médio de tratamento no primeiro ano foi estimado em R\$ 85.206,53 e em R\$ 82.262,71 a partir do segundo ano. O custo anual do tratamento com omalizumabe teve como base o preço projetado para 2024 de R\$ 2.180,33.

Em relação à taxa de difusão das tecnologias para os pacientes elegíveis somente a dupilumabe, o demandante assumiu que todos os pacientes usarão o medicamento. Por outro lado, dentre os pacientes elegíveis a dupilumabe e a omalizumabe, o demandante assumiu que 50% dos pacientes utilizarão dupilumabe no ano 1, apresentando incremento linear de 10% ao ano, atingindo 90% no ano 5.

7.2.2 Resultados

Os custos no cenário atual estão estimados em R\$ 195,8 milhões no ano 1 e em R\$ 1,51 bilhão em cinco anos. No cenário alternativo, com a incorporação do dupilumabe, os custos são R\$ 175,4 milhões e R\$ 1,3 bilhão no ano 1 e em cinco anos respectivamente. Dessa forma, há uma economia no custo para o SUS de R\$ 20,4 milhões no ano 1 e de R\$ 185,4 milhões em cinco anos.

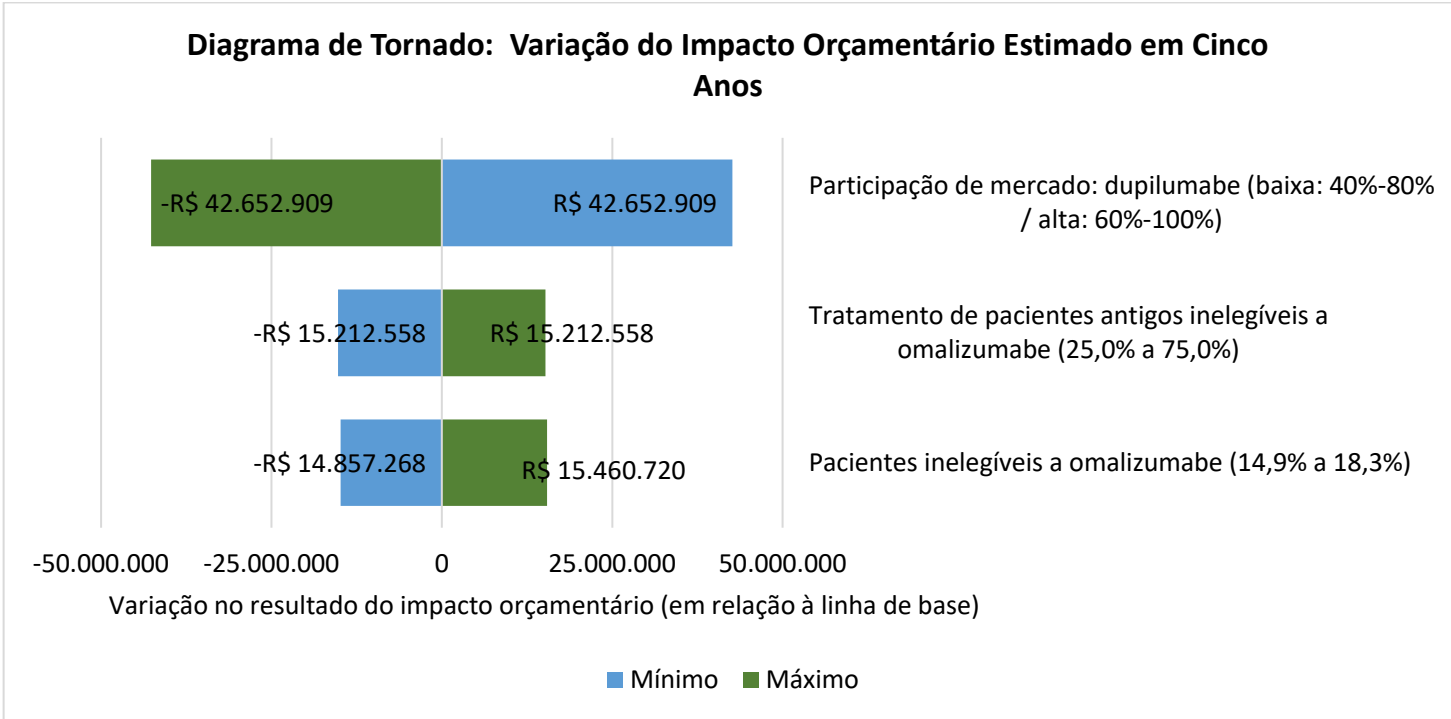
Em contraste, o número de pacientes tratados no cenário alternativo é maior, sendo 2.280 em vez de 2.196 no ano 1 e 5.265 em vez de 4.561 no ano 5, um acréscimo de 84 e 704 pacientes respectivamente.

Tabela 18. Resultados na análise de impacto orçamentário conduzida pelo demandante.

Resumo impacto orçamentário (em reais)						
	2025	2026	2027	2028	2029	Total (5 anos)
<i>Cenário atual</i>						
Pacientes em tratamento	2196	2787	3378	3970	4561	
Custo total (R\$)	195.834.779	248.583.829	301.332.879	354.081.929	406.830.979	1.506.664.395
<i>Cenário alternativo</i>						
Pacientes em tratamento	2280	3026	3773	4519	5265	
Custo total (R\$)	169.929.893	206.638.419	241.741.363	273.785.372	302.770.446	1.194.865.493
<i>Impacto orçamentário</i>						
Pacientes adicionais em tratamento	84	239	394	549	704	
Custo total (R\$)	5.508.744	15.488.529	25.307.373	35.126.216	44.945.060	126.375.922
Custo incremental (R\$)	-20.396.142	-26.456.881	-34.284.144	-45.170.341	-59.115.473	-185.422.980

Fonte: relatório do demandante, 2024.

Figura 2. Análise de sensibilidade determinística



Fonte: o demandante, 2024.

7.2.3 Análises adicionais realizadas pelos pareceristas do NATS

Foi realizado um estudo utilizando dados administrativos e nacionais de dispensação, extraídos da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (Sabeis), referentes ao período de janeiro de 2022 a dezembro de 2023, extraídos em julho de

2024. Os critérios de elegibilidade foram todos os usuários que tinham o registro de retirada do omalizumabe 150mg solução injetável, conforme código do SIGTAP 06.04.84.001-2 e que a CID-10 era asma, conforme código J45.0, J45.1 e J45.8. Foram excluídos todos os registros que não havia a identificação criptografada do usuário ou que não tinham quantidade aprovada.

Foram identificados 136 usuários únicos em janeiro de 2022 e 1.818 usuários únicos em dezembro de 2023.

Sendo assim, uma nova projeção linear foi realizada para estimar os indivíduos elegíveis ao tratamento, conforme apresentada no **Tabela 19**.

Além disso, considerando a ausência de diferença estatisticamente significativa entre omalizumabe e dupilumabe, o *market share* foi ajustado considerando uma taxa de difusão de 10% ao ano, iniciando com 10% de mercado e atingindo 50% em cinco anos.

Adicionalmente, os indivíduos inelegíveis ao omalizumabe (considerados pelo demandante elegíveis somente ao dupilumabe), foram projetados considerando a tendência estimada para omalizumabe e a proporção de inelegíveis ao omalizumabe de 16,6%, reportado por Magro, 2022 (57).

Finalmente, para garantir consonância à avaliação econômica, análises de impacto orçamentário foram ajustadas considerando o custo de reembolso apresentado na SigTap de R\$ 1.835,20 e o menor preço de compra identificados pelos pareceristas do NATS no Banco de Preços em Saúde de R\$ 1.588,96, demonstrando um impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de aproximadamente R\$ 47 milhões e R\$ 130 milhões, respectivamente, conforme apresentado nas tabelas abaixo.

Tabela 19. Resultados na análise de impacto orçamentário considerando custo SigTap para omalizumabe.

Resumo impacto orçamentário (em reais)						
	2025	2026	2027	2028	2029	Total (5 anos)
Cenário atual						
Pacientes em tratamento	3153	4030	4906	5783	6660	
Custo total (R\$)	236.759.667	302.595.497	368.431.326	434.267.155	500.102.984	1.842.156.629
Cenário alternativo						
Pacientes em tratamento	3153	4030	4906	5783	6660	
Custo total (R\$)	233.765.475	294.227.828	352.627.853	408.965.551	463.240.922	1.752.827.628
Pacientes adicionais	91	258	426	593	761	
Custo total (R\$)	5.952.370	16.735.839	27.345.406	37.954.974	48.564.541	136.553.130
Impacto orçamentário						
Custo incremental (R\$)	2.958.177	8.368.170	11.541.934	12.653.370	11.702.478	47.224.129

Fonte: elaboração própria.

Tabela 20. Resultados na análise de impacto orçamentário considerando menor preço BPS/SIASG para omalizumabe.

Resumo impacto orçamentário (em reais)						
	2025	2026	2027	2028	2029	Total (5 anos)
Cenário atual						
Pacientes em tratamento	3153	4030	4906	5783	6660	
Custo total (R\$)	205.041.127	262.056.972	319.072.818	376.088.663	433.104.509	1.595.364.089
Cenário alternativo						
Pacientes em tratamento	3153	4030	4906	5783	6660	
Custo total (R\$)	205.218.788	261.797.008	318.076.897	374.058.456	429.741.684	1.588.892.834
Pacientes adicionais	91	258	426	593	761	
Custo total (R\$)	5.952.370	16.735.839	27.345.406	37.954.974	48.564.541	136.553.130
Impacto orçamentário						
Custo incremental (R\$)	6.130.031	16.475.875	26.349.486	35.924.766	45.201.716	130.081.875

Fonte: elaboração própria.

Adicionalmente, considerando a possibilidade substituição do omalizumabe, o *market share* foi ajustado para contemplar 100% dos pacientes utilizando dupilumabe, demonstrando um impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de aproximadamente - R\$ 137 milhões (economia) e R\$ 110 milhões (incremento), considerando custo SigTap e BPS/SIASG respectivamente, conforme tabelas abaixo.

Tabela 21. Resultados na análise de impacto orçamentário considerando custo SigTap para omalizumabe.

Resumo impacto orçamentário (em reais)						
	2025	2026	2027	2028	2029	Total (5 anos)
Cenário atual						
Pacientes em tratamento	3153	4030	4906	5783	6660	
Custo total (R\$)	236.759.667	302.595.497	368.431.326	434.267.155	500.102.984	1.842.156.629
Cenário alternativo						
Pacientes em tratamento	3153	4030	4906	5783	6660	
Custo total (R\$)	206.817.742	257.186.693	312.710.885	368.235.077	423.759.269	1.568.709.666
Pacientes adicionais	91	258	426	593	761	
Custo total (R\$)	5.952.370	16.735.839	27.345.406	37.954.974	48.564.541	136.553.130
Impacto orçamentário						
Custo incremental (R\$)	-23.989.556	-28.672.964	-28.375.034	-28.077.104	-27.779.174	-136.893.834

Fonte: elaboração própria.

Tabela 22. Resultados na análise de impacto orçamentário considerando menor preço BPS/SIASG para omalizumabe.

Resumo impacto orçamentário (em reais)						
	2025	2026	2027	2028	2029	Total (5 anos)
Cenário atual						
Pacientes em tratamento	3153	4030	4906	5783	6660	
Custo total (R\$)	205.041.127	262.056.972	319.072.818	376.088.663	433.104.509	1.595.364.089
Cenário alternativo						
Pacientes em tratamento	3153	4030	4906	5783	6660	
Custo total (R\$)	206.817.742	257.186.693	312.710.885	368.235.077	423.759.269	1.568.709.666
Pacientes adicionais	91	258	426	593	761	
Custo total (R\$)	5.952.370	16.735.839	27.345.406	37.954.974	48.564.541	136.553.130
Impacto orçamentário						
Custo incremental (R\$)	7.728.984	11.865.560	20.983.474	30.101.387	39.219.301	109.898.706

Fonte: elaboração própria.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foram realizadas buscas no dia 5 de junho de 2024 por avaliações do dupilumabe nas seguintes Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) da Inglaterra, *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) de Portugal, *Canadian Drugs Agency* (CDA – antiga CADTH) do Canadá, *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) da Austrália e *Haute Autorité de Santé* (HAS) da França. No Quadro 6, é resumida a recomendação de cada agência e sua respectiva conclusão.

Quadro 6. Recomendação de agências internacionais de ATS.

Agência	Recomendação
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (58)	Dupilumabe é recomendado como tratamento adicional de manutenção para pacientes com asma grave com inflamação tipo 2, não controlada adequadamente, a partir de 12 anos, que permanecem sintomáticos apesar do uso de altas doses de corticosteroides inalados e outro tratamento de manutenção. O uso de dupilumabe é indicado somente nas seguintes condições: <ul style="list-style-type: none">A dose inicial deve ser de 400 mg, seguida de 200 mg a cada duas semanas.O paciente deve concordar e seguir um plano de tratamento padrão otimizado.O paciente deve apresentar contagem sanguínea de eosinófilos igual ou superior a 150 células/microlitro e níveis de óxido nítrico exalado fracionado de 25 ppm ou mais, além de ter registrado pelo menos quatro exacerbações nos 12 meses anteriores.O paciente não deve ser elegível para tratamento com mepolizumabe, reslizumabe ou benralizumabe, ou deve ter asma que não respondeu adequadamente a essas terapias biológicas.

Scottish Medicines Consortium (SMC) (59,60)	Dupilumabe é recomendado como tratamento adicional de manutenção para adultos e adolescentes com 12 anos ou mais que apresentam asma grave com inflamação tipo 2, caracterizada por aumento de eosinófilos no sangue e/ou aumento da FeNO. Esta indicação é para pacientes cuja asma não é adequadamente controlada com altas doses de CI em combinação com outro medicamento de manutenção.
Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) (61)	Dupilumabe, em comparação com os medicamentos mepolizumabe, reslizumabe, benralizumabe e omalizumabe, não demonstrou valor terapêutico adicional significativo. No entanto, sua eficácia foi comprovada na indicação de interesse, justificando sua recomendação como tratamento complementar de manutenção para adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, com asma grave caracterizada por inflamação tipo 2 (eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO aumentada) que não é adequadamente controlada, apesar do uso de doses elevadas de corticosteroides inalados associados a outro medicamento de manutenção.
Canada's Drug Agency (CDA-AMC) – antigo CADTH (62)	Dupilumabe é recomendado como tratamento complementar de manutenção para pacientes com idade igual ou superior a 6 anos, com asma grave de fenótipo tipo 2/eosinofílico ou asma dependente de corticosteroides orais.
The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) (63)	Dupilumab é recomendado para o tratamento da asma severa em pacientes adultos e adolescentes a partir de 12 anos, com asma eosinofílica severa ou asma dependente de corticosteroides orais. Dupilumabe deve ser administrado por injeção subcutânea, com doses iniciais e de manutenção a cada duas semanas. A inclusão de dupilumabe na PBS baseia-se em avaliações da eficácia e segurança realizadas pelo <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i> .
Haute Autorité de Santé (HAS) (64)	Dupilumabe é recomendado como tratamento adicional modificador da doença para asma grave associada à inflamação tipo 2, caracterizada por níveis elevados de eosinófilos no sangue e/ou fração elevada de óxido nítrico exalado, em adultos e adolescentes a partir de 12 anos que estão insuficientemente controlados por doses elevadas de corticosteroides inalados combinadas com outro tratamento modificador da doença para a asma.

Fonte: Elaboração própria.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o **tratamento de pacientes com asma grave com fenótipo alérgico (asma grave com fenótipo T2 alto alérgica)**. A busca foi realizada em agosto de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 J45.0 (Asma predominantemente alérgica), fases de estudo 3, 4 (65);

- ClinicalTrials: *Asthma* | *Other terms: severe* | *Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies* | *Phase: 3, 4* | *Interventional studies* (66);
- Cortellis: *Current Development Status (Indication (Asthma) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)) AND Any Text ("severe")* (67).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (68–70).

Foram excluídas as tecnologias para a indicação pleiteada constantes no PCDT vigente da Asma (PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS Nº 32, de 20 de DEZEMBRO de 2023 – Omalizumabe) (71).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **três** tecnologias potenciais para o tratamento de pacientes com asma grave com fenótipo alérgico (asma grave com fenótipo T2 alto alérgica) (Quadro 7). Cabe informar, que as três tecnologias identificadas no horizonte tecnológico não possuem nos seus delineamentos de pesquisa a especificação sobre os níveis de IgGE, assim como definido nos critérios de elegibilidade do dossiê do demandante.

Quadro 7: Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com asma grave com fenótipo alérgico (asma grave com fenótipo T2 alto alérgica)

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise
610	Antagonista do receptor de IL-5	Subcutânea	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Depemokimabe	Antagonista do receptor de IL-5	Subcutânea	Fase 3 ^{b, c}	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro
Dexpramipexol	Agonista do receptor de dopamina D3	Oral	Fase 3 ^c	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em agosto de 2024.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration

- ^a Ainda não recrutando
- ^b Completo
- ^c Recrutando

O **610** é um anticorpo monoclonal humanizado, antagonista do receptor de interleucina-5 (IL-5) que está sendo desenvolvido para o tratamento potencial de doenças autoimunes e alérgicas, incluindo a asma eosinofílica grave. Em

abril de 2024, um estudo de **fase 3**, controlado por placebo, foi iniciado para avaliar a eficácia e a segurança de 610 em indivíduos adultos chineses com asma eosinofílica grave. A previsão de conclusão é setembro de 2026 (66,67).

O **depemokimabe** é anticorpo monoclonal humanizado, antagonista do receptor de IL-5 de longa ação que está em desenvolvimento para o tratamento potencial da asma eosinofílica moderada a grave. Estudos de **fase 3** em pacientes com asma grave fenótipo eosinofílico foram iniciados em 2021, sendo que 2 já foram finalizados (novembro/2023 e abril/2024) e um com previsão de conclusão em setembro de 2025. Os estudos finalizados atingiram seus desfechos primários com reduções clinicamente e estatisticamente significativas nas exacerbações ao longo de 52 semanas de tratamento (66,67).

O **dexpramipexol** é um enantiômero R do pramipexol, agonista do receptor de dopamina D3, está em desenvolvimento para o tratamento potencial de doenças alérgicas e pulmonares, incluindo a asma eosinofílica. No primeiro semestre de 2023 foram iniciados estudos de **fase 3**, controlados por placebo, para asma grave fenótipo eosinofílico, que ainda estão em recrutamento de participantes e com previsão de conclusão para o segundo semestre de 2026 (66,67).

Cabe ainda informar que foi identificado o desenvolvimento do **omalizumabe biossimilar** por algumas empresas farmacêuticas, sendo que estudos de **fase 3** foram localizados. Na **EMA**, o biossimilar foi aprovado em maio de 2024. Na Anvisa e no FDA o medicamento biossimilar ainda não possui registro (66–70).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nas comparações indiretas, dupilumabe foi similar a omalizumabe para os desfechos de taxa de exacerbação de asma grave e todos os desfechos de segurança, mostrando superioridade estatística apenas em relação a função pulmonar pela análise de VEF1 absoluta. A qualidade da evidência direta para dupilumabe variou de moderada a baixa e do omalizumabe variou de baixa a muito baixa, determinando assim também a qualidade da evidência indireta. Essa qualidade reflete a heterogeneidade dos estudos com risco de vieses importantes, e que não foi possível parear totalmente a população desta demanda, uma vez que os estudos de omalizumabe representaram uma faixa de população mais restrita do que a da demanda neste relatório.

Considerando a análise de custo-minimização conduzida pelo demandante, comparando dupilumabe à omalizumabe em pacientes com asma grave com fenótipo T2 alto alérgico, com IgE ≥ 30 UI/mL, sem controle adequado com tratamento otimizado com corticoides inalatórios + LABA, apresentando pelo menos uma exacerbação no ano anterior ou uso contínuo de corticosteroides orais, em um horizonte temporal de 20 anos, o demandante identificou um custo com dupilumabe de R\$ 336.141,17 inferior ao custo com omalizumabe. No entanto, os pareceristas do NATS

identificaram custo inferiores para o comparador e realizaram análises adicionais, demonstrando manutenção da economia de custo variando de - R\$ 19.998,26 (menor custo BPS) a- R\$ 151.637,72 (custo SigTap).

Além disso, a análise de impacto orçamentário de uma possível incorporação do dupilumabe conduzida pelo demandante demonstrou uma economia de custo para o SUS de R\$ 20,4 milhões no ano 1 e de R\$ 185,4 milhões em cinco anos. Por outro lado, nas análises conduzidas pelos pareceristas identificou-se um impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de aproximadamente R\$ 130 milhões (menor custo BPS) e R\$ 47 milhões (custo SigTap), se considerado um *market share* variando de 10% a 50%. Observou-se ainda a possibilidade de economia de recurso, quando uma parcela de 100% dos pacientes elegíveis é estimada para uso de dupilumabe durante os cinco anos da análise.

Ainda, uma discussão que deve prosperar diz respeito às incertezas ocasionadas pela incorporação do omalizumabe, pois o histórico apresentado demonstra que, além das mudanças nas apresentações, houve mudanças de preços em percentuais muito acima dos negociados e apresentados nos dossiês de submissão. As evidências nas três ocasiões de submissão do omalizumabe possuíam incertezas. Todavia a incorporação foi deferida uma vez que o preço apresentado era de R\$ 500,00 para a solução injetável de 150 mg/mL, mas que, na prática, o valor utilizado para compra é o do PMVG.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 28/2024 esteve aberta entre 16 e 27 de maio de 2024 e recebeu 43 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

No relato, a representante titular, de 37 anos, contou que aos 15 recebeu o diagnóstico de asma e alergias respiratórias. Mencionou que usou “bombinhas”, corticoides e antibióticos, entre outros medicamentos, mas nada funcionava bem. Contou que no decorrer da pandemia teve uma piora considerável na saúde, sofrendo com fortes crises respiratórias, chegando até a perder o olfato. Desenvolveu uma sinusite crônica grave e utilizou diversos antibióticos por mais de um ano. Recebeu indicação de se submeter a uma cirurgia no nariz, para remoção de tecidos inflamados e pólipos, que são pontos formados devido ao acúmulo de tecidos, no nariz, e corrigir um desvio na estrutura que separa as duas cavidades nasais, algo que favorecia acúmulo de secreção, potencializando o risco de inflamações. Em agosto de 2022 os exames preparatórios para as cirurgias acusaram alta quantidade de eosinófilos. Durante a recuperação do procedimento, apresentou abscessos e teve de fazer nova cirurgia em setembro do mesmo ano. Entretanto, logo após a segunda cirurgia, apareceu um novo abscesso e precisou ser internada, recebendo o resultado de que estava infectada por bactérias *pseudomonas*. Com tudo isso, seu quadro geral piorou e passou 18 dias hospitalizada. Mesmo após receber alta, a taxa de eosinófilos permaneceu elevada. A sinusite voltou, assim como todo o processo de doença respiratória. O otorrinolaringologista que fazia seu acompanhamento explicou que ela precisaria ir a um especialista na capital, para

avaliar o motivo da secreção estar aumentando e indo para o pulmão. Ele explicou que ela necessitaria de nova cirurgia e na cidade onde morava não havia recurso. Em São Paulo, o cirurgião disse que ela estava apresentando broncoespasmo e com isso não poderia ser operada. O pneumologista que fazia seu acompanhamento constatou então que, apesar de ter feito uma cirurgia há menos de um mês, os pólipos estavam novamente se formando, assim como a asma seguia com exacerbações. Foi quando recebeu indicação para utilização de dupilumabe. O uso foi iniciado há cerca de um ano, na dosagem de 300mg a cada duas semanas. Considera que atualmente se sente muito bem, mesmo morando num local de clima bastante seco. Não apresentou mais pólipos, a taxa de eosinófilos baixou e está há um ano sem ter crises ou precisar usar antibiótico e corticoide. Recuperou o olfato e melhorou a qualidade de vida. Segundo ela, o dupilumabe resolveu 95% de seus problemas de saúde. Eventualmente, por causa de incêndios provocados pela seca, precisa usar “bombinha”, mas relatou melhora acentuada e ganho de qualidade de vida. Uma integrante do Comitê perguntou como obteve e estava sendo o acesso ao medicamento e ela respondeu que por meio do plano de saúde. Explicou que no início aconteceram atrasos no fornecimento e que isso desfavoreceu o tratamento. Um atraso de cinco dias, informou, já é suficiente para que comece a apresentar sintomas como falta de ar e acúmulo de secreção.

O vídeo da 134ª Reunião Ordinária pode ser acessado em <https://youtu.be/fbMLrGvwzcU?t=2205>

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 134ª Reunião da Conitec realizada no dia dois de outubro de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do dupilumabe e à exclusão do omalizumabe para o tratamento de pacientes com asma grave com fenótipo alérgico. Para essa recomendação, o Comitê considerou que o omalizumabe não tem sido fornecido pelo preço proposto pelo demandante na sua incorporação. Desta forma, com base no preço praticado atualmente para omalizumabe, dupilumabe seria uma alternativa mais econômica, com uma eficácia sem diferença significativa. Nesse contexto, a exclusão do omalizumabe passou a ser considerada pelo Comitê, já que os pacientes não ficariam desassistidos no SUS.

13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 87/2024 foi realizada entre os dias 22/11/2024 e 11/12/2024. Foram recebidas 1159 contribuições, acompanhadas por 42 anexos. Consideraram-se apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas, sendo as contribuições quantitativa e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b)

identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas.

O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>).

Das 1159 contribuições, 1104 (95,2%) expressaram a opinião de que a tecnologia em questão deve ser incorporada no SUS, das quais 1.035 (93,7%) apresentaram contribuições vazias para as evidências clínicas e 1.097 (94,7%) para estudos econômicos. As contribuições consideradas vazias são aquelas que não apresentam argumentos que fundamentem a opinião do avaliador ou ainda que trazem respostas do tipo “Sim”, “Não”.

13.1. Perfil dos participantes

A maioria das contribuições foi de profissional de saúde (n=446; 38,5%), mulher cisgênero (n=710; 61,2%), de cor ou etnia autorrelatada branca (n=854; 73,7%), com 40 a 59 anos de idade (n=478; 43,5%) e da região Sudeste do Brasil (n=847; 73,1%). A maioria dos participantes ficou sabendo da consulta pública por amigos, colegas ou profissionais de trabalho (n=427; 36,8%). Mais informações sobre o perfil dos participantes e outras informações podem ser observadas no quadro abaixo.

Quadro 8. Características dos participantes via formulário de contribuições técnico-científicas da CP nº 28/2023.

Tipo de contribuição	N (%)
Paciente	112 (9,7)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	191 (16,5)
Profissional de saúde	446 (38,5)
Interessado no tema	321 (27,7)
Especialista no tema do protocolo	0
Empresa	30 (2,6)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	27 (2,3)
Instituição de ensino	0
Instituição de Saúde	0
Secretaria Estadual de Saúde	0
Secretaria Municipal de Saúde	0
Sociedade médica	0
Organização da Sociedade Civil	32 (2,7)
Outra	0
Total	1159 (100)
Sexo	
Homem cisgênero, *identifica-se com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	429 (37,0)
Homem transgênero, *não se identifica com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	2 (0,2)
Mulher cisgênero, *identifica-se com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	710 (61,2)
Mulher transgênero, *não se identifica com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	3 (0,3)
Não-binária *sua identidade de gênero não se define a partir das categorias “homem” ou “mulher”	2 (0,2)
Intersexo *conformação genital ambígua e pode se identificar com o gênero intersexo	0
Outros	13 (1,1)
Total	1159 (100)

Tipo de contribuição	N (%)
Cor ou Etnia	
Amarelo	32 (2,7)
Branco	854 (73,7)
Indígena	2 (0,2)
Pardo	211 (18,2)
Preto	60 (5,2)
Total	1159 (100)
Faixa etária	
menor 18	14 (1,3)
18 a 24	88 (8,0)
25 a 39	427 (38,8)
40 a 59	478 (43,5)
60 ou mais	93 (8,4)
Total	1100 (100)
Regiões brasileiras/Outro país	
Norte	11 (0,9)
Nordeste	112 (9,7)
Sul	137 (11,8)
Sudeste	847 (73,1)
Centro-oeste	52 (4,5)
País estrangeiro	0
Total	1159 (100)
Como ficou sabendo?	
Amigos, colegas ou profissionais de trabalho	427 (36,8)
Associação/entidade de classe	144 (12,4)
Diário Oficial da União	17 (1,5)
E-mail	41 (3,5)
Site da CONITEC	47 (4,1)
Redes sociais	285 (24,6)
Outro meio	198 (17,1)
Total	1159 (100)

Fonte: Elaboração própria (2024).

13.2 Considerações sobre a recomendação preliminar da Conitec

Das 1159 contribuições recebidas, 229 relataram ser contra a exclusão do omalizumabe (cerca de 19,8%), citando a eficácia do omalizumabe em pacientes que já fazem uso dessa tecnologia e o receio de não continuarem com a mesma resposta clínica na troca pelo dupilumabe. Também citaram o perfil de segurança do omalizaumabe com mais de 20 anos de uso em diferentes faixas etárias, inclusive em subgrupos como gestantes e a necessidade de maior número de opções terapêuticas considerando que nem todos irão responder a um dos imunobiológicos (omalizumabe ou dupilumabe).

Os argumentos elencados pelos participantes para justificar a incorporação do dupilumabe foram organizados nas seguintes categorias 1. População com asma grave que atualmente está desassistida no SUS; 2. Eficácia, aumento da qualidade de vida, praticidade e segurança do medicamento e 3. Mais opções de tratamento no SUS.

População com asma grave que atualmente está desassistida no SUS

“Eu acredito que deve ser incorporado porque hoje existe uma parcela de pacientes com asma grave que não são elegíveis aos tratamentos imunobiológicos que estão disponíveis, ficando desassistidos e não possuindo controle da sua doença. (...)” (interessado no tema)

“(...) Atualmente, as opções de tratamento no SUS são limitadas, sendo o omalizumabe a única alternativa disponível. No entanto, muitos pacientes não atendem aos critérios de uso do omalizumabe ou não apresentam resposta adequada ao tratamento. (...) (familiar, amigo ou cuidador de paciente)

“Seria uma alternativa excelente para os pacientes que não respondem ao omalizumabe ou não entram na sua indicação pela dosagem de IgE e peso.” (profissional de saúde)

Eficácia, aumento da qualidade de vida, praticidade e segurança do medicamento

“(...) na prática clínica, pacientes relataram significativas melhorias na qualidade de vida, maior independência e retorno às atividades diárias. (...)” (profissional de saúde)

“A medicação dupilumabe melhora qualidade de vida, diminui exacerbação e assim internações em UTI e diminui muito o risco de morte por asma” (profissional de saúde)

“O uso de Imunobiológico, em especial neste caso o dupilumabe, controla de maneira excepcional a asma, devolve qualidade de vida e reintroduz o paciente ao mercado de trabalho. A melhora clínica e laboratorial do paciente é muito significativa” (profissional de saúde)

“Medicamento com efeito duplo em asma eosinofílica e alérgica. Inibe duas vias de ação inflamatórias distintas. Melhor resultado.” (profissional de saúde)

“O dupilumabe mudou minha vida, além da asma tenho dermatite, está sempre doente estava também afetado meu trabalho, minhas relações pessoais e minha saúde mental, gastos menos com medicações, vou menos a hospital e serviços de saúde (...)” (paciente)

Mais opções de tratamento no SUS

“O dupilumabe seria mais uma opção de tratamento ao paciente além do seu amplo uso tanto em Asma alérgica quanto asma eosinofílica. Com excelente resposta do paciente ao tratamento.” (amigo, colega ou profissional de trabalho)

“Concordo com a incorporação do Dupilumabe no SUS para pacientes com asma grave alérgica ou eosinofílica, em criança também, pois temos casos de pacientes com ige acima de 1500 que vão se beneficiar e aqueles que não responderam ao omalizumabe. (...)” (profissional de saúde)

“Quanto maior a possibilidade de tratamento disponível, mais precisos poderemos ser no controle dos pacientes graves.” (Profissional de saúde)

“(...) Sempre haverá pacientes que responderão melhor a uma droga do que a outra, e os especialistas devem ter a possibilidade de testar e trocar uma pela outra, quando for necessário. Uma alternativa seria manter as duas drogas disponíveis no SUS por um período e depois, em função do maior uso de uma ou outra, optar por selecionar uma. (...) (profissional de saúde)

A seguir algumas contribuições de experiência e/ou opinião de empresas e organizações de sociedade civil:

“O Dupilumabe é uma excelente opção para o tratamento da doença atópica na criança, adolescente e adultos, levando ao melhor controle da doença, e reduzindo o impacto negativo, como visitas aos pronto-atendimentos, hospitalizações por asma e redução na qualidade de vida. Gostaria de fazer uma ressalva à conclusão do relatório: considerar manter a opção do omalizumabe para os casos de alergia ou intolerância ao dupilumabe, negociando os valores e custos com o fabricante.” (Sociedade de Pediatria do Distrito Federal)

“Recomendação da comissão de asma da SBPT quanto a esta revisão: Sugere-se que, caso haja a inclusão do dupilumabe na CONITEC, não ocorra a suspensão do omalizumabe, devido à sua utilização regular em muitos pacientes (segundo o Data SUS, 7404 doses aprovadas em 2024), com eficácia e segurança prologadas, e possibilidade terapêutica para novos pacientes bem caracterizados como asma alérgica. Em casos de falha clínica, o omalizumabe pode ser substituído por outra medicação após avaliação criteriosa. A suspensão do omalizumabe também levaria ao desafio e responsabilidade de troca de biológicos de muitos pacientes.” (Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia)

“Vale a pena lembrar que estamos de acordo total com a incorporação do Dupilumab, já que é uma nova terapia para asma grave e que pode inclusive atender uma parcela da população que o Omalizumab não atende (este último depende do peso e do nível da IgE do paciente, o que pode estar fora da indicação em até 20% dos casos). A desincorporação do Omalizumab trará grandes problemas e prejuízos, principalmente para os pacientes que já fazem uso. Diante disso, sugerimos a manutenção também do omalizumabe.” (ABRA - Associação Brasileira de Asmáticos)

“Sou a favor da incorporação do dupilumabe, porém sou contra a exclusão do omalizumabe, por não haver evidências científicas para afirmar que é possível a substituição de todos os pacientes.” (Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Mato Grosso do Sul)

“Acho que o Dupilumabe deve ser incorporada ao SUS pois vem atender uma demanda reprimida que os outros imunobiológicos não cobrem e o omalizumabe deve ser mantido pois há um seguimento de pacientes que não serão cobertos pelos imunobiológicos existentes, aqueles que são atópicos estritos IGE mediadas. Embora com PJ trago a experiência do mercado privado onde os convenios disponibilizam as medicações, não seria justo e equânime no tratamento dos pacientes do SUS a retirada da medicação.” (Chibana e Riechi clínica médica)

“A manutenção do omalizumabe no sistema público de saúde é fundamental, pois ele possui um histórico comprovado de eficácia e segurança, beneficiando muitos pacientes. Sua continuidade é especialmente importante porque foi um dos primeiros imunobiológicos oferecidos para o tratamento de asma grave, e existem robustos dados que sustentam sua segurança, incluindo informações relevantes sobre seu uso em gestantes asmáticas. A desincorporação do omalizumabe no SUS tem o potencial de causar sérios danos aos pacientes que já dependem dele para o controle de suas doenças. A troca inesperada de tratamento tende a resultar em reações adversas, agravamento do quadro clínico e um impacto negativo na qualidade de vida dos usuários” (CDD – Crônicos do Dia a Dia)

“A coexistência de ambas as terapias no SUS é essencial para oferecer um manejo abrangente da asma grave. Essa complementaridade permite: • Personalização do tratamento com base no perfil clínico e nas comorbidades de cada paciente; • Ampliação do acesso, reduzindo lacunas terapêuticas e garantindo que mais pacientes sejam atendidos de forma adequada.” (ABRAF - Associação Brasileira de Apoio à Família com Hipertensão Pulmonar e Doenças Correlatas)

“A manutenção do omalizumabe como uma opção terapêutica no SUS é fundamental para garantir o acesso de novos pacientes e preservar o tratamento daqueles já estabilizados com a medicação. Sugere-se que, caso outros biológicos sejam incorporados, eles sejam oferecidos como alternativas complementares, sem substituir ou comprometer o uso do omalizumabe.” (Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia)

“(…) a incorporação de dupilumabe é importante para possibilitar o tratamento individualizado, de acordo com a necessidade e perfil de cada paciente. Portanto, nos manifestamos favoráveis à incorporação do medicamento dupilumabe para o tratamento da doença supracitada.” (Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais)

“(…) A incorporação do dupilumabe no SUS representa uma oportunidade crucial para aprimorar o manejo da asma grave com fenótipo alérgico no Brasil. (...) Por questões de equidade, também consideramos importante manter a incorporação do omalizumabe, atendendo a demanda dos pacientes que já utilizam a medicação.” (Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Rio Grande do Sul)

“(…) Por ser um medicamento alvo específico, Dupilumabe demonstrou resultados fantásticos na melhora de VEF1, ganho na capacidade de função pulmonar acima de 350ml, o que também representou uma melhora de vida incluindo a autoestima em todos os pacientes que fazem uso dele. Portanto nosso

parecer é FAVORÁVEL a incorporação dessa importantíssima terapia nessa comissão. (...)” (Associação Brasileira de Pacientes Alérgicos, Crônicos e de Doenças Raras)

“(...) a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) considera de suma importância a incorporação do dupilumabe, bem como a manutenção do omalizumabe no tratamento de pacientes com asma grave alérgica; a fim de ampliar as opções terapêuticas, contemplar as particularidades dos diversos perfis de pacientes e prestar a melhor assistência médica para essa população, atendendo aos princípios da medicina personalizada.” (Associação Brasileira de Alergia e Imunologia)

“(...) O Dupilumabe é um avanço significativo no tratamento da asma grave, especialmente para pacientes com fenótipo T2 alto, seja alérgico ou eosinofílico (...) A continuidade do acesso ao Omalizumabe é fundamental para garantir a equidade no tratamento de uma parcela significativa da população asmática, considerando que o medicamento beneficia milhares de brasileiros que convivem com asma alérgica grave(...)” (Associação Brasileira de Asma Grave)

“(...) o BraSA recomenda a adição do dupilumabe na lista de biológicos para tratamento da asma grave não controlada.” (Brazilian Severe Asthma Association)

13.3 Contribuições para o tópico experiência com a tecnologia

A maioria dos 538 respondentes que relataram experiência com a tecnologia em avaliação eram profissionais de saúde (n=367; 68,2%). Foram mencionadas principalmente eficácia da medicação, qualidade de vida e facilidade de aplicação. A seguir alguns trechos de contribuições neste tópico:

“Redução de exacerbações, melhora de sintomas e função pulmonar em pacientes com asma grave.” (profissional de saúde)

“Melhora importante dos sintomas e qualidade de vida do paciente. Menos internação hospitalar e crises agudas.” (profissional de saúde)

“Menor exacerbação do paciente e consequentemente o paciente teve melhora na função pulmonar! Fazendo com que ele não tivesse problemas e voltasse a ter qualidade de vida.” (cuidador ou responsável)

“Rapidez de início de ação, sem efeitos colaterais, aplicação simples.” (profissional de saúde)

“Melhorou muito minha saúde, sou outra pessoa após o uso do medicamento.” (paciente)

“As crises de asma do meu filho estão muito mais espaçadas e leves” (cuidador ou responsável)

“O paciente consegue retomar com qualidade de vida, diminui suas crises asmáticas e necessidades de uso de corticoides” (cuidador ou responsável)

Poucos efeitos negativos e dificuldades foram relatados, alguns relacionados ao acesso à medicação ou ao seu alto custo. Conjuntivite, cefaleia e reações leves no local da aplicação foram relatados com uso do dupilumabe em algumas contribuições.

13.4 Contribuições para o tópico experiência com outra tecnologia

A maioria das 561 contribuições que relataram experiência com outra tecnologia foram feitas por profissionais de saúde (n=342; 61%). Diversos medicamentos foram citados, entre eles corticoides orais ou inalatórios, broncodilatadores

e outros medicamentos imunobiológicos como benralizumabe e mepolizumabe. Como efeitos positivos do uso dessas tecnologias foram pontuados melhora dos sintomas (total ou parcial), controle da asma em parte dos pacientes, controle da asma moderada, alívio das crises, entre outros. Como efeitos negativos foram citados dificuldade no controle da doença, controle parcial da asma, aumento do peso, custo da medicação, entre outros.

13.5 Contribuições para o tópico evidências científicas

Das 1.129 contribuições, 74 apresentaram comentários no tópico evidências clínicas, apresentando 15 pareceres técnico-científicos e 34 estudos. Além das contribuições de pacientes, familiar, amigo ou cuidador de paciente e profissionais de saúde, teve contribuições técnicas da empresa Sanofi Medley, Novartis e organizações da sociedade civil como Unidos pela Vida, Grupo Brasileiro de Asma Grave (BraSA), Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia, Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Rio Grande do Sul (SPTRS), Associação Brasileira De Asma Grave (ASBAG) e Sociedade Mineira de Pneumologia e Cirurgia Torácica.

Em geral, as contribuições citaram as recomendações nacionais e internacionais para o manejo de pacientes com asma grave e fenótipo alérgico, e estudos corroborando a eficácia e segurança do dupilumabe e do omalizumabe. Ressalta-se que nenhum dado adicional, relacionados à comparação do dupilumabe *versus* omalizumabe, foi inserido, não sendo identificado estudos adicionais atendendo aos critérios de elegibilidade dessa demanda.

Conforme apresentado no Quadro 9, dos estudos enviados nas contribuições, 5 (14,7%) já tinham sido incluídos no relatório inicial, enquanto a maioria foi excluído devido ao desenho de estudo (n = 13, 38,2%) ou por não restringir a população para pacientes com asma grave e fenótipo alérgico (n = 12, 35,3%).

Quadro 9. Estudos enviados nas contribuições da consulta pública e os motivos da sua não inclusão.

Estudo	Motivo da não inclusão
Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, Fiocchi AG, Gagnon R, de Mir I, et al.; Liberty Asthma VOYAGE Investigators. Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. N Engl J Med. 2021 Dec 9;385(24):2230-40.	População (não restrita à asma grave com fenótipo alérgico)
Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, Fiocchi AG, Gagnon R, de Mir I, Guilbert TW, Jackson DJ, Staudinger HW, Laws E, Mannent LP, Akinlade B, Maloney J, Tawo K, Khokhar FA, Li N, Hardin M, Abdulai RM, Lederer DJ, Robinson LB; Liberty Asthma EXCURSION Investigators. Assessment of long-term safety and efficacy of dupilumab in children with asthma (LIBERTY ASTHMA EXCURSION): an open-label extension study. Lancet Respir Med. 2024 Jan;12(1):45-54. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00303-X. Epub 2023 Nov 10. PMID: 37956679.	Desenho de estudo (braço único)
Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Lancet. 2019 Nov 2;394(10209):1638-50.	População (não restrita à asma grave com fenótipo alérgico)
Bassani C, Rossi L, Siveris K, Sferelli RL, Saraiva L, Tanno LK. Use of dupilumab on the treatment of moderate-to-severe asthma: a systematic review. Rev Assoc Med Bras [Internet]. 2019Sep;65(9):1223–8. Available from: https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.9.1223	Comparador (sem comparação de dupilulabe versus omalizumabe)

Beck LA, Thaçi D, Deleuran M, Blauvelt A, Bissonnette R, de Bruin-Weller M, et al. Dupilumab Provides Favorable Safety and Sustained Efficacy for up to 3 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. <i>Am J Clin Dermatol</i> . 2020, 21:567-77	Desenho de estudo (braço único)
Berger P, Menzies-Gow A, Peters AT, Kuna P, Rabe KF, Altincatal A, Soler X, Pandit-Abid N, Siddiqui S, Jacob-Nara JA, Deniz Y, Rowe PJ. Long-term efficacy of dupilumab in asthma with or without chronic rhinosinusitis and nasal polyps. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> . 2023 Feb, 130(2):215-224. doi: 10.1016/j.anai.2022.11.006. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36356712	Desenho de estudo (revisão narrativa)
Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet</i> . 2017 Jun 10;389(10086):2287-303.	População (não restrita à asma grave com fenótipo alérgico)
Bleecker E, Blaiss M, Jacob-Nara J, et al. Comparative Effectiveness of Dupilumab and Omalizumab on Asthma Exacerbations and Systemic Corticosteroid Prescriptions: Real-World US ADVANTAGE Study. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2024 Jul, 154(1):96-105. doi: 10.1016/j.jaci.2024.07.029.	Desenho de estudo (observacional)
Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, Kostikas K, Jaumont X, Pfister P, et al. Real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a meta-analysis of observational studies. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> . 2021, 9:2702-14 - eficácia de oma	Desenho de estudo (observacional)
Brusselle G, Quirce S, Papi A, Kuna P, Chipps BE, Hanania NA, et al. Dupilumab efficacy in patients with uncontrolled or oral corticosteroid-dependent allergic and nonallergic asthma. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> . 2023;11(3):873-884.e11.	Estudo já incluído no relatório
Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, et al. Liberty asthma quest: phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate dupilumab efficacy/safety in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. <i>Adv Ther</i> 2018;35(5):737-48	População (não restrita à asma grave com fenótipo alérgico)
Casale TB, Luskin AT, Busse W, Zeiger RS, Trzaskoma B, Yang M, Griffin NM, Chipps BE. Omalizumab Effectiveness by Biomarker Status in Patients with Asthma: Evidence From PROSPERO, A Prospective Real-World Study. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> . 2019 Jan;7(1):156-164.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.043. Epub 2018 May 22. PMID: 29800752.	Desenho de estudo (observacional)
Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. <i>N Engl J Med</i> . 2018 Jun 28;378(26):2486-96.	Estudo já incluído no relatório
Chen ML, Nopsopon T, Akenroye A. Incidence of Anti-Drug Antibodies to Monoclonal Antibodies in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> . 2023 May;11(5):1475-1484.e20. doi: 10.1016/j.jaip.2022.12.046. Epub 2023 Jan 28. PMID: 36716995; PMCID: PMC10601343.	Comparador (sem comparação de dupilumabe versus omalizumabe)
Corren J, Castro M, O'Riordan T, Hanania NA, Pavord ID, Quirce S, et al. Dupilumab efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe allergic asthma. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> . 2020, 8(2):516-26.	Estudo já incluído no relatório
de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). <i>Br J Dermatol</i> . 2018 May;178(5):1083-101.	População (não restrita à asma grave com fenótipo alérgico)
Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, et al. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. <i>N Engl J Med</i> . 2022 Dec 22;387(25):2317-30.	População (não restrita à asma grave com fenótipo alérgico)
Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. <i>Nat Rev Drug Discov</i> . 2016, 15(1):35-50.	Desenho de estudo (revisão narrativa)
Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. <i>Clin Exp Allergy</i> . 2020, 50:5-14).	Desenho de estudo (revisão narrativa)

Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, Collins MH, Peterson K, Chehade M, et al. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults with Active Eosinophilic Esophagitis. <i>Gastroenterology</i> . 2020 Jan;158(1):111-122.e10.	População (não restrita à asma grave com fenótipo alérgico)
Kavati A, Zhdanava M, Ortiz B, Lecocq J, Schiffman B, Pilon D, Ho H, Lefebvre P, Stone B. Retrospective Study on the Association of Biomarkers With Real-world Outcomes of Omalizumab-treated Patients With Allergic Asthma. <i>Clin Ther</i> . 2019 Oct;41(10):1956-1971. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.07.021. Epub 2019 Sep 25. PMID: 31563391.	Desenho de estudo (observacional)
Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM Jr, Chen H, Carrigan G, Wang Y, Veith J, Andrews EB. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2015 Feb;135(2):407-12. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.025. Epub 2014 Oct 19. PMID: 25441639.	Desenho de estudo (observacional)
Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2020 Nov;83(5):1282-93	População (não restrita à asma grave com fenótipo alérgico)
Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Children Aged ≥ 6 Months to < 6 Years With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. Poster Presented at the 3rd Annual Revolutionizing Atopic Dermatitis Conference (RAD 2021); Virtual Conference; December 11-13, 2021.	Publicação (resumo)
Papadopoulos NG, Szeffler SJ, Bacharier LB, Maspero JF, Domingo C, Fiocchi A, et al. Assessment of dupilumab in children with moderate-to-severe type 2 asthma with or without evidence of allergic asthma. <i>Allergy</i> . 2023;78(8):2157-67.	Estudo já incluído no relatório
Papaioannou AI, Fouka E, Papakosta D, Papiris S, Loukides S. Switching between biologics in severe asthma patients. When the first choice is not proven to be the best. <i>Clin Exp Allergy</i> . 2021 Feb;51(2):221-227. doi: 10.1111/cea.13809. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33305478.	Desenho de estudo (revisão narrativa)
Pelaia C, Benfante A, Busceti MT, Caiaffa MF, Campisi R, Carpagnano GE, Crimi N, D'Amato M, Foschino Barbaro MP, Maglio A, Minenna E, Nolasco S, Paglino G, Papia F, Pelaia G, Portacci A, Ricciardi L, Scichilone N, Scioscia G, Triggiani M, Valenti G, Vatrella A, Crimi C. Real-life effects of dupilumab in patients with severe type 2 asthma, according to atopic trait and presence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. <i>Front Immunol</i> . 2023 Mar 30;14:1121237. doi: 10.3389/fimmu.2023.1121237. PMID: 37063895, PMCID: PMC10098307	Desenho de estudo (observacional)
Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. <i>N Engl J Med</i> . 2018 Jun 28;378(26):2475-85.	Estudo já incluído no relatório
Rothenberg ME, Dellon ES, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, et al. Efficacy and safety of dupilumab up to 52 weeks in adults and adolescents with eosinophilic oesophagitis (LIBERTY EoE TREET study): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> . 2023 Nov;8(11):990-1004.	População (não restrita à asma grave com fenótipo alérgico)
Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al.; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. <i>N Engl J Med</i> . 2016 Dec 15;375(24):2335-48	População (não restrita à asma grave com fenótipo alérgico)
Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Dermatol</i> . 2020 Jan 1;156(1):44-56.	População (não restrita à asma grave com fenótipo alérgico)
Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, Martin C, Blogg M, Lowe PJ. Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2009 Jan;123(1):107-113.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.050. PMID: 19130931.	Desfecho (fora do escopo da PICOS)
Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, Pavord ID, Papi A, Bourdin A, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. <i>Lancet Respir Med</i> . 2022 Jan;10(1):11-25	Desenho de estudo (braço único)

Yosipovitch G, Mollanazar N, Ständer S, Kwatra SG, Kim BS, Laws E, et al. Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. Nat Med. 2023;29:1180-90.	População (não restrita à asma grave com fenótipo alérgico)
--	---

Fonte: elaboração própria (2024).

As contribuições técnicas em defesa da incorporação do dupilumabe no SUS, apontaram, além da eficácia e segurança dessa tecnologia, a necessidade de atender uma parcela da população que atualmente são inelegíveis ou não respondedores ao omalizumabe, e, portanto, está desassistida no SUS.

Muitas contribuições traziam a necessidade de manutenção do omalizumabe, entre elas as contribuições da empresa Novartis, da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia e Associação Brasileira De Asma Grave (ASBAG). Nesse tópico foram apresentadas contribuições técnicas destacando principalmente a segurança a longo prazo do omalizumabe e seu uso bem estabelecido em gestante.

No **Quadro 10** estão transcritas algumas contribuições representando os principais pontos referentes às evidências clínicas, com comentários do Nats:

Quadro 10. Contribuições técnico-científicas relacionadas à evidência clínica, com comentários do Nats

Contribuição	Comentário do Nats
Profissional de saúde <i>“O omalizumabe apresenta restrições de uso significativas, (...)”³ Devido a tais restrições em bula, e sem outra opção de tratamento, pacientes que teriam indicação de uso do imunobiológico podem estar desassistidos. A estimativa é que no Brasil aproximadamente 17% dos pacientes com asma grave com fenótipo alérgico são inelegíveis ao omalizumabe⁴ (...)”</i>	Agradecemos a contribuição. Embora nem todas as referências citadas tenham sido incluídas por não atenderem aos critérios de elegibilidade previamente especificados na PICOS, na evidência clínica apresentada neste relatório foi reconhecido essas restrições de uso do omalizumabe.
Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia <i>“Ao contrário do Omalizumabe (...) o dupilumabe (...) permite seu uso tanto em pacientes com fenótipo alérgico quanto em aqueles com fenótipo eosinofílico elevado, independentemente de contagens específicas de eosinófilos ou níveis séricos de IgE. Essa flexibilidade amplia significativamente a população-alvo, beneficiando pacientes com inflamação T2 que não atendem aos critérios rígidos para o uso do omalizumabe (BRUSSELLE et al., 2022; AGACHE et al., 2020).”</i>	Agradecemos a contribuição. Embora nem todas as referências citadas tenham sido incluídas por não atenderem aos critérios de elegibilidade previamente especificados na PICOS, na evidência clínica apresentada neste relatório foi reconhecido a ampliação da população-alvo do dupilumabe em relação ao omalizumabe.
Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Rio Grande do Sul (SPTRS) <i>“(…). Embora os estudos em gestantes sejam limitados, as evidências disponíveis sugerem que o medicamento [omalizumabe] é seguro para uso durante a gravidez, (...). Nenhum outro biológico para asma grave foi tão extensamente investigado neste contexto quanto o omalizumabe.”</i>	Agradecemos a contribuição. Contudo, nesse momento não foi analisado essa evidência por não se enquadrar ao escopo dessa análise.
Empresa fabricante do omalizumabe (Novartis) <i>“(…) O omalizumabe é uma medicação considerada segura para uso durante gestação e lactação. Dados de mundo real publicados mostram que não há evidências de aumento de risco de natimortos, alterações fetais ou de teratogenicidade</i>	Agradecemos a contribuição. Contudo, nesse momento não foi analisado essa evidência por não se enquadrar ao escopo dessa análise.

<p>(Zuberbier et al., 2022; Namazy et al., 2015; Gonzales-Medina, 2017; Ghazanfar et al., 2015). No caso de pacientes em uso de outro imunobiológico que planejam engravidar, o omalizumabe é a única opção de troca, além de ser considerado seguro durante a amamentação (Middleton, 2020; Turk, 2020). (...)”</p>	
<p>Empresa fabricante do omalizumabe (Novartis)</p> <p><i>“Estes pacientes com asma alérgica podem ou não apresentar níveis elevados de eosinófilos (Athanzio et al., 2022). Assim, o uso de dupilumabe, de acordo com a bula registrada na ANVISA, fica limitado ao tratamento de apenas parte desses pacientes, os eosinofílicos (Bula do medicamento Dupixent®, 2024).”</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. Contudo, reiteramos que neste relatório foi analisado a população conforme indicação aprovada na bula do dupilumabe, registrada na ANVISA, na qual o dupilumabe esta indicado como tratamento de manutenção complementar para asma grave com inflamação tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO (fração exalada de óxido nítrico) aumentada que estão inadequadamente controlados, apesar de doses elevadas de corticosteroide inalatório, associado a outro medicamento para tratamento de manutenção, e em pacientes com asma grave e que são dependentes de corticosteroide oral, independentemente dos níveis basais dos biomarcadores de inflamação do tipo 2.</p>
<p>Empresa fabricante do dupilumabe (Sanofi Medley)</p> <p><i>“(...) Dados disponíveis de séries de casos com o uso de dupilumabe em mulheres grávidas não identificaram risco de defeitos congênitos graves, aborto espontâneo ou eventos adversos sérios maternos ou fetais associados ao medicamento. (...) Apesar da ausência de estudos delineados especificamente para esse propósito, consensos de painel de especialistas indicam não observarem riscos adicionais durante a gestação materna ou mesmo na fertilidade masculina.^{44,45} Em estudo de base populacional (...),⁴⁶ a análise retrospectiva de 5.062 pacientes recebendo dupilumabe identificou 951 gestantes com dermatite atópica e 29 expostas ao imunobiológico (3%), não sendo identificado risco aumentado para adversidades na gravidez, ou desfechos adversos pós-parto, congênitos ou neonatal na prole. De modo similar, utilizando uma grande base de dados de farmacovigilância global, (...)⁴⁷ não identificaram eventos adversos associados a dupilumabe na gestação, puerpério ou momento perinatal.”</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. Contudo, nesse momento não foi analisado essa evidência por não se enquadrar ao escopo dessa análise.</p>
<p>Empresa fabricante do dupilumabe (Sanofi Medley)</p> <p><i>“Na Tabela 1 apresentamos uma descrição sobre a população e o delineamento dos estudos de omalizumabe incluídos pelo NATS para o desfecho de eficácia na comparação indireta, e que não foram considerados em nossa análise. A exclusão de estudos abertos é bastante relevante, uma vez que desfechos relacionados a exacerbação de asma podem possuir um grau importante de subjetividade. (...) Estudo metaepidemiológico recente identificou que a utilização de estudos clínicos randomizados sem cegamento superestimam os efeitos benéficos do tratamento,⁹ sendo necessária cautela na interpretação e extrapolação dos resultados deste tipo de estudo. Importante salientar que todos os estudos de dupilumabe, até por consistirem em estudos mais novos, possuem maior rigor metodológico, com cegamento de investigadores e participantes.”</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. Contudo, reiteramos que a seleção dos estudos incluídos na comparação indireta realizada pelos pareceristas seguiu as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Revisão Sistemática e Meta-Análise de Ensaios Clínicos Randomizados e para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos, que recomendam para possíveis diferenças relacionadas a aspectos metodológicos dos estudos, características da intervenção ou análises de acordo com o risco de viés dos estudos incluídos, que seja realizado análises de subgrupos. Ademais, na evidência clínica apresentada neste relatório foi reconhecido e explicitado os vieses metodológicos desses estudos.</p>
<p>Empresa fabricante do dupilumabe (Sanofi Medley)</p>	<p>Agradecemos a contribuição. Contudo, reiteramos que a seleção dos estudos incluídos na comparação indireta realizada pelos pareceristas seguiu as Diretrizes Metodológicas para</p>

<p><i>“A exclusão desses estudos abertos, assim como a exclusão de estudos sem uso de LABA no tratamento de manutenção, permite maior comparabilidade com os estudos com dupilumabe, além de uma evidência mais adequada para a tomada de decisão no contexto brasileiro.”</i></p> <p><i>“Assim, entende-se que as populações dos demais estudos de omalizumabe, incluídos no relatório de recomendação preliminar, diferem daquela a qual o medicamento se destina atualmente no SUS.”</i></p>	<p>Elaboração de Revisão Sistemática e Meta-Análise de Ensaios Clínicos Randomizados e para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos, que recomendam, se necessário, análises de subgrupos para possíveis diferenças relacionadas a aspectos metodológicos dos estudos, características da intervenção ou análises de acordo com o risco de viés dos estudos incluídos. Ademais, essas fragilidades foram reconhecidas pelo pareceristas ao rebaixar a qualidade da evidência obtida por comparação indireta nos domínios “risco de viés” conforme recomendado na aplicação da ferramenta GRADE.</p>
<p>Empresa fabricante do dupilumabe (Sanofi Medley)</p> <p><i>“Inicialmente, gostaríamos de realizar alguns apontamentos sobre a avaliação de risco de viés conduzida pela CONITEC em relação aos estudos de dupilumabe incluídos na síntese de evidências. De fato, o NATS indicou risco de viés por relato seletivo de desfecho, de acordo com a ferramenta RoB 2.0, justificando devido ao fato de as publicações serem análises post hoc dos estudos originais.¹⁸ É importante ressaltar que as recomendações da Colaboração Cochrane mencionam que a penalização deste domínio apenas deve ocorrer caso os autores não especifiquem a análise a priori no protocolo de estudo. Neste sentido, uma análise nos protocolos dos estudos elegíveis em nossa síntese de evidências indica que os estudos LIBERTY ASTHMA QUEST (NCT02414854),¹⁹ LIBERTY ASTHMA VENTURE (NCT02528214)²⁰ e LIBERTY ASTHMA VOYAGE (NCT02948959),²¹ mencionam a análise de subgrupos para histórico de condições médicas atópicas (das quais destaca-se asma grave de fenótipo alérgico), e apenas o estudo P2b (NCT01854047) não faz menção a este subgrupo em seu protocolo de estudo.”</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. Contudo os pareceristas reiteram não ter identificado nos protocolos planejamento <i>a priori</i> específicos para análises <i>post hoc</i> para a população com fenótipo alérgico conforme critérios de inclusão estabelecidos na PICOS dessa demanda, podendo introduzir viés por desbalanço nas características clínicas e até mesmo falta de poder estatísticos para detecção de diferenças entre os grupos. Ademais, essas fragilidades também foram descritas como limitações pelo próprios autores nas análises <i>post hoc</i> para a população com fenótipo alérgico dos estudos LIBERTY ASTHMA QUEST, LIBERTY ASTHMA VENTURE e LIBERTY ASTHMA VOYAGE.</p>
<p>Empresa fabricante do dupilumabe (Sanofi Medley)</p> <p><i>“Julgamos necessário também a reanálise do processo de avaliação da certeza da evidência através da abordagem GRADE para comparações indiretas. Conforme a Diretriz Metodológica sobre o Sistema GRADE,²³ e com base nas recomendações realizadas por Brignardello-Petersen e colaboradores (2018)²⁴ e Izcovich e colaboradores (2023),²⁵ a avaliação da certeza da evidência deve ser realizada separadamente para evidências diretas e indiretas. (...). Essa análise preliminar considera os domínios de risco de viés, inconsistência, evidência indireta e viés de publicação. O domínio da imprecisão, por sua vez, deve ser avaliado somente na etapa final, ao determinar a certeza das estimativas tanto diretas quanto indiretas”</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. Reiteiramos que a qualidade da evidência foi avaliada utilizando a ferramenta <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> (GRADE), adaptada à meta-análise indireta (54), considerando que nessa demanda não teve estimativa mista da meta-análise, uma vez que não há estimativa direta do dupilumabe <i>versus</i> omalizumabe. Ademais, considerando os julgamentos realizados pelos pareceristas de forma transparente, com base nas notas explicativas fornecidas, os resultados apresentados quanto à qualidade da evidência mantêm-se inalterados, mesmo após a avaliação da imprecisão restrita ao resultado da comparação indireta. Isso ocorre porque a imprecisão é computada após a classificação de confiança mais baixa entre os dois corpos de evidência comparados.</p>
<p>Empresa fabricante do dupilumabe (Sanofi Medley)</p> <p><i>Em nossa avaliação, os desfechos de exacerbação da asma grave e de VEF-1 apresentaram baixa certeza da evidência na avaliação indireta, sendo observadas penalizações nos domínios de “risco de viés” e “evidência indireta” no conjunto da evidência dos ensaios clínicos devido ao alto risco de viés para os desfechos de eficácia e a menor faixa de dosagem basal de IgE para a elegibilidade dos pacientes (evidência indireta por população). Destaca-se que não foram aplicadas penalizações adicionais por intransitividade, uma vez que as diferenças nos níveis séricos de</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. Reiteiramos que a qualidade da evidência foi avaliada utilizando a ferramenta <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> (GRADE), adaptada à meta-análise indireta (54), que recomenda a avaliação da intransitividade para evidência indireta. Ademais, para o desfecho de descontinuação por evento adverso a qualidade da evidência foi classificada como muito baixa, pois além da imprecisão identificada para este desfecho, foi identificado fragilidades que justificaram penalizações por risco de viés, inconsistências e evidência indireta, conforme notas explicativas fornecidas no relatório.</p>

IgE entre os pacientes já foram contempladas no domínio de evidência indireta. Para o desfecho de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos, a certeza da evidência foi classificada como moderada, com penalização atribuída ao domínio de imprecisão. (Tabela 5).”

Fonte: elaboração própria (2024).

13.6 Contribuições para o tópico Estudos Econômicos

As contribuições para o tópico “Estudos econômicos” permeiam dois grandes blocos: a incorporação do dupilumabe e a manutenção do omalizumabe. No quadro a seguir estão compiladas e sintetizadas as contribuições feitas no tópico “Estudos Econômicos”, com comentários do Nats.

Quadro 11. Contribuições técnico-científicas sobre a avaliação econômica.

Contribuição	Comentário do Nats
<p>Empresa fabricante do dupilumabe</p> <p>“A Sanofi propõe um desconto adicional em relação ao proposto anteriormente, resultando na concessão de um novo desconto comercial atual de 54,0% (cinquenta e quatro por cento) sobre o Preço Fábrica ICMS 18% registrado na CMED, para as apresentações de 200mg e 300mg seringa preenchida com sistema de segurança. A nova proposta de desconto representa a redução do preço proposto de R\$ 4.923,93 (quatro mil novecentos e vinte e três reais e noventa e três centavos) para R\$ 4.534,41 (quatro mil quinhentos e trinta e quatro reais e quarenta e um centavos) por caixa, tomando por base o preço CMED atual (julho de 2024).”</p>	<p>Análises adicionais foram realizadas contemplando a proposta de preço.</p>
<p>Empresa fabricante do omalizumabe</p> <p>“Reafirmando o seu compromisso com a saúde e o acesso ao melhor tratamento para a população brasileira, a Novartis ratifica a concessão de desconto de 70% sobre o PMVG 18% vigente do omalizumabe para o tratamento de asma alérgica grave não controlada oferecendo uma nova proposta independentemente do modelo de pactuação para compra (1A ou 1B), ou seja, de R\$ 674,00/unidade na apresentação de 150 mg/mL de solução injetável em seringa pré-preenchida; e de R\$ 337,00/unidade na apresentação de 75 mg/mL de solução injetável em seringa pré-preenchida, calculados com base na tabela CMED vigente até 13/12/2024.”</p> <p>[...]</p> <p>“É importante ressaltar que essa oferta é válida apenas para o cenário de manutenção do omalizumabe no PCDT de asma, ou seja, caso não haja desincorporação. Além disso, requer-se que a Novartis seja previamente informada, com 3 meses de antecedência, sobre o modelo de financiamento e compra escolhido por este Ministério da Saúde, a fim de que haja tempo hábil à empresa para (i) renegociar as atas de registro de preço já firmadas com cada ente federativo ou (ii) proceder com os passos necessários para um contrato de compra centralizada (Grupo 1A).”</p> <p>“[...] a dose média de omalizumabe considerada na análise por paciente por mês foi de 3,4 frascos, utilizando-se, segundo o demandante, de informações advindas do DATASUS, dado que não foi recalculado por parte dos pareceristas e apenas replicados nas avaliações adicionais apresentadas. No entanto, dados internos da auditoria Heads in Health, que utiliza a base de dados do DATASUS, demonstram que cerca de 2.909 pacientes estão em uso de omalizumabe nos últimos 12 meses (entre setembro de 2023</p>	<p>Análises adicionais foram realizadas contemplando a proposta de preço.</p> <p>É importante salientar que os dados utilizados pelo demandante na análise prévia haviam sido validados, sendo considerados de acordo com os dados fornecidos pela CMTS.</p> <p>Ademais, para esclarecimento, como disposto no título 5.1, o demandante fez nova proposta de preço do dupilumabe antes da apreciação inicial.</p>

Contribuição	Comentário do Nats
<p>e setembro de 2024), com uma mediana de doses de 2,8 frascos/paciente/mês, nos mesmos 12 meses relatados”</p> <p>“[...]é válido ressaltar que o custo de dupilumabe proposto no dossiê do proponente (R\$ 6.400,00 para ambas as apresentações – Sanofi, 2024) diverge do preço apresentado no relatório preliminar da CONITEC (R\$ 4.923,93 para ambas as apresentações – CONITEC, 2024), de forma que não fica claro qual o real preço proposto para a avaliação de incorporação.”</p>	
<p>Contribuições favoráveis a inclusão de dupilumabe:</p> <p>“Melhor custo-benefício considerando quantidade de consultas, medicações utilizadas e internações. Impacto em morbidade e mortalidade.”</p> <p>“[...] Basta pensar no custo de uma internação em UTI para saber que o imunobiológico se torna mais barato do que as 3 internações anuais em média de um asmático grave, sem contar as vidas que se perdem pelas exacerbações. Ainda existem custo indiretos com absenteísmo e presenteísmo, e os malefícios causados pelos efeitos adversos do uso de corticóide oral que estes pacientes muitas vezes precisam usar para controlar a doença. [...]”</p> <p>“A asma grave é altamente onerosa para o SUS, com hospitalizações frequentes, uso contínuo de medicamentos e afastamentos do trabalho. Ao reduzir exacerbações, internações e o uso de corticosteroides, o Dupilumabe pode gerar economia significativa a médio e longo prazo [...]”</p> <p>“Dupilumabe apresenta custo anual de tratamento inferior a omalizumabe [...]”</p> <p>“A incorporação do Dupilumabe no SUS representa uma solução economicamente estratégica para o manejo da asma grave com fenótipo T2 alto alérgico [...]”</p> <p>“[...] além de haver o alto custo de tratamento com omalizumabe, que não pratica o preço acordado, temos também os pacientes que utilizam o omalizumabe, continuam não controlados, com baixa qualidade de vida e ainda assim precisam acessar os serviços de saúde, pois continuam exacerbando. Uma vez que dupilumabe traz mais controle, menos exacerbação, mais qualidade de vida e consequentemente mais economia para o sistema de saúde”</p> <p>“As análises de custos são estimativas e dão uma superioridade ao DUPILUMABE. Seria interessante uma avaliação periódica de economia com o uso de ambas as tecnologias para verificar os custos diretos e indiretos destes tratamentos. Vale ressaltar que a livre concorrência também favorece as licitações futuras e incorporar ambas as medicações pode gerar uma redução de custos ainda maior no futuro pela competição.”</p>	<p>Agradecemos pelas contribuições que reforçam os resultados deste relatório.</p>
<p>Contribuições contrárias à exclusão do omalizumabe:</p> <p>“Impactou positivamente na minha vida financeira ter acesso ao Omalizumabe pelo SUS, pois antes tinha gastos enormes com outros medicamentos.”</p> <p>“Omalizumabe deve ser mantido no arsenal terapêutico para pacientes do SUS com asma grave e fenotipo alérgico.”</p> <p>“Vários pacientes fazem uso do Omalizumabe com excelentes resultados”</p>	<p>Agradecemos pelas contribuições.</p>

Contribuição	Comentário do Nats
<p><i>“Pacientes em uso de Omalizumabe apresentam melhora clínica significativa do quadro de asma, diminuindo as exacerbações, reduzindo assim, os gastos com hospitalizações.”</i></p> <p><i>“O omalizumabe é mais barato que o dupilumabe”</i></p> <p><i>“A troca completa de um medicamento moderno por outro pode parecer, à primeira vista, uma economia, mas os custos ocultos revelam uma realidade diferente: , Orçamento manejável: Combinando as duas terapias, é possível ampliar o acesso sem sobrecarregar o orçamento, dado que nenhum paciente usa ambos os medicamentos simultaneamente ., Retrocesso no tratamento da asma no Brasil: A exclusão de uma terapia já estabelecida seria um retrocesso, especialmente considerando que outros países referência em tratamento de asma mantêm múltiplas opções terapêuticas disponíveis.”</i></p>	
<p><i>“Hoje a SES/SP possui 150 demandas judiciais que oneram o Estado São Paulo, em aproximadamente R\$ 14 milhões/ano.”</i></p>	Agradecemos a contribuição.

Nota: O texto das contribuições é apresentado como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

13.6.1 Análises adicionais

Considerando as propostas de preço enviadas pelos fabricantes, a análise de custo-minimização do dupilumabe demonstra um incremento de custo de R\$ 32.768,93 no primeiro ano, gerando um incremento de custo de R\$ 403.585,63 em 20 anos de análise.

Tabela 23. Resultados da análise de custo-minimização considerando novas propostas de preço.

Custo minimização - Novas propostas de preço	
Custo de omalizumabe (150mg/mL – ou 2 seringas de 75mg/mL))	R\$ 674,00
Custo do dupilumabe (preço proposto para duas seringas 200 ou 300 mg)	R\$ 4.534,41
Custo anual de tratamento com omalizumabe	R\$ 27.651,85
Custo anual de tratamento com dupilumabe (ano 1)	R\$ 60.420,78
Custo anual de tratamento com dupilumabe (ano 2+)	R\$ 58.335,08
Diferença de custos em 20 anos (com taxa de desconto)	R\$ 403.585,63

Fonte: elaboração própria.

Da mesma forma, a análise de impacto orçamentário demonstra um incremento de custo em cinco anos de R\$ 385.441.752 para um *market share* mais conservador, considerando a manutenção de omalizumabe e R\$ 892.387.563 acumulado em cinco anos para uma possível exclusão do omalizumabe do SUS. Cabe ressaltar, que ambas as análises consideram a inclusão de uma parcela de pacientes não elegíveis ao omalizumabe, mas elegível ao dupilumabe.

Tabela 24. Resultados da análise de impacto orçamentário considerando novas propostas de preço (market share: 10 a 50%).

Resumo impacto orçamentário – Novas propostas de preço					
	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual (100% omalizumabe)					
Pacientes elegíveis	3153	4030	4906	5783	6660

Custo total (R\$)	87.183.769	111.426.985	135.670.201	159.913.417	184.156.632	678.351.004
Cenário alternativo (entrada de dupilumabe de 10% a 50%)						
Pacientes elegíveis	3153	4030	4906	5783	6660	
Custo total (R\$)	97.515.516	137.178.780	182.222.229	232.645.863	288.449.681	938.012.069
Pacientes elegíveis	91	258	426	593	761	
Custo total (R\$)	5.482.769	15.415.540	25.188.166	34.960.793	44.733.419	125.780.686
Impacto orçamentário incremental						
IOI (R\$)	15.814.515	41.167.335	71.740.195	107.693.239	149.026.467	385.441.752

Fonte: elaboração própria.

Tabela 25. Resultados da análise de impacto orçamentário considerando novas propostas de preço (market share: 100%).

Resumo impacto orçamentário – Novas propostas de preço						
	2025	2026	2027	2028	2029	Total (5 anos)
Cenário atual (100% omalizumabe)						
Pacientes elegíveis	3153	4030	4906	5783	6660	
Custo total (R\$)	87.183.769	111.426.985	135.670.201	159.913.417	184.156.632	678.351.004
Cenário alternativo (100% dupilumabe)						
Pacientes elegíveis	3153	4030	4906	5783	6660	
Custo total (R\$)	190.501.236	236.897.953	288.042.092	339.186.230	390.330.369	1.444.957.880
Pacientes elegíveis	91	258	426	593	761	
Custo total (R\$)	5.482.769	15.415.540	25.188.166	34.960.793	44.733.419	125.780.686
Impacto orçamentário incremental						
IOI (R\$)	108.800.236	140.886.508	177.560.057	214.233.606	250.907.156	892.387.563

Fonte: elaboração própria.

13.7 Considerações pós-consulta pública

A consulta pública nº 87/2024 ficou vigente no período entre 22/11/2024 e 12/11/2024. Foram recebidas 1159 contribuições, sendo que 1104 (95,2%) expressaram “Eu acho que deve ser incorporado no SUS”. Foram identificadas 796 contribuições para o bloco de Recomendação preliminar da Conitec, 538 para o bloco de Experiência com a tecnologia, 561 para Experiência com outra tecnologia, 74 para Evidências clínicas e 62 contribuições para o bloco de Evidências Econômicas. Além disso, 229 das contribuições relataram ser contra a exclusão do omalizumabe.

As contribuições de experiência ou opinião citaram a população com asma grave que atualmente está desassistida no SUS, a eficácia, aumento da qualidade de vida, praticidade e segurança do dupilumabe e a importância de disponibilizar mais opções de tratamento no SUS.

As contribuições técnico-científicas relacionadas às evidências clínicas enviaram estudos já incluídos no atual parecer ou estudos que não contemplaram os critérios de elegibilidade estabelecidos.

As contribuições para o tópico de Estudos Econômicos reforçaram a importância da incorporação de dupilumabe para a redução de custo consequentes, bem como a manutenção do Omalizumabe. Ademais, com a proposta de redução de preço do omalizumabe, apresenta um cenário de incremento de custo, para a incorporação do dupilumabe.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL

Aos 16 (dezesseis) dias do mês de dezembro de 2024, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 22ª reunião extraordinária da Conitec, deliberaram por unanimidade recomendar:

- i. A incorporação do dupilumabe para o tratamento da asma grave com fenótipo T2 alto alérgica, não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a $\beta 2$ agonista de longa duração, conforme PCDT do Ministério da Saúde, considerando sua efetividade em populações não atendidas, como pacientes com IgE elevado e/ou sobrepeso.;
- ii. A manutenção do omalizumabe, com incorporação do omalizumabe 75mg/mL de solução injetável em seringa pré-preenchida, para tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a $\beta 2$ agonista de longa duração, devido à sua comprovada eficácia e elevada vantagem econômica.

Essa decisão foi formalizada no registro de deliberação nº 960/2024.

15. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 3, DE 31 DE JANEIRO DE 2025

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o dupilumabe para o tratamento da asma grave com fenótipo T2 alto alérgica, não controlada apesar do uso de corticosteroide inalatório associado a b2 agonista de longa duração, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, e manter o omalizumabe com incorporação da apresentação 75mg/mL, solução injetável em seringa pré-preenchida, para tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a b2 agonista de longa duração. Ref.: 25000.061325/2024-75.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS: I - dupilumabe para o tratamento da asma grave com fenótipo T2 alto alérgica, não controlada apesar do uso de corticosteroide inalatório associado a b2 agonista de longa duração, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde; II - omalizumabe 75mg/mL, solução injetável em seringa pré-preenchida, para tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a b2 agonista de longa duração.

Art. 2º Não excluir, no âmbito do SUS, omalizumabe 150 mg/mL, solução injetável em seringa preenchida, para tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a beta2-agonista de longa ação.

Art. 3º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646, 21 de dezembro de 2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 4º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>. Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

16. REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2024 [Internet]. [citado 7 de junho de 2024]. Disponível em: <https://ginasthma.org/2024-report/>
2. Tisiologia SBdPe. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. Jornal Brasileiro de Pneumologia. novembro de 2006;32(supl 7):S447–74.
3. Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2022 [Internet]. [citado 5 de junho de 2024]. Disponível em: <http://globalasthma-report.org/>
4. Pesquisa Nacional de Saúde (PNS). Painel de Indicadores de Saúde – Pesquisa Nacional de Saúde [Internet]. [citado 4 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.pns.icict.fiocruz.br/painel-de-indicadores-mobile-desktop/>
5. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. 2023.
6. Matsunaga NY, Ribeiro MAG de O, Saad IAB, Morcillo AM, Ribeiro JD, Toro AADC. Evaluation of quality of life according to asthma control and asthma severity in children and adolescents. Jornal Brasileiro de Pneumologia. dezembro de 2015;41(6):502–8.
7. Marques CPC, Bloise RF, Lopes LBM, Godói LF, Souza PRP de, Rosa IMS, et al. Epidemiologia da Asma no Brasil, no período de 2016 a 2020. Research, Society and Development. 8 de junho de 2022;11(8):e5211828825.
8. Athanazio¹ R, Stelmach¹ R, Antila² M, Souza-Machado³ A, Arruda^{4a} LK, Cerci Neto⁵ A, et al. Prevalence of the eosinophilic phenotype among severe asthma patients in Brazil: the BRAEOS study. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 30 de junho de 2022;e20210367.
9. Hekking PPW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology. abril de 2015;135(4):896–902.
10. Kerkhof M, Tran TN, Soriano JB, Golam S, Gibson D, Hillyer E V, et al. Healthcare resource use and costs of severe, uncontrolled eosinophilic asthma in the UK general population. Thorax. fevereiro de 2018;73(2):116–24.
11. Vieira Ponte¹ E, Souza-Machado² A. Severe asthma in Brazil: from diagnosis to treatment. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 8 de novembro de 2021;e20210386.

12. Chipps BE, Zeiger RS, Borish L, Wenzel SE, Yegin A, Hayden M Lou, et al. Key findings and clinical implications from The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. agosto de 2012;130(2):332-342.e10.
13. Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven RM, Mansur AH, Bucknall C, et al. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax*. abril de 2016;71(4):339-46.
14. O'Neill S, Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven R, Mansur AH, et al. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: an economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax*. 1º de abril de 2015;70(4):376-8.
15. Stibulov R, Lopes da Silva N, Maia SCOM, Carvalho-Netto E, Angelini L. Cost of severe asthma in Brazil—systematic review. *Journal of Asthma*. 25 de novembro de 2016;53(10):1063-70.
16. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *New England Journal of Medicine*. 7 de setembro de 2017;377(10):965-76.
17. Ray A, Camiolo M, Fitzpatrick A, Gauthier M, Wenzel SE. Are We Meeting the Promise of Endotypes and Precision Medicine in Asthma? *Physiol Rev*. 1º de julho de 2020;100(3):983-1017.
18. de Carvalho-Pinto¹ RM, Delfini Cançado² JE, Menezes Pizzichini³ MM, Fiterman⁴ J, Sperb Rubin⁵ 6, Adalberto, Cerci Neto⁷ 8, Alcindo, et al. 2021 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of severe asthma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 31 de dezembro de 2021;e20210273.
19. Ponte E V., Mingotti CB, Souza-Machado C, Silva JN, Chequi L, Arbex FF, et al. Comparing hospital admissions, comorbidities, and biomarkers between severe asthma and Gold III-IV chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J*. 22 de dezembro de 2021;15(12):1320-7.
20. Ministério da Saúde. Portaria SCTIE/MS Nº 143, de 10 de Novembro de 2022. 2022.
21. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação Nº 25 - Omalizumabe para o tratamento da asma grave. 2013.
22. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação Nº219 - Omalizumabe para o tratamento da asma alérgica grave. 2016. .
23. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação Nº499 - Omalizumabe para o tratamento de asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a um beta-2 agonista de longa ação. 2019.
24. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação Nº777 - Inclusão de nova apresentação de omalizumabe (150 mg/mL) solução injetável em seringa preenchida para tratamento da asma alérgica grave não

- controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2- agonista de longa ação (LABA). 2022.
25. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação versão preliminar - Inclusão de nova apresentação de omalizumabe (75 mg/mL solução injetável em seringa preenchida) para tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA). 2023 [citado 30 de julho de 2024]; Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2024/Relatorio_Omalizumabe75mg_Aasma_CP012024.pdf
 26. Vatrella A, Fabozzi I, Calabrese C, Maselli R, Pelaia G. Dupilumab: a novel treatment for asthma. *J Asthma Allergy*. setembro de 2014;123.
 27. Santini G, Mores N, Malerba M, Mondino C, Anzivino R, Macis G, et al. Dupilumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Investig Drugs*. 4 de março de 2017;26(3):357–66.
 28. Sanofi. Bula digital Dupixent [Internet]. [citado 6 de junho de 2024]. Disponível em: https://sm.far.br/pdfshow/bula_183260335_0034716246_p.pdf
 29. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
 30. Capa - listas de preços — Português (Brasil) [Internet]. [citado 8 de julho de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
 31. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 5 de dezembro de 2016;5(1):210.
 32. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, *The BMJ*. 2021.
 33. Bateman ED, Khan AH, Xu Y, Guyot P, Chao J, Kamat S, et al. Pairwise indirect treatment comparison of dupilumab versus other biologics in patients with uncontrolled persistent asthma. *Respir Med* [Internet]. 2022;191:105991. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35090688/>
 34. Menzies-Gow A, Steenkamp J, Singh S, Erhardt W, Rowell J, Rane P, et al. Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison. *J Med Econ* [Internet]. 2022;25(1):679–90. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35570578/>
 35. Brusselle G, Quirce S, Papi A, Kuna P, Chipps BE, Hanania NA, et al. Dupilumab Efficacy in Patients With Uncontrolled or Oral Corticosteroid-Dependent Allergic and Nonallergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2023;11(3):873-884.e11. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36572184/>

36. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *New England Journal of Medicine*. 28 de junho de 2018;378(26):2475–85.
37. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *The Lancet*. julho de 2016;388(10039):31–44.
38. Corren J, Castro M, O’Riordan T, Hanania NA, Pavord ID, Quirce S, et al. Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. fevereiro de 2020;8(2):516–26.
39. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *New England Journal of Medicine*. 28 de junho de 2018;378(26):2486–96.
40. Papadopoulos NG, Szeftler SJ, Bacharier LB, Maspero JF, Domingo C, Fiocchi A, et al. Assessment of dupilumab in children with moderate-to-severe type 2 asthma with or without evidence of allergic asthma. *Allergy [Internet]*. 2023;78(8):2157–67. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37059696/>
41. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet L, Hedgercock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*. 4 de julho de 2004;59(7):709–17.
42. Bousquet J, Siergiejko Z, Świebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. maio de 2011;66(5):671–8.
43. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy*. 4 de julho de 2004;59(7):701–8.
44. Humbert M, Boulet LP, Niven RM, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Omalizumab therapy: patients who achieve greatest benefit for their asthma experience greatest benefit for rhinitis. *Allergy [Internet]*. 2009;64(1):81–4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19076535/>
45. Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto M. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology [Internet]*. 2009;14(8):1156–65. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19909462/>

46. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2009;124(6):1210–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19910033/>
47. Chanez P, Contin-Bordes C, Garcia G, Verkindre C, Didier A, F DB, et al. Omalizumab-induced decrease of FcεRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respir Med* [Internet]. 2010;104(11):1608–17. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20801010/>
48. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* [Internet]. 2011;154(9):573–82. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21536936/>
49. Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. *J Asthma* [Internet]. 2012;49(2):144–52. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22277052/>
50. Rubin AS, Souza-Machado A, Andradre-Lima M, Ferreira F, Honda A, Matozo TM. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). *J Asthma* [Internet]. 2012;49(3):288–93. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22356355/>
51. Domingo C, Mirapeix RM, González-Barcala FJ, Forné C, García F. Omalizumab in Severe Asthma: Effect on Oral Corticosteroid Exposure and Remodeling. A Randomized Open-Label Parallel Study. *Drugs* [Internet]. 2023;83(12):1111–23. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37436680/>
52. Li J, Kang J, Wang C, Yang J, Wang L, Kottakis I, et al. Omalizumab improves quality of life and asthma control in Chinese patients with moderate to severe asthma: A randomized phase III study. *Allergy Asthma Immunol Res* [Internet]. 2016;8(4):319–28. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L611153407&from=export> U2 - L611153407
53. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 21 de setembro de 2017;j4008.
54. Puhan MA, Schunemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ*. 24 de setembro de 2014;349(sep24 5):g5630–g5630.
55. GRADE. Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490–4.

56. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília, DF; 2014. 132 p. .
57. Magro F, Barbosa A, Taminato A, Migliavaca C, Federico P, Tebyriçá R, et al. Cost comparison of dupilumab and omalizumab for the treatment of severe allergic asthma patients from the Brazilian private healthcare system perspective. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*. dezembro de 2022;14(3):247–52.
58. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dupilumab for treating severe asthma with type 2 inflammation [Internet]. [citado 1º de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta751/chapter/1-Recommendations>
59. Scottish Medicines Consortium. April 2021 decisions news release [Internet]. [citado 5 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/about-us/latest-update/april-2021-decisions-news-release/>
60. Scottish Medicines Consortium. Dupilumabe (Dupixent) [Internet]. [citado 5 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dupilumab-dupixent-full-smc2317/>
61. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). Relatório Público de Avaliação Dupixent (Dupilumab) [Internet]. [citado 5 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%ABlico+de+Dupixent+%28dupilumab%29+10/03912fb9-74f7-aa93-dbd5-cbe46fd7908f>
62. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Dupilumab [Internet]. [citado 5 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/dupilumab-3>
63. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Dupilumab (asthma): Injection 200 mg in 1.14 mL single use pre-filled syringe, Injection 300 mg in 2 mL single use pre-filled syringe; Dupixent®. [citado 5 de junho de 2024]; Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/dupilumab-asthma-injection-200-mg-in-1-14-ml-single>
64. Haute Autorité de Santé (HAS). Dupixent (dupilumab) [Internet]. [citado 5 de junho de 2024]. Disponível em: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3135568/fr/dupixent-dupilumab
65. Página inicial da Anvisa [Internet]. Acessado em agosto de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=D50&fasesEstudo=3,4,12,10>.
66. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em agosto de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/search?term=Parkinson%E2%80%99s%20Disease%20Dementia&aggFilters=phase:4%203,status:act%20com%20not%20rec> .

67. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em agosto de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
68. Página inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em agosto de 2024. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
69. Página inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em agosto de 2024. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
70. Página inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em agosto de 2024. Disponível em: www.fda.gov.
71. Página Inicial da Conitec – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS [Internet]. Acessado em agosto de 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.
72. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 28 de agosto de 2019;l4898.

APÊNDICES

Apêndice 1 - Estratégia de busca das Patentes do medicamento dupilumabe

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™* – *Clarivate Analytics*, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 13 de maio de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis e *Orange book*: ["dupilumab"]
- (2) *Espacenet*; *PatentScope*: número do depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

1. Busca patentária

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade
PI0719953	Anticorpos humanos de alta afinidade para receptor de IL-4 humano	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (US)	02/10/2027
PI0919853	Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga especificamente ao receptor de interleucina-4 humano (HIL-4R) e seus usos	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (US)	27/10/2029
BR112013008366	Formulações farmacêuticas líquidas estáveis contendo anticorpos anti-receptor de interleucina-4 humana alfa, e recipiente contendo as referidas formulações	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (US)	05/10/2031
BR122019023269	Composição farmacêutica compreendendo um anticorpo que se liga especificamente ao receptor da interleucina-4 (IL-4R) para uso no tratamento de asma moderada a grave ou grave em um indivíduo	Sanofi Biotechnology (FR) / Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (US)	20/08/2033

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996), e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas na Lei nº 9.279/1996 (Lei de Propriedade Industrial - LPI) com o disposto no art. 42 da Lei nº 9.279/1996.

Isto é, a Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula.

É sobretudo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI).

CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do> Acesso em 19 jul. de 2024.

EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP Acesso em 19 jul. de 2024.

INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 19 jul. de 2024.

LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 19 jul. de 2024.

LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 19 jul. de 2024.

ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> Acesso em 19 jul. de 2024.

WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 19 jul. de 2024.

ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> Acesso em 19 jul. de 2024.

WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 19 jul. de 2024.

Apêndice 2 - Estratégias de busca elaborada pelo Nats em 29 de maio de 2024

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	<p>#1: "asthma"[MeSH Terms] OR "asthma*" [Title/Abstract]</p> <p>#2: "dupilumab"[Supplementary Concept] OR "dupilumab"[All Fields] OR "SAR231893"[All Fields] OR "SAR-231893"[All Fields] OR "Dupixent"[All Fields] OR "REGN668"[All Fields] OR "REGN-668"[All Fields] OR "omalizumab"[All Fields] OR "xolair"[All Fields] OR "omalizumab"[MeSH Terms]</p> <p>#3: ((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]) OR (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]</p> <p>#4: #1 AND #2 AND #3</p>	1911
EMBASE	<p>#1: ('asthma'/exp OR 'asthma' OR 'asthma bronchiale' OR 'asthma pulmonale' OR 'asthma, bronchial' OR 'asthmatic' OR 'asthmatic subject' OR 'bronchial asthma' OR 'bronchus asthma' OR 'childhood asthma' OR 'chronic asthma' OR 'lung allergy')</p> <p>#2: ('dupilumab'/exp OR 'bat 2406' OR 'bat2406' OR 'dupilumab' OR 'dupixent' OR 'regn 668' OR 'regn668' OR 'sar 231893' OR 'sar231893' OR 'omalizumab'/exp OR 'fb 317' OR 'fb317' OR 'gbr 310' OR 'gbr310' OR 'hu 901' OR 'hu901' OR 'monoclonal antibody e 25' OR 'monoclonal antibody e25' OR 'olizumab' OR 'omalizumab' OR 'rg 3648' OR 'rg3648' OR 'rhumb 25' OR 'rhumb e25' OR 'sti 004' OR 'sti004' OR 'syn 008' OR 'syn008' OR 'xolair')</p> <p>#3: ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis')</p> <p>#4: [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p> <p>#5: #1 AND #2 AND #3 AND #4</p>	647
The Cochrane Library	<p>#1: [Asthma] explode all trees OR "asthma*"</p> <p>#2: "dupilumab" OR "dupilumab" OR "SAR231893" OR "SAR-231893" OR "Dupixent" OR "REGN668" OR "REGN-668" OR [Omalizumab] explode all trees OR "omalizumab" OR "xolair" OR "omalizumab"</p> <p>#3: #1 AND #2</p>	29

Fonte: Elaboração própria (2024)

Apêndice 3 - Lista dos estudos excluídos pelo Nats

Autor, Ano	Título	Motivo da exclusão
Agache, 2020	Efficacy and safety of treatment with dupilumab for severe asthma: A systematic review of the EAACI guidelines-Recommendations on the use of biologicals in severe asthma.	População
Agache, 2020	Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma.	Comparação
Ando, 2020	Comparative Efficacy and Safety of Dupilumab and Benralizumab in Patients with Inadequately Controlled Asthma: A Systematic Review.	Comparação
Ando, 2022	Comparative Efficacy and Safety of Tezepelumab and Other Biologics in Patients with Inadequately Controlled Asthma According to Thresholds of Type 2 Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.	Comparação
Bacharier, 2021	Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma.	População
Bacharier, 2024	Blood eosinophils and fractional exhaled nitric oxide are prognostic and predictive biomarkers in childhood asthma.	População
Bacharier, 2024	Dupilumab Improves Lung Function Parameters in Pediatric Type 2 Asthma: VOYAGE Study.	População
Bachert, 2016	Dupilumab improves patient-reported outcomes in chronic sinusitis with nasal polyps patients with comorbid asthma: Results from a phase 2a trial	Tipo de publicação
Bachert, 2019	Dupilumab improves patient-reported outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma.	Comparação
Bachert, 2023	Effect of Dupilumab on Type 2 Biomarkers in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: SINUS-52 Study Results.	População
Bassani, 2019	Use of dupilumab on the treatment of moderate-to-severe asthma: a systematic review.	População
Berger, 2003	Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma.	População
Bernstein, 2023	Efficacy of Biologics in Patients with Allergic Severe Asthma, Overall and by Blood Eosinophil Count: A Literature Review.	Comparação
Bleecker, 2023	Dupilumab Efficacy in Patients with Type 2 Asthma with and without Elevated Blood Neutrophils.	População
Boguniewicz, 2021	Dupilumab Improves Asthma and Sinonasal Outcomes in Adults with Moderate to Severe Atopic Dermatitis.	População
Bourdin, 2021	Dupilumab is effective in type 2-high asthma patients receiving high-dose inhaled corticosteroids at baseline.	Duplicação de dados
Bourdin, 2022	Dupilumab efficacy in subgroups of type 2 asthma with high-dose inhaled corticosteroids at baseline.	Duplicação de dados
Buhl, 2002_excl	The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma.	População
Busse, 2001	Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma.	População
Busse, 2018	Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma.	Tipo de publicação
Busse, 2020	Efficacy of dupilumab on clinical outcomes in patients with asthma and perennial allergic rhinitis.	População
Busse, 2023	Dupilumab Improves Outcomes in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Coexisting Asthma Irrespective of Baseline Asthma Characteristics	População
Calzetta, 2019	Monoclonal antibodies in severe asthma: is it worth it?	Comparação
Castro, 2020	Dupilumab improves lung function in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma.	População
Chen, 2021	Treatment-emergent adverse events in dupilumab-treated patients with allergic diseases: A meta-analysis.	População

Autor, Ano	Título	Motivo da exclusão
Chen, 2023	Effects of omalizumab combined with budesonide formoterol on clinical efficacy, pulmonary function, immune function, and adverse reactions in children with moderate and severe allergic asthma.	População
Chen, 2023	Incidence of Anti-Drug Antibodies to Monoclonal Antibodies in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis.	População
Condemi, 2010	Efficacy and safety of omalizumab in patients with moderate-to-severe persistent asthma poorly controlled on high-dose inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists results of a phase IIIB randomized controlled trial	Tipo de publicação
Corren, 2019	Dupilumab improves asthma outcomes irrespective of frequency of previous asthma exacerbation history.	Tipo de publicação
Corren, 2019	Dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma.	População
Corren, 2021	Effect of exacerbation history on clinical response to dupilumab in moderate-to-severe uncontrolled asthma.	População
De Prado, 2022	Efficacy and Safety of Dupilumab Versus Omalizumab in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps and Asthma: EVEREST Trial Design.	Tipo de publicação
Djukanovic, 2013	Omalizumab in allergic eosinophilic asthma and lung eosinophil numbers: A 78-week randomized controlled trial	Tipo de publicação
Domínguez-Ortega, 2024	The effect of biologics in lung function and quality of life of patients with united airways disease: A systematic review.	Comparação
Edris, 2019	Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis.	Comparação
Edris, 2021	Monoclonal antibodies in type 2 asthma: an updated network meta-analysis.	Comparação
Finn, 2003	Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma.	População
Fiocchi, 2023	Dupilumab leads to better-controlled asthma and quality of life in children: the VOYAGE study.	População
Gallagher, 2021	Anti-interleukin-13 and anti-interleukin-4 agents versus placebo, anti-interleukin-5 or anti-immunoglobulin-E agents, for people with asthma	Comparação
Geng, 2022	Respiratory Infections and Anti-Infective Medication Use From Phase 3 Dupilumab Respiratory Studies.	População
Gevaert, 2024	Omalizumab improves sinonasal outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps regardless of allergic status.	População
Guilbert, 2024	Impact of Lung Function on Asthma Exacerbation Rates in Children Treated with Dupilumab: The VOYAGE Study	População
Guilbert, 2024	Impact of Exacerbation History on Dupilumab Efficacy in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma: LIBERTY ASTHMA VOYAGE Study	População
Hanania, 2022	Omalizumab in Asthma with Fixed Airway Obstruction: Post Hoc Analysis of EXTRA.	Duplicação de dados
Hanania, 2023	Efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma and persistent airflow obstruction.	População
Holgate, 2004	Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma.	População
Hopkins, 2022	Improvement in Health-Related Quality of Life with Dupilumab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma with Comorbid Chronic Rhinosinusitis with/without Nasal Polyps: An Analysis of the QUEST Study.	População
Hoshino, 2012	Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma.	Desfecho
Humbert, 2008	Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma.	Duplicação de dados
Humbert, 2009	Omalizumab therapy: patients who achieve greatest benefit for their asthma experience greatest benefit for rhinitis.	Duplicação de dados
Iftikhar, 2018	Comparative Efficacy of Anti IL-4, IL-5 and IL-13 Drugs for Treatment of Eosinophilic Asthma: A Network Meta-analysis.	População

Autor, Ano	Título	Motivo da exclusão
Korn, 2023	Efficacy of Biologics in Severe, Uncontrolled Asthma Stratified by Blood Eosinophil Count: A Systematic Review.	População
Koski, 2020	Comparison of Monoclonal Antibodies for Treatment of Uncontrolled Eosinophilic Asthma.	População
Kulus, 2010	Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma.	Duplicação de dados
Laidlaw, 2021	Dupilumab improves upper and lower airway disease control in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma.	População
Lanier, 2003	Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma.	População
Lee, 2022	The Clinical Efficacy of Type 2 Inflammation-Specific Agents Targeting Interleukins in Reducing Exacerbations in Severe Asthma: A Meta-Analysis.	População
Li, 2020	Efficacy predictors of omalizumab in Chinese patients with moderate-to-severe allergic asthma: Findings from a post-hoc analysis of a randomised phase III study.	Duplicação de dados
Mamilla, 2022	Use of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Asthma.	Comparação
Maspero, 2016	Dupilumab improves lung function and reduces severe exacerbations in patients with uncontrolled persistent asthma with and without history of atopy	Tipo de publicação
Maspero, 2020	Dupilumab Efficacy in Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis.	População
Maspero, 2021	Dupilumab efficacy in adolescents with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: LIBERTY ASTHMA QUEST.	Tipo de publicação
Maspero, 2023	Dupilumab efficacy in high sleep disturbance management among patients with type 2 asthma.	População
Maspero, 2023	Dupilumab efficacy and safety in Latin American patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST study.	População
Meteran, 2017	Novel monoclonal treatments in severe asthma.	População
Milgrom, 2001	Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab).	População
Mukherjee, 2019	Omalizumab in patients with severe asthma and persistent sputum eosinophilia.	População
Niven, 2008	Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study.	Duplicação de dados
Noga, 2003	Immunological and clinical changes in allergic asthmatics following treatment with omalizumab.	Duplicação de dados
Nopsopon, 2023	Comparative efficacy of tezepelumab to mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: A Bayesian network meta-analysis.	Comparação
Odajima, 2015	Omalizumab in Japanese children with severe allergic asthma uncontrolled with standard therapy.	Desenho do estudo
Papi, 2023	Dupilumab reduced impact of severe exacerbations on lung function in patients with moderate-to-severe type 2 asthma.	População
Pavord, 2023	Dupilumab sustains efficacy in patients with moderate-to-severe type 2 asthma regardless of inhaled corticosteroids dose.	População
Pavord, 2023	Baseline FeNO Independently Predicts the Dupilumab Response in Patients With Moderate-to-Severe Asthma.	População
Phinyo, 2024	Efficacy and Safety of Biologics for Oral Corticosteroid-Dependent Asthma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.	Comparação
Pillai, 2016	Omalizumab reduces bronchial mucosal IgE and improves lung function in non-atopic asthma.	População
Pitre, 2023	A comparison of the effectiveness of biologic therapies for asthma: A systematic review and network meta-analysis.	População
Rabe, 2022	Dupilumab Is Effective in Patients With Moderate-to-Severe Uncontrolled GINA-Defined Type 2 Asthma Irrespective of an Allergic Asthma Phenotype.	Duplicação de dados
Rabe, 2022	Dupilumab efficacy and safety in patients with asthma and blood eosinophils ≥ 500 cells/ μ L(-1).	Tipo de publicação
Rathinam, 2019	Dupilumab in the Treatment of Moderate to Severe Asthma: An Evidence-Based Review.	População

Autor, Ano	Título	Motivo da exclusão
Sesé, 2019	Asthma with multiple allergic comorbidities is associated with complete response to omalizumab.	Tipo de publicação
Solèr, 2001	The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics.	População
Spekhorst, 2023	The positive effect of dupilumab on comorbid asthma in patients with atopic dermatitis	Tipo de publicação
Sthoeger, 2007	The beneficial effects of Xolair (omalizumab) as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available treatment (GINA 2002 step IV)--the Israeli arm of the INNOVATE study.	Duplicação de dados
Svenningsen, 2023	Effects of Dupilumab on Mucus Plugging and Ventilation Defects in Patients with Moderate-to-Severe Asthma: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.	Tipo de publicação
Szeffler, 2020	Treatment Benefit with Omalizumab in Children by Indicators of Asthma Severity.	Duplicação de dados
Tajiri, 2013	Efficacy of omalizumab in eosinophilic chronic rhinosinusitis patients with asthma.	Comparação
Thomson, 2014	Omalizumab decreases exacerbations and allows a step down in daily inhaled corticosteroid dose in adults and children with moderate-to-severe asthma.	Tipo de publicação
Velling, 2011	Improvement of quality of life in patients with concomitant allergic asthma and atopic dermatitis: one year follow-up of omalizumab therapy.	Comparação
Siergiejko, 2011	Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients.	Duplicação de dados
Wechsler, 2021	Efficacy and Safety of Itepekimab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma.	População
Wechsler, 2022	Dupilumab reduces severe asthma exacerbations.	Tipo de publicação
Wechsler, 2022	Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study.	População
Weinstein, 2018	Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma.	População
Xiong, 2019	Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma: a meta-analysis of randomized clinical trials.	Comparação
Zaazouee, 2022	Dupilumab efficacy and safety in patients with moderate to severe asthma: A systematic review and meta-analysis.	Comparação
Zayed, 2019	Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.	População

Fonte: Elaboração própria (2024)

Apêndice 4 – Divergências entre os ECR incluídos pelo demandante e pelo Nats na construção da comparação indireta

Conforme exposto no Quadro 4.1, cinco publicações foram incluídas pelo demandante, mas excluídas pelo Nats, enquanto sete publicações foram excluídas adicionalmente pelo Nats. Somente o ECR de Busse et al. (2013) foi excluído pelo Nats em decorrência de um critério adicional de exclusão em relação ao demandante (exclusão de estudos não revisados por pares, como carta ao editor). Três exclusões do Nats foram por não incluir pacientes em uso de CI + LABA, como definido nos critérios de elegibilidade. Esses estudos foram incluídos pelo demandante somente para desfechos de segurança, sendo excluídos para desfechos de eficácia na comparação indireta. Em relação as inclusões feita pelo Nats, 6 das sete publicações tinham sido incluídas pelo demandante na revisão sistemática do omalizumabe, mas foram excluídas da comparação indireta pelo demandante como ECR abertos, entretanto esse critério não estava definido na elegibilidade dessa demanda. Lanier et al. (2009) foi o único ECR incluído pelo Nats, que o demandante não incluiu nas revisões sistemáticas realizadas.

Quadro 4.1 – Divergências nas listas de publicações de ECR incluídas pelo demandante e pelo Nats na comparação indireta

Autor, ano	Incluído pelo demandante na comparação indireta	Incluído pelo Nats na comparação indireta	Explicação resumida
Ayres, 2004	Não	Sim	Demandante incluiu na RS do omalizumabe, mas excluiu da comparação indireta por ser um ECR aberto.
Bacharier, 2021	Sim	Não	Desfechos para os pacientes com fenótipo alérgico para a população desse estudo, já foram incluídos por Papadopoulos, 2023.
Bousquet, 2011	Não	Sim	Demandante incluiu na RS do omalizumabe, mas excluiu da comparação indireta por ser um ECR aberto.
Buhl, 2002	Sim	Não	Não incluiu pacientes em uso de CI+LABA.
Busse, 2001	Sim	Não	Não incluiu pacientes em uso de CI+LABA
Busse, 2013	Sim	Não	Excluído por tipo de publicação (carta ao editor)
Chanez, 2010	Não	Sim	Demandante incluiu na RS do omalizumabe, mas excluiu da comparação indireta ao não considerar desfechos de eventos adversos e eventos adversos sérios no processo de viabilidade entre os desfechos.
Domingo, 2023	Não	Sim	Demandante incluiu na RS do omalizumabe, mas excluiu da comparação indireta por ser um ECR aberto.
Holgate, 2004	Sim	Não	Não incluiu pacientes em uso de CI+LABA
Lanier, 2009	Não	Sim	Demandante não incluiu esse estudo na fase de elegibilidade. Nats incluiu apenas os desfechos reportados no seguimento de 24 semanas, que atendiam aos critérios de elegibilidade elencados.
Li, 2016	Não	Sim	É um ECR duplo cego, incluído pelo demandante na RS do omalizumabe, mas excluído da comparação indireta por ser ECR aberto.
Rubin, 2012	Não	Sim	Demandante incluiu na RS do omalizumabe, mas excluiu da comparação indireta por ser um ECR aberto.

Legenda: CI: corticosteroide inalatório, ECR: ensaio clínico randomizado, LABA: $\beta 2$ agonista longa duração, RS: revisão sistemática

Fonte: Elaboração própria (2024).

Apêndice 5 – Caracterização dos ECR incluídos na comparação indireta realizada pelo Nats

Separados por intervenção e em ordem alfabética por autor, as principais características dos ECR incluídos foram apresentadas no Quadro 5.1. No total, foi incluído 18 publicações reportando dados de 4 ECR para dupilumabe *versus* placebo e 12 ECR para omalizumabe *versus* placebo ou terapia padrão.

As evidências clínicas para dupilumabe na população de interesse dessa demanda (asma grave com fenótipo alérgico) foram provenientes de análises *post hoc* (não previstas em protocolo e não estratificada no processo de randomização): P2B (NCT01854047), LIBERTY ASTHMA QUEST (NCT02414854), LIBERTY ASTHMA VENTURE (NCT02528214) e LIBERTY ASTHMA VOYAGE (NCT02948959). Desfechos de segurança para a população com fenótipo alérgico foram reportados somente para o estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE. Assim, para os estudos P2B, LIBERTY ASTHMA QUEST e LIBERTY ASTHMA VENTURE os desfechos de segurança foram extraídos da população geral (pacientes com asma grave independente do fenótipo). Em concordância com a indicação aprovada em bula, também foram extraídos e analisados somente os dados referentes a administração de dupilumabe a cada 2 semanas.

Os ECR incluídos na avaliação da eficácia e segurança do omalizumabe, estes incluíram uma população em uma faixa mais estreita de níveis séricos de IgE (entre 30 e 700 UI/mL), apresentando maior variações em termos de conceitos, principalmente porque a maioria eram mais antigos. O tratamento padrão otimizado da asma também variou mais, devido a indisponibilidade de alguns medicamentos mais atuais. Entretanto todos eram ECR analisando diretamente a população de pacientes com asma e fenótipo alérgico. As principais diferenças em relação aos estudos incluídos para dupilumabe foram em relação ao conceito de exacerbação da asma (geralmente mais restritos à necessidade do uso de corticosteroide oral), e a identificação do fenótipo alérgico, para o qual o teste cutâneo para pelo menos um aeroalérgeno predominou na confirmação de alergia mediada por IgE nos estudos de omalizumabe. Dos 12 estudos incluídos para omalizumabe, quatro eram ECR abertos(42,43,50,51).

Quadro 5.1 - Descrição das principais características dos ECR incluídos pelo Nats na comparação indireta

Autor, ano	Tipo de estudo (nome -NCT)	Centros	População	Duração do tratamento	Fenótipo alérgico (definição)	Desfechos incluídos na comparação indireta		
						Exacerbação	Função pulmonar (VEF1)	Eventos adversos (EA/EAS/DEA)
DUPILUMABE								
Brusselle, 2023	Análise <i>post hoc</i> do ECR P2B	Multicêntrico (Argentina, Austrália, Chile, França, Itália, Japão, República da Coreia, México, Nova Zelândia, Polónia, Rússia, África do Sul, Espanha, Turquia, Ucrânia e EUA)	Pacientes com 18 anos ou mais com asma persistente não controlada, mesmo em uso de CI de média a alta dose associado à LABA, considerando subgrupo com fenótipo alérgico	24	IgE total sérica ≥30 UI/mL e ≥1 IgE perene específica para aeroalérgenos ≥0,35kU/L	Taxa anualizada de exacerbação grave Eventos que levaram à hospitalização ou visita à emergência requerendo uso de corticosteroide sistêmico, ou tratamento com corticosteroide sistêmico por 3 dias ou máis	Mudança da VEF1 pré-BD absoluta do baseline	NR
Brusselle, 2023b	Análise <i>post hoc</i> do ECR LIBERTY ASTHMA VENTURE	Multicêntrico Hungria, Polónia, Roménia, Rússia e Ucrânia; América latina: Argentina, Brasil , Chile, Colômbia e México; Bélgica, Canadá, Israel, Itália, Holanda, Espanha e EUA	Pacientes com 12 anos ou mais, com asma severa dependente de CO, considerando subgrupo com fenótipo alérgico	24	IgE total sérica ≥30 UI/mL e ≥1 IgE perene específica para aeroalérgenos ≥0,35kU/L	Taxa anualizada de exacerbação grave Eventos que levaram à hospitalização ou visita à emergência requerendo uso de CO, ou aumento em duas vezes ou mais a dose atual de CO	Mudança da VEF1 pré-BD absoluta do baseline	NR
Castro, 2018	ECR duplo cego fase 3 (LIBERTY ASTHMA QUEST-NCT02414854)	Multicêntrico Japão, Coreia do Sul, Taiwan, Argentina, Brasil , Colômbia, Chile, México; Hungria, Polónia, Rússia, Turquia, Ucrânia, Austrália, Canadá, França, Alemanha, Itália,	Pacientes com 12 anos ou mais com asma de moderada a severa não controlada mesmo sob mesmo em uso de CI de média a alta dose além de até 2 controladores adicionais	52	NA	Não incluído	Não incluído	EA/EAS/DEA Qualquer evento adverso emergente do tratamento

Autor, ano	Tipo de estudo (nome -NCT)	Centros	População	Duração do tratamento	Fenótipo alérgico (definição)	Desfechos incluídos na comparação indireta		
						Exacerbação	Função pulmonar (VEF1)	Eventos adversos (EA/EAS/DEA)
		África do Sul, Espanha, Reino Unido e EUA						
Corren, 2020	ECR fase 3/LIBERTY ASTHMA QUEST NCT02414854)	Multicêntrico Japão, Coreia do Sul, Taiwan, Argentina, Brasil , Colômbia, Chile, México; Hungria, Polônia, Rússia, Turquia, Ucrânia, Austrália, Canadá, França, Alemanha, Itália, África do Sul, Espanha, Reino Unido e EUA	Pacientes com 12 anos ou mais com asma de moderada a severa não controlada mesmo sob mesmo em uso de CI de média a alta dose além de até 2 controladores adicionais	52	IgE total sérica ≥ 30 UI/mL e ≥ 1 IgE perene específica para aeroalérgenos $\geq 0,35$ kU/L	Taxa anualizada de exacerbação grave Eventos que levaram à hospitalização ou visita à emergência requerendo uso de corticosteroide sistêmico, ou tratamento com corticosteroide sistêmico por 3 dias ou mais	Mudança da VEF1 pré-BD absoluta do baseline	NR
Papadopoulos, 2023	Análise <i>post hoc</i> do ECR duplo cego de fase 3 (VOYAGE - NCT02948959)	Multicêntrico Argentina, Brasil , Colômbia, Chile, México, Polônia, Hungria, Romênia, Lituânia, Turquia, Austrália, Nova Zelândia, Canadá, Itália, África do Sul, Espanha e EUA	Crianças entre 6 e 11 anos com asma moderada a severa, não controlada mesmo sob mesmo em uso de CI de média a alta dose, considerando o subgrupo de pacientes com fenótipo alérgico	52	IgE total sérica ≥ 30 UI/mL e ≥ 1 IgE perene específica para aeroalérgenos $\geq 0,35$ kU/L	Taxa anualizada de exacerbação grave Eventos que levaram à hospitalização ou visita à emergência requerendo uso de corticosteroide sistêmico, ou tratamento com corticosteroide sistêmico por 3 dias ou mais	Mudança da VEF1 pré-BD absoluta do baseline	EA/EAS/DEA Qualquer evento adverso emergente do tratamento
Rabe, 2018	ECR duplo cego de fase 3 (LIBERTY ASTHMA	Multicêntrico Hungria, Polônia, Romênia, Rússia e Ucrânia; América latina: Argentina,	Pacientes com 12 anos ou mais com asma moderada a severa dependente de CO	24	NA	Não incluído	Não incluído	EA/EAS/DEA Qualquer evento adverso durante o período do ECR

Autor, ano	Tipo de estudo (nome -NCT)	Centros	População	Duração do tratamento	Fenótipo alérgico (definição)	Desfechos incluídos na comparação indireta		
						Exacerbação	Função pulmonar (VEF1)	Eventos adversos (EA/EAS/DEA)
	VENTURE- NCT02528214	Brasil, Chile, Colômbia e México; Bélgica, Canadá, Israel, Itália, Holanda, Espanha e EUA						
Wenzel, 2016	ECR duplo cego fase 2b (P2B- NCT01854047	Multicêntrico (Argentina, Austrália, Chile, França, Itália, Japão, República da Coreia, México, Nova Zelândia, Polónia, Rússia, África do Sul, Espanha, Turquia, Ucrânia e EUA)	Pacientes com 18 anos ou mais com asma persistente não controlada, mesmo em uso de CI de média a alta dose associado à LABA	24	NA	Não incluído	Não incluído	EA/EAS/DEA Qualquer evento adverso emergente do tratamento
Omalizumabe								
Ayres, 2004	ECR aberto	Multicêntrico Espanha, França, Reino Unido, Suíça	Pacientes entre 12 e 75 anos com asma alérgica moderada a grave pobremente controladas	52	Teste cutâneo de punção positivo para pelo menos dois antígenos cl clinicamente relevantes, e nível sérico total de IgE de 30– 700 UI/ml	Taxa anualizada exacerbação Necessidade de corticosteroide sistêmico ou antibióticos por ≥ 2 dias, ≥ 2 dias de falta à escola/trabalho (ou significativamente desempenho reduzido para pacientes adultos que não trabalham, como julgado pelo paciente), consulta médica não programada ou hospitalização/visita ao pronto-socorro	Mudança da VEF1 pré-BD absoluta do baseline	EA/EAS Qualquer evento adverso relatado espontaneamen te e observados pelo investigador

Autor, ano	Tipo de estudo (nome -NCT)	Centros	População	Duração do tratamento	Fenótipo alérgico (definição)	Desfechos incluídos na comparação indireta		
						Exacerbação	Função pulmonar (VEF1)	Eventos adversos (EA/EAS/DEA)
Bardelas, 2012	ECR duplo cego (NCT00267202)	Estados Unidos	Pacientes com 12 anos ou mais com asma moderada a grave alérgica não controlada	24	Teste cutâneo de puntura positivo ou IgE específica para ≥1 aeroalérgenos, e nível sérico total de IgE de 30–700 UI/ml	Aumento (explosões) no uso de corticosteroide sistêmico	Mudança da VEF1 pré-BD absoluta do baseline	EA/DEA Qualquer evento adverso relatado
Bousquet, 2011	ECR aberto	Multicêntrico Alemanha, Bélgica, Canadá, Dinamarca, Espanha, Hungria, Israel, Itália, Noruega, Polônia, Suécia, Suíça	Pacientes com 12 a 75 anos com asma severa alérgica persistente não controlada	32	Teste cutâneo de puntura positivo ou IgE específica para ≥1 aeroalérgenos, e nível sérico total de IgE de 30–700 UI/ml	Necessidade de corticosteroide sistêmico	Mudança da VEF1 pré-BD absoluta do baseline	EA/EAS/DEA Qualquer evento adverso relatado
Chanez, 2010	ECR duplo cego (NCT00454051)	França	Adultos com asma alérgica severa não controlada	16	Teste cutâneo de puntura positivo ou IgE específica para ≥1 aeroalérgenos, e nível sérico total de IgE de 30–700 UI/ml	Não incluído	Não incluído	EA/EAS/DEA Eventos adversos, independentem ente da relação com o medicamento em estudo
Domingo, 2023	ECR aberto de fase 4	Espanha	Adultos com asma severa alérgica dependente de CO	52	Teste cutâneo de puntura positivo ou IgE específica + sintomas	Taxa anualizada de exacerbação grave aumento da ingestão de CO (≥ duas vezes a dose inicial)	Mudança da VEF1 pré-BD absoluta do baseline	Não incluído

Autor, ano	Tipo de estudo (nome -NCT)	Centros	População	Duração do tratamento	Fenótipo alérgico (definição)	Desfechos incluídos na comparação indireta		
						Exacerbação	Função pulmonar (VEF1)	Eventos adversos (EA/EAS/DEA)
					alérgicos, e nível sérico total de IgE de 30–1500 UI/ml	≥ 3 dias e/ou antibióticos + internação hospitalar		
Hanania, 2011	ECR duplo cego (EXTRA- (NCT00314574))	Multicêntrico EUA e Canadá	Pacientes entre 12 e 75 anos com asma alérgica grave	48	Teste cutâneo de punção positivo ou IgE específica para ≥1 aeroalérgenos, e nível sérico total de IgE de 30–700 UI/ml	Necessidade de tratamento com corticosteroides sistêmicos por 3 ou mais dias; para pacientes recebendo corticosteroide sistêmico de longo prazo, uma exacerbação foi uma dose adicional de 20 mg ou mais na dose média diária	Não incluído	EA/EAS/DEA Qualquer evento adverso emergente do tratamento
Humbert, 2005	ECR duplo cego (INNOVATE)	Multicêntrico 14 países (NR)	Pacientes entre 12 e 75 anos com asma alérgica severa não controlada apesar do uso de CI e LABA	28	Teste cutâneo de punção positivo para ≥1 IgE perene específica para aeroalérgeno, e nível sérico total de IgE de 30–700 UI/ml	Taxa de exacerbação clinicamente significativa Necessidade de tratamento com corticosteroides sistêmicos	Mudança da VEF1 pré-BD absoluta do baseline	EA/EAS/DEA Qualquer evento adverso em pacientes
Lanier, 2009	ECR duplo cego	Multicêntrico 7 países, incluindo Brasil	Crianças entre 6 a 12 anos com sintomas de exacerbação apesar da terapia otimizada, considerando fase CI + LABA fixa	24	Teste cutâneo de punção positivo para ≥1 IgE perene específica para aeroalérgeno, e nível sérico total de IgE de 30–1.300 UI/ml	Taxa de exacerbação clinicamente significativa agravamento dos sintomas de asma que exigem dobrar a dose de CI basal e/ou tratamento com corticosteroides sistêmicos de resgate por ≥3 dias	Não incluído	Não incluído

Autor, ano	Tipo de estudo (nome -NCT)	Centros	População	Duração do tratamento	Fenótipo alérgico (definição)	Desfechos incluídos na comparação indireta		
						Exacerbação	Função pulmonar (VEF1)	Eventos adversos (EA/EAS/DEA)
Li, 2016	ECR duplo cego fase 3 (NCT01202903)	Multicêntrico China	Pacientes entre 18 e 75 anos com asma alérgica moderada a severa não controlada	24	Reação positiva a pelo menos 1 aeroalérgeno perene e nível sérico total de IgE de 30–700 UI/ml	Taxa de exacerbação piora clinicamente significativa da asma requerendo adição ou aumento na dose/frequência de dosagem de corticosteroides sistêmicos ou teofilina intravenosa	Não incluído	EA/EAS/DEA Qualquer evento adverso
Ohta, 2009	ECR duplo cego (NCT0023205)	Multicêntrico Japão	Pacientes entre 20-75 anos com asma moderada a severa não controlada	16	Teste cutâneo de puntura positivo para ≥ 1 IgE perene específica para aeroalérgeno, e nível sérico total de IgE de 30– 700 UI/ml	Não incluído	Mudança da VEF1 pré-BD absoluta do baseline	EA/EAS/DEA Qualquer evento adverso durante a fase de tratamento
Rubin, 2012	ECR aberto (QUALITX)	Multicêntrico Brasil	Pacientes entre 12 e 75 anos com asma severa persistente não controlada	20	Teste cutâneo de puntura positivo para ≥ 1 IgE perene específica para aeroalérgeno, e nível sérico total de IgE de 30– 700 UI/ml	Não incluído	Mudança da VEF1 pré-BD absoluta do baseline	Não incluído
Vignola, 2004	ECR duplo cego (SOLAR)	Multicêntrico NR	Pacientes entre 12 e 75 anos com asma alérgica severa	28	Teste cutâneo de puntura positivo para ≥ 1 IgE perene específica para	Taxa de exacerbação agravamento dos sintomas de asma que exigem dobrar a dose de CI basal e/ou	Mudança da VEF1 pré-BD absoluta do baseline	EA/EAS Qualquer evento adverso durante o tratamento

Autor, ano	Tipo de estudo (nome -NCT)	Centros	População	Duração do tratamento	Fenótipo alérgico (definição)	Desfechos incluídos na comparação indireta		
						Exacerbação	Função pulmonar (VEF1)	Eventos adversos (EA/EAS/DEA)
					aeroalérgeno, e nível sérico total de IgE de 30– 1.300 UI/ml	tratamento com corticosteroides sistêmicos		

Legenda: CI: corticosteroide inalatório, CO: corticosteroide oral, DEA: descontinuação por eventos adversos, EA: eventos adversos gerais, EAS: eventos adversos sérios, ECR: ensaio clínico randomizado, EUA: Estados Unidos da América, VEF1 pré-BD: Volume expiratório forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador, LABA: β2-agonista de longa duração, NA: não aplicado, NR: não reportado

Fonte: Elaboração própria (2024)

Apêndice 6 – Dados basais da população dos ECR incluídos na comparação indireta realizada pelo Nats

Autor, ano -estudo	Grupos	Regime posológico	Pacientes n	Idade anos	Mulheres n (%)	Exacerbações graves no ano anterior média (DP)	VEF1 pré-BD (L)	IgE sérico (UI/mL)
DUPILUMABE								
Brusselle, 2023 (PB2) ^a	DUP	200-300 mg a cada 2 semanas SC	176	46,6 (13,5) ^c	105 (59,7)	2,05 (1,65)	1,9 (0,57) ^c	293 (129,5-646) ^b
	PLA	NR	95	47,6 (12,5) ^c	56 (58,9)	1,89 (1,32)	1,9 (0,58) ^c	302 (138-523) ^b
Brusselle, 2023 (LIBERTY ASTHMA VENTURE) ^a	DUP	300 mg a cada 2 semanas SC	46	47,7 (14,5) ^c	29 (63,0)	2,50 (2,55)	1,59 (0,46) ^c	305 (150-941) ^b
	PLA	NR	40	46,5 (14,5) ^c	20 (50,0)	2,43 (2,36)	1,62 (0,66) ^c	340 (187-820) ^b
Castro, 2018 (LIBERTY ASTHMA QUEST)	DUP	200 mg a cada 2 semanas SC	631	47,9 (15,3) ^c	387 (61,3)	2,07 (2,66)	58,38 (13,52) ^c	461 (818) ^c
	PLA	1,14 ml a cada 2 semanas SC	317	48,2 (15,6) ^c	198 (62,5)	2,07 (1,58)	58,43 (13,22) ^c	394 (625) ^c
	DUP	300 mg a cada 2 semanas SC	633	47,7 (15,6) ^c	394 (62,2)	2,02 (1,86)	58,51 (13,52) ^c	415 (701) ^c
	PLA	2 ml a cada 2 semanas SC	321	47,9 (15,3) ^c	218 (67,9)	2,31 (2,07)	58,35 (13,87) ^c	448 (797) ^c
Corren, 2020 ^a (LIBERTY ASTHMA QUEST)	DUP	200 mg a cada 2 semanas SC	360	45,5 (16,0) ^c	196 (54,4)	1,98 (2,99)	1,85 (0,64) ^c	304 (137-835,5) ^b
	PLA	1,14 ml a cada 2 semanas SC	183	44,0 (16,8) ^c	101 (55,2)	1,89 (1,48)	1,84 (0,64) ^c	337 (147-629) ^b
	DUP	300 mg a cada 2 semanas SC	361	43,9 (15,8) ^c	216 (59,8)	1,79 (1,33)	1,88 (0,58) ^c	326 (152-762) ^b
	PLA 2	2 ml a cada 2 semanas SC	179	44,1 (14,9) ^c	114 (63,7)	2,22 (1,99)	1,84 (0,61) ^c	315 (142-763) ^b
Papadopoulos, 2023 ^a (LIBERTY ASTHMA VOYAGE)	DUP	100-200 mg a cada 2 semanas SC	180	9 (6-11) ^d	62 (34,4)	2,64 (2,79)	1,48 (0,39) ^c	680 (348-1462,5) ^b
	PLA	200-300 mg a cada 2 semanas SC	81	9 (6-11) ^d	22 (27,1)	2,10 (1,26)	1,54 (0,46) ^c	569 (270-1013) ^b
Rabe, 2018 (LIBERTY ASTHMA VENTURE)	DUP	600 mg no dia 1, seguido de 300mg a cada 2 semanas SC	103	51,9 (12,5)	62 (60,2)	2,01 (2,08)	1,53 (0,53) ^c	NR
	PLA	600 mg no dia 1, seguido de 300mg a cada 2 semanas SC	107	50,7 (12,8)	65 (60,7)	2,17 (2,24)	1,62 (0,61) ^c	NR
Wenzel, 2016 (P2B)	DUP	200 mg a cada 2 semanas SC	150	51,0 ± 13,4	96 (64)	1,85 ± 1,43	1,85 ± 0,53	416,21 ± 607,07
	DUP	300 mg a cada 2 semanas SC	157	47,5 ± 12,4	103 (65,6)	2,37 ± 2,29	1,79 ± 0,52	367,83 ± 555,50
	PLA	NR	158	49,0 ± 12,7	104 (65,8)	2,27 ± 2,25	1,82 ± 0,55	419,31 ± 736,3
OMALIZUMABE								
Ayres, 2004	OMA	0,016 mg/kg/IgE SC a cada 4 semanas	206	37,5 (12–73) ^b	148 (71,8)	186 (90,3)	70,5 (14,6–139,3) ^b	167 (27–686) ^b
	TP ^e	NR	106	39,3 (12–71) ^b	72 (67,9)	97 (91,5)	72,3 (26,6–129,7) ^b	NR
Bardelas, 2012	OMA	150-300mg a cada 4 semanas SC ou 225-375mg a cada 2 semanas SC	136	41,9 (14,6) ^c	93 (68,4)	NR	2,4 (0,8) ^c	183,6 (126,1) ^c
	PLA	NR	135	40,7 (14,9) ^c	87 (64,4)	NR	2,5 (0,7) ^c	180,5 (135,3) ^c
Bousquet, 2011 (EXALT)	OMA	75-300mg a cada 4 semanas ou 225- 375mg a cada 2 semanas SC	272	45,6 (13,4) ^c	183 (67,3)	NR	63 (12,41) ^c	233,3 (153,43) ^c

Autor, ano -estudo	Grupos	Regime posológico	Pacientes n	Idade anos	Mulheres n (%)	Exacerbações graves no ano anterior média (DP)	VEF1 pré-BD (L)	IgE sérico (UI/mL)
	TO	NR	128	45,7 (12,57) ^c	76 (59,4)	NR	61,1 (13,37) ^c	233,3 (153,43) ^c
Chanez, 2010	OMA	Dose conforme peso e resultado de IgE	20	45,7 (13,30) ^c	24 (80)	4,7 (3,33)	61,3 (14,83) ^c	202 (129,12) ^c
	PLA	NR	11	50,6 (16,31) ^c	5 (45,5)	4,0 (2,90)	66,6 (11,38) ^c	253,3 (189,03) ^c
Domingo, 2023	OMA	0,016 mg/kg/IgE (IU/ml) a cada 4 semanas	16	47,2 (14) ^c	11 (68,8)	NR	78,4 (20,2) ^c	96,5 (71,2-169) ^b
	PLA	NR	13	46,5 (13,9) ^c	8 (61,5)	NR	79,8 (12,3) ^c	145 (80-332) ^b
Hanania, 2011 (EXTRA)	OMA	Dose conforme peso e resultado de IgE	427	43,7 (14,3)	262 (61,4)	2,0 (2,2)	65,4 (15,2) ^c	178,7 (134,5) ^c
	PLA	NR	421	45,3 (13,9)	295 (70)	1,9 (1,5)	64,4 (13,9) ^c	175,1 (133,7) ^c
Humbert, 2005 (INNOVATE)	OMA	0,016 mg/kg/IgE (IU/ml) a cada 2-4 semanas	209	43,4 (13,29)	141 (67,5)	NR	61 (14,42) ^c	197,6 (145,2) ^c
	PLA	NR	210	43,3 (13,49)	138 (65,7)	NR	61,6 (13,83) ^c	189,6 (153,1) ^c
Lanier, 2009	OMA	75-375 mg uma ou 2 vezes por mês	421	8,7 (1,7)	134 (31,8)	NR	86 (17,8) ^c	476 (339,3) ^c
	PLA	NR	206	8,4 (1,7)	69 (33,3)	NR	87,2 (18,4) ^c	456,9 (335,8) ^c
Li, 2016	OMA	≥0,016 mg/kg/IgE (IU/ml) a cada 4 semanas	308	45,8 (12,0)	171 (55,5)	2,3 (0,8)	63,54 (12,0) ^c	271,5 (180,4) ^c
	PLA	NR	308	47,1 (11,6)	157 (50,9)	2,2 (0,7)	62,98 (12,7) ^c	279,4 (176,7) ^c
Ohta, 2009	OMA	≥0,016 mg/kg/IgE (IU/ml) – frequência não reportada	158	48,8 (14,8)	77 (51,0)	36 (23,8)	74,06 (19,9) ^c	261,4 (165,3) ^c
	PLA	NR	169	49,2 (14,4)	94 (57,3)	26 (15,9)	75,81 (20,8) ^c	246,7 (157,7) ^c
Rubin, 2012 (QUALITX)	OMA + LABA + CI	150-375mg a cada 2-4 semanas SC NR	78	43,8 (13,1)	60 (76,9)	NR	NR	NR
	LABA + CI	NR	38	45,2 (12,28)	29 (76,3)	NR	NR	NR
Vignola, 2004 (SOLAR)	OMA	0,016 mg/kg/IgE (IU/ml) a cada 2-4 semanas	209	38,3 (14,73)	109 (52,2)	2,1 (1,26)	2,7 (0,88) ^c	NR
	PLA	NR	196	38,5 (14,72)	114 (58,2)	2,1 (1,35)	2,7 (0,85) ^c	NR

Legenda: ^a Dados coletados apenas do subgrupo com fenótipo alérgico ; ^b Dados expressos em mediana e intervalo interquartil; ^c Dados expressos em média e desvio padrão; ^d Dados expressos em mediana (mínimo e máximo); ^e Melhor tratamento padrão definido pela *National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)*; CI: corticosteroide inalatório; DP: desvio padrão; DUP: dupilumabe; ECR: ensaio clínico randomizado; LABA: β2-agonista de longa duração; OMA: omalizumabe; PLA: placebo; NR: não reportado; SC: subcutâneo; TO: tratamento otimizado; VEF1 pré-BD: volume expiratório forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador.

Fonte: Elaboração própria (2024)

Apêndice 7 – Dados de exacerbação da asma para realização da comparação indireta

O desfecho exacerbação da doença foi reportado em 13 estudos incluídos na comparação indireta. Quatro estudos analisaram 1.123 pacientes em uso de dupilumabe e nove estudos avaliaram 2.206 pacientes utilizando omalizumabe, com 2.293 pacientes utilizando controle (placebo ou tratamento padrão). Na Tabela 7.1 estão descritos os resultados reportados para estes desfechos nos estudos. Houve redução significativa da taxa de exacerbação em todos os estudos analisando o dupilumabe em comparação ao placebo. Nos estudos comparando omalizumabe *versus* controle, a redução na taxa de exacerbação foi mais heterogênea, com alguns estudos, como o de Bardelas *et al.* (2012) e de Li, *et al.* (2016), para os quais não houve diferença estatística entre os tratamentos.

Tabela 7.1 - Taxa de exacerbação reportada nos estudos incluídos na comparação indireta

Autor, ano	Grupos	Duração do tratamento (semana)	N amostral	Taxa de exacerbação (IC95%)	RR [IC95%], p valor	Redução da taxa % (IC95%), p valor
DUPILUMABE						
Brusselle, 2023 (P2B)	DUP	24	176	0,18 (0,10-0,34)	0,38 (0,21-0,77), p=0,0063	60, p<0,01
	PLA		95	0,46 (0,25-0,85)		
Brusselle, 2023 (VENTURE)	DUP	24	46	0,45 (0,23-0,89)	0,28 (0,13-0,58), p=0,0008	72, p< 0,001
	PLA		40	1,63 (1,11-2,40)		
Corren, 2020 (QUEST)	DUP 200 mg	52	360	0,46 (0,38-0,57)	NR; p<0,01	36,9 (13,4-54,0), p=0,004
	PLA 1,14 mL		183	0,74 (0,57-0,95)		
	DUP 300 mg		361	0,53 (0,43-0,65)	NR, p<0,001	45,5 (26,0-59,9), p < 0,001
	PLA 2 mL		179	0,97 (0,77-1,24)		
Papadopoulos, 2023 (VOYAGE)	DUP100/200 mg	52	180	0,24 (0,16-0,36)	NR; p<0,001	62 (39-76), p<0,0001
	PLA		81	0,62 (0,40-0,94)		
OMALIZUMABE						
Ayres, 2004	OMA	52	206	1,12 (NR)	NR, p=0,001	60,8 (46,9-71,0)
	TP		106	2,86 (NR)		
Bardelas, 2012	OMA	24	136	0,16 (NR)	0.63(0.26; 1.53), p=0,307	37 (NR)
	PLA		135	0,25 (NR)		
Bousquet, 2011 (EXALT)	OMA	32	272	0,55 (NR)	0,57 (0,42-0,78)	43 (NR), p<0,001
	TO		128	0,98 (NR)		
Domingo, 2023	OMA	52	16	1,12 (0,67-1,88)	0,46 (0,23-0,89)	54 (NR)
	PLA		13	2,46 (1,6-3,78)		
Hanania, 2011 (EXTRA)	OMA	48	427	0,66	0,75 (0,61-0,92), p=0,006	25 (NR)
	PLA		421	0,88		
Humbert, 2005 (INNOVATE)	OMA	28	209	0,68 (0,53-0,87)	0,74 (0,55-0,99)	26 (NR), p=0,042
	PLA		210	0,91 (0,73-1,14)		
Lanier, 2009	OMA	24	421	0,45 (NR)		31 (NR)

	PLA		207	0,64 (NR)	0,69 (0,53-0,90), p=0,007	
Li, 2016	OMA	24	310	0,072 (NR)	0,61(NR), p=0,097	NR
	PLA		299	0,109 (NR)		
Vignola, 2004 (SOLAR)	OMA	28	209	0,25 (NR)	0,62 ^a , p = 0,02	NR
	PLA		196	0,4 (NR)		

Legenda: ^aCalculado pelo Nats; IC: intervalo de confiança; OMA: omalizumabe; RR: razão de risco; TO: tratamento otimizado; TP: tratamento padrão.

Fonte: Elaboração própria (2024)

Os dados adaptados para realização da meta-análise são apresentados na Tabela 7.2 e os resultados de evidência direta de cada terapia mostraram redução na taxa de exacerbações de 52% (RR 0,48; IC95% 0,37 a 0,61) para dupilumabe e de 36% (RR 0,65; IC95% 0,57 a 0,74) para omalizumabe conforme apresentado na Figura 7.1.

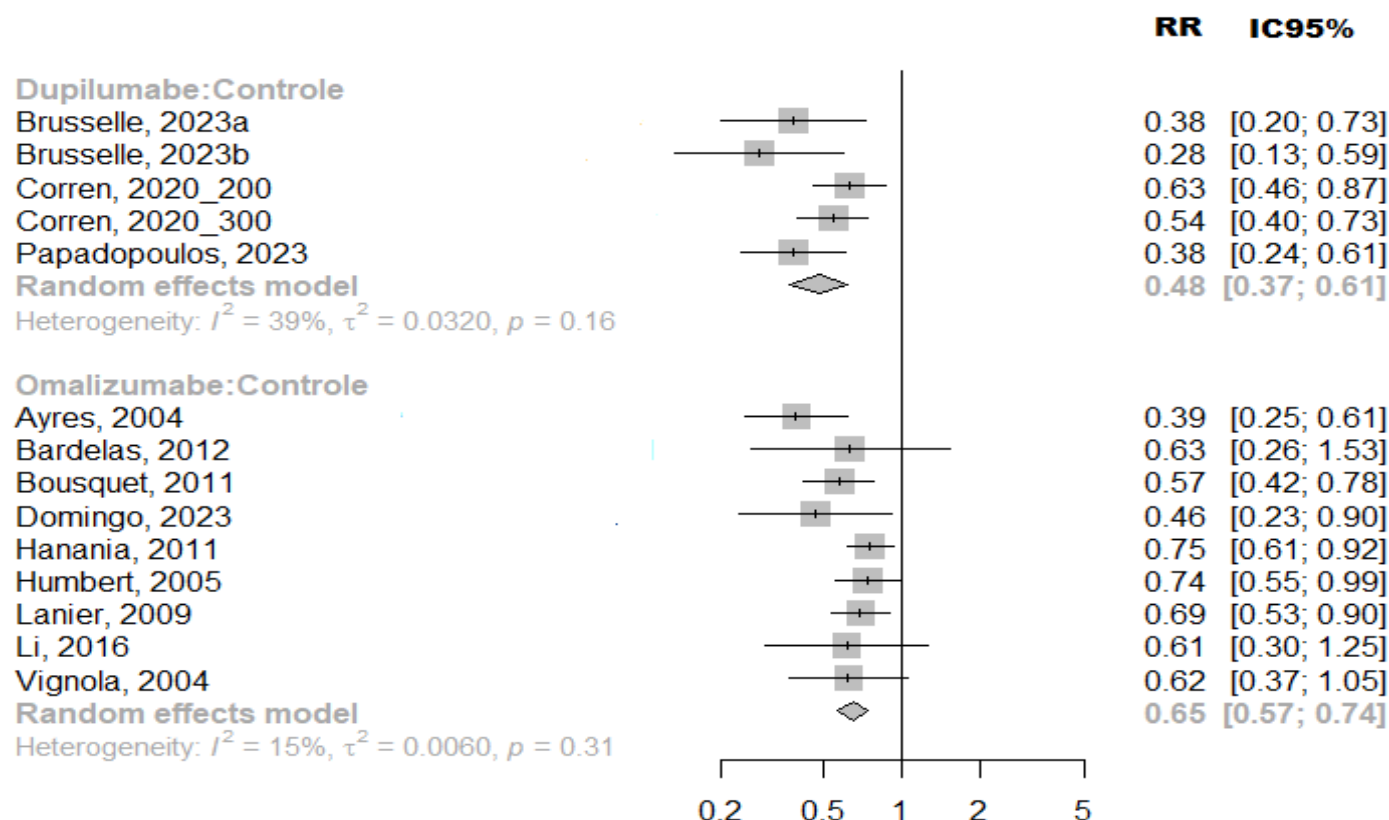
Tabela 7.2 – Dados adaptado para realização da meta-análise para o desfecho exacerbação da doença

Estudo	tto1	tt2	ni	nc	TE	seTE
Brusselle, 2023_P2B	Dupilumabe	Controle	176	95	-0.9676840	0.3314497
Brusselle, 2023_VENTURE	Dupilumabe	Controle	46	40	-1.2729657	0.3815035
Corren, 2020_DUP200	Dupilumabe	Controle	360	183	-0.4620355	0.1625680
Corren, 2020_DUP300	Dupilumabe	Controle	361	179	-0.6161861	0.1569351
Papadopoulos, 2023	Dupilumabe	Controle	180	81	-0.9675840	0.2379643
Ayres, 2004	Omalizumabe	Controle	206	106	-0.9416085	0.2319822
Bardelas, 2012	Omalizumabe	Controle	136	135	-0.4620355	0.4521279
Bousquet, 2011	Omalizumabe	Controle	272	128	-0.5621189	0.1579182
Domingo, 2023	Omalizumabe	Controle	16	13	-0.7765288	0.3451893
Hanania, 2011	Omalizumabe	Controle	427	421	-0.2876821	0.1048252
Humbert, 2005	Omalizumabe	Controle	209	210	-0.3011051	0.1499456
Lanier, 2009	Omalizumabe	Controle	421	207	-0.3710637	0.1350811
Li, 2016	Omalizumabe	Controle	310	299	-0.4942963	0.3676000
Vignola, 2004	Omalizumabe	Controle	209	196	-0.4780358	0.2665000

Legenda: nc: número total de participantes no grupo 2, ni: número total de participantes no grupo 1; seTE: erro padrão em log, TE: Treatment effect, corresponde ao log do risco relativo; tto1: nome do grupo 1; tt2: nome do grupo 2

Fonte: Elaboração própria (2024)

Figura 7.1 - Evidência direta da exacerbação da asma para dupilumabe ou omalizumabe *versus* controle



Legenda: IC: intervalo de confiança, RR: razão de risco

Fonte: Elaboração própria (2024)

Apêndice 8 - Dados de função pulmonar para realização da comparação indireta

A função pulmonar foi avaliada na comparação indireta considerando a mudança absoluta do VEF1 pré-broncodilatador em relação ao baseline. Dos 10 estudos que reportaram esse desfecho, 1.123 pacientes foram tratados com dupilumabe, 924 estavam no grupo do omalizumabe e 1.215 pacientes receberam placebo ou terapia padronizada. Na Tabela 8.1, estão as diferenças das médias entre os grupos analisado. Dos estudos analisando dupilumabe, somente nos pacientes do LIBERTY ASTHMA VENTURE com fenótipo alérgico, não foi observado diferença significativa na melhora da função pulmonar com aumento da VEF1 (média dos mínimos quadrados [IC95%]: 0,20 [-0,02 a 0,43]; p=0,07) após uso de dupilumabe em comparação ao placebo. No estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE as crianças tratadas com dupilumabe apresentaram os maiores incrementos absolutos de VEF1 em comparação ao placebo (média dos mínimos quadrados [IC95%]: 0,20 [0,12 a 0,29]; p<0,001). Contudo, os estudos para omalizumabe tiveram maior variação nos resultados, com apenas os estudos de Ayres et al. (2004) e Bousquet et al. (2011) mostrando melhoras significativas no VEF1.

Tabela 8.1 - Mudança no VEF1 pré-BD nos estudos incluído na comparação indireta para função pulmonar

Autor, ano - estudo	Grupos	Duração do tratamento (semanas)	N amostral	VEF1 pré-BD (L)	DM [IC95%], p valor
DUPIIUMABE					
Brusselle, 2023 (P2B)	DUP	24	176	0,25 (0,19-0,30) ^b	0,15(0,06-0,24), p=0,001
	PLA		95	0,10 (0,02-0,17) ^a	
Brusselle, 2023 (VENTURE)	DUP	24	46	0,23 (0,06-0,39) ^a	0,20(-0,02-0,43), p=0,0711
	PLA		40	0,02 (-0,14-0,19) ^a	
Corren, 2020 (QUEST)	DUP 200 mg	52	360	NR	0,13(0,05-0,20), p<0,001
	PLA 1,14 mL		183	NR	
	DUP 300 mg		361	NR	0,16(0,09-0,23), p<0,001
	PLA 2 mL		179	NR	
Papadopoulos, 2023 (VOYAGE)	DUP	52	180	NR	0,20 (0,12-0,29), p< 0,001
	PLA		81	NR	
OMALIZUMABE					
Ayres, 2004	OMA	52	206	2,48 (NR) ^a	0,20 (NR), p=0,002
	TP		106	2,28 (NR) ^a	
Bousquet, 2011 (EXALT)	OMA	32	272	NR	0,13(0,03-0,23), p=0,01
	TO		128	NR	
Domingo, 2023	OMA	52	16	-0,07 (0,48)	0,23 (-0,18-0,64), p=0,268
	PLA		13	-0,26 (0,58)	
Ohta, 2009	OMA	16	151	0,039	0,063 (NR), P=0,05
	PLA		164	-0,024	
Rubin, 2012 (QUALITX)	OMA +LABA +CI	20	76	0,13 (0,04)	0,13 ^c ; p=0,049
	LABA +CI		37	-0,003 (0,06)	
Vignola, 2004 (SOLAR)	OMA	28	209	NR	0,073 (NR), p=0,032
	PLA		196	NR	

Legenda: ^a Dados expressos em mediana e intervalo interquartil, ^b Dados expressos em média e desvio padrão, ^c Calculado pelo Nats, CI: corticosteroide inalatório, DUP: dupilumabe, LABA: β2-agonista de longa duração, OMA: omalizumabe, PLA: placebo, NR: não reportado, TP: tratamento padrão, VEF1 pré-BD: Volume expiratório forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador.
Fonte: Elaboração própria (2024)

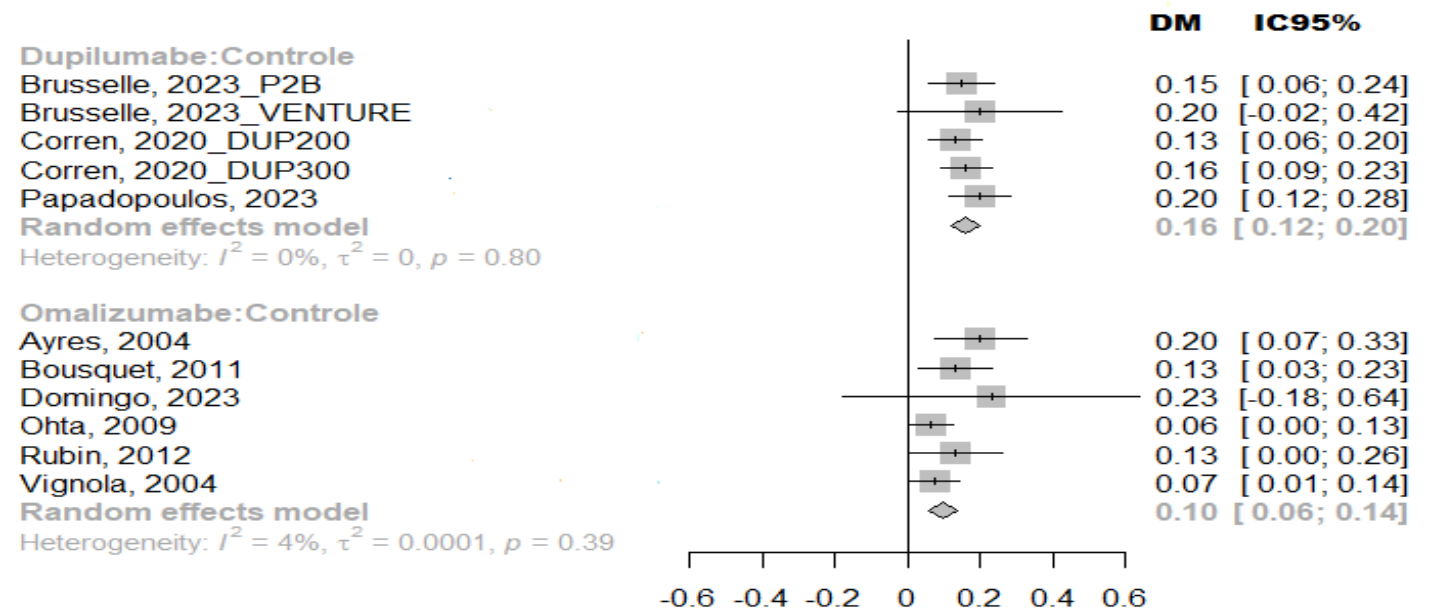
A Tabela 8.2 mostra os dados adaptados utilizados na meta-análise para VEF1. Na evidência direta (Figura 8.1), dupilumabe aumentou o VEF1 em 0,16 L (IC95% 0,12 a 0,20) em relação ao placebo e o omalizumabe aumentou em 0,10 L (IC95% 0,06 a 0,14) em relação ao controle.

Tabela 8.2 - Dados adaptado para realização da meta-análise para o desfecho de função pulmonar por mudança no VEF1 pré-BD

Estudo	tto1	tt2	ni	nc	DM	EP
Brusselle, 2023_P2B	Dupilumabe	Controle	176	95	0.150	0.04591837
Brusselle, 2023_VENTURE	Dupilumabe	Controle	46	40	0.200	0.11479592
Corren, 2020_DUP200	Dupilumabe	Controle	360	183	0.130	0.03826531
Corren, 2020_DUP300	Dupilumabe	Controle	361	179	0.160	0.03571429
Papadopoulos, 2023	Dupilumabe	Controle	180	81	0.200	0.04336735
Ayres, 2004	Omalizumabe	Controle	206	106	0.200	0.06472005
Bousquet, 2011	Omalizumabe	Controle	266	121	0.130	0.05102041
Domingo, 2023	Omalizumabe	Controle	16	13	0.230	0.20918367
Ohta, 2009	Omalizumabe	Controle	151	164	0.063	0.03214345
Rubin, 2012	Omalizumabe	Controle	76	37	0.130	0.06603706
Vignola, 2004	Omalizumabe	Controle	209	196	0.073	0.03404199

Legenda: DM: diferença de média, EP: erro padrão, ni: número total de participantes no grupo 1, nc: número total de participantes no grupo 2, tto1: nome do grupo 1, tt2: nome do grupo 2, VEF1 pré-BD: Volume expiratório forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador
Fonte: Elaboração própria (2024)

Figura 8.1 – Evidência direta da função pulmonar para dupilumabe ou omalizumabe versus controle



Legenda:DM: diferença de média, IC: intervalo de confiança
Fonte: Elaboração própria (2024).

Apêndice 9 - Dados para análise de comparação indireta dos desfechos de segurança

Para os desfechos de segurança, além da análise de descontinuação por eventos adversos realizada pelo demandante, o Nats também incluiu análise de eventos adversos gerais e eventos adversos sérios que tenha sido registrado durante o seguimento do estudo, independente da avaliação do investigador sobre o relacionamento desses eventos com as intervenções realizadas. As taxas de ocorrência dos eventos adversos são apresentadas na Tabela 9.1. Na população tratada com dupilumabe, somente para o estudo VOYAGE foi reportado eventos adversos observados especificamente em pacientes com fenótipo alérgico. Dessa forma, para a população dos estudos P2B, VENTURE e QUEST, foi extraído os dados de eventos adversos da análise geral (sem diferenciar pacientes com ou sem fenótipo alérgico).

Tabela 9.1 - Taxas de ocorrência de eventos adversos reportados nos estudos incluídos na comparação indireta

Autor, ano	Grupos	EA n/n total (%)	EAS n/n total (%)	DEA n/n total (%)
DUPILUMABE				
Castro, 2018	DUP 200 mg	508/631 (80,5)	49/631 (7,8)	19/631 (3)
	PLA 1,14 mL	257/313 (82,1)	26/313 (8,3)	19/313 (6,1)
	DUP 300 mg	515/632 (81,5)	55/632 (8,7)	44/632 (7)
	PLA 2 mL	270/321 (84,1)	27/321 (8,4)	10/321 (3,1)
Papadopoulos, 2023	DUP	153/180 (85)	11/180 (6,1)	3/180 (1,7)
	PLA	65/80 (81,3)	6/80 (7,5)	2/80 (2,5)
Rabe, 2018	DUP	64/103 (62,1)	9/103 (9)	1/103 (1)
	PLA	69/107 (64,5)	6/107 (6)	4/107 (4)
Wenzel, 2016	DUP 200 mg	119/148 (80,4)	10/148 (7)	6/148 (4)
	DUP 300mg	121/156 (77,6)	13/156 (8)	4/156 (3)
	PLA	118/158 (74,7)	9/158 (6)	5/158 (3)
OMALIZUMABE				
Ayres, 2004	OMA	175/206 (85)	35/206 (17)	NR
	TP	82/106 (77,4)	14/106 (13,2)	NR
Bardelas, 2012	OMA	90/136 (66,2)	NR	3/136 (2)
	PLA	93/135 (68,9)	NR	3/135 (2)
Bousquet, 2011	OMA	184/274 (67,2)	33/274 (12)	13/274 (5)
	TO	69/128 (53,9)	22/128 (17,2)	4/128 (3)
Chanez, 2010	OMA	11/20 (55)	0/20	1/20 (5)
	PLA	7/11 (63,6)	1/11 (9,1)	2/11 (18)
Hanania, 2011	OMA	344/428 (80,4)	40/428 (9,3)	16/428 (7,3)
	PLA	334/420 (79,5)	44/420 (10,5)	10/420 (2,4)
Humbert, 2005	OMA	177/245 (72,2)	29/245 (11,8)	11/245 (4)
	PLA	179/237 (75,5)	37/237 (15,6)	4/237(1,9)
Li, 2016	OMA	121/310 (39)	6/310 (1,9)	3/308 (1)
	PLA	118/299 (39,5)	9/299 (3)	3/308 (1)
Ohta, 2009	OMA	136/151 (90,1)	6/151 (4,2)	6/151 (3,9)
	PLA	142/164 (86,6)	11/164 (6,7)	7/164 (4,2)
Vignola, 2004	OMA	135/209 (78,5)	3/209 (1,4)	0
	PLA	164/196 (88,9)	3/196 (1,5)	0

Legenda: DUP: dupilumabe; EA: eventos adversos gerais, EAS: eventos adversos sérios; DEA: descontinuação por eventos adversos, OMA: omalizumabe; PLA: placebo; TO: tratamento otimizado; TP: tratamento padrão, NR: Não reportado
 Fonte: Elaboração própria (2024)

Na Tabela 9.2 é apresentado os dados adaptados para a meta-análise que foi realizada para cada desfecho de segurança (eventos adversos gerais, eventos adversos sérios e descontinuação por eventos adversos).

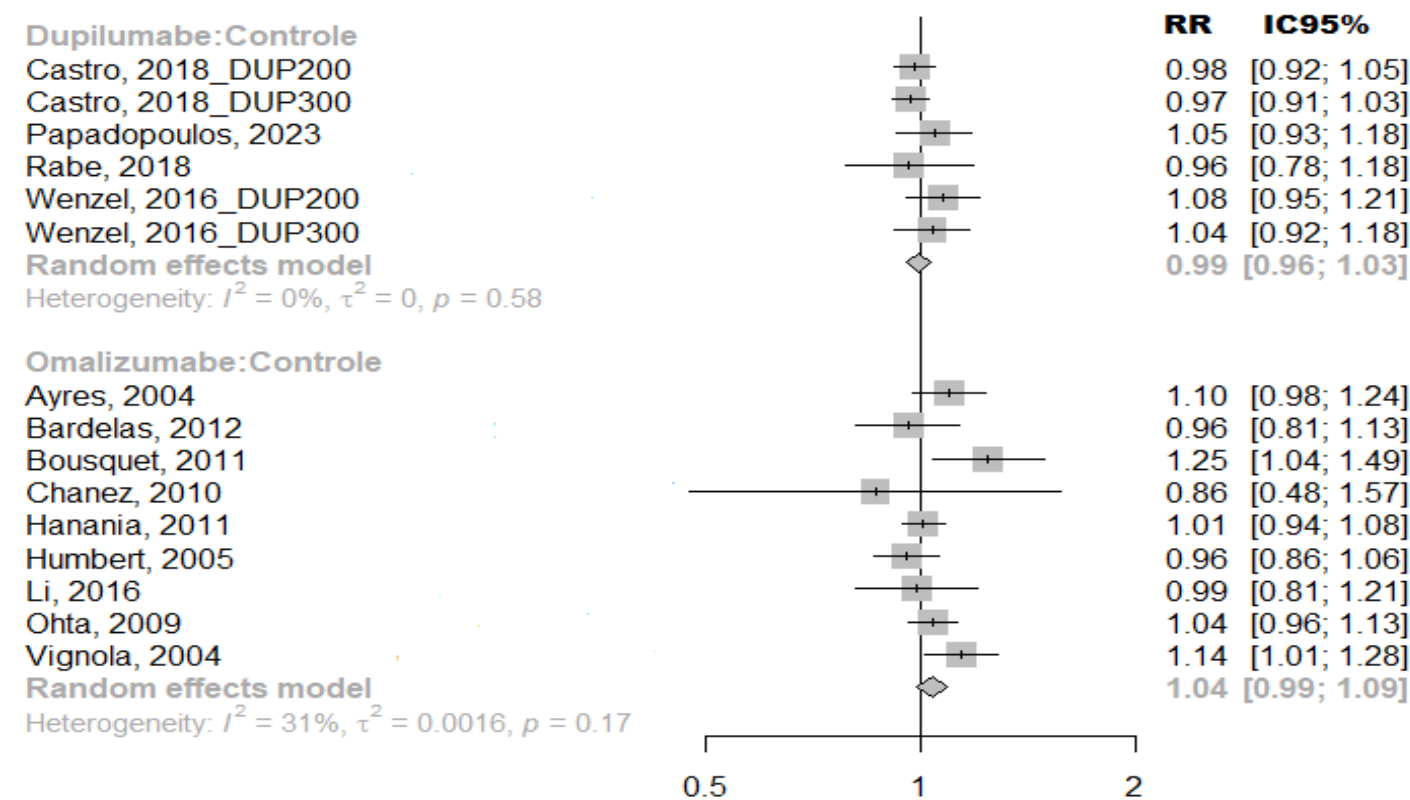
Tabela 9.2 - Dados para análise de comparação indireta dos desfechos de segurança

Estudo	tto1	tto2	ni	nc	TE (EA)	seTE (EA)	TE (EAS)	seTE (EAS)	TE (DEA)	seTE (DEA)
Castro, 2018_DUP200	Dupilumabe	Controle	631	313	-0.01969731	0.03286153	-0.06737891	0.2325726	-0.701102672	0.3169913
Castro, 2018_DUP300	Dupilumabe	Controle	632	321	-0.03170333	0.03078811	0.03404805	0.2247695	0.804156270	0.3435546
Papadopoulos, 2023	Dupilumabe	Controle	180	80	0.04512044	0.06216918	-0.20479441	0.4894080	-0.405465108	0.9029273
Rabe, 2018	Dupilumabe	Controle	103	107	-0.03712358	0.10518185	0.44356495	0.5086484	-1.348194515	1.1094798
Wenzel, 2016_DUP200	Dupilumabe	Controle	148	158	0.07382163	0.06157976	0.17074327	0.4450003	0.247704316	0.5946266
Wenzel, 2016_DUP300	Dupilumabe	Controle	156	158	0.03784495	0.06324293	0.38046381	0.4186822	-0.210404526	0.6612569
Ayres, 2004	Omalizumabe	Controle	206	106	0.09362965	0.06017538	0.25185366	0.2927656	NR	NR
Bardelas, 2012	Omalizumabe	Controle	136	135	-0.04016993	0.08428197	NR	NR	-0.007380107	0.8074072
Bousquet, 2011	Omalizumabe	Controle	274	128	0.21973141	0.09200761	-0.35563273	0.2535655	0.417557154	0.5616591
Chanez, 2010	Omalizumabe	Controle	20	11	-0.14585188	0.30472470	-1.67669014	1.5908896	-1.290984181	1.1658005
Hanania, 2011	Omalizumabe	Controle	428	420	0.01063218	0.03440331	-0.11417866	0.2073882	0.451135145	0.3972186
Humbert, 2005	Omalizumabe	Controle	245	237	-0.04443414	0.05417811	-0.27682015	0.2306702	0.978402842	0.5767218
Li, 2016	Omalizumabe	Controle	310	299	-0.01102280	0.10084023	-0.44159383	0.5207759	0.000000000	0.8125104
Ohta, 2009	Omalizumabe	Controle	151	164	0.03941442	0.04092820	-0.52354921	0.4948289	-0.071564089	0.5447970
Vignola, 2004	Omalizumabe	Controle	209	196	0.13037206	0.06015180	-0.06421959	0.8104196	-0.007380107	0.8074072

Legenda: DEA: descontinuação por eventos adversos, EA: eventos adversos gerais, EAS: eventos adversos sérios, ni: número total de participantes no grupo 1, nc: número total de participantes no grupo, TE: Treatment effect, corresponde ao log do risco relativo, tto1: nome do grupo 1, tto2: nome do grupo 2, seTE: erro padrão em log
 Fonte: Elaboração própria (2024)

A ocorrência de eventos adversos gerais foi reportada em 13 estudos, com 1.850 pacientes recebendo dupilumabe, 1979 recebendo omalizumabe e 2.833 recebendo placebo ou terapia padrão. A evidência direta mostra similaridade entre dupilumabe e placebo (RR 0,99; IC95% 0,96 a 1,03), ou omalizumabe e controle (RR 1,04; IC95% 0,99 a 1,09), como pode ser visualizado na Figura 9.1.

Figura 9.1 – Evidência direta para eventos adversos gerais do dupilumabe ou omalizumabe versus controle

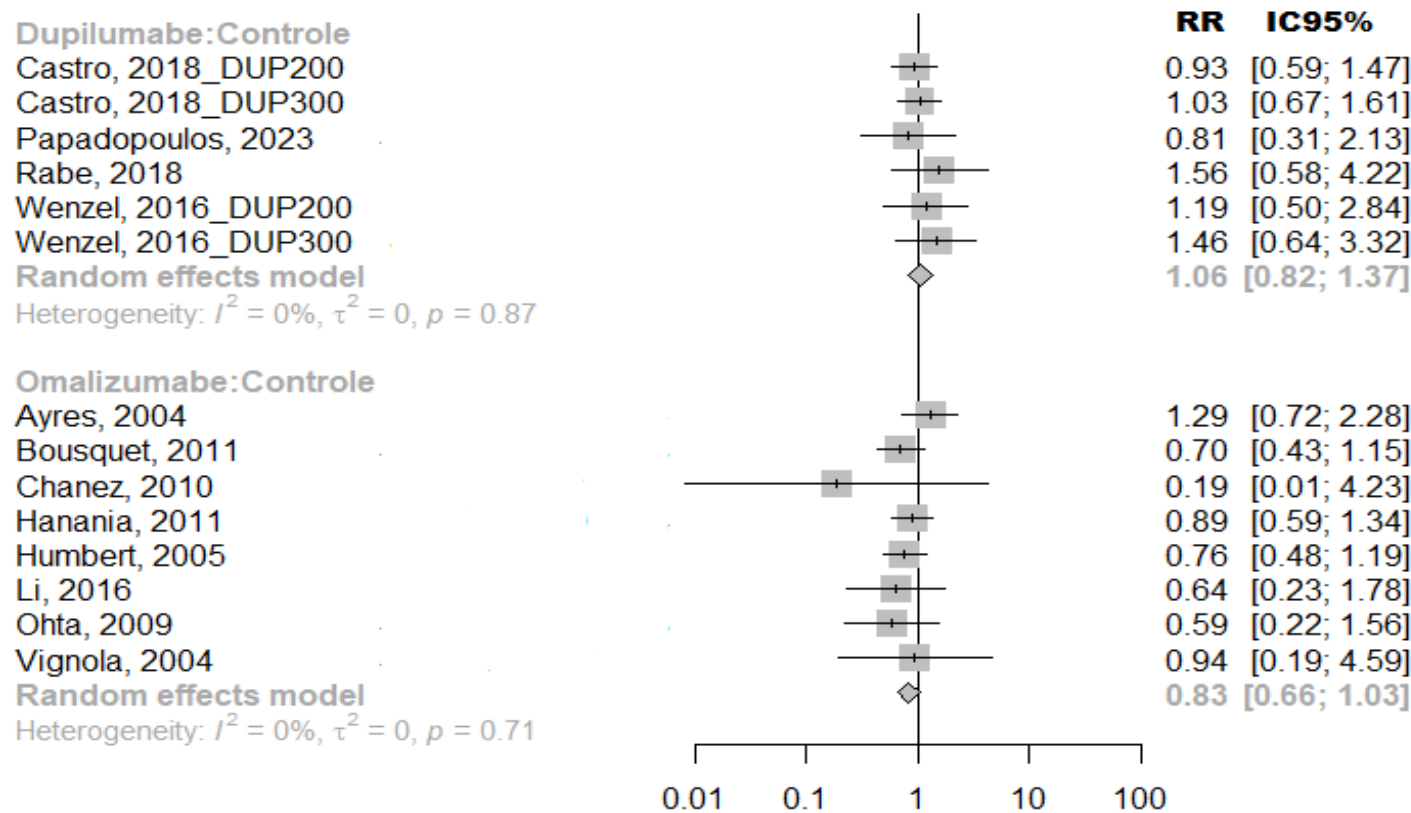


Legenda: IC: intervalo de confiança, RR: risco relativo

Fonte: Elaboração própria (2024)

Eventos adversos sérios foram reportados em 12 estudos com 1.850 pacientes recebendo dupilumabe, 1.843 recebendo omalizumabe e 2.698 pacientes no grupo controle. Para esses eventos também não foi identificadas diferenças significativas na meta-análise direta (Figura 9.2) entre dupilumabe e placebo (RR 1,06; IC95% 0,82 a 1,37) e omalizumabe e placebo (RR 0,83; IC95% 0,66 a 1,03)

Figura 9.2 - Evidência direta para eventos adversos sérios do dupilumabe ou omalizumabe versus controle



Legenda: IC: intervalo de confiança, RR: risco relativo
Fonte: Elaboração própria (2024)

Dados de descontinuação por eventos adversos foram extraídos de 11 estudos avaliando 1.850 pacientes em uso de dupilumabe, 1.562 em uso de omalizumabe e 2.540 em uso de controle. Em todos os estudos incluídos a taxa de descontinuação por eventos adversos não apresentaram diferença significativa entre a intervenção e o controle, exceto para pacientes em uso de 300 mg de dupilumabe do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST reportado por Castro et al. (2018), cujo risco com dupilumabe foi maior do que com o placebo (Figura 9.3). Na evidência direta, também não houve diferença significativa no risco em relação ao controle, tanto para dupilumabe (0,89; IC95% 0,44 a 1,78), como para omalizumabe (RR 1,35; IC95% 0,87 a 2,10).

Figura 9.3 - Evidência direta para descontinuação por eventos adversos do dupilumabe ou omalizumabe versus controle

Dupilumabe:Controle

Castro, 2018_DUP200

Castro, 2018_DUP300

Papadopoulos, 2023

Rabe, 2018

Wenzel, 2016_DUP200

Wenzel, 2016_DUP300

Random effects model

Heterogeneity: $I^2 = 59\%$, $\tau^2 = 0.3952$, $p = 0.03$

Omalizumabe:Controle

Bardelas, 2012

Bousquet, 2011

Chanez, 2010

Hanania, 2011

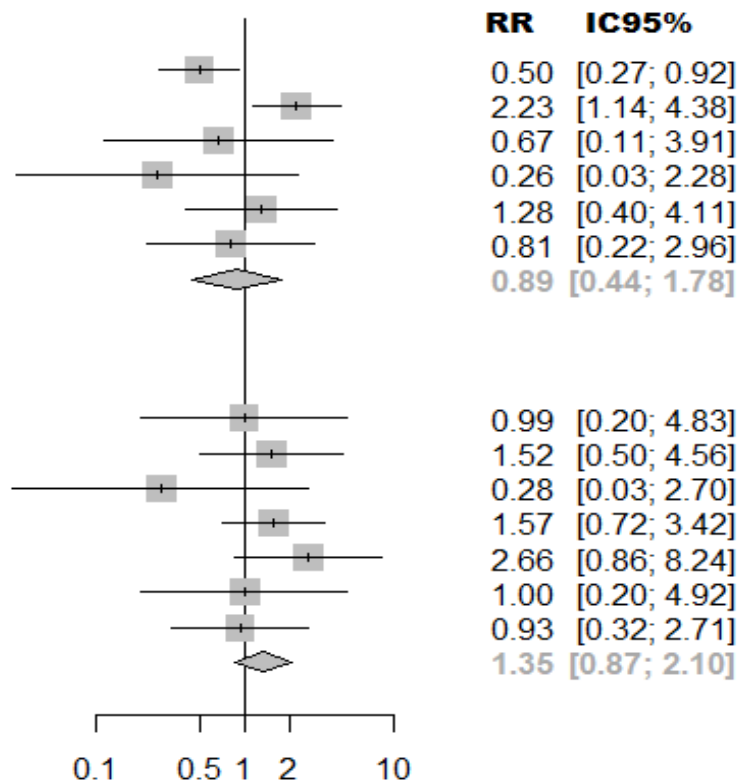
Humbert, 2005

Li, 2016

Ohta, 2009

Random effects model

Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $p = 0.65$



Legenda: IC: intervalo de confiança, RR: risco relativo

Fonte: Elaboração própria (2024)

Apêndice 10 - Avaliação do risco de viés dos ECR incluídos na comparação indireta

A qualidade metodológica dos ECR foi analisada pela ferramenta *Risk of Bias* (RoB 2) (72), por estudo e desfecho incluído na comparação indireta. O risco de viés para os desfechos de eficácia, que requerem análise de intenção de tratar (ITT) como abordagem estatística ideal, foram apresentados na Tabela 9.1, e para os desfechos de segurança, que devem ser analisados por protocolo (PP), foram apresentados na Tabela 9.2. Ademais, como a mensuração do desfecho exacerbação da doença é essencialmente clínico, apresentando um caráter mais subjetivo do que o desfecho VEF1, nos estudos de ECR aberto, esses desfechos foram apresentados separadamente.

Considerando o julgamento do risco de viés geral por desfecho, sete (53,8%) dos treze estudos reportando o desfecho exacerbação da doença foram julgados com algumas preocupações e quatro (30,8%) com alto risco. Para o desfecho VEF1, oito estudos apresentaram algumas preocupações e um estudo foi julgado com alto risco. Em relação aos treze estudos reportando desfechos de segurança, quatro (30,7%) tiveram o viés geral julgado algumas preocupações e dois (15,4%) apresentaram alto risco de viés.

A falta de informações descrevendo o processo de randomização foi o principal motivo para o julgamento de algumas preocupações de viés no domínio randomização, afetando a maioria dos estudos analisando o omalizumabe (46). No domínio de desvios da intervenção pretendida, todos os ECR abertos foram julgados com alto risco de viés para os desfechos subjetivos (exacerbação e de segurança), devido à falta de cegamento dos pacientes e cuidadores/investigadores.

A perda/ausência de dados também impactou a qualidade metodológica dos estudos relacionados ao uso do omalizumabe, como o de Bousquet *et al.* (2011)(49) sendo julgado com alto risco de viés para todos os desfechos nesse domínio, uma vez que a perda de dados foi desbalanceada entre os grupos comparados. Lanier *et al.* (2009)(46) apesar de perda de dados relevante, ela foi similar entre os grupos, sendo julgado com algumas preocupações. Nos estudos avaliando dupilumabe, apenas um foi julgado com algumas preocupações nesse domínio, pois embora no ECR pivotal publicado por Castro *et al.* (2018)(39), a perda de dados tenha sido balanceada, não foi possível avaliar seu impacto na população com fenótipo alérgico, publicada por de Corren *et al* (2020)(38) em análise *post hoc*.

Todos ECR abertos foram julgados com alto risco para os desfechos subjetivos (exacerbação e de segurança), no domínio referente a mensuração do desfecho. Ainda neste domínio, o estudo de Bardelas *et al.* (2012)(49) também foi julgado com algumas preocupações, por não descrever se o avaliador do desfecho estava cegado.

Uma importante limitação dos estudos analisando dupilumabe foi o risco de viés por reporte seletivo de desfecho, sendo julgado com algumas preocupações em todos os estudos que avaliaram a população com fenótipo alérgico para essa terapia. Estes estudos foram análises *post hoc* não planejadas nos protocolos dos estudos pivotais, podendo introduzir viés por desbalanço nas características clínicas e até mesmo falta de poder estatísticos para detecção de diferenças entre os grupos. Quatro estudos avaliando o omalizumabe também foram julgados com algumas preocupações nesse domínio por não fornecer informações de protocolo prévio dos desfechos analisados.

Tabela 9.1 - Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (utilizando a ferramenta RoB2) para os desfechos exacerbação da doença e VEF1 pré-BD

Autor, ano	Desfecho	Análise ideal/ análise realizada	D1	D2	D3	D4	D5	Viés global
Brusselle, 2023 (P2B)	Exacerbação/VEF1	ITT/ ITT	●	●	●	●	●	●
Brusselle, 2023 (Venture)	Exacerbação/VEF1	ITT/ ITT	●	●	●	●	●	●
Corren, 2020 (Quest)	Exacerbação/VEF1	ITT/ ITT	●	●	●	●	●	●
Papadopoulos, 2023 (Voyage)	Exacerbação/VEF1	ITT/ ITT	●	●	●	●	●	●
Ayres, 2004	Exacerbação	ITT/ ITT	●	●	●	●	●	●
Ayres, 2004	VEF1	ITT/ ITT	●	●	●	●	●	●
Bardelas, 2012	Exacerbação	ITT/ ITT	●	●	●	●	●	●
Bousquet, 2011 (Exalt)	Exacerbação	ITT/mITT	●	●	●	●	●	●
Bousquet, 2011 (Exalt)	VEF1	ITT/mITT	●	●	●	●	●	●
Domingo, 2023	Exacerbação	ITT/ ITT	●	●	●	●	●	●
Domingo, 2023	VEF1	ITT/ ITT	●	●	●	●	●	●
Hanania, 2011 (Extra)	Exacerbação	ITT/ ITT	●	●	●	●	●	●
Humbert, 2005 (Innovate)	Exacerbação	ITT/ ITT	●	●	●	●	●	●
Lanier, 2009	Exacerbação	ITT/mITT	●	●	●	●	●	●
Li, 2016	Exacerbação	ITT/mITT	●	●	●	●	●	●
Rubin, 2012	VEF1	ITT/ ITT	●	●	●	●	●	●
Vignola, 2004 (Solar)	Exacerbação/VEF1	ITT/ ITT	●	●	●	●	●	●

Legenda: Risco de viés: Baixo risco ● Algumas preocupações ● Alto risco ● D1: domínio 1 (processo de randomização); D2: domínio 2 (desvios intencionais das intervenções); D3: domínio 3 (dados ausentes ou incompletos); D4: domínio 4 (mensuração do desfecho); D5: domínio 5 (seleção do resultado reportado); ITT: intenção de tratar; VEF1 pré-BD: volume expiratório forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador
Fonte: Elaboração própria (2024)

Tabela 9.2 - Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (utilizando a ferramenta RoB 2) para os desfechos de segurança.

Autor, ano	Desfechos	Análise ideal/ análise realizada	D1	D2	D3	D4	D5	Viés global
Castro, 2018 (Quest)	EA/EAS/ DEA	PP/PP	●	●	●	●	●	●
Papadopoulos, 2023 (Voyage)	EA/EAS/DEA	PP/PP	●	●	●	●	●	●
Rabe, 2018 (Venture)	EA/EAS/DEA	PP/PP	●	●	●	●	●	●
Wenzel, 2016 (P2B)	EA/EAS/DEA	PP/PP	●	●	●	●	●	●
Ayres, 2004	EA/EAS	PP/PP	●	●	●	●	●	●
Bardelas, 2012	EA/DEA	PP/PP	●	●	●	●	●	●
Bousquet, 2011 (Exalt)	EA/EAS/DEA	PP/PP	●	●	●	●	●	●
Chanez, 2010	EA/EAS/DEA	PP/PP	●	●	●	●	●	●
Hanania, 2011 (Extra)	EA/EAS/DEA	PP/PP	●	●	●	●	●	●
Humbert, 2005 (Innovate)	EA/EAS/DEA	PP/PP	●	●	●	●	●	●
Li, 2016	EA/EAS/DEA	PP/PP	●	●	●	●	●	●
Ohta, 2009	EA/EAS/DEA	PP/PP	●	●	●	●	●	●
Vignola, 2004 (Solar)	EA/EAS	PP/PP	●	●	●	●	●	●

Legenda: Risco de viés: Baixo risco ● Algumas preocupações ● Alto risco ● D1: domínio 1 (processo de randomização); D2: domínio 2 (desvios intencionais das intervenções); D3: domínio 3 (dados ausentes ou incompletos); D4: domínio 4 (mensuração do desfecho); D5: domínio 5 (seleção do resultado reportado); DEA: descontinuação por eve EA: eventos adversos gerais; EAS: eventos adversos sérios; PP: por protocolo.

Fonte: Elaboração própria (2024)



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136