

Relatório de Análise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos
em Saúde

Tezepelumabe para tratamento de pacientes
com asma alérgica grave

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Cobertura Assistencial e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Tezepelumabe para tratamento de pacientes com asma
alérgica grave

Rio de Janeiro - RJ

Maio/2024

Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO.....	8
2. RESUMO EXECUTIVO	9
3. CONDIÇÃO CLÍNICA	16
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	16
3.2. Tratamento recomendado	21
4. TECNOLOGIA.....	25
4.1. Descrição	25
4.2. Ficha técnica	26
5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA	31
5.1. Pergunta estruturada	32
5.2. Critérios de elegibilidade.....	34
5.3. Busca por evidências	36
5.4. Seleção de estudos e extração de dados	40
5.5. Resultados	47
5.6 Discussão e conclusões	83
5.7 Elementos pós-texto	88
6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	89
6.1 Métodos	89
6.2 Resultados	93

6.3 Discussão e conclusões	96
6.4 Elementos pós-texto	97
7. Análise de impacto orçamentário	98
7.1 Métodos	98
7.2 Resultados	106
7.3 Discussão e conclusões	112
7.4 Elementos pós-texto	113
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	114
8.1 Avaliação por outras agências de ATS	114
8.2 Considerações sobre a implementação	118
8.3. Conclusões.....	119
9. REFERÊNCIAS	120
10. ANEXOS.....	127

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Cenário atual e cenário proposto o tratamento da asma alérgica grave em pacientes com indicação de uso de imunobiológico.	24
Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE	42
Figura 3. Fluxograma da seleção dos estudos, versão do PARECERISTA.	43
Figura 4. Impacto orçamentário incremental (versão do parecerista)	110

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação das proposta de atualização do rol analisada no presente documento	8
Quadro 2. Resumo Executivo	9
Quadro 3. Ficha técnica da tecnologia	26
Quadro 4. Pergunta estruturada (PICOT) (versão do proponente e do parecerista).....	32
Quadro 5. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e do parecerista)	34
Quadro 6. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e do parecerista).....	36
Quadro 7. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e do parecerista).....	38
Quadro 8. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e do parecerista)	40
Quadro 9. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e do parecerista)	44
Quadro 10. Estudos em andamento (versão do proponente e do parecerista)	46
Quadro 11. Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE	48
Quadro 12. Características dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.....	49
Quadro 13. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE	67

Quadro 14. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise do parecerista.	68
Quadro 15. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	73
Quadro 16. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.	74
Quadro 17. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.	75
Quadro 18. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE	79
Quadro 19. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTA.....	80
Quadro 20. Componentes da discussão e das conclusões.....	83
Quadro 21. Componentes dos elementos pós-texto.	88
Quadro 22. Parâmetros da avaliação econômica.	90
Quadro 23. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.	93
Quadro 24. Resultados da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.....	95
Quadro 25. Componentes da discussão e conclusões.	96
Quadro 26. Elementos pós-texto.	97
Quadro 27. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e do parecerista).	98
Quadro 28. Estimativa da população elegível (versão do proponente e do parecerista).....	102
Quadro 29. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE. ...	104
Quadro 30. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PARECERISTA.	105
Quadro 31. Resumo dos resultados da AIO.	107

Quadro 32. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e do parecerista).	108
Quadro 33. Impacto orçamentário total (versão do proponente e do parecerista).....	109
Quadro 34. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e do parecerista).....	111
Quadro 35. Componentes da discussão e das conclusões.....	112
Quadro 36. Elementos pós-texto.	113
Quadro 37. Avaliação de outras agências de ATS.	114

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Checklist de análise crítica: Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.....	127
Anexo 2. Checklist de análise crítica: Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.....	133
Anexo 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).	139
Anexo 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).....	139

1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, à custo-efetividade e ao impacto orçamentário do TEZEPELUMABE, para o PACIENTES COM ASMA ALÉRGICA GRAVE COM 12 ANOS OU MAIS, visando avaliar sua INCORPORAÇÃO ao Rol.

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

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
2023.2.000167	118	AstraZeneca do Brasil Ltda

2. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo Executivo

TECNOLOGIA	
Tezepelumabe (Tezspire®)	
INDICAÇÃO	
<p>Pacientes com idade de 12 anos ou mais com asma alérgica grave, não controlada, apesar do uso de corticoide inalatório associado a beta-2 agonista de longa duração; e evidência de sensibilização a pelo menos um aeroalérgeno perene documentada por teste cutâneo de puntura ou dosagem de IgE sérica específica in vitro; e IgE sérica total, antes do início do tratamento, maior ou igual a 30 UI/ml; e uso contínuo de corticoide oral para controle da asma nos últimos 6 meses ou 3 ou mais exacerbações asmáticas necessitando de tratamento com corticoide oral no último ano.</p>	
INTRODUÇÃO	
<p>Estima-se que no Brasil existem aproximadamente 20 milhões de pessoas com quadro clínico compatível com asma, gerando cerca de 350.000 internações anualmente, o que representa a quarta causa de hospitalizações no Sistema Único de Saúde. Em pacientes com a doença grave, estima-se que, no Brasil, cerca de 60% possuam o fenótipo de asma alérgica. O tratamento para asma tem por objetivo atingir e manter o controle da doença. Estão disponíveis dois medicamentos imunobiológicos para o tratamento da asma alérgica grave no Rol da ANS: omalizumabe (anti-IgE) e dupilumabe (anti-IL4Rα). Recentemente, o tezepelumabe, um imunobiológico anti-TSLP, obteve aprovação regulatória no Brasil para o tratamento da asma grave, independente do fenótipo.</p>	
PERGUNTA ESTRUTURADA	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
<p>População (P) :</p> <p>Pacientes com 12 anos ou mais com asma alérgica grave, apresentando todos os seguintes critérios:</p>	<p>População (P): Idem</p> <p>Intervenção (I): Idem</p> <p>Comparador (C):</p> <p>- Omalizumabe: Idem</p>

<p>a. asma não controlada, apesar do uso de corticoide inalatório associado a beta-2 agonista de longa duração;</p> <p>b. evidência de sensibilização a pelo menos um aeroalérgeno perene documentada por teste cutâneo de puntura ou dosagem de IgE sérica específica in vitro;</p> <p>c. IgE sérica total, antes do início do tratamento, maior ou igual a 30 UI/ml;</p> <p>d. uso contínuo de corticoide oral para controle da asma nos últimos 6 meses ou 3 ou mais exacerbações asmáticas necessitando de tratamento com corticoide oral no último ano.</p> <p>Intervenção (I):</p> <p>Tezepelumabe 210 mg a cada 4 semanas</p> <p>Comparador (C):</p> <p>Omalizumabe 75 a 600 mg em 1 a 4 injeções</p> <p>ou dupilumabe 600 mg como dose inicial seguida de 300 mg em semanas alternadas</p> <p>Desfechos (O):</p> <p><i>Efetividade:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taxa anual de exacerbações - Mudança no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) pré-broncodilatador 	<ul style="list-style-type: none"> - Dupilumabe: dose inicial de 600 mg ou 400 mg seguida de 300 mg ou 200 mg, respectivamente, administrada a cada 2 semanas <p>Desfechos (O):</p> <p><i>Primários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalidade - Taxa anual de exacerbações - Eventos adversos graves <p><i>Secundários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Controle dos sintomas (ACQ e variações, ACT, GINA) - Função pulmonar: Mudança no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) pré-broncodilatador - Redução do uso de corticoides orais (CO) - Qualidade de vida relacionada à saúde (<i>Asma Quality of Life</i> – AQLQ) - Eventos adversos gerais <p>Tipo de estudo (T): Idem</p>
---	--

<p>- Qualidade de vida (AQLQ)</p> <p><i>Segurança:</i></p> <p>- Incidência de eventos adversos</p> <p>Tipo de estudo (T):</p> <p>- Ensaios clínicos randomizados</p> <p>- Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados</p>	
EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
<p>Foram incluídos três estudos de revisão sistemática realizando comparações indiretas entre os medicamentos. O estudo de Menzies-Gow de 2022 apoia o uso de tezepelumabe em asma grave não controlada, independentemente da contagem de eosinófilos. Ando et al. de 2022 constataram eficácia de todos os medicamentos biológicos, mas tezepelumabe se mostrou superior a dupilumabe em pacientes com menos de 150 eosinófilos/μL. Korn et al. de 2023 apontam tezepelumabe como único imunobiológico consistentemente eficaz em grupos com baixas contagens de eosinófilos. Os estudos de revisão sistemática com meta-análise em rede (NMA) incluídos mostraram que tezepelumabe obteve a melhor pontuação na Curva de Classificação Acumulativa (SUCRA) para eficácia na redução das taxas de exacerbação, conforme os estudos</p>	<p>As evidências clínicas sobre o tezepelumabe para o tratamento da asma alérgica grave, comparado ao dupilumabe e omalizumabe, foram provenientes de três revisões sistemáticas com meta-análise de comparação indireta. Esses três medicamentos tiveram um perfil de eficácia e segurança predominantemente semelhante no tratamento da asma grave não controlada. Quanto às diferenças significativas, o tezepelumabe apresentou maior eficácia na redução da taxa anual de exacerbações em relação ao: 1) dupilumabe, no subgrupo de pacientes com eosinófilos abaixo de 150 células/μL (RT: 0,531; ICr 95%: 0,302 a 0,939), especialmente para o dupilumabe 300 mg (RT: 0,48; IC 95%: 0,28 a 0,84); 2) omalizumabe, no subgrupo de pacientes com eosinófilos igual ou superior a 150 células/μL (RT 0,63; IC 95%: 0,43 a 0,94). Em pacientes com asma dependente de</p>

<p>de Ando e Menzies-Gow. Em relação ao Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo (VEF1) e ao Questionário de Qualidade de Vida em Asma (AQLQ), tezepelumabe teve a pontuação mais alta no estudo de Ando, mas não estava disponível nos outros estudos analisados. No GRADE, ao comparar tezepelumabe e dupilumabe, a razão de taxas (RT) de exacerbação é de 0,84 (intervalo de credibilidade [ICr] 0,45 a 1,56, qualidade de evidência baixa), e na comparação com omalizumabe, o RT foi 0,60 (ICr 0,35 a 1,01, qualidade de evidência moderada). Não houve diferença estatisticamente significativa entre tezepelumabe e dupilumabe no desfecho Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo (VEF1) e Questionário de Qualidade de Vida em Asma (AQLQ) ou na incidência de eventos adversos, com qualidade de evidência baixa a moderada, não sendo identificada nenhuma comparação com esses desfechos entre tezepelumabe e omalizumabe.</p>	<p>CO, o dupilumabe foi superior ao tezepelumabe na redução da dose de CO (OR: 2,54; IC 95%: 1,12 a 5,73). Não foram encontrados resultados comparativos do tezepelumabe com o dupilumabe e o omalizumabe no que se refere à mortalidade e eventos adversos graves. O mesmo ocorreu nas estimativas comparando o tezepelumabe ao omalizumabe para os desfechos de função pulmonar, controle dos sintomas, redução da dose de CO, qualidade de vida relacionada à saúde e eventos adversos. A taxa anual de exacerbação no subgrupo com eosinófilos abaixo de 150 e de 300 células/μL também não estava disponível para as comparações do tezepelumabe com o omalizumabe. No mais, as evidências compreendendo pacientes com asma dependentes de CO foram restritas ao desfecho de taxa anual de exacerbação e redução da dose de CO, comparando o tezepelumabe com o dupilumabe. Os únicos achados voltados especificamente a pacientes com asma alérgica grave foram advindos de uma análise de subgrupo para o desfecho de taxa anual de exacerbação, a qual não encontrou diferença significativa do tezepelumabe comparado ao dupilumabe (200 mg e 300 mg) e ao omalizumabe. Além da ausência de evidências de ensaios clínicos <i>head-to-head</i>, destaca-se que a confiança nas evidências provenientes das comparações indiretas reportadas nas revisões</p>
--	--

	sistemáticas foi avaliada como muito baixa para todos os desfechos.
AVALIAÇÃO ECONÔMICA	
<p>O estudo de custo-minimização mostrou uma diferença anual de custos por paciente variável entre -R\$ 5.075,44 e – R\$ 9.427,57 em comparação com os tratamentos atualmente disponíveis na linha de cuidado proposta, considerando a perspectiva da saúde suplementar. Apesar do modelo ter suporte em evidências indiretas que sugerem a não-inferioridade entre os tratamentos comparados, foram identificados pontos críticos de impacto para a magnitude destas diferenças. A necessidade de revisão do cronograma semanal de doses, da não consideração das diferenças de doses nos períodos de manutenção possui impacto substancial, onde não haveria diferença de custos entre tezepelumabe e dupilumabe, mas seria mantida a diferença de custos entre tezepelumabe e omalizumabe (-R\$ 5.075,44), sugerindo, entretanto, que o tezepelumabe seja ainda a opção mais custo-econômica.</p>	
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
De -R\$ 1.734.528,00 a -R\$ 3.735.170,00 no primeiro ano a -R\$ 5.634.901,00 a -R\$ 10.500.206,00 no quinto ano, uma média anual de -R\$ 3.672.502,00 a -R\$ 7.070.181,00 ao final de 5 anos. Foi observada a necessidade de revisão de estimativas epidemiológicas, correção de valores, cronograma semanal de doses e participações de mercado.	De -R\$ 3.281.213,59 a -R\$ 13.933.575,43 no primeiro ano a -R\$ 7.183.238,57 a -R\$ 25.859.658,84 no quinto ano, uma média anual de -R\$ 5.637.680,20 a -R\$ 22.120.528,83 ao final de 5 anos. Tais estimativas consideram revisão de estimativas epidemiológicas, correção de valores, cronograma semanal de doses e participações desagregadas de mercado.
EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
Tezepelumabe foi recomendado como tratamento adicional ao tratamento de manutenção de pacientes com asma grave em	Foram detalhados os critérios de recomendação do tezepelumabe segundo as agências internacionais apresentadas pelo proponente.

<p> pessoas com 12 anos ou mais, pelas seguintes agências: <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE), <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (CADTH), <i>Scottish Medicines Consortium</i> (SMC, Escócia); <i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS) e <i>Zorginstituut Nederland</i> (ZIN). Encontra-se em avaliação pelo <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC, Austrália). </p>	<p> Adicionalmente, verificou-se que o uso do tezepelumabe para o tratamento da asma grave no âmbito do SUS não foi apreciado pela Conitec. </p>
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
<p><i>Proponente</i></p>	<p><i>Parecerista</i></p>
<p> Tezepelumabe é eficaz e seguro no tratamento de asma alérgica grave. A eficácia é numericamente superior a dupilumabe e omalizumabe, sem haver diferença estatisticamente significativa na análise global. Análises do subgrupo de pacientes com baixa contagem de eosinófilos apontam uma vantagem de tezepelumabe frente aos comparadores, e esse grupo de pacientes representa a maioria dos pacientes com asma grave. Além disso, tezepelumabe se mostra a opção mais vantajosa economicamente, otimizando a gestão dos recursos frente aos concorrentes. </p>	<p> Assim como o dupilumabe e omalizumabe, o tezepelumabe possui eficácia e segurança no tratamento da asma grave não controlada. Não houve diferenças significativas para a população em geral e na maioria dos subgrupos avaliados. Destaca-se que as revisões sistemáticas não incluíram especificamente a população com asma alérgica grave (exceto em uma análise de subgrupo para o desfecho de taxa de exacerbação) nem atenderam aos quatro critérios propostos para a inclusão do tezepelumabe no Rol da ANS. As evidências comparando o tezepelumabe ao omalizumabe compreenderam apenas o desfecho de taxa de exacerbação e as análises de sensibilidade não estavam disponíveis para todos os desfechos de interesse. Ademais, além da ausência de ensaios clínicos <i>head-to-head</i>, a confiança nas estimativas foi avaliada como muito baixa para todos os desfechos. </p>

	<p>O estudo de custo-minimização mostrou uma diferença anual de custos por paciente variável entre -R\$ 5.075,44 e – R\$ 9.427,57 com o uso de tezepelumabe em comparação com omalizumabe e dupilumabe, respectivamente, considerando a perspectiva da saúde suplementar. Ressalta-se que tais diferenças se restringem ao primeiro ano de tratamento. A partir do segundo ano de tratamento os custos do tezepelumabe se equivalem aos custos do dupilumabe.</p> <p>Após revisão e proposição de novo modelo de impacto orçamentário, sugere-se a estimativa de que o impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do tezepelumabe seja de -R\$ 28.188.401,00 em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 05 anos.</p>
--	--

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A asma é uma condição heterogênea, usualmente caracterizada por inflamação crônica das vias respiratórias. É definida por sintomas respiratórios, como sibilos, dispneia, sensação de aperto no peito e tosse, que variam ao longo do tempo em termos de frequência e gravidade, associados à variação na limitação do fluxo aéreo expiratório¹.

A inflamação brônquica pode ser altamente sensível a uma variedade de estímulos, como pólen inalado ou exercício físico, podendo tornar a doença significativamente incapacitante para a realização de atividades da vida diária. De maneira simplificada, após a reação aos estímulos, o músculo liso circundante pode se contrair, estreitando assim as vias aéreas. Além disso, muco excessivo pode ser produzido pelo tecido brônquico, aumentando a obstrução das vias aéreas².

A fisiopatologia da asma é caracterizada pela resposta imune de dois subconjuntos de células T CD4+, as células T helper 1 (Th1) e T helper 2 (Th2)³. O T2 é o endótipo mais comum de asma, [acometendo] cerca de 50%-70% das pessoas com asma⁴⁻⁶. A inflamação T2 é principalmente provocada pela ativação das células Th2, que desencadeia uma produção anormal de citocinas (interleucinas como as IL-4, IL-5 e IL-13), em resposta à detecção de diferentes agentes (por exemplo, alergênicos, poluição, vírus etc.)^{1,4,7}.

A asma alérgica é o fenótipo mais facilmente observado, com início do aparecimento de sintomas durante a infância. Está associada com histórico familiar ou experiência prévia de doenças alérgicas como rinite alérgica, eczema, alergia a alimentos ou medicamentos. É caracterizada como uma doença complexa de remodelamento das vias aéreas e envolve imunoglobulinas alergênicas específicas da classe IgE com alta afinidade a receptores na superfície de basófilos e mastócitos presentes na camada epitelial das vias aéreas^{8,9}.

Os diferentes mediadores têm implicações diferentes na doença alérgica e podem ter uma variedade de efeitos nas vias aéreas ou na pele, que respondem por todas as características patológicas da doença alérgica¹⁰⁻¹². Mediadores como histamina, prostaglandinas, leucotrienos e cininas contraem o músculo liso das vias aéreas, aumentam o vazamento microvascular e a secreção de muco das vias aéreas, além de atrair outras células inflamatórias¹³. Inflamações recorrentes e anormalidades subsequentes nos mecanismos de reparo tecidual levam a alterações estruturais na parede das vias

aéreas que manifestam as características clinicamente detectáveis de lesão epitelial, hiperplasia de células caliciformes, espessamento subepitelial, hiperplasia das vias aéreas e angiogênese¹⁴.

O diagnóstico de asma envolve uma avaliação geral do histórico médico do paciente, identificação de um padrão característico de sintomas respiratórios, medida da função pulmonar, evidência de obstrução reversível do fluxo de ar ou hiperresponsividade das vias aéreas. A espirometria é indicada, para diagnóstico e acompanhamento, por possibilitar a demonstração da limitação ao fluxo aéreo expiratório, bem como a sua reversibilidade. Entre os principais indicadores utilizados nesse teste estão o VEF1 pós-broncodilatador (especialmente a reversibilidade, isto é, a resposta ao broncodilatador) e a capacidade vital forçada (CVF). A medida do [pico de fluxo expiratório (PFE)] analisa a variabilidade da obstrução e auxilia na monitorização clínica, bem como na detecção precoce de crises. Outros testes complementares também podem colaborar, como a radiografia do tórax e exames de sangue [para a] dosagem do nível de IgE, contagem diferencial de eosinófilos e identificação da sensibilidade alérgica. A investigação da sensibilização por IgE específica para determinação da asma alérgica ocorre por meio de testes cutâneos de leitura imediata, com extratos alergênicos padronizados ou dosagem de IgE sérica específica¹⁵.

A gravidade da asma subdivide-se em leve, moderada e grave, avaliada pelo conjunto de sintomas e sinais, juntamente com os achados na avaliação da função pulmonar¹. A avaliação é feita retrospectivamente a partir da quantidade de medicamentos necessária para controlar os sintomas e, por não ser uma característica estática, pode mudar lentamente ao longo de meses ou anos.

[De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Asma¹⁶, atualizado em dezembro de 2023, a doença grave requer o tratamento com doses elevadas de corticosteroide inalatório (CI) e agente beta 2-agonista de longa duração (LABA) + outro medicamento controlador no ano anterior, ou uso de corticosteroide oral (CO) em pelo menos metade dos dias do ano anterior para prevenir o descontrole. Compreende, também, os pacientes que permanecem não controlados a despeito desta terapia.]

Os pacientes [com asma grave] podem apresentar variações quanto as suas histórias clínicas, alterações fisiológicas e características de inflamação nas vias aéreas, o que justifica a produção de respostas amplamente variáveis nos diferentes indivíduos¹⁷. O início das manifestações também pode variar de acordo com o paciente. Certos indivíduos apresentam a asma grave durante toda a vida, enquanto outros têm um quadro clínico que evolui de forma lenta e progressiva, passando por fases leves a moderadas até atingir o estágio grave¹.

A inflamação e a hiperresponsividade [brônquica (HRB)] podem ocorrer em todo o espectro da doença e colocar os pacientes em risco de exacerbações^{18,19}. As exacerbações são definidas como episódios caracterizados por um aumento progressivo dos sintomas de falta de ar, tosse, respiração ofegante ou opressão torácica e diminuição progressiva da função pulmonar. Ademais, as exacerbações podem ocorrer em pacientes com um diagnóstico pré-existente de asma, inclusive em casos leves ou, ocasionalmente, como a primeira apresentação¹.

O determinante primário da gravidade da exacerbação é o percentual do valor do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) ou pico de fluxo expiratório (PFE). A gravidade determina o tratamento. As exacerbações leves geralmente podem ser tratadas em casa, mas as mais graves podem exigir tratamento e monitoramento em unidade de pronto atendimento ou, em casos graves, hospitalização e/ou internação hospitalar. As exacerbações graves são potencialmente fatais e, portanto, requerem cuidado imediato, observação atenta para deterioração e tratamentos frequentes^{1,20}. Em alguns casos, a função pulmonar pode ficar reduzida devido a remodelação das paredes das vias aéreas com alterações estruturais importantes definidas pela rigidez e a perda da elasticidade brônquica. A remodelação das vias aéreas está associada à maior duração da asma e ao avanço da idade¹.

A asma não controlada é entendida como a presença pelo menos um dos seguintes sinais e/ou sintomas¹⁷:

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

[Quanto aos aspectos epidemiológicos, a] asma possui uma alta prevalência em todo o mundo e afeta pacientes das mais diversas faixas etárias²¹. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a asma ocupa o primeiro lugar na prevalência de doenças respiratórias crônicas^{22,23}. Em 2016, o *Global Burden of Disease* (GBD) demonstrou que houve aumento de 3,6% na prevalência por idade em comparação aos dados de 2006²⁴. Os cinco países com maior prevalência de asma foram Austrália (21,5%), Suécia (20,2%), Reino Unido (18,2%), Holanda (15,3%) e Brasil (13,0%)²⁴.

Entre 2002 e 2003, a OMS conduziu um estudo no Brasil que identificou que 22,6% dos brasileiros (entre 18 e 45 anos) apresentavam sintomas clássicos de asma. No entanto, apenas 12,4% reportaram diagnóstico prévio de asma²². [Segundo] estimativas da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), há aproximadamente 20 milhões de pessoas com quadro clínico compatível com asma no Brasil atualmente²⁵. Dados da Pesquisa Nacional de Saúde indicam um aumento da prevalência de diagnóstico de asma registrado no ano de 2013 para ano de 2019 entre adultos com 18 anos de idade ou mais²⁶. Durante esse período, houve um aumento percentual de 0,9% no diagnóstico médico autorreferido de asma [de 4,4% para 5,3%]. Além disso, foi observado um crescimento da prevalência de exacerbação, com um aumento de 0,3% no número de crises de asma nos últimos 12 meses de 2019 [de 1,7% para 2,0%].

Um estudo da *International Study of Asthma and Allergies in Children* (ISAAC) avaliou a prevalência de asma entre crianças e adolescentes em diferentes países. Sete centros brasileiros participaram do estudo possibilitando que a asma ativa fosse identificada em 23,3% das crianças (6 e 7 anos) e em 22,7% dos adolescentes (13 e 14 anos), sendo que 12,5% dos adolescentes reportaram diagnóstico clínico de asma. As estimativas deste estudo indicaram que a prevalência de asma no Brasil, nessa faixa-etária, está entre as maiores do mundo²⁷.

A asma grave é reportada em aproximadamente 3,7% dos pacientes com asma¹. Em pacientes com asma grave, estima-se que no Brasil cerca de 60% possuam o fenótipo de asma alérgica, e 40% asma eosinofílica²⁸. Atualmente, a prevalência da asma alérgica está aumentando globalmente devido à poluição do ar e a outros fatores ambientais. Estas exposições ambientais são especialmente evidentes nos países em desenvolvimento, onde a industrialização está progredindo rapidamente²⁹.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000167_PTC - Revisão Sistemática, páginas 11 a 20, com supressão e alteração da ordem de alguns trechos, além de edição realizada pelo PARECERISTA identificada entre colchetes].

Há uma carga clínica, epidemiológica, humanística e econômica considerável em todo o mundo associada a asma grave não controlada³⁰, estando associada não somente aos impactos individuais de cada paciente, mas também aos custos significativos para a sociedade³¹. [Destacam-se] os custos diretos (serviços de saúde, medicamentos) e indiretos (ausências do trabalho por doença, invalidez, outros)^{32,33}. [Ademais,] embora o quadro de asma grave seja o caso da minoria dos indivíduos diagnosticados com asma, ela é potencialmente fatal e responsável por uma grande parte dos custos financeiros relacionados à asma³⁴.

Em comparação aos indivíduos brasileiros sem diagnóstico de asma, aqueles com asma possuem pior qualidade de vida relacionada a saúde, e necessitavam de um maior número de visitas a centros médicos (6,1 versus 4,2), a departamento de emergência (1,0 versus 0,5) e hospitalizações (0,4 versus 0,2). Além disso, pacientes com asma apresentam maior taxa de absenteísmo (13,12% vs. 7,54%) e presenteísmo (35,21% vs. 21,42%). Metade dos pacientes avaliados não tinham a doença controlada, e apenas um terço foram considerados como totalmente aderentes ao tratamento³¹.

É importante ressaltar que esses pontos mencionados são ainda mais acentuados entre os pacientes com doença grave não controlada, os quais apresentam pior função pulmonar e maior número de exacerbações (incluindo as graves). Dessa forma, apresentam uma maior frequência e intensidade de sintomas, aumentando a necessidade de medicamentos de resgate e utilizando 3 vezes mais recursos de saúde, além de sofrerem um maior prejuízo em relação à qualidade de vida^{21,35}.

No Brasil, tem-se evidenciado que a asma grave acarreta custos muito elevados, tanto para as famílias quanto para o sistema de saúde. Portadores de asma grave não controlada procuram 15 vezes mais o departamento de emergência médica e são hospitalizados 20 vezes mais que os indivíduos com quadro de asma moderada³⁶.

A asma é responsável por cerca de 350.000 internações anualmente, o que representa a quarta causa de hospitalização no Sistema Único de Saúde (SUS) (2,3%)³⁷. O custo total das internações hospitalares relacionadas à asma, no ano de 2020, foi de R\$ 29.817.929,36, com uma média de tempo de internação de 3,1 dias (variando de 2,6 até 3,4) e custo médio por internação de R\$ 621,83 (variando de R\$ 524,54 até R\$ 727,48)^{38,39}.

Na saúde suplementar, uma pesquisa realizada por uma operadora de autogestão observou que a utilização do plano de saúde em pacientes com asma foi 1,9 vezes maior para consultas, 1,6 vezes maior para exames, 2,5 vezes maior para as terapias e 2,9 vezes maior para internações, em relação

aos indivíduos sem asma. Com base nisso, estimou-se que o custo anual dos pacientes com asma foi de R\$ 21.494.186,00 versus R\$ 17.123.138,00 para pacientes sem asma. Isso representa um custo incremental de R\$ 4.371.048,00⁴⁰. Outro estudo realizado com informações de banco de dados do sistema de saúde suplementar brasileiro, entre 2010 e 2015, demonstrou que cada hospitalização por asma representou, em média, um gasto de USD 8.655,00³⁰.

[Ademais,] um estudo brasileiro desenvolveu uma análise de custo e utilização de recursos em saúde no sistema de saúde privado. A partir da média de utilização anual de recursos em saúde relatado pelos médicos com os custos médios relatados pelos gestores, estimou-se que o custo com um paciente com asma grave seja em torno de R\$ 30.175,00. Os autores do estudo concluíram que o maior consumo de recursos de saúde pode estar relacionado a uma maior gravidade da asma⁴¹. Outro estudo no sistema privado calculou o custo de visitas hospitalares na asma, apontando que, nos casos de visita à emergência, o custo foi R\$ 293, subindo para R\$ 9.307 quando necessária internação hospitalar e R\$ 75.252 nos casos com admissão a unidade de terapia intensiva⁴².

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000167_PTC - Revisão Sistemática, páginas 25 a 27, com supressão e alteração da ordem de alguns trechos, além de edição realizada pelo PARECERISTA identificada entre colchetes].

3.2. Tratamento recomendado

O tratamento para asma tem por objetivo atingir e manter o controle da doença. Especificamente, são objetivos centrais do tratamento tornar os sintomas mínimos ao longo do dia e ausentes à noite, com pouca ou nenhuma necessidade de uso de medicamentos de alívio e a possibilidade de praticar atividade física sem limitações. Além disso, deve-se observar os desfechos de longo prazo, como risco de exacerbações, perda de função pulmonar, remodelamento das vias aéreas, assim como efeitos adversos ao tratamento^{1,43}.

A escolha da alternativa apropriada deve considerar a gravidade da doença, frequência dos sintomas e respostas a tratamentos anteriores. Nos últimos anos, ocorreram mudanças importantes no que diz respeito ao manejo da asma em paralelo ao melhor entendimento da fisiopatologia e fenótipos da doença^{43,44}.

As opções farmacológicas para tratamento a longo prazo da asma pertencem a duas categorias principais: medicamentos de controle e medicamentos de alívio ou de resgate¹. Os medicamentos de controle possuem atividade anti-inflamatória e constituem a base do tratamento medicamentoso da

asma persistente, sendo o principal deles os corticoides inalatórios (CI), considerados os mais efetivos. Além dos CI, outros medicamentos controladores são os corticosteroides orais, beta-2 agonistas de longa duração (LABA), os antileucotrienos, a teofilina de ação prolongada, o tiotrópio (antimuscarínico de longa duração/LAMA) e a imunoterapia com anticorpos monoclonais¹.

Os medicamentos de alívio são usados conforme a necessidade, visto que atuam rapidamente, revertendo a broncoconstrição e aliviando os sintomas. Incluem os SABA [Beta 2-agonistas inalatórios de curta duração – do inglês, *Short-Acting Beta-Agonists*], CI-formoterol se necessário, CI-SABA se necessário, os anticolinérgicos inalatórios de curta ação e a teofilina de curta ação, sendo que os SABA são os medicamentos de escolha para os episódios de exacerbação aguda da asma. Por segurança a GINA não recomenda o uso isolado de SABA, deve-se associar a tratamento com CI para reduzir o risco de exacerbação grave e controle dos sintomas¹.

De acordo com o reporte mais recente divulgado pela GINA em 2023, o tratamento da asma consiste em cinco etapas, sendo que a primeira e a segunda estão relacionados com a administração de baixas doses de corticoide inalatório associado ao formoterol se necessário. A terceira etapa implica em uma baixa dose do tratamento de manutenção com CI associado ao formoterol. A quarta etapa, seguido de média/alta dose do tratamento de manutenção com CI com formoterol. A última etapa consiste em adicionar LAMA e fazer avaliação do fenótipo da asma, e considerar alta dose de CI+formoterol associado a terapia adicional com imunobiológico (anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R ou anti-TSLP)¹. O omalizumabe e dupilumabe são indicados para asma alérgica; mepolizumabe, benralizumabe e dupilumabe para asma eosinofílica, e tezepelumabe é indicado para pacientes com asma grave não controlada que apresenta exacerbação, independente do fenótipo. Em todas as combinações sugere-se o uso com primeira opção da terapia de resgate a combinação de CI e formoterol e como segunda alternativa a utilização de SABA sempre que associado com CI ou CI/SABA se necessário¹.

[No PCDT da Asma, atualizado em dezembro de 2023 pelo Ministério da Saúde,]¹⁶ os principais medicamentos recomendados são: beclometasona, budesonida, fenoterol, formoterol, salbutamol, salmeterol, prednisona, prednisolona, omalizumabe e mepolizumabe. Esses medicamentos podem ser utilizados em diferentes combinações, a depender da gravidade da doença e estágio do tratamento[, sendo que as etapas IV e V compreendem a asma grave^{15,16}.

[Segundo o PCDT¹⁶, o tratamento preferencial na etapa IV consiste no uso de CI em dose média + LABA em dose fixa diária + SABA de resgate ou CI dose média + formoterol de manutenção, diariamente e CI dose baixa + formoterol de resgate. O uso de CI + LABA pode ser indicado em dose fixa associada a

um SABA de resgate ou em dose variável de budesonida ou beclometasona e formoterol. Na etapa V, o tratamento preferencial é CI em dose alta + LABA em dose fixa diária + SABA de resgate ou CI em dose alta + formoterol em dose fixa diária de manutenção e CI dose baixa + formoterol de resgate.] Para os pacientes que apresentam asma não controlada apesar do uso destes medicamentos, é recomendada a associação com outro medicamento controlador, como imunobiológico (omalizumabe em caso de asma alérgica grave)^{15,16}.

Até recentemente, havia dois medicamentos imunobiológicos com aprovação regulatória da ANVISA para tratamento de asma alérgica grave: omalizumabe e dupilumabe⁴⁵.

[O omalizumabe] é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE que age inibindo a ligação da IgE livre ao seu receptor de alta afinidade na membrana de mastócitos e basófilos. Por meio desse mecanismo, a IgE formada não consegue atuar nas células efectoras, bloqueando a desgranulação e a consequente liberação de mediadores inflamatórios^{46,47}. Dessa forma, o medicamento não altera a produção de IgE, mas bloqueia a IgE livre circulante formando imunocomplexos que serão eliminados pelo sistema retículo-endotelial⁴⁸. Pacientes com asma alérgica com altos níveis de IgE beneficiam-se deste tratamento. Entretanto, como a produção de IgE não é afetada, ainda é necessário que seja realizado o tratamento regular e de longo prazo para se obter resultados duradouros.

[O dupilumabe] é um anticorpo monoclonal humano anti-IL4R α , da classe IgG4 que se liga a subunidade alfa do receptor de IL-4, bloqueando a sinalização comum para a IL-4 e IL-13, que são mediadores importantes na inflamação T2⁴⁹. No Brasil, o dupilumabe está indicado para pacientes a partir dos 6 anos de idade, sendo utilizado como tratamento de manutenção complementar para asma grave com inflamação tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue ou FeNO aumentado.

[Recentemente], o tezepelumabe[, um imunobiológico anti-TSLP,] obteve aprovação regulatória para o tratamento da asma grave, independente do fenótipo⁵⁰, ampliando as opções terapêuticas disponíveis. [As características deste medicamento são detalhadas na seção 4].

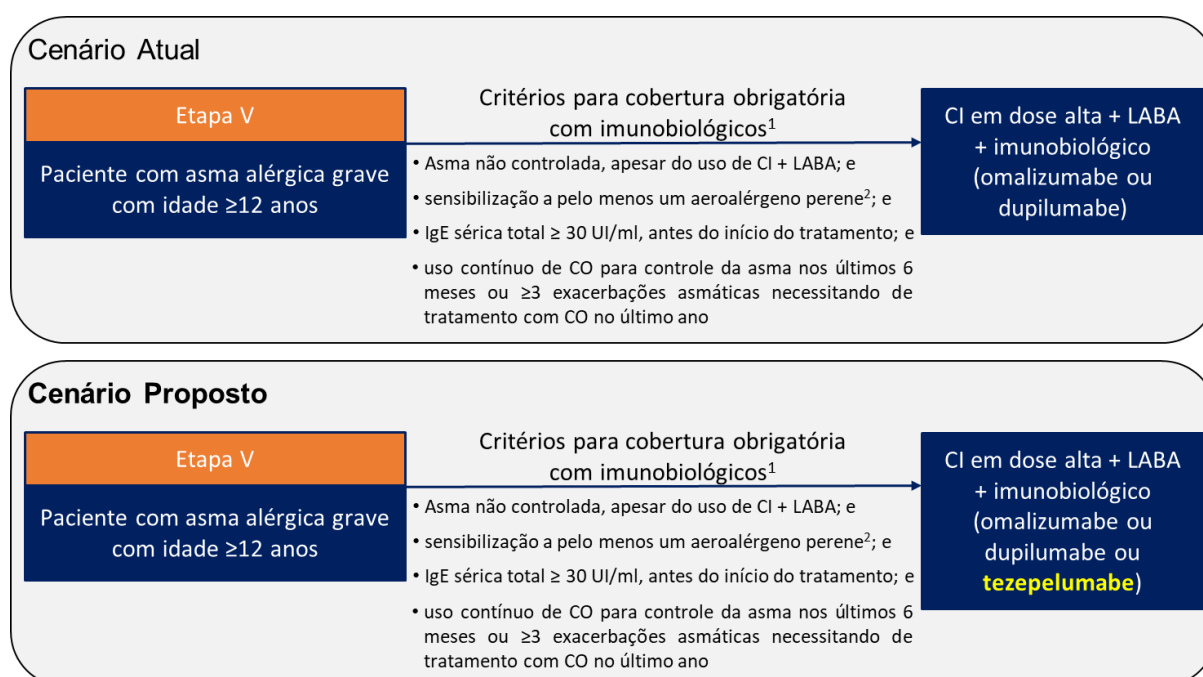
[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000167_PTC - Revisão Sistemática, páginas 20 a 24, com supressão e alteração da ordem de alguns trechos, além de edição realizada pelo PARECERISTA identificada entre colchetes].

A seguir estão apresentados os fluxogramas da linha de cuidado para asma alérgica grave atual e futuro, considerando a incorporação de tezepelumabe. Os fluxogramas consideram os medicamentos com cobertura obrigatória para o tratamento da asma alérgica grave conforme estabelecido na DUT

Nº. 465 - “65.10 Asma Alérgica Grave”⁵¹ e na Resolução Normativa (RN) Nº 550, de 4 de fevereiro de 2022⁵². O fluxograma também segue o recomendado na etapa V da GINA, e em diretrizes clínicas nacionais e/ou internacionais (Figura 1).

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000167_PTC - Revisão Sistemática, página 10].

Figura 1. Cenário atual e cenário proposto o tratamento da asma alérgica grave em pacientes com indicação de uso de imunobiológico.



CI: Corticoide inalatório; CO: Corticoide oral; IgE: Imunoglobulina E; LABA: Beta 2-agonista de longa duração (do inglês, *Long-Acting Beta 2-Agonists*)

¹ Considerando a DUT nº 65.10 (Asma Alérgica Grave) da RN nº 465/2021 e a Resolução Normativa (RN) nº 550/2022.

² Evidência documentada por teste cutâneo de puntura ou dosagem de IgE sérica específica *in vitro*.

[Figura elaborada pelo PARECERISTA com base no fluxograma da linha de cuidado apresentado pelo PROPONENTE – 20232000167_PTC - Revisão Sistemática, página 11].

4. TECNOLOGIA

4.1. Descrição

O tezepelumabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina humana G2λ (IgG2λ), produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de DNA recombinante⁵⁰. Atua no início da cascata inflamatória da asma bloqueando a ação de uma citocina derivada das células epiteliais chamada linfopietina estromal tímica (TSLP)⁵³⁻⁵⁶.

[A] TSLP desempenha um papel central no início e na persistência da inflamação das vias aéreas. Regula a imunidade da superfície da barreira das vias aéreas, afetando as células dendríticas e outras células imunes inatas e adaptativas, induzindo os processos inflamatórios subjacentes, além de estar relacionada com processos inflamatórios não T2, como a hiperresponsividade brônquica. A TSLP também demonstrou ter efeitos indiretos nas células estruturais das vias aéreas (por exemplo, fibroblastos e músculo liso das vias aéreas). Na asma, desencadeadores alérgicos e não alérgicos induzem a produção de TSLP. O bloqueio da TSLP com tezepelumabe reduz um espectro amplo de biomarcadores e citocinas associados a inflamação (eosinófilos no sangue, IgE, FeNO, IL-5 e 13)⁵⁰.

O tezepelumabe é o primeiro e único medicamento biológico anti-TSLP que demonstrou redução nas exacerbações em uma ampla população de pacientes com asma grave, independentemente do nível de biomarcador (nível de eosinófilos sanguíneos, FeNO ou status alérgico)⁵⁷. [Recebeu sua primeira aprovação em 17 de dezembro de 2021 como tratamento de manutenção adicional para pacientes com idade ≥ 12 anos com asma grave nos EUA, sendo o único biológico para asma grave sem restrições de fenótipo (por exemplo, eosinofílico ou alérgico) ou biomarcadores⁵⁸.]

No Brasil, o tezepelumabe está indicado como terapia adicional ao tratamento de manutenção de pacientes com asma grave com 12 anos de idade ou mais⁵⁰. Em 28 de julho de 2022, sob o número de registro 116180295, TEZSPIRE® (tezepelumabe) obteve aprovação regulatória como o primeiro e único medicamento biológico anti-TSLP para asma grave independente de biomarcadores e fenótipos de asma pela ANVISA, por meio da via regulatória prioritária⁴⁵. Os ensaios clínicos randomizados que embasaram a aprovação regulatória de tezepelumabe foram PATHWAY⁵⁷, NAVIGATOR⁵⁹, CASCADE⁵³, SOURCE⁶⁰ e DESTINATION⁶¹.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000167_PTC - Revisão Sistemática, páginas 9, 30 a 33, com supressão e alteração da ordem de alguns trechos, além de edição realizada pelo PARECERISTA identificada entre colchetes].

4.2. Ficha técnica

Quadro 3. Ficha técnica da tecnologia

	Item	Descrição
1	Tipo	Medicamento
2	Princípio ativo	Tezepelumabe
3	Nome comercial	Tezspire®
4	Fabricante	<i>Amgen Manufacturing Limited – Juncos – Porto Rico/EUA</i>
5	Detentor do registro	AstraZeneca do Brasil LTDA (CNPJ 60.318.797/0001-00)
6	Apresentação	<p>Solução injetável de 210 mg de tezepelumabe em embalagem com 1 caneta aplicadora contendo 1,91 ML (110 mg/mL).</p> <p>[Fonte: Registro Anvisa (https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351613893202131/?nomeProduto=TEZSPIRE) e tabela CMED (https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos)]</p>
7	Indicação aprovada na Anvisa	<p>Terapia adicional ao tratamento de manutenção de pacientes com asma grave com 12 anos de idade ou mais.</p> <p>[Fonte: Transcrição das indicações conforme consta em bula (https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116180295)]</p>
8	Indicação proposta pelo proponente	Terapia adicional ao tratamento de manutenção de pacientes com asma alérgica grave com 12 anos de idade ou mais, apresentando todos os seguintes critérios:

		<p>a. Asma não controlada, apesar do uso de corticoide inalatório associado a beta-2 agonista de longa duração;</p> <p>b. Evidência de sensibilização a pelo menos um aeroalérgeno perene documentada por teste cutâneo de punção ou dosagem de IgE sérica específica in vitro;</p> <p>c. IgE sérica total, antes do início do tratamento, maior ou igual a 30 UI/ml;</p> <p>d. Uso contínuo de corticoide oral para controle da asma nos últimos 6 meses ou 3 ou mais exacerbações asmáticas necessitando de tratamento com corticoide oral no último ano.</p>
9	Posologia e forma de administração	<p>210 mg por injeção subcutânea a cada 4 semanas.</p> <p>Após o treinamento da técnica de injeção subcutânea, um paciente ou seu cuidador pode aplicar o medicamento. Deve ser injetado na coxa ou no abdômen, exceto nos 5 cm ao redor do umbigo. Se um profissional da saúde ou cuidador administrar a injeção, a parte de cima do braço também pode ser usada. Recomenda-se rotacionar os locais da injeção em cada aplicação.</p> <p>[Fonte: Transcrição da posologia e modo de usar segundo a bula (https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116180295)]</p>
10	Patente	<p>O pedido de depósito de patente internacional relacionado a métodos de tratamento de asma (incluindo asma grave e asma eosinofílica) com uso de um anticorpo específico para linfopoietina estromal tímica (TSLP) foi realizado pela Amgen Inc. e Medimmune Llc, em 12/04/2018 (WO2018191479A1). Destaca-se, também, o recente pedido de patente feito pela Amgen Inc., em 22/04/2022, relacionado a composições compreendendo o anticorpo anti-TSLP tezepelumabe e seus derivados (WO2022226339).</p> <p>[Fonte: <i>WIPO Patentscope</i>. Disponível em: https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2018191479&_cid=P21-LVLQ37-97785-1]</p>

		<p><https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2022226339&_cid=P21-LVLQF3-05086-1>].</p> <p>No Brasil, tais pedidos de depósito de patente correspondem aos números BR 11 2019 021482 8 A2 e BR 11 2023 021867 5 A2, respectivamente. Dessa forma, possuem validade até abril de 2038 e abril de 2042, respectivamente.</p> <p>[Fonte: Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI. Acesso em: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=1525207&SearchParameter=112019021482-8%20%20%20%20%20%20%20&Resumo=&Titulo=#> e <">https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=1720537&SearchParameter=BR%2011%202023%20021867%20%20%20%20%20%20%20&Resumo=&Titulo=>>].</p>
11	Requisitos obrigatórios	Não foram identificados requisitos obrigatórios na bula.
12	Contraindicações	<p>Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao tezepelumabe ou a qualquer um de seus excipientes.</p> <p>[Fonte: Transcrição das contraindicações conforme consta em bula (https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116180295)]</p>
13	Precauções	<p>Sintomas de asma aguda ou de deterioração da doença: tezepelumabe não deve ser usado para tratar sintomas agudos de asma ou exacerbações agudas.</p> <p>Descontinuação de corticosteroides: a redução da dose de corticosteroide pode estar associada a sintomas de retirada e/ou desmascarar condições previamente suprimidas pela terapia com corticosteroides sistêmicos. Portanto, deve ser realizada de forma gradual e com supervisão médica.</p>

	<p>Reações de hipersensibilidade: podem ocorrer após a administração de tezepelumabe, dentro de horas ou, em algumas situações, com início tardio (ou seja, após dias). No caso de uma reação de hipersensibilidade (por exemplo, anafilaxia, erupção cutânea), deve ser iniciado tratamento adequado, conforme clinicamente indicado.</p> <p>Infecção por parasitas (helmintos): pacientes com infecções por helmintos devem ser tratados previamente à terapia com o tezepelumabe. No caso de infecção durante o uso do tezepelumabe em que o paciente não responda ao tratamento anti-helmíntico, o tezepelumabe deve ser descontinuado até a infecção se resolver.</p> <p>Gravidez: o uso do tezepelumabe durante a gravidez não é recomendado, a menos que o benefício esperado para a mãe grávida seja maior do que qualquer risco possível para o feto (categoria de risco na gravidez: B).</p> <p>Amamentação: o tezepelumabe é um anticorpo monoclonal humano imunoglobulina G2λ e a imunoglobulina G está presente no leite humano em pequenas quantidades. Diante da ausência de informações sobre a presença de tezepelumabe no leite humano e os efeitos no lactente, os benefícios da amamentação devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe pelo uso de tezepelumabe e quaisquer potenciais efeitos adversos no lactente resultantes de tezepelumabe ou da condição materna subjacente.</p> <p>Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: é pouco provável que tezepelumabe afete a capacidade de dirigir veículos e usar máquinas.</p> <p>Vacinas vivo-atenuadas: o uso concomitante de tezepelumabe e vacinas vivo-atenuadas não foi avaliado e, portanto, deve ser evitado.</p>
--	--

		[Fonte: Transcrição das advertências e precauções segundo a bula (https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116180295)]
14	Eventos adversos	<p>Reação comum (entre 1% e 10% dos pacientes): dor de garganta (faringite), dor nas articulações (artralgia), reação no local de injeção (eritema, inchaço e dor) e irritação na pele (erupção cutânea).</p> <p>Reação de frequência desconhecida: anafilaxia, incluindo sintomas como inchaço do rosto, língua ou boca, problemas respiratórios, desmaios, tonturas e sensação de vertigem.</p> <p>[Fonte: Transcrição das reações adversas listadas na bula (https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116180295)]</p>

Comentários gerais sobre a ficha técnica

O PROPONENTE detalhou as características de tecnologia na ficha técnica apresentada nas páginas 29 a 33 do dossiê de evidências clínicas (20232000167_PTC - Revisão Sistemática). Tais informações foram conferidas e ampliadas por meio de consulta à bula do medicamento tezepelumabe e a bases de patentes da *World Intellectual Property Organization* (WIPO) e do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI).

5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas⁶² e de parecer técnico-científico (PTC)⁶³.

O proponente apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

(X) Revisão sistemática.

() Parecer técnico-científico (PTC).

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
<p>Conforme apresentado no item 5.1 (Metodologia) do dossiê de evidências clínicas (20232000167_PTC - Revisão Sistemática), trata-se de uma revisão sistemática conduzida com objetivo de investigar a eficácia e segurança do tezepelumabe no tratamento de pacientes com asma alérgica grave não controlada. O PROPONENTE mencionou que a revisão seguiu as Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Revisão Sistemática e Meta-Análise de Ensaios Clínicos Randomizados⁶² e as recomendações do <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i>⁶⁴. Em vários outros trechos do texto o PROPONENTE refere-se ao trabalho como sendo uma revisão sistemática.</p> <p>Não foi possível confirmar a completa adequação metodológica ao desenho de revisão sistemática, uma vez que não há informações suficientes sobre o processo de seleção dos estudos, extração de dados, avaliação do risco de viés dos estudos incluídos e avaliação da qualidade da evidência pelo PROPONENTE – tais como o número de revisores envolvidos e forma de resolução das divergências. Ademais, na capa consta “Parecer técnico-científico” e o item 1.1 é denominado “Objetivo do parecer”.</p> <p>Assim como a revisão sistemática, o PTC atende ao objetivo e metodologia empregada para a avaliação das evidências de eficácia e segurança de uma tecnologia proposta para inclusão no Rol de procedimentos e eventos em saúde da ANS. Este foi o tipo de síntese realizado na análise crítica pelo PARECERISTA, levando em consideração as recomendações das diretrizes metodológicas de elaboração de PTC publicadas pelo Ministério da Saúde⁶³.</p>

5.1. Pergunta estruturada

O uso de tezepelumabe é eficaz e seguro no tratamento da asma alérgica grave, comparado a omalizumabe e dupilumabe, em pacientes com 12 anos ou mais de idade que atendam aos critérios da DUT 65.10?

Quadro 4. Pergunta estruturada (PICOT) (versão do proponente e do parecerista)

Componente	Proponente	Parecerista
População	<p>Pacientes com 12 anos ou mais com asma alérgica grave, apresentando todos os seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. asma não controlada, apesar do uso de corticoide inalatório associado a beta-2 agonista de longa duração; b. evidência de sensibilização a pelo menos um aeroalérgeno perene documentada por teste cutâneo de puntura ou dosagem de IgE sérica específica in vitro; c. IgE sérica total, antes do início do tratamento, maior ou igual a 30 UI/ml; d. uso contínuo de corticoide oral para controle da asma nos últimos 6 meses ou 3 ou mais exacerbações asmáticas necessitando de tratamento com corticoide oral no último ano. 	Idem
Intervenção (tecnologia)	Tezepelumabe 210 mg a cada 4 semanas	Idem
Comparador	<p>Omalizumabe 75 a 600 mg em 1 a 4 injeções</p> <p>ou</p> <p>dupilumabe 600 mg como dose inicial seguida de 300 mg em semanas alternadas</p>	<p>Omalizumabe: Idem</p> <p>ou</p> <p>Dupilumabe: dose inicial de 600 mg ou 400 mg seguida de 300 mg</p>

		ou 200 mg, respectivamente, administrada a cada 2 semanas
Desfechos (outcomes)	<p><i>Efetividade:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Taxa anual de exacerbações • Mudança no primeiro segundo (VEF1) pré-broncodilatador • Qualidade de vida (AQLQ) <p><i>Segurança:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidência de eventos adversos 	<p><i>Primários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidade • Taxa anual de exacerbações • Eventos adversos graves <p><i>Secundários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Controle dos sintomas (ACQ e variações, ACT, GINA) • Função pulmonar: Mudança no VEF1 pré-BD • Redução do uso de CO • Qualidade de vida relacionada à saúde (AQLQ) • Eventos adversos gerais
Tipo de estudo	<ul style="list-style-type: none"> • Ensaios clínicos randomizados • Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados 	Idem

ACQ: *Asthma Control Questionnaire*; ACT: *Asthma Control Test*; AQLQ: *Asma Quality of Life Questionnaire*; CO: corticoide oral; GINA: *Global Initiative for Asthma*; VEF1 pré-BD: volume expiratório forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador.

Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO

A pergunta de pesquisa formulada pelo PROPONENTE está alinhada ao pedido apresentado para inclusão do tezepelumabe no Rol da ANS, compreendendo a população, intervenção e comparadores de interesse, especificando ainda que se refere ao tratamento de pacientes que atendam aos critérios da DUT 65.10.

Em relação aos componentes da pergunta estruturada segundo o acrônimo PICOS, o PARECERISTA realizou as seguintes alterações:

- na posologia do dupilumabe, inclusão da dose inicial de 400 mg seguida 200 mg e do intervalo de administração a cada duas semanas, alinhando à bula do respectivo medicamento.

- Inclusão dos desfechos de mortalidade, controle dos sintomas e redução do uso de CO, além de especificar o tipo de eventos adversos (gerais e graves) e a avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde.
- Classificação dos desfechos em primários e secundários, com no máximo três desfechos primários, sendo ao menos um de eficácia e um de segurança, conforme recomendado pelas diretrizes metodológicas de PTC.

5.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOT estruturada no item 5.1, o proponente adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 5**.

Quadro 5. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e do parecerista)

Critérios	Proponente	Parecerista
Inclusão (PICOT)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com 12 anos ou mais com asma alérgica grave não controlada • Comparações diretas ou indiretas de tezepelumabe a omalizumabe ou dupilumabe • Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados • Ensaios clínicos randomizados 	Além dos critérios de inclusão elencados pelo PROPONENTE, considerou-se que os estudos deveriam relatar pelo menos um dos desfechos de interesse.
Exclusão (PICOT)	Estudos <i>in vitro</i> ou com modelos animais, publicações de opiniões de especialistas, resumos de congressos, estudos observacionais e revisões narrativas.	Estudos não disponibilizados na íntegra (resumos ou pôsteres de congresso) e outros tipos de publicações (comentários, cartas ao editor, editoriais, relatórios técnicos e protocolos de estudos) ou desenhos de estudos (<i>in vitro</i> , com modelos animais, observacionais, revisões não sistemáticas da

		literatura e meta-análise sem realização de revisão sistemática) não incluídos na PICOT.
Outros critérios	Não foram reportados critérios de elegibilidade adicionais.	<ul style="list-style-type: none"> • Não foram aplicadas restrições adicionais para data, idioma ou <i>status</i> da publicação. • Priorizou-se revisões sistemáticas com maior alinhamento ao escopo da PICOT, de maior rigor metodológico e maior atualização das buscas. Na ausência de estudos <i>head-to-head</i>, foram consideradas evidências provenientes de comparações indiretas.

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade
<p>Os critérios de elegibilidade do PROPONENTE estão alinhados com sua pergunta PICOT, porém não foram especificados os desfechos de interesse nem mencionados critérios de exclusão ou priorização dos estudos tendo em vista desenhos compreendendo participantes com outros tipos de asma (por exemplo, sem restringir à asma alérgica).</p> <p>Apesar de não ser abordado no item sobre elegibilidade, na apresentação da estratégia de busca do PROPONENTE é descrito que não foram aplicadas restrições de idioma ou data de publicação. Na lista dos estudos excluídos também não constam estudos com o apontamento de tais motivos.</p> <p>O PARECERISTA informou a inclusão de estudos que relatassem ao menos um dos desfechos de interesse. Foram adotados critérios de priorização para a seleção dos estudos, com ênfase em revisões sistemáticas com: maior alinhamento ao escopo da PICO de interesse (desta forma, na falta de evidências específicas para asma alérgica grave não controlada, foram consideradas revisões com população mais abrangente), maior rigor metodológico e maior atualização das buscas. Também foi destacado o uso de evidências provenientes de comparações indiretas, na ausência de estudos <i>head-to-head</i>.</p>

5.3. Busca por evidências

Quadro 6. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e do parecerista)

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE, via Pubmed	Proponente	52
	((("Asthma"[MeSH Terms]) OR ("Asthma"[Text Word])) OR ("Bronchial Asthma"[Text Word])) OR ("Asthma, Bronchial"[Text Word])) AND (((((((("tezepelumab"[Supplementary Concept]) OR ("tezepelumab-ekko"[Text Word])) OR ("AMG-157"[Text Word])) OR ("tezspire"[Text Word])) OR ("MEDI-9929"[Text Word])) OR ("MEDI-19929"[Text Word])) OR ("MEDI9929"[Text Word]))	[10/04/2023]
	[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000167_PTC - Revisão Sistemática, páginas 35 e 36].	
	Parecerista	180
	(((((Asthma[MeSH Terms]) OR (Asthma[Text Word])) OR (Asthmas[Text Word])) OR (Bronchial Asthma[Text Word])) OR (Asthma, Bronchial[Text Word])) AND (((((((tezepelumab[Supplementary Concept]) OR (tezepelumab[Text Word])) OR (tezepelumab-ekko[Text Word])) OR (AMG-157[Text Word])) OR (tezspire[Text Word])) OR (MEDI-9929[Text Word])) OR (MEDI-19929[Text Word])) OR (MEDI9929[Text Word]))	[29/04/2024]
EMBASE	Proponente	499
	'asthma'/exp OR 'asthma bronchiale' OR 'asthma pulmonale' OR 'asthma, bronchial' OR 'asthmatic' OR 'asthmatic subject' OR 'bronchial asthma' OR 'bronchus asthma' OR 'chronic asthma' OR 'lung allergy' OR 'asthma' AND 'tezepelumab'/exp OR 'amg 157' OR 'amg157' OR 'medi 9929' OR 'medi9929' OR 'tezepelumab ekko' OR 'tezepelumab-ekko' OR 'tezspire' OR 'tezepelumab' AND [embase]/lim	[10/04/2023]
	[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000167_PTC - Revisão Sistemática, página 36].	
	Parecerista	695
	('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') AND ('tezepelumab'/exp OR 'amg 157' OR 'amg157' OR 'medi 9929' OR 'medi9929' OR	[29/04/2024]

	'tezepelumab' OR 'tezepelumab ekko' OR 'tezepelumab-ekko' OR 'tezspire') AND [embase]/lim	
COCHRANE LIBRARY	Proponente	130
	#1 MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees 14942 #2 ("Asthma"):ti,ab,kw OR ("Bronchial Asthma"):ti,ab,kw OR ("Asthma, Bronchial"):ti,ab,kw 34668 #3 ("tezepelumab"):ti,ab,kw OR ("tezepelumab-ekko"):ti,ab,kw OR ("AMG-157"):ti,ab,kw OR ("tezspire"):ti,ab,kw OR ("MEDI-9929"):ti,ab,kw OR ("MEDI-19929"):ti,ab,kw 151 #4 #1 OR #2 34676 #5 #4 AND #3 130 [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000167_PTC - Revisão Sistemática, página 36].	[10/04/2023]
	Parecerista	177
	#1 MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees #2 (asthma):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #3 (asthmas):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4 (Bronchial Asthma):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #5 (Asthma, Bronchial):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #7 (tezepelumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #8 (tezepelumab-ekko):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #9 (AMG-157):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #10 (tezspire):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #11 (MEDI-9929):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #12 (MEDI-19929):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #13 (MEDI9929):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #14 #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 #15 #6 AND #14	[29/04/2024]
LILACS	Proponente	3.835
	("Asthma") OR ("Bronchial Asthma") OR ("Asthma, Bronchial") AND ("tezepelumab") OR ("tezepelumab-ekko") OR ("AMG-157") OR ("tezspire") OR ("MEDI-9929") OR ("MEDI-19929") OR ("MEDI9929") AND (db:("LILACS")) [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000167_PTC - Revisão Sistemática, página 36].	[10/04/2023]

Parecerista		1
<p><i>Para busca via BVS: (("Asthma") OR ("Bronchial Asthma") OR ("Asthma, Bronchial")) AND (("tezepelumab") OR ("tezepelumab-ekko") OR ("AMG-157") OR ("tezspire") OR ("MEDI-9929") OR ("MEDI-19929") OR ("MEDI9929")) AND (db:("LILACS"))</i></p> <p>ou</p> <p><i>Para busca diretamente na LILACS: ((asthma) OR (asthmas) OR (bronchial asthma) OR (asthma, bronchial)) AND ((tezepelumab) OR (tezepelumab-ekko) OR (amg-157) OR (tezspire) OR (medi-9929) OR (medi-19929) OR (medi9929))</i></p>		[29/04/2024]

Quadro 7. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e do parecerista)

Fonte	Proponente	Parecerista
Busca manual	<p>O PROPONENTE citou que, através da leitura de referências (e da pesquisa em literatura cinzenta), localizou-se mais 1 artigo científicos elegível.</p> <p>[Informações apresentadas no documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000167_PTC - Revisão Sistemática, página 37].</p>	<p>As buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais na lista de referências bibliográficas dos estudos incluídos e dos relatórios das agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS).</p>
Agências de ATS	<p>Foram reportadas as recomendações das seguintes agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde: <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE, Inglaterra e País de Gales); <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (CADTH, Canadá); <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC, Austrália); <i>Scottish Medicines Consortium</i> (SMC, Escócia); <i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS, França); e, <i>Zorginstituut Nederland</i> (ZIN, Países Baixos).</p>	<p>Foram consultados os sítios eletrônicos de agências de ATS do Brasil e internacionais (NICE, CADTH, PBAC, SMC, HAS e ZIN) – páginas 114 a 118 do RAC.</p>

	[Informações apresentadas no documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000167_PTC - Revisão Sistemática, página 66 a 67].	
ClinicalTrials.gov	O PROPONENTE não reportou a realização de busca por registros de ECR.	<p>O PARECERISTA realizou busca por registros de ECR de comparação direta: tezepelumabe vs. dupilumabe e/ou tezepelumabe vs. omalizumabe.</p> <p>(Asthma) AND (Tezepelumab) [29/04/2024]</p> <p>22 registros identificados, porém, nenhum compreendendo os comparadores de interesse.</p>
Literatura cinzenta	<p>O PROPONENTE citou que, através da pesquisa em literatura cinzenta (e da leitura de referências), localizou-se mais 1 artigo científicos elegível.</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000167_PTC - Revisão Sistemática, página 37].</p>	<p>O PARECERISTA realizou busca na base <i>Opengrey</i>.</p> <p>(Asthma) AND (Tezepelumab) (n=0) [29/04/2024]</p>

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca
<p>O PROPONENTE utilizou diferentes fontes de informações e estratégias de buscas incluindo vocabulário estruturado e sinônimos relacionados à condição clínica (asma) e à intervenção (tezepelumabe) de interesse. Tais estratégias não empregaram termos nem filtros referentes aos comparadores, desfechos ou tipo de estudo.</p> <p>Apesar de não relatar na metodologia, o PROPONENTE menciona nos resultados que um artigo incluído foi localizado por meio da leitura de referências e da pesquisa em literatura cinzenta. Contudo, não foi especificada a fonte ou procedimento relacionado.</p>

Adicionalmente às bases eletrônicas consideradas pelo PROPONENTE (Embase, Medline/PubMed e Cochrane, LILACS), o PARECERISTA incluiu a *Opengrey* e a *ClinicalTrials.gov*, além de consultar o sítio da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC).

O PARECERISTA sensibilizou as estratégias de buscas com termos sinônimos adicionais referentes à asma e atualizou o levantamento bibliográfico.

Destaca-se que as estratégias de busca do PROPONENTE e do PARECERISTA para a base de dados LILACS apresentaram resultados discrepantes, com 3.835 registros na busca do PROPONENTE e apenas um registro na busca do PARECERISTA. Ao se comparar a estratégia do PROPONENTE com a do PARECERISTA (para busca via BVS), nota-se a falta de parênteses delimitando o conjunto de termos relacionados à doença e daqueles referentes ao tratamento. Tal diferença explicaria o grande número de estudos recuperados pelo PROPONENTE. Por outro lado, quando o PARECERISTA rodou a estratégia apresentada pelo PROPONENTE, seja diretamente na LILACS ou no Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), foi retornado o seguinte resultado: “*Nenhum documento coincide com os termos de pesquisa*”. Para evitar inconsistências, o PARECERISTA considerou a estratégia ajustada para a busca das publicações indexadas na LILACS (n=01).

5.4. Seleção de estudos e extração de dados

Quadro 8. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e do parecerista)

Seleção de estudos			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Plataforma	EndNote® e Rayyan®	Adequado	Zotero® e Rayyan®
Revisores envolvidos	Não informado	Não há informações sobre como foi realizado o processo de triagem dos registros. Recomenda-se dois revisores de forma independente.	Um revisor e confirmação por um segundo – na etapa das referências selecionadas para avaliação do texto completo
Resolução divergências	Não informado	Não há informações sobre como foi realizado a resolução de divergências. Recomenda-	Consenso

		se um terceiro revisor independente ou consenso entre os dois revisores.	
Extração de dados			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Organização dos dados	Não informado	Não há informações sobre como foi realizado o processo de extração dos dados. Recomenda-se dois revisores de forma independente.	Formulário padronizado em Microsoft Office Excel®
Revisores envolvidos	Não informado	Não há informações sobre como foi realizado o processo de extração dos dados. Recomenda-se dois revisores de forma independente.	Um revisor e confirmação por um segundo
Resolução divergências	Não informado	Não há informações sobre como foi realizado o processo de extração dos dados. Recomenda-se um terceiro revisor ou consenso.	Consenso

Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados

O PROPONENTE não reportou informações sobre o processo de extração de dados dos estudos incluídos, no que se refere à organização dos dados, número de revisores envolvidos e forma de resolução das divergências. Assim, não foi possível verificar a adequação dessas etapas às recomendações das diretrizes metodológicas para a síntese de evidências clínicas.

Conforme as diretrizes metodológicas de elaboração de Revisões Sistemáticas e Meta-análise de Ensaio Clínicos⁶², a decisão pela inclusão ou não dos estudos no processo de seleção (triagem de títulos/resumos e leitura de textos completos) deve ser realizado por pelo menos dois revisores, de modo independente, e, em caso de discordância, deve ser consultado um terceiro avaliador. Esse formato reduz o risco de erros e a influência de viés de uma única pessoa, e deve ser utilizado tanto na fase de triagem de títulos e resumos quanto na fase de leitura de textos completos.

No âmbito de um PTC, a seleção dos estudos e extração de dados podem ser realizadas por um avaliador. Se possível, recomenda-se que essas etapas sejam feitas por dois avaliadores independentes, sendo as discordâncias resolvidas por consenso ou consulta a um terceiro avaliador⁶³.

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE

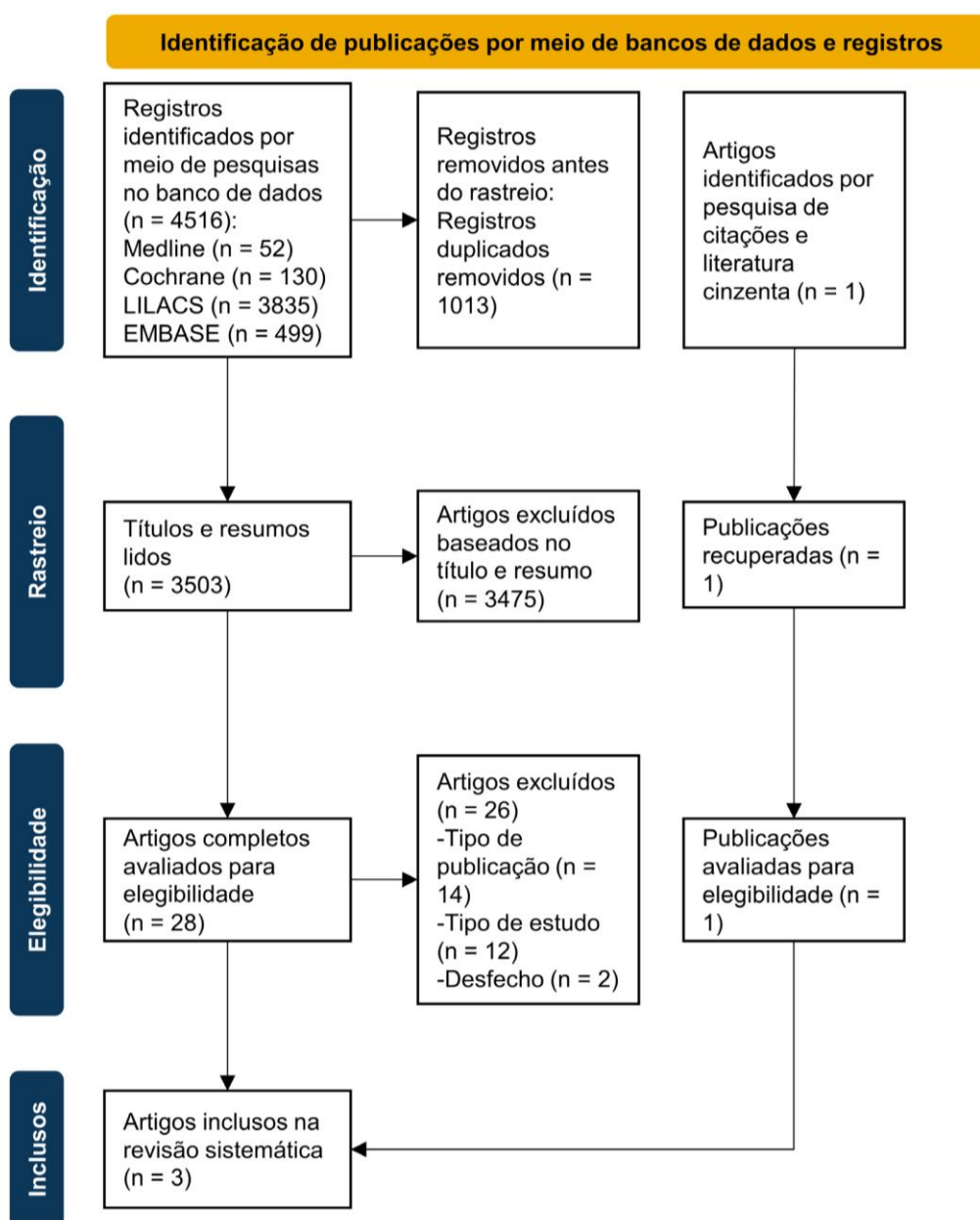
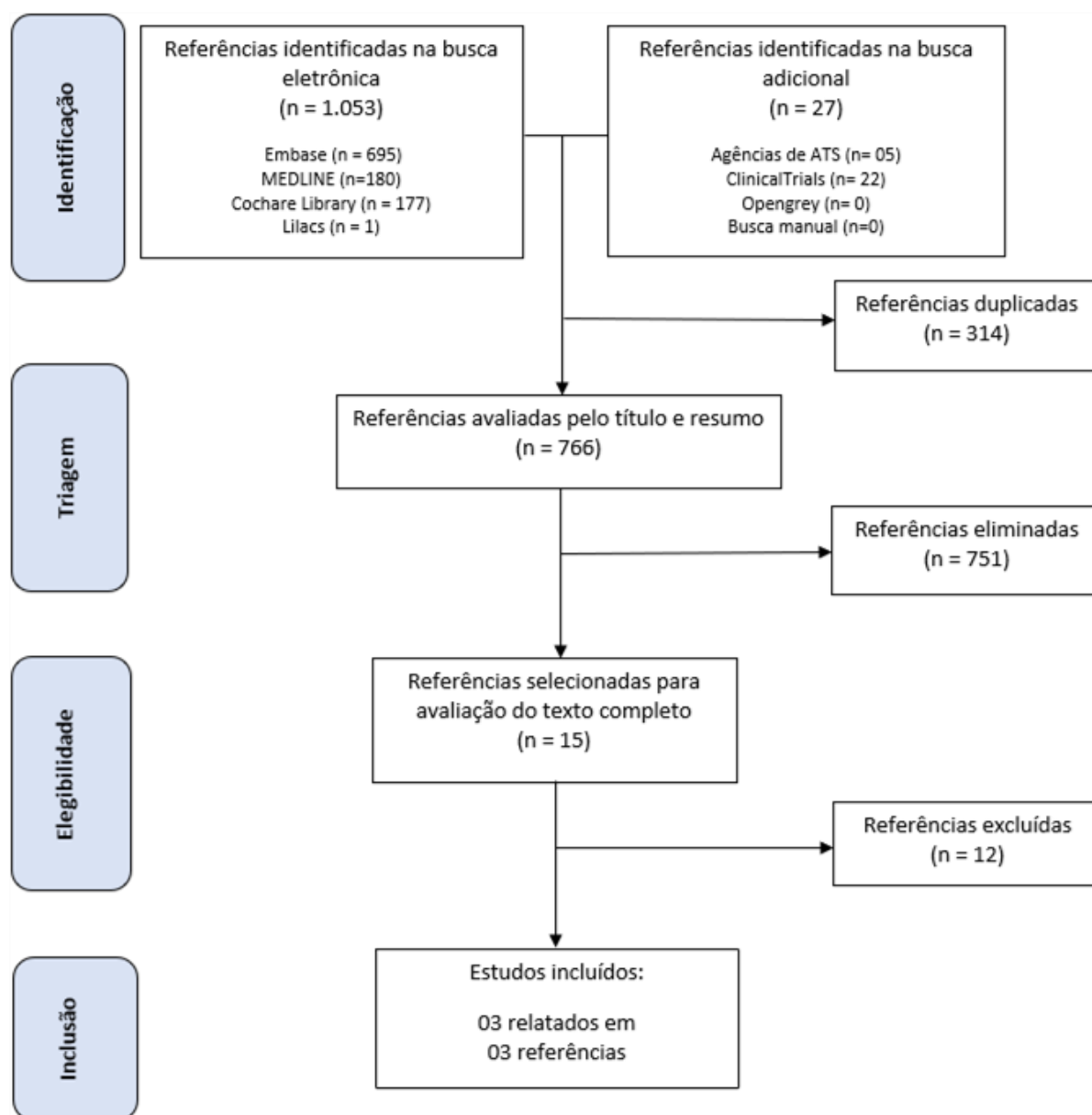


Figura 3. Fluxograma da seleção dos estudos, versão do PARECERISTA.



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

O PROPONENTE apresentou adequadamente o fluxograma PRISMA referente ao processo de seleção dos estudos. As diferenças entre o fluxograma apresentado pelo PROPONENTE e pelo PARECERISTA se devem, especialmente, às fontes e estratégias de busca empregadas por cada um, além atualização das buscas e dos critérios de priorização considerados pelo PARECERISTA.

O PROPONENTE incluiu três estudos, relatados em três publicações: Menzies-Gow *et al.* (2022)⁵⁵, Korn *et al.* (2023)⁵⁶ e Ando *et al.* (2022)⁶⁵. O PARECERISTA incluiu três estudos, dos quais dois também foram selecionados pelo PROPONENTE^{55,65}. O terceiro estudo considerado pelo PARECERISTA, Phinyo *et al.* (2023)⁶⁶, foi publicado em novembro de 2023 – ou seja, posteriormente à data de realização das buscas pelo PROPONENTE (abril de 2023).

O PARECERISTA excluiu o estudo de Korn *et al.* (2023)⁵⁶, selecionado pelo PROPONENTE, por não apresentar comparação estatística direta ou indireta entre os medicamentos biológicos de interesse (tezepelumabe vs. dupilumabe e/ou tezepelumabe vs. omalizumabe). Destaca-se que todos os estudos primários incluídos por Korn *et al.* (2023)⁵⁶ estão contemplados em revisões selecionadas pelo PARECERISTA^{55,65}.

Quadro 9. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e do parecerista)

PROPONENTE	
Estudo	Razão para exclusão
Chapman <i>et al.</i> (2022)	Tipo de publicação
Chen <i>et al.</i> (2023)	Desfecho
Corren <i>et al.</i> (2018)	Tipo de publicação
Corren <i>et al.</i> (2018)	Tipo de publicação
Crossingham <i>et al.</i> (2022)	Desfecho
Gupta <i>et al.</i> (2023)	Tipo de publicação
Jacobs <i>et al.</i> (2023)	Tipo de publicação
Kim <i>et al.</i> (2022)	Tipo de publicação
Kraft <i>et al.</i> (2022)	Tipo de publicação
Lugogo <i>et al.</i> (2021)	Tipo de publicação
Lugogo <i>et al.</i> (2022)	Tipo de publicação
Menzies-Gow <i>et al.</i> (2022)	Tipo de publicação
Rind <i>et al.</i> (2022)	Tipo de publicação

Spahn <i>et al.</i> (2022)	Tipo de publicação
Zoumot <i>et al.</i> (2022)	Comparador (placebo)
Menzies-Gow <i>et al.</i> (2023)	Comparador (placebo)
Shinkai <i>et al.</i> (2023)	Comparador (placebo)
Diver <i>et al.</i> (2018)	Comparador (placebo)
Wechsler <i>et al.</i> (2022)	Comparador (placebo)
Alpizar <i>et al.</i> (2021)	Comparador (placebo)
Corren <i>et al.</i> (2021)	Comparador (placebo)
Shaban <i>et al.</i> (2022)	Comparador (placebo)
Menzies-Gow <i>et al.</i> (2021)	Comparador (placebo)
Corren <i>et al.</i> (2017)	Comparador (placebo)
Ahmed <i>et al.</i> (2021)	População
Chapman <i>et al.</i> (2022)	Tipo de publicação
PARECERISTA	
Estudo	Razão para exclusão
Edris <i>et al.</i> (2019) ⁶⁷	População (não se restringiu a participantes com asma grave)
Edris <i>et al.</i> (2021) ⁶⁸	População (não se restringiu a participantes com asma grave)
Pitre <i>et al.</i> (2023) ⁶⁹	População (não se restringiu a participantes com asma grave)
Roy <i>et al.</i> (2022) ⁷⁰	Comparador (placebo)
Chen <i>et al.</i> (2023) ⁷¹	Comparador (placebo)
Korn <i>et al.</i> (2023) ⁵⁶	Comparador (placebo)
Lin <i>et al.</i> (2023) ⁷²	Comparador (placebo)
Su <i>et al.</i> (2023) ⁷³	Comparador (placebo)
Kyriakopoulos <i>et al.</i> (2024) ⁷⁴	Comparador (placebo)
Chapman <i>et al.</i> (2022) ⁷⁵	Tipo de publicação (Resumo)

Kim <i>et al.</i> (2022) ⁷⁶	Tipo de publicação (Resumo)
Ali <i>et al.</i> (2023) ⁷⁷	Tipo de publicação (Resumo)

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão
<p>Os motivos informados para exclusão dos estudos pelo PROPONENTE e pelo PARECERISTA estão alinhados aos critérios de elegibilidade adotados.</p> <p>O PARECERISTA apresentou a lista de estudos excluídos, com as respectivas justificativas para exclusão, frente à atualização das buscas e seleção dos estudos. Assim como o PROPONENTE, os motivos para exclusão de estudos pelo PARECERISTA na etapa de elegibilidade compreenderam o tipo de publicação (resumo), a ausência de comparação direta ou indireta entre os medicamentos biológicos de interesse (comparação somente com placebo) e diferenças na população de interesse (sem restrição a participantes com asma grave ou sem definição da gravidade da doença).</p>

Quadro 10. Estudos em andamento (versão do proponente e do parecerista)

PROponente	
Estudo	PICO
Não informado.	Não informado.
PARECERISTA	
Estudo	PICO
Não localizado	Não foram identificados ECR com comparação direta entre os medicamentos biológicos de interesse na base de registros <i>ClinicalTrials.gov</i> .

Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento

O PROPONENTE não menciona a realização de busca específica para o levantamento de ECR em andamento.

Em consulta ao ClinicalTrials.gov, o PARECERISTA não encontrou ECR comparando o tezepelumabe com o omalizumabe ou o dupilumabe. Foram encontrados 22 registros que avaliaram somente tezepelumabe, mas sem comparação com os medicamentos biológicos de interesse.

5.5. Resultados

5.5.1 Características dos estudos incluídos

O PROPONENTE apresentou três estudos de revisão sistemática, sendo dois com meta-análise de comparação indireta entre os medicamentos biológicos de interesse^{55,65} e um com meta-análise cujo comparador foi o placebo⁵⁶ (Quadro 11).

O PARECERISTA selecionou três revisões sistemáticas com meta-análise de comparação indireta^{55,65,66}, sendo duas incluídas também incluídas pelo PROPONENTE^{55,65} (Quadro 12).

Quadro 11. Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE

Características	Ando et al., 2022	Menzies-Gow et al., 2022	Korn et al., 2023
Objetivo	Comparar eficácia e segurança de tezepelumabe com outros medicamentos biológicos em pacientes com asma não controlada em função de marcadores de inflamação tipo 2	Utilizar dois tipos de comparação indireta para comparar a eficácia de tezepelumabe com cinco outros medicamentos biológicos aprovados, em termos de reduzir exacerbações em pacientes com asma grave não controlada	Sintetizar a eficácia de medicamentos biológicos em pacientes com asma grave não controlada em função da contagem de eosinófilos basal, com foco na redução da taxa de exacerbação anual
Aspectos metodológicos	Revisão sistemática com metanálise em rede	Revisão sistemática com metanálise em rede	Revisão sistemática
Alternativas avaliadas	Tezepelumabe, dupilumabe, benralizumabe, mepolizumabe	Tezepelumabe, benralizumabe, omalizumabe, mepolizumabe, reslizumabe, dupilumabe	Tezepelumabe, omalizumabe, mepolizumabe, dupilumabe, reslizumabe,
Número de estudos	8 estudos (1 avaliou tezepelumabe)	16 estudos (2 avaliaram tezepelumabe)	20 estudos (2 avaliaram tezepelumabe)
Principais resultados	Todos os medicamentos biológicos foram eficazes, sem diferenças estatisticamente significativas entre eles, no geral. No subgrupo com <150 eosinófilos/ μ L tezepelumabe foi significativamente superior a dupilumabe.	Achados apoiam o uso de tezepelumabe na asma grave não controlada independentemente do nível de marcador de base.	Demonstra a eficácia de medicamentos biológicos em pacientes com asma grave não controlada. tezepelumabe foi o único que demonstrou eficácia consistente em grupos com menor contagem de eosinófilos.

Quadro 12. Características dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA

Estudos	Tipo de estudo	População	Medicamentos ¹	Desfechos ¹	ECRs incluídos ¹
Ando et al. (2022)	Revisão sistemática com meta-análise em rede bayesiana, incluindo ECR paralelo de fase III ou IIIb	Pacientes ≥12 anos de idade com asma não controlada que requer doses moderadas a altas de CI e pelo menos um episódio de exacerbação no ano anterior	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe (210 mg, a cada 4 semanas) ● Dupilumabe (300 mg, a cada 2 semanas) 	<p><i>Primários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Taxa anual de exacerbações ● Eventos adversos <p><i>Secundários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Função pulmonar (VERF1 pré-BD) ● Controle dos sintomas (ACQ) ● Qualidade de vida (AQLQ) 	<p>8 estudos (n= 5.524), sendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <i>Tezepelumabe</i>: NAVIGATOR ● <i>Dupilumabe</i>: LIVERY ASTHMA QUEST
Menzies-gow et al. (2022)	Revisão sistemática com meta-análise em rede bayesiana e comparações de tratamento simuladas, incluindo ECR	Pacientes ≥12 anos de idade com asma grave não controlada, mesmo com adesão ao tratamento na etapa 4 ou 5 da GINA, incluindo CI de moderada a alta dose e LABA ²	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe (210 mg, a cada 4 semanas) ● Omalizumabe (75–375 mg ou 75–600 mg a cada 2 ou 4 semanas; dose e frequência determinadas pelo nível basal de IgE e peso corporal [kg]) ● Dupilumabe (dose inicial de 400 mg [duas injeções de 200 mg] seguida de 200 mg em semanas alternadas ou uma dose inicial de 600 mg [duas injeções de 300 mg] seguida de 300 mg em semanas alternadas) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Taxa de exacerbação (geral e com necessidade de ida ao hospital ou pronto-socorro) 	<p>16 estudos (n=10.092), sendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <i>Tezepelumabe</i>: NAVIGATOR e PATHWAY ● <i>Dupilumabe</i>: LIVERY ASTHMA QUEST e Wenzel <i>et al.</i> ● <i>Omalizumabe</i>: Ayres <i>et al.</i>, Busse <i>et al.</i>, EXALT, Hanania <i>et al.</i> e INNOVATE
Phinyo et al. (2023)	Revisão sistemática com meta-análise em rede frequentista com efeitos aleatórios, incluindo ECR	Pacientes com asma dependente de CO ³	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe ● Dupilumabe 	<p><i>Primário:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Redução da dose de CO <p><i>Secundário:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Taxa de exacerbação 	<p>7 estudos (n= 1.052), sendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <i>Tezepelumabe</i>: SOURCE ● <i>Dupilumabe</i>: VENTURE

ACQ: *Asthma Control Questionnaire*; AQLQ: *Asma Quality of Life Questionnaire*; ECR: ensaio clínico randomizado; CI: Corticoide inalatório; CO: corticoide oral; GINA: *Global Initiative for Asthma*; LABA: Beta 2-agonista de longa duração (do inglês, *Long-Acting Beta 2-Agonists*); VEF1 pré-BD: volume expiratório forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador.

¹ As três revisões sistemáticas realizaram meta-análise de comparação indireta incluindo outros imunobiológicos para o tratamento da asma, sendo aqui priorizado o detalhamento das informações relacionadas aos achados comparativos do tezepelumabe com o dupilumabe e o omalizumabe.

² Este critério de elegibilidade quanto à população foi flexibilizado de modo a incluir estudos nos quais pelo menos 75% dos pacientes relataram uso de CI (dose moderada a alta) e LABA.

³ Apesar de não haver restrição quanto à idade nos critérios de elegibilidade, todos os 07 ensaios incluídos por Phinyo et al. compreenderam indivíduos adultos, dos quais 04 também incluíram adolescentes. Portanto, a revisão sistemática contempla o grupo etário da PICOT deste RAC (≥ 12 anos).

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

O proponente apresentou as características das revisões sistemáticas incluídas no Quadro 11, além de um maior detalhamento dos aspectos metodológicos de forma textual. Porém não detalhou a população das revisões sistemáticas consideradas em sua síntese das evidências clínicas. Tendo em vista que o perfil de pacientes com asma pode ser heterogêneo – com diferentes subgrupos que podem responder de maneira distinta aos tratamentos – a compreensão da população-alvo é fundamental para a interpretação adequada dos resultados e a aplicabilidade clínica das conclusões apresentadas.

O PARECERISTA identificou que nenhuma revisão sistemática apresentou critérios de inclusão totalmente alinhados com a população elencada na pergunta estruturada (PICOT). A população em questão compreende pacientes diagnosticados com asma alérgica grave e que atendam a quatro características adicionais: a) asma não controlada, apesar do uso de corticoide inalatório associado a agonista beta 2 de longa duração; b) evidência de sensibilização a pelo menos um aeroalérgeno perene, documentada por teste cutâneo de puntura ou dosagem de IgE sérica específica *in vitro*; c) IgE sérica total, antes do início do tratamento, maior ou igual a 30 UI/ml; e d) uso contínuo de corticoide oral para controle da asma nos últimos 6 meses ou 3 ou mais exacerbações asmáticas necessitando de tratamento com corticoide oral no último ano.

Ando *et al.* (2022)⁶⁵ tiveram como objetivo comparar a eficácia e segurança do tezepelumabe e de outros medicamentos biológicos em pacientes com asma não controlada, de acordo com os limiares de biomarcadores inflamatórios do tipo 2. Trata-se da revisão sistemática com maior abrangência de desfechos de eficácia e a única que apresenta algum desfecho de segurança (eventos adversos), contudo não inclui o omalizumabe.

A revisão de Menzies-gow *et al.* (2022)⁵⁵ destaca-se como a única que avaliou os três imunobiológicos de interesse (tezepelumabe, dupilumabe e omalizumabe) e que realizou uma análise de subgrupo específica para pacientes com asma alérgica. Outro diferencial foi o emprego de duas abordagens de comparações indiretas: além da meta-análise em rede bayesiana, realizou-se comparações de tratamento simuladas (do inglês: *simulated treatment comparisons*).

Phinyo *et al.* (2023)⁶⁶ investigaram a eficácia de medicamentos biológicos em pacientes com asma dependentes de CO, incluindo o tezepelumabe e o dupilumabe. Embora não compreenda especificamente pacientes com asma alérgica grave não controlada, esta revisão fornece evidências

tangentes ao critério da DUT relacionado ao uso contínuo de CO. Trata-se da única a incluir o SOURCE e o VENTURE, ECRs com desenho específico para pacientes com asma dependentes de CO que avaliaram o tratamento com o tezepelumabe e o dupilumabe, respectivamente. As demais revisões^{55,56,65} incluíram os ECRs NAVIGATOR e/ou PATWAY como fonte de evidências primárias de eficácia e segurança para tezepelumabe em pacientes com asma grave não controlada.

Destacam-se as contribuições das revisões sistemáticas com meta-análise de comparações indiretas, particularmente diante da ausência de ensaios clínicos de comparação direta entre os tratamentos de interesse. Apesar das limitações inerentes ao tipo de estudo e à abrangência da população, as revisões incluídas pelo PARECERISTA correspondem às publicações de maior rigor metodológico e atualização das buscas, que reportam resultados comparando o tezepelumabe com o dupilumabe e o omalizumabe para o tratamento da asma grave não controlada.

5.5.2 Resultados dos estudos incluídos

Os resultados foram apresentados nas páginas 37 a 48 do dossiê de evidências clínicas submetido pelo (20231000167_PTC - Revisão Sistemática). Foram relatados de forma narrativa, além de incluir tabelas e figuras para cada revisão sistemática incluída.

O PARECERISTA estruturou os achados de comparação indireta do tezepelumabe com o dupilumabe ou o omalizumabe reportados pelo PROPONENTE no Quadro 13 e detalhou os principais resultados das três revisões incluídas em seu PTC no Quadro 14.

Quadro 13. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE

Desfecho	Ando et al. (2022)	Menzies-gow et al. (2022)
Redução na taxa anual de exacerbações		
População geral	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: RT 0,815 (ICr 95%: 0,609 a 1,092) ● SUCRA: Tezepelumabe: 86,0% Dupilumabe: 49,4% 	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: RT 0,84 (IC 95%: 0,45 a 1,56) ● Tezepelumabe vs. Omalizumabe RT 0,60 (IC 95%: 0,35 a 1,01) ● SUCRA: Tezepelumabe: 84% Dupilumabe: 66,0% Omalizumabe: 26%
Eosinófilos \geq 300 células/ μ L	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: RT 0,909 (ICr 95%: 0,581 a 1,429) ● SUCRA: Tezepelumabe: 80,5% Dupilumabe: 69,0% 	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: RT 1,08 (IC 95%: 0,54 a 2,27) ● Tezepelumabe vs. Omalizumabe: RT 0,60 (IC 95%: 0,29 a 1,30)
Eosinófilos < 300 células/ μ L	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: RT 0,714 (ICr 95%: 0,479 a 1,067) ● SUCRA: Tezepelumabe: 85,0% Dupilumabe: 33,3% 	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: RT 0,61 (IC 95%: 0,10 a 2,83) ● Tezepelumabe vs. Omalizumabe: ND
Eosinófilos \geq 150 células/ μ L	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: RT 0,987 (ICr 95%: 0,699 a 1,398) 	ND
Eosinófilos < 150 células/ μ L	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: RT 0,531 (ICr 95%: 0,302 a 0,939)* 	ND
Mudança no VERF1 pré-BD		
População geral	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: DM 0,000 (ICr 95%: - 0,071 a 0,071) ● SUCRA: Tezepelumabe: 74,1% Dupilumabe: 74,0% 	ND
Eosinófilos \geq 300 células/ μ L	<ul style="list-style-type: none"> ● SUCRA: Tezepelumabe: 80,5% Dupilumabe: 85,5% 	ND
Eosinófilos < 300 células/ μ L	<ul style="list-style-type: none"> ● SUCRA: Tezepelumabe: 77,5% Dupilumabe: 57,5% 	ND
Mudança no escore AQLQ		
População geral	<ul style="list-style-type: none"> ● SUCRA: Tezepelumabe: 93,9% Dupilumabe: 51,6% 	ND
Eosinófilos \geq 300 células/ μ L	<ul style="list-style-type: none"> ● SUCRA: Tezepelumabe: 96,7% Dupilumabe: 49,6% 	ND
Incidência de eventos adversos		
População geral	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: OR 0,964 (ICr 95%: 0,609 a 1,547) ● SUCRA: Tezepelumabe: 66,5% Dupilumabe: 57,7% 	ND

AQLQ: Questionário de Qualidade de Vida em Asma; DM: IC: intervalo de confiança; ICr: intervalo de credibilidade; Diferença média; ND: não disponível; OR: *Odds ratio* (razão de chances); RT: razão de taxa (*rate ratio*); SUCRA: Curva de Classificação Acumulativa (do inglês, *Surface Under the Cumulative Raking Curve*); VEF1 pré-BD: volume expiratório forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador.

* Resultado com diferença estatisticamente significativa.

Fonte: Quadro elaborado pelo PARECERISTA com base nos resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Quadro 14. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise do parecerista.

Desfecho	Ando et al. (2022)	Menzies-gow et al. (2022) ¹	Phinyo et al. (2023)
Taxa anual de exacerbação			
População geral	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: RT 0,815 (ICr 95%: 0,609 a 1,092) ● SUCRA: Tezepelumabe: 86,0% Dupilumabe: 49,4% 	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: 200 mg: RT 0,84 (IC 95%: 0,45 a 1,56) 300 mg: RT 0,84 (IC 95%: 0,45 a 1,56) ● Tezepelumabe vs. Omalizumabe RT 0,60 (IC 95%: 0,35 a 1,01) ● SUCRA: Tezepelumabe: 84% Dupilumabe 200 mg: 66% Dupilumabe 300 mg: 66% Omalizumabe: 26% 	ND
Asma alérgica ²	ND	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: 200 mg: RT 0,57 (IC 95%: 0,18 a 1,39) 300 mg: RT 0,67 (IC 95%: 0,20 a 1,65) ● Tezepelumabe vs. Omalizumabe: RT 0,61 (IC 95%: 0,24 a 1,16) 	ND
Asma com dependência de CO	ND	ND	<ul style="list-style-type: none"> ● Dupilumabe vs. Tezepelumabe: OR 0,59 (IC 95%: 0,31 a 1,11)
Eosinófilos ≥ 300 células/μL	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: RT 0,909 (ICr 95%: 0,581 a 1,429) ● SUCRA: Tezepelumabe: 80,5% Dupilumabe: 69,0% 	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: 200 mg: RT 0,95 (IC 95%: 0,47 a 1,92) 300 mg: RT 1,08 (IC 95%: 0,54 a 2,27) ● Tezepelumabe vs. Omalizumabe: RT 0,60 (IC 95%: 0,29 a 1,30) 	ND
Eosinófilos < 300 células/μL	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: RT 0,714 (ICr 95%: 0,479 a 1,067) ● SUCRA: Tezepelumabe: 85,0% Dupilumabe: 33,3% 	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: 200 mg: RT 0,69 (IC 95%: 0,12 a 3,32) 300 mg: RT 0,61 (IC 95%: 0,10 a 2,83) ● Tezepelumabe vs. Omalizumabe: ND 	ND
Eosinófilos ≥ 150 células/μL	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: RT 0,987 (ICr 95%: 0,699 a 1,398) ● SUCRA: Tezepelumabe: 75,6% Dupilumabe: 73,4% 	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: 200 mg: RT 0,84 (IC 95%: 0,54 a 1,33) 300 mg: RT 0,91 (IC 95%: 0,58 a 1,44) ● Tezepelumabe vs. Omalizumabe: RT 0,63 (IC 95%: 0,43 a 0,94)* 	ND
Eosinófilos < 150 células/μL	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: RT 0,531 (ICr 95%: (0,302 a 0,939)* ● SUCRA: Tezepelumabe: 79,9% Dupilumabe: 9,6% 	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: 200 mg: RT 0,59 (IC 95%: 0,33 a 1,07) 300 mg: RT 0,48 (IC 95%: 0,28 a 0,84)* ● Tezepelumabe vs. Omalizumabe: ND 	ND

Desfecho	Ando et al. (2022)	Menzies-gow et al. (2022) ¹	Phinyo et al. (2023)
Taxa anual de exacerbação com necessidade de ida ao hospital ou pronto-socorro			
População geral	ND	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: 200/300 mg: RT 0,36 (IC 95%: 0,07 a 1,59) ● Tezepelumabe vs. Omalizumabe: RT 0,40 (IC 95%: 0,10 a 1,55) ● SUCRA: Tezepelumabe: 95% Dupilumabe 200/300 mg: 45% Omalizumabe: 54% 	ND
Alteração no VERF1 pré-BD			
População geral	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: DM 0,000 (ICr 95%: -0,071 a 0,071) ● SUCRA: Tezepelumabe: 74,1% Dupilumabe: 74,0% 	ND	ND
Eosinófilos ≥ 300 células/μL	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: DM -0,010 (ICr 95%: -0,124 a 0,103) ● SUCRA: Tezepelumabe: 80,5% Dupilumabe: 85,5% 	ND	ND
Eosinófilos < 300 células/μL	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: DM 0,022 (ICr 95%: -0,073 a 0,117) ● SUCRA: Tezepelumabe: 77,5% Dupilumabe: 57,5% 	ND	ND
Eosinófilos ≥ 150 células/μL	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: RT 0,023 (ICr 95%: -0,064 a 0,110) ● SUCRA: Tezepelumabe: 69,5% Dupilumabe: 87,7% 	ND	ND
Eosinófilos < 150 células/μL	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: RT -0,060 (ICr 95%: -0,199 a 0,077) ● SUCRA: Tezepelumabe: 44,8% Dupilumabe: 83,6% 	ND	ND
Mudança no ACQ³			
População geral	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: DM -0,160 (ICr 95%: -0,337 a 0,018) ● SUCRA: Tezepelumabe: 74,3% Dupilumabe: 28,9% 	ND	ND
Redução da dose de CO			
Asma com dependência de CO	ND	ND	<ul style="list-style-type: none"> ● Dupilumabe vs. Tezepelumabe: OR 2,54 (IC 95%: 1,12 a 5,73)*

Desfecho	Ando et al. (2022)	Menzies-gow et al. (2022) ¹	Phinyo et al. (2023)
Mudança no escore AQLQ⁴			
População geral	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: DM 0,120 (ICr 95%: -0,062 a 0,300) ● SUCRA: Tezepelumabe: 93,9% Dupilumabe: 51,6% 	ND	ND
Eosinófilos ≥ 300 células/μL	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: DM 0,219 (ICr 95%: -0,059 a 0,495) ● SUCRA: Tezepelumabe: 96,7% Dupilumabe: 49,6% 	ND	ND
Incidência de eventos adversos			
População geral	<ul style="list-style-type: none"> ● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: OR 0,964 (ICr 95%: 0,604 a 1,547) ● SUCRA: Tezepelumabe: 66,5% Dupilumabe: 57,7% 	ND	ND

ACQ: *Asthma Control Questionnaire*; AQLQ: *Asma Quality of Life Questionnaire*; CO: corticoide oral; DM: Diferença média; IC: intervalo de confiança; ICr: intervalo de credibilidade; ND: não disponível; OR: *Odds ratio* (razão de chances); RT: razão de taxa (*rate ratio*); SUCRA: Curva de Classificação Acumulativa (do inglês, *Surface Under the Cumulative Raking Curve*); VEF1 pré-BD: volume expiratório forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador.

* Resultado com diferença estatisticamente significativa.

¹ Referem-se aos resultados da meta-análise em rede. Quanto às comparações de tratamento simuladas, foram apresentados os resultados referentes à população geral para os desfechos: taxa anual de exacerbação – Tezepelumabe vs. Dupilumabe 200 mg = RT 0,96 (IC 95%: 0,47 a 1,96); Tezepelumabe vs. Dupilumabe 300 mg = RT 0,92 (IC 95%: 0,46 a 1,86); Tezepelumabe vs. Omalizumabe = RT 0,80 (IC 95%: 0,41 a 1,58) – e taxa anual de exacerbação com necessidade de ida ao hospital ou pronto-socorro – Tezepelumabe vs. Dupilumabe 200/300 mg = RT 0,38 (IC 95%: 0,12 a 1,22); Tezepelumabe vs. Omalizumabe = RT 0,88 (IC 95%: 0,19 a 4,04).

² Resultado positivo em um teste de aeroalérgeno perene e/ou IgE elevado, atendendo à elegibilidade para terapia anti-IgE.

³ O ACQ completo possui sete questões: cinco sobre sintomas de asma (sintomas noturnos, sintomas matinais, limitações nas atividades diárias, dispneia e sibilos), uma sobre o uso de medicação β2-agonista de resgate e uma sobre o valor percentual do VEF1 em relação ao previsto. O escore final, variando de 0 (totalmente controlado) a 6 (não controlado), corresponde à média das respostas.

⁴ Instrumento composto por quatro domínios: limitação de atividades (11 itens), sintomas (12 itens), função emocional (5 itens) e estímulo ambiental (4 itens). O escore global é calculado a partir da média de todos os itens, variando de 1 a 7, sendo que escores mais altos indicam uma melhor qualidade de vida em relação à asma.

Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos

O PARECERISTA estruturou no Quadro 13 os achados quantitativos referentes à comparação indireta do tezepelumabe com o dupilumabe ou o omalizumabe relatados pelo PROPONENTE, considerando as revisões de Ando *et al.* (2022)⁶⁵ e Menzies-gow *et al.* (2022)⁵⁵. Este quadro não traz os resultados de Korn *et al.* (2023)⁵⁶, no qual o comparador foi o placebo. Pelo mesmo motivo, o presente RAC não detalhou os estudos primários com tezepelumabe reportados pelo PROPONENTE. Ou seja, o foco foram os comparadores de interesse segundo a PICOT – dupilumabe e omalizumabe.

O PROPONENTE apresentou resultados de eficácia de tezepelumabe em comparação com o dupilumabe e o omalizumabe, para a população geral e estratificada de acordo com a contagem de eosinófilos.

Além do texto principal, o PARECERISTA avaliou os materiais suplementares de cada publicação. Nesse sentido, foi feita uma descrição detalhada dos resultados das revisões incluídas, abrangendo a população geral e estratificada pela contagem de eosinófilos e presença de asma alérgica, além da asma com dependência de CO. Adicionalmente aos desfechos apresentados pelo PROPONENTE, o PARECERISTA reportou resultados relacionados à mudança no ACQ e redução da dose de CO, além de especificar a taxa anual de exacerbações com necessidade de ida ao hospital ou pronto-socorro.

Conforme o Quadro 12, todos os ECRs de maior abrangência e alinhamento ao escopo da pergunta de pesquisa foram contemplados nas revisões incluídas pelo PARECERISTA: NAVIGATOR^{59,78,79}, PATHWAY⁵⁷ e SOURCE^{60,80}, referentes ao tezepelumabe; LIVERY ASTHMA QUEST⁸¹, Wenzel *et al.* (2016)⁸² e VENTURE⁸³, sobre o dupilumabe; Ayres *et al.* (2004)⁸⁴, Busse *et al.* (2013)⁸⁵, EXALT⁸⁶, Hanania *et al.* (2004)⁸⁷ e INNOVATE⁸⁸, para o omalizumabe.

Assim como demonstrado pelo PROPONENTE, o PARECERISTA encontrou que, de modo geral, o tezepelumabe apresentou perfil de eficácia e segurança semelhante ao dupilumabe e ao omalizumabe. Dessa forma, observa-se que as evidências das comparações indiretas corroboram benefícios clínicos apontados nos estudos primários sobre o tezepelumabe, contudo, predominantemente sem diferenças significativas em relação aos outros dois imunobiológicos.

A única evidência compreendendo especificamente pacientes com asma alérgica grave foi advinda de uma análise de subgrupo apresentada por Menzies-gow *et al.* (2022)⁵⁵ para o desfecho de taxa anual de exacerbação. Segundo tais resultados, não foram observadas diferenças do tezepelumabe quando comparado ao dupilumabe (200 mg e 300 mg) e ao omalizumabe.

Quanto às diferenças significativas do tezepelumabe comparado ao dupilumabe, além da redução da taxa anual de exacerbações no subgrupo de pacientes com eosinófilos abaixo de 150 células/ μ L (RT: 0,531; IC 95%: 0,302 a 0,939) reportada pelo PROPONENTE, o PARECERISTA apresentou achados de redução significativa restrita ao dupilumabe 300 mg (RT: 0,48; IC 95%: 0,28 a 0,84). Para este mesmo desfecho, o PARECERISTA reportou ainda uma eficácia maior do tezepelumabe comparado ao omalizumabe no subgrupo de pacientes com eosinófilos igual ou superior a 150 células/ μ L (RT 0,63; IC 95%: 0,43 a 0,94).

Particularmente em pacientes com asma dependente de CO, os resultados de Phinyo *et al.* (2023)⁶⁶ foram a favor do dupilumabe em comparação com o tezepelumabe, para os desfechos de redução da dose de CO (OR: 2,54; IC 95%: 1,12 a 5,73).

Quanto ao SUCRA, conforme destacado pelo PROPONENTE, os achados do PARECERISTA também indicaram que o tezepelumabe teve predominantemente os maiores valores para os desfechos de eficácia e segurança – ou seja, configura como o tratamento com maior probabilidade de ser o mais eficaz e seguro quando comparado ao dupilumabe e ao omalizumabe. Entretanto, tais achados não devem ser interpretados isoladamente. É necessário ponderar a significância clínica e estatística, bem como as incertezas associada às estimativas.

Não foram encontrados resultados comparativos do tezepelumabe com o dupilumabe e o omalizumabe para o desfecho de mortalidade e eventos adversos graves. O mesmo ocorreu nas estimativas comparando o tezepelumabe com o omalizumabe (população geral ou subgrupos) no que se refere aos seguintes desfechos: função pulmonar (alteração no VERF1 pré-BD), controle dos sintomas (mudança no ACQ), redução da dose de CO, qualidade de vida relacionada à saúde (alteração no escore AQLQ) e eventos adversos.

Além disso, as evidências compreendendo pacientes com asma dependentes de CO foram limitadas ao desfecho de taxa anual de exacerbação e redução da dose de CO, comparando o tezepelumabe ao dupilumabe. A taxa anual de exacerbação no subgrupo com eosinófilos abaixo de 150 e de 300 células/ μ L e a incidência de eventos adversos também não estavam disponíveis para comparações do tezepelumabe com o omalizumabe.

Observou-se que, apesar do esforço dos modelos analíticos empregados para lidar com a heterogeneidade clínica e metodológica dos estudos primários, devido aos dados disponíveis, não foi possível realizar todas as análises de subgrupos previstas.

Por fim, ressalta-se que, diante da ausência de estudos contemplando todos os quatro critérios requeridos no pedido de incorporação do tezepelumabe no rol da ANS, a análise conjunta dos resultados das revisões sistemáticas incluídas é importante para compreender as evidências disponíveis, suas fortalezas e limitações.

5.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro 15. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Crítérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Ferramenta	AMSTAR 2, para revisões sistemáticas.	Adequada.	AMSTAR 2, para revisões sistemáticas.
Revisores envolvidos	Não informado.	Não foi informado o número de revisores envolvidos na avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo PROPONENTE.	Um revisor e confirmação por um segundo, em caso de dúvida.
Resolução divergências	Não informado.	Não foi informado como se deu a resolução de divergências na avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo PROPONENTE.	Um revisor e confirmação por um segundo, em caso de dúvida.

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

Sem comentários adicionais.

Quadro 16. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

Autores Domínio	Korn et al., 2023	Ando et al., 2022	Menzies-Gow et al., 2022
1 - As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	SIM	SIM	SIM
2 - O relatório da revisão contém 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? (crítico)	PARCIALMENTE SIM	PARCIALMENTE SIM	PARCIALMENTE SIM
3 - Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	SIM	SIM	SIM
4 - Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura? (crítico)	PARCIALMENTE SIM	PARCIALMENTE SIM	SIM
5 - Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	SIM	SIM	SIM
6 - Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	SIM	SIM	SIM
7 - Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões? (crítico)	SIM	NÃO	SIM
8 - Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	SIM	SIM	SIM
9 - Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão? (crítico)	SIM	SIM	SIM
10 - Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	NÃO	NÃO	NÃO
11 - Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados? (crítico)	NÃO REALIZADA	SIM	SIM
12 - Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	NÃO REALIZADA	SIM	SIM
13 - Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão? (crítico)	SIM	SIM	SIM
14 - Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	SIM	SIM	SIM
15 - Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? (crítico)	NÃO REALIZADA	NÃO	NÃO
16 - Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	SIM	SIM	SIM
Qualidade metodológica geral (C=Criticamente baixa, B=Baixa, M=Moderada, A=Alta)	M	C	B

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

AMSTAR-2	Ando et al. (2022)	Menzies-Gow et al. (2022)	Phinyo et al. (2023)
1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	Sim <i>Justificativa: A pergunta de pesquisa contempla todos os componentes do acrônimo PICOS e está alinhada aos critérios de inclusão empregados pelos revisores.</i>	Sim <i>Justificativa: A pergunta de pesquisa contempla todos os componentes do acrônimo PICOS e está alinhada aos critérios de inclusão empregados pelos revisores.</i>	Sim <i>Justificativa: O PICO foi identificado no objetivo do estudo e está em conformidade com os critérios de inclusão estabelecidos pelos revisores. A estrutura PICO não foi formalmente apresentada.</i>
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	Não <i>Justificativa: O registro do protocolo de pesquisa não foi apresentado, e não houve menção ao protocolo de pesquisa.</i>	Não <i>Justificativa: O registro do protocolo de pesquisa não foi apresentado, e não houve menção ao protocolo de pesquisa.</i>	Sim <i>Justificativa: O protocolo de pesquisa (CRD42023438828) foi apresentado, e não houve menção a desvios significativos em relação a este protocolo.</i>
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim <i>Justificativa: Foram incluídos ECRs de fase III ou IIIb com grupo paralelo.</i>	Sim <i>Justificativa: Foram incluídos ECRs, além de Revisões Sistemáticas, meta-análises e meta-análises em rede para identificação de eventuais estudos primários adicionais.</i>	Sim <i>Justificativa: Foram incluídos ECR.</i>
4. Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	Parcialmente sim <i>Justificativa: Foram utilizadas 4 bases de dados, com apresentação da estratégia de busca. Foi realizada busca manual, porém não foram descritas as fontes de busca contemplando a literatura cinzenta e registros de ensaios clínicos.</i>	Sim <i>Justificativa: Foram utilizadas 3 bases de dados, com apresentação da estratégia de busca, além da pesquisa na literatura cinzenta e consulta a revisões sistemáticas e meta-análises para busca de eventuais estudos primários adicionais.</i>	Sim <i>Justificativa: Foram utilizadas 4 bases de dados, com apresentação da estratégia de busca, além de pesquisa na literatura cinzenta, em registros de ensaios clínicos e nas referências de revisões sistemáticas e meta-análises publicadas anteriormente.</i>
5. Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	Sim <i>Justificativa: Foi relatado que dois autores independentes conduziram a revisão de literatura.</i>	Sim <i>Justificativa: Dois autores independentes realizaram a seleção por resumos. Porém não está explícito se a seleção a partir da leitura do texto completo também ocorreu em duplicata.</i>	Sim <i>Justificativa: Após a remoção de duplicatas, os registros restantes da busca inicial foram inseridos no software ASReview, onde treinamos o sistema com estudos relevantes e irrelevantes. Dois autores revisaram 50% dos registros de acordo com o consenso prévio dos</i>

			<i>autores. Em seguida, avaliaram independentemente os registros incluídos para elegibilidade com base no título, resumo e artigo completo, utilizando o software Rayyan.</i>
6. Os autores da revisão executaram a extração de dados em duplicata?	Sim <i>Justificativa: Foi relatado que dois autores independentes conduziram a revisão de literatura.</i>	Não informado <i>Justificativa: Não há relato de que a extração dos dados ocorreu em duplicata por revisores independentes.</i>	Sim <i>Justificativa: A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada de forma independente por dois revisores.</i>
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Não <i>Justificativa: Não é apresentada a lista de estudos excluídos com os motivos para suas respectivas exclusões.</i>	Não <i>Justificativa: Apesar de o material suplementar informar as referências e os motivos dos estudos excluídos da meta-análise em rede (Tabela 4), não foi apresentada uma lista com todos os estudos excluídos na etapa de avaliação da elegibilidade pela leitura do texto completo e suas justificativas de exclusão.</i>	Sim <i>Justificativa: A lista de estudos excluídos e as razões para exclusão são reportadas na tabela suplementar E5.</i>
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim <i>Justificativa: Os autores apresentaram as características dos estudos incluídos referentes à população, intervenção, comparador, desfechos e desenho.</i>	Sim <i>Justificativa: Os autores apresentaram as características dos estudos incluídos referentes à população, intervenção, comparador, desfechos e desenho.</i>	Sim <i>Justificativa: Os autores apresentaram as características dos estudos incluídos referentes à população, intervenção, comparador, desfechos e desenho.</i>
9. Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Sim <i>Justificativa: Foi empregada a ferramenta de risco de viés da Cochrane (versão 2.0).</i>	Sim <i>Justificativa: Foi utilizada a ferramenta National Institute for Health and Care Excellence (NICE) quality appraisal checklist for quantitative intervention studies.</i>	Sim <i>Justificativa: Foi empregada a ferramenta de risco de viés da Cochrane (versão 2.0).</i>
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Não <i>Justificativa: Não foram apresentadas as fontes de financiamento dos estudos primários incluídos na revisão.</i>	Não <i>Justificativa: Não foram apresentadas as fontes de financiamento dos estudos primários incluídos na revisão.</i>	Não <i>Justificativa: Não foram apresentadas as fontes de financiamento dos estudos primários incluídos na revisão.</i>
11. Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para	Sim <i>Justificativa: Os autores apresentaram os métodos para sumarização estatística dos</i>	Sim <i>Justificativa: Os autores apresentaram os métodos para sumarização estatística dos</i>	Sim <i>Justificativa: Os autores apresentaram os métodos para sumarização estatística dos</i>

combinação estatística de resultados?	resultados, incluindo o tipo de modelo e investigação de heterogeneidade.	resultados, incluindo o tipo de modelo e investigação de heterogeneidade.	resultados, incluindo o tipo de modelo e investigação de heterogeneidade.
12. Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidência?	Sim <i>Justificativa: Apenas um estudo foi considerado como apresentando algumas preocupações devido à descrição inadequada da randomização.</i>	Sim <i>Justificativa: Todos os estudos foram considerados com baixo risco de viés, exceto um que não foi possível avaliar por não estar disponível como texto completo.</i>	Sim <i>Justificativa: Todos os estudos incluídos apresentaram baixo risco de viés.</i>
13. Os autores da revisão levaram em consideração o RoB em estudos primários ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	Sim <i>Justificativa: Apenas um estudo foi considerado como apresentando algumas preocupações devido à descrição inadequada da randomização.</i>	Sim <i>Justificativa: Todos os estudos foram considerados com baixo risco de viés, exceto um que não foi possível avaliar por não estar disponível como texto completo.</i>	Sim <i>Justificativa: Todos os estudos incluídos apresentaram baixo risco de viés.</i>
14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória para, e discussão de, qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim <i>Justificativa: A heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos primários foi explorada nas análises de sensibilidade e abordada na discussão.</i>	Sim <i>Justificativa: A heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos primários foi explorada nas análises de sensibilidade e abordada na discussão.</i>	Sim <i>Justificativa: A heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos primários foi explorada nas análises e abordada na discussão.</i>
15. Se eles realizaram uma 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?	Não <i>Justificativa: Os autores não mencionaram a investigação do viés de publicação.</i>	Não <i>Justificativa: Os autores não mencionaram a investigação do viés de publicação.</i>	Não <i>Justificativa: Os autores mencionaram o uso do funnel plot para investigação do viés de publicação, caso fossem incluídos mais que 10 estudos. Porém foram incluídos sete estudos. O risco de viés de publicação também não foi avaliado qualitativamente pelos autores.</i>
16. Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?	Sim <i>Justificativa: Foi apresentada declaração de interesses dos autores envolvidos no estudo.</i>	Sim <i>Justificativa: Foi apresentada declaração de interesses dos autores envolvidos no estudo.</i>	Sim <i>Justificativa: Foi apresentada declaração de interesses dos autores envolvidos no estudo.</i>
Total	Criticamente baixa	Criticamente baixa	Baixa

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

O PROPONENTE e o PARECERISTA realizaram avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas com emprego da ferramenta AMSTAR 2. Houve divergências no julgamento de alguns itens, impactando em especial na qualidade final de Menzies-gow *et al.* (2022)⁵⁵ – considerado como um estudo de baixa qualidade pelo PROPONENTE e criticamente baixa pelo PARECERISTA.

Nesse contexto, destacam-se os seguintes aspectos considerados como críticos pelo PARECERISTA nas revisões de Menzies-gow *et al.* (2022)⁵⁵ e Ando *et al.* (2022)⁶⁵: não informar o registro do protocolo de pesquisa e não mencionar o protocolo de pesquisa (item 2); e, não apresentar uma lista com todos os estudos excluídos após a leitura completa e respectivos motivos de exclusão (item 7). Assim como na avaliação do PROPONENTE, a falta da investigação do viés de publicação nas revisões sistemáticas (item 15) também comprometeu a qualidade metodológica das revisões sistemáticas avaliadas pelo PARECERISTA, por se tratar de um item crítico segundo a AMSTAR 2.

No mais, o PARECERISTA apresentou a avaliação da qualidade metodológica do estudo adicional incluído em sua análise crítica – Phinyo *et al.* (2023)⁶⁶ – e exclui a revisão de Korn *et al.* (2023)⁵⁶, cujo comparador considerado na meta-análise foi o placebo, conforme mencionado anteriormente neste RAC.

Adicionalmente, o PROPONENTE também realizou a avaliação da qualidade metodológica dos ECRs primários utilizando tezepelumabe nos quais as revisões sistemáticas incluídas foram baseadas (NAVIGATOR e PAHTWAY), corroborando a avaliação dos autores das revisões de que se trata de ensaios com baixo risco de viés para todos os desfechos de interesse.

5.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

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

Comparação	Fonte	Participantes (estudos)	Efeito relativo (IC 95%)	Efeito absoluto	Qualidade de evidência (GRADE)
Taxa anual de exacerbação					
Teze vs. dupi	Menzies-Gow, 2022	Teze: 1609 (2 ECRs) Dupi: 2678 (2 ECRs)	RT 0,84 (0,45-1,56)	-26 exacerbações por 100 pacientes/ano (-90 a +91)	⊕⊕○○ Baixa (1,2)
Teze vs. oma	Menzies-Gow, 2022	Teze: 1609 (2 ECRs) Oma: 2370 (5 ECRs)	RT 0,60 (0,35-1,01)	-65 exacerbações por 100 pacientes/ano (-106 a +2)	⊕⊕○○ Baixa (1,2)
Teze vs. placebo	Menzies-Gow, 2022	Teze: 1609 (2 ECRs)	RT 0,37 (0,23-0,57)	-103 exacerbações por 100 pacientes/ano (-126 a -70)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Mudança no VEF1 pré-broncodilatador					
Teze vs. dupi	Ando, 2022	Teze: 1059 (1 ECR) Dupi: 954 (1 ECRs)	Diferença média 0 mL (-0,07 a 0,07)		⊕⊕⊕○ Moderada (1)
Teze vs. placebo	Ando, 2022	Teze: 1059 (1 ECR)	Diferença média 130 mL (80 a 180)		⊕⊕⊕⊕ Alta
Escore AQLQ					
Teze vs. dupi (3)	Ando, 2022	Teze: 1059 (1 ECR) Dupi: 954 (1 ECRs)	Diferença média padronizada 0,120 (-0,06 a 0,30)		⊕⊕○○ Baixa (1,2)
Teze vs. placebo	Ando, 2022	Teze: 1059 (1 ECR)	Diferença média padronizada 0,300 (0,179-0,419)		⊕⊕⊕⊕ Alta
Segurança (qualquer evento adverso)					
Teze vs. dupi	Ando, 2022	Teze: 1059 (1 ECR) Dupi: 954 (1 ECRs)	OR 0,96 (0,60-1,55)	-1 por 100 (-11 a +7)	⊕⊕○○ Baixa (1,2)
Teze vs. placebo	Ando, 2022	Teze: 1059 (1 ECR)	OR 0,80 (0,59-1,08)	-4 por 100 (-4 a +1)	⊕⊕⊕⊕ Alta

1. Evidência indireta; 2. Imprecisão. Teze: tezepelumabe; dupi: dupilumabe; oma: omalizumabe; ECR: ensaio clínico randomizado; RT: razão de taxas; OR: odds ratio; VEF₁: volume expiratório forçado de primeiro segundo; AQLQ: Questionário de Qualidade de Vida em Asma. Para o cálculo de efeito absoluto, utilizou-se como referência a média ponderada da frequência de eventos nos estudos NAVIGATOR e PATHWAY.

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

Avaliação da Certeza da Evidência								Certeza da Evidência
Intervenção	Comparador	Efeito	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Desfecho: Taxa anual de exacerbação – asma grave não controlada / Estudo: Menzies-gow et al. (2022)								
Tezepelumabe	Dupilumabe	200 mg: RT 0,84 (IC 95%: 0,45 a 1,56) ¹ 300 mg: RT 0,84 (IC 95%: 0,45 a 1,56) ¹	não grave	grave ²	grave ³	grave ⁴	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa ⁵
Tezepelumabe	Omalizumabe	RT 0,60 (IC 95%: 0,35 a 1,01) ¹	não grave	grave ²	grave ³	grave ⁴	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa ⁵
Desfecho: Taxa anual de exacerbação – asma alérgica grave não controlada / Estudo: Menzies-gow et al. (2022)								
Tezepelumabe	Dupilumabe	200 mg: RT 0,57 (IC 95%: 0,18 a 1,39) 300 mg: RT 0,67 (IC 95%: 0,20 a 1,65)	não grave	grave ²	grave ³	grave ⁴	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa ⁵
Tezepelumabe	Omalizumabe	RT 0,61 (IC 95%: 0,24 a 1,16)	não grave	grave ²	grave ³	grave ⁴	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa ⁵
Desfecho: Taxa anual de exacerbação – asma dependente de CO / Estudo: Phinyo et al. (2023)								
Dupilumabe	Tezepelumabe	OR 0,59 (IC 95%: 0,31 a 1,11)	não grave	grave ²	grave ³	grave ⁴	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa ⁵
Desfecho: Taxa anual de exacerbação com ida ao hospital ou pronto-socorro – asma grave não controlada / Estudo: Menzies-gow et al. (2022)								
Tezepelumabe	Dupilumabe	200/300 mg: RT 0,36 (IC 95%: 0,07 a 1,59) ⁶	não grave	grave ²	grave ³	grave ⁴	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa ⁵
Tezepelumabe	Omalizumabe	RT 0,40 (IC 95%: 0,10 a 1,55) ⁶	não grave	grave ²	grave ³	grave ⁴	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa ⁵
Desfecho: Alteração no VERF1 pré-BD – asma grave não controlada / Estudo: Ando et al. (2022)								
Tezepelumabe	Dupilumabe	DM 0,000 (ICr 95%: -0,071 a 0,071)	não grave	grave ²	grave ³	grave ⁴	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa ⁵

Avaliação da Certeza da Evidência								Certeza da Evidência
Intervenção	Comparador	Efeito	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Desfecho: Mudança no ACQ – asma grave não controlada / Estudo: Ando et al. (2022)								
Tezepelumabe	Dupilumabe	DM -0,160 (ICr 95%: -0,337 a 0,018)	não grave	grave ²	grave ³	grave ⁴	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa ⁵
Desfecho: Redução da dose de CO – asma dependente de CO / Estudo: Phinyo et al. (2023)								
Dupilumabe	Tezepelumabe	OR 2,54 (IC 95%: 1,12 a 5,73)*	não grave	grave ²	grave ³	não grave	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa ⁵
Desfecho: Mudança no escore AQLQ – asma grave não controlada / Estudo: Ando et al. (2022)								
Tezepelumabe	Dupilumabe	DM 0,120 (ICr 95%: -0,062 a 0,300)	não grave	grave ²	grave ³	grave ⁴	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa ⁵
Desfecho: Incidência de eventos adversos – asma grave não controlada / Estudo: Ando et al. (2022)								
Tezepelumabe	Dupilumabe	OR 0,964 (ICr 95%: 0,604 a 1,547)	não grave	grave ²	grave ³	grave ⁴	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa ⁵

* Resultado a favor do dupilumabe

ACQ: *Asthma Control Questionnaire*; AQLQ: *Asma Quality of Life Questionnaire*; CO: corticoide oral; DM: Diferença média; IC: intervalo de confiança; ICr: intervalo de credibilidade; ND: não disponível; OR: *Odds ratio* (razão de chances); RT: razão de taxa (*rate ratio*); VEF1 pré-BD: volume expiratório forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador.

¹ Referem-se aos resultados da meta-análise em rede. As estimativas das comparações de tratamento simuladas foram: Tezepelumabe vs. Dupilumabe 200 mg = RT 0,96 (IC 95%: 0,47 a 1,96); Tezepelumabe vs. Dupilumabe 300 mg = RT 0,92 (IC 95%: 0,46 a 1,86); Tezepelumabe vs. Omalizumabe = RT 0,80 (IC 95%: 0,41 a 1,58).

² Heterogeneidade entre os ECR incluídos quanto ao desenho e nas características clinicamente importantes dos pacientes. As evidências provenientes de Phinyo *et al.* (2023) foram rebaixadas em dois níveis, uma vez que a heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos incluídos foi tão expressiva que inviabilizou análises adicionais para investigar o impacto disso. Para as demais revisões, a redução da confiança nesse fator foi de um nível.

³ Evidência proveniente de comparações indiretas.

⁴ Amplitude do intervalo de confiança.

⁵ A confiança na estimativa do efeito é muito limitada, havendo importante grau de incerteza nos achados.

⁶ Referem-se aos resultados da meta-análise em rede. As estimativas das comparações de tratamento simuladas foram: Tezepelumabe vs. Dupilumabe 200/300 mg = RT 0,38 (IC 95%: 0,12 a 1,22); Tezepelumabe vs. Omalizumabe = RT 0,88 (IC 95%: 0,19 a 4,04). Para tais evidências, o julgamento da confiança para os fatores do GRADE foi igual ao apresentado para os achados da meta-análise em rede.

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências

O PROPONENTE apresentou o sumário da qualidade das evidências pelo sistema GRADE, com base em resultados de Ando *et al.* (2022)⁶⁵ e Menzies-gow *et al.* (2022)⁵⁵, para os desfechos de taxa anual de exacerbação, mudança no VERF1 pré-BD, escore AQLQ e segurança. A confiança foi julgada como baixa a moderada para as comparações do tezepelumabe com o dupilumabe e o omalizumabe e alta para as comparações do tezepelumabe em relação ao placebo. A qualidade da evidência para todos os desfechos relacionados às comparações entre os imunobiológicos foi reduzida devido à evidência indireta e à imprecisão, exceto para a alteração no VERF1 pré-BD (desfecho não rebaixado pelo PROPONENTE quanto à imprecisão).

Apesar de reconhecer as particularidades relacionadas à abordagem GRADE-NMA (*Network Meta-Analysis*), o PARECERISTA também avaliou a qualidade das evidências pelo sistema GRADE padrão – por permitir a avaliação de todas as evidências, inclusive daquelas advindas das comparações de tratamento simuladas realizadas por Menzies-gow *et al.* (2022)⁵⁵, bem como a comparabilidade com a avaliação apresentada pelo PROPONENTE.

O PARECERISTA avaliou os desfechos de cada revisão sistemática^{55,65,66}, centrando-se na população geral incluída nestes estudos – que, no caso de Phinyo *et al.* (2023)⁶⁶, foi correspondente a pacientes com asma dependentes de CO. Tendo em vista o escopo da PICOT, também considerou o subgrupo de pacientes com asma alérgica apresentado por Menzies-gow *et al.* (2022)⁵⁵. Para os desfechos de taxa de exacerbação, foram priorizadas as evidências de Menzies-gow *et al.* (2022)⁵⁵, por apresentarem resultados comparando o tezepelumabe com o omalizumabe, além do dupilumabe.

A qualidade da evidência segundo o PARECERISTA foi muito baixa para todos os desfechos. Além das preocupações relacionadas à evidência indireta e à imprecisão, houve o rebaixamento devido à inconsistência para todos os desfechos, em um nível. A exceção se deu para a taxa anual de exacerbação e redução da dose de CO para a população com asma corticodependente, rebaixada em dois níveis no fator de inconsistência – coerente com a grande heterogeneidade clínica e metodológica dos estudos incluídos na revisão de Phinyo *et al.* (2023)⁶⁶. Ademais, para o desfecho de redução da dose de CO, não houve o rebaixamento por imprecisão, visto que o intervalo de confiança compreendeu apenas valores a favor do dupilumabe.

5.6 Discussão e conclusões

Quadro 20. Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
Sumário da evidência	As evidências clínicas incluíram três estudos de revisão sistemática que realizaram comparações indiretas entre tezepelumabe, dupilumabe, benralizumabe e mepolizumabe (qualidade metodológica de criticamente baixa a moderada). Seus estudos primários comparando tezepelumabe e placebo (PATHWAY e NAVIGATOR) incluíram um total de 1609 participantes, confirmando a maior eficácia de tezepelumabe comparado a placebo e uma ausência de incidência de eventos adversos (qualidade da evidência alta). Com relação às comparações indiretas entre tezepelumabe, dupilumabe e omalizumabe, tezepelumabe apresentou resultados numericamente superiores, porém sem diferenças estatisticamente significativas na análise de todos os pacientes, sem diferenciar por subgrupo. Ao comparar tezepelumabe e dupilumabe, identificou-se uma RT de 0,84 (0,45-1,56), qualidade de evidência baixa. Na comparação com omalizumabe, o RT foi 0,60 (0,35-1,01), com qualidade de evidência moderada. Não houve diferença significativa entre tezepelumabe e dupilumabe na mudança de VEF1 (qualidade de evidência moderada) e no AQLQ (qualidade de	O PROPONENTE realizou a sumarização dos principais achados das revisões sistemáticas incluídas em sua síntese de evidências clínicas, informando a qualidade metodológica dos estudos e a certeza da evidência por desfecho. Além da diferença em relação aos estudos incluídos, o PARECERISTA realizou um maior detalhamento do relato dos resultados no RAC, bem como apresentou algumas divergências quanto ao PROPONENTE na avaliação da qualidade metodológica das revisões e da certeza das evidências por desfecho. O PARECERISTA não encontrou diferenças estatisticamente significativas entre tezepelumabe vs. dupilumabe ou omalizumabe para a maioria dos desfechos relacionados à população com asma grave não controlada nem para a subpopulação de pacientes com asma alérgica. Tais estimativas foram provenientes de revisões com qualidade metodológica criticamente baixa e possuem qualidade da evidência muito baixa

	<p>evidência baixa), porém não foram encontradas comparações desses desfechos com omalizumabe. Os estudos de revisão sistemática com NMA indicaram que tezepelumabe teve a melhor SUCRA no que tange à eficácia na redução de taxas de exacerbação, de acordo com Ando e Menzies-Gow. Isso posiciona tezepelumabe como o tratamento com maior probabilidade de ser o mais eficaz. No que concerne aos desfechos VEF1 e AQLQ, tezepelumabe teve a maior pontuação SUCRA no estudo de Ando, não sendo realizada essa análise nos demais estudos. É importante apontar que a eficácia de tezepelumabe em reduzir as exacerbações foi consistentemente superior a placebo independentemente do nível basal de eosinófilos, enquanto dupilumabe e omalizumabe apresentam inconsistências nos grupos com contagem mais baixa de eosinófilos. Esse achado pode sugerir uma efetividade relativa maior de tezepelumabe em pacientes com caráter alérgico da asma, que apresentam contagem de eosinófilos mais baixa. Sobre o desfecho segurança (qualquer evento adverso), não houve diferença significativa na comparação entre tezepelumabe vs. dupilumabe (OR 0,96, ICr 0,60-1,55), e não foram identificadas comparações entre tezepelumabe e omalizumabe. Além dos estudos descritos acima, há evidências adicionais oriundas de outros estudos, como CASCADE⁵³, SOURCE⁶⁰,</p>	<p>para todos os desfechos. Além disso, uma nova revisão sistemática com comparação indireta foi incluída, a qual avaliou pacientes com asma dependentes de corticosteroide oral. Para esta população, foi identificada superioridade de dupilumabe em relação ao tezepelumabe na redução da dose de CO (qualidade metodológica baixa e qualidade da evidência muito baixa).</p>
--	---	--

	<p>NOZOMI⁸⁹ e DESTINATION⁹⁰. Estes estudos, embora excluídos da revisão sistemática por diferenças metodológicas, são ensaios clínicos que corroboram a eficácia e segurança do tezepelumabe na asma grave não controlada. O estudo de mundo real CHRONICLE⁹¹ aporta também informações sobre a adesão ao tratamento com medicamentos biológicos. Por ser administrado a cada 4 semanas, enquanto dupilumabe é administrado a cada 2 semanas, tezepelumabe apresenta uma vantagem posológica, o que pode ter impactos significativos na adesão ao tratamento, um elemento crítico ao sucesso terapêutico. Além disso, o estudo CASCADE é único em demonstrar a eficácia de tezepelumabe também na hiperresponsividade brônquica, podendo reforçar uma vantagem comparativa a outros medicamentos da classe. Em suma, tezepelumabe apresenta evidências robustas de eficácia e segurança, além de apresentar uma potencial vantagem em pacientes com contagem de eosinófilos baixa, e vantagem posológica que pode facilitar a adesão terapêutica.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE (20231000167_PTC - Revisão Sistemática), páginas 64 e 66].</p>	
Limitações	Não foram relatadas.	<p>O PROPONENTE não trata das limitações das evidências clínicas na discussão ou nas considerações finais. Como principais fragilidades, é</p>

		<p>importante ponderar que as revisões sistemáticas não compreendem especificamente a população com asma alérgica grave e não atendem aos quatro critérios propostos para a inclusão do tezepelumabe no Rol da ANS. Destaca-se, também, que a análise de sensibilidade não abrangeu todos os desfechos de interesse e a escassez de evidências comparando o tezepelumabe com o omalizumabe. Ademais, a confiança nas estimativas foi avaliada como muito baixa para todos os desfechos. Nesse sentido, os resultados de eficácia comparativa devem ser interpretados com cautela.</p>
Conclusões	<p>A asma é uma doença heterogênea crônica que afeta um número significativo de brasileiros. Aproximadamente 3-10% dos pacientes com asma possuem asma grave, com impactos clínicos e financeiros consideráveis, especialmente quando a doença não é adequadamente controlada. No Brasil, 51% dos pacientes não estão adequadamente controlados, e apenas 32% aderem adequadamente ao tratamento. A doença pode ser classificada em eosinofílica e alérgica, a última correspondendo a 60% dos casos. Os medicamentos biológicos aprovados para asma alérgica grave na DUT 65.10 são omalizumabe e dupilumabe. Embora eles possam reduzir a taxa anual de</p>	<p>O PROPONENTE destacou aspectos relacionados à carga da doença e importância da ampliação das opções terapêuticas para o tratamento da asma grave não controlada. Sua conclusão está alinhada ao objetivo e, de modo geral, é fundamentada pelos achados apresentados em seu PTC. Contudo, é necessário ponderar as divergências em relação à análise crítica realizada pelo PARECERISTA, além de reconhecer as fragilidades das evidências disponíveis quanto à eficácia e segurança comparativa de tezepelumabe vs. dupilumabe e</p>

	<p>exacerbação em pacientes com asma grave, há inconsistências sobre a efetividade em melhorar desfechos em pacientes com baixa contagem de eosinófilos, aspecto característico da asma alérgica. Além disso, os medicamentos possuem inconsistências na melhoria de escores de sintomas e função pulmonar. Tezepelumabe é uma nova abordagem terapêutica que atua sobre a citocina TSLP, situada no início da cascata inflamatória. Essa ação mais abrangente, em tratar inflamação e hiperresponsividade, expande o potencial de ação do medicamento, tornando-o benéfico para uma gama mais ampla de pacientes, incluindo aqueles com asma alérgica e eosinofílica. Na revisão sistemática conduzida no presente dossiê, foram identificadas três revisões sistemáticas que compararam tezepelumabe a omalizumabe ou dupilumabe de forma indireta no tratamento da asma grave não controlada. Tezepelumabe mostrou-se eficaz e seguro no tratamento de asma alérgica grave. Sua eficácia é numericamente superior a dupilumabe e omalizumabe, sem haver diferença estatisticamente significativa na análise global. Análises do subgrupo de pacientes com baixa contagem de eosinófilos apontam uma vantagem de tezepelumabe frente aos comparadores, e esse grupo de pacientes representa a maioria dos pacientes com asma grave. Tezepelumabe foi aprovado</p>	<p>omalizumabe para a indicação proposta.</p>
--	---	---

	<p>pela FDA e ANVISA, e é recomendado no tratamento de pacientes com asma grave por agências de ATS internacionais como NICE, CADTH, SMC, HAS e ZIN. Por esse conjunto de motivos, entende-se que Tezspire® (tezepelumabe) deva ser incluso na DUT 65.10 como opção de tratamento a pacientes com asma alérgica grave.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE (20231000167_PTC - Revisão Sistemática), páginas 67 e 69].</p>	
--	--	--

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
Sem comentários adicionais.

5.7 Elementos pós-texto

Quadro 21. Componentes dos elementos pós-texto.

Elemento	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
Referências	Adequadas	As referências relevantes foram citadas e apresentadas adequadamente.

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Sem comentários adicionais.

6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas⁹² e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente:

- () Custos (análise parcial)
- () Custo-efetividade
- () Custo-*utility*
- () Custo-benefício
- (X) Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente
O tipo de análise selecionada foi a análise de custo-minimização. A análise pode ser considerada apropriada em virtude da ausência de evidências de inferioridade provenientes de estudos de comparação direta e indireta do tratamento em relação aos seus comparadores, estando assim alocado de forma conservadora e consistente com as diretrizes metodológicas vigentes de avaliação econômica em saúde.

6.1 Métodos

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

Quadro 22. Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Perspectiva	Sistema de saúde suplementar	Apropriado: Sim
Horizonte temporal	1 ano	Tempo adequado: Não. Apesar do caráter crônico da doença, considera-se o horizonte curto adequado ao contexto da análise de custo-minimização. Todavia, as estratégias de comparação possuem um custo de tratamento diferente no primeiro ano de tratamento, sendo adequado um horizonte maior que busque minimizar tal influência.
População-alvo	Pacientes com 12 anos ou mais com asma alérgica grave não controlada	Alinhado ao PICO: Não A população está adequada à indicação proposta e igualmente alinhada às evidências apresentadas. Contudo a descrição no tópico de população é demasiado limitada em relação à indicação proposta.
Tecnologia	Tezepelumabe (210 mg em solução injetável)	Alinhado ao PICO: Sim
Comparador	Opções da mesma linha de cuidado para tratamento de asma alérgica grave, de acordo com a Resolução Normativa Nº 550 de 2022: <ul style="list-style-type: none"> • Dupilumabe • Omalizumabe 	Alinhado ao PICO: Sim
Taxa de desconto anual	Não aplicada, devido ao horizonte temporal ser um ano.	Apropriado: Sim O horizonte adotado não implica a necessidade de ajustes temporais.
Desfechos de saúde	Não considerados, dado que a análise de custo-minimização considerou a mesma eficácia entre os tratamentos comparados.	Apropriado: Sim Opção adequada ao contexto da análise de custo-minimização.
Mensuração da efetividade	Revisão sistemática apresentada na submissão, destaca que o tezepelumabe possui evidências	Apropriado: Sim Não foram transpostos ao modelo os detalhamentos dos dados de efetividade

	robustas de segurança e efetividade, sendo não-inferior ao dupilumabe e omalizumabe. Adicionalmente, o tezepelumabe teve a melhor posição na Curva de Classificação Acumulativa (SUCRA) em relação à eficácia na diminuição de exacerbações.	devido ao pressuposto de semelhança adotado na custo-minimização. A opção foi considerada apropriada ao contexto da análise de custo-minimização.
Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (<i>utility</i>)	Não considerados, dado que a análise de custo-minimização considerou a mesma eficácia entre os tratamentos comparados.	Apropriado: Sim Opção adequada ao contexto da análise de custo-minimização.
Estimativa de recursos e custos	<p>O custo de tratamento incluiu a aquisição dos medicamentos, considerando o custo unitário de cada medicamento e o número de doses anuais. Os custos unitários de aquisição dos medicamentos foram extraídos da lista da CMED divulgada em julho de 2023 (PF 18%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tezepelumabe: R\$ 9.427,57 • Dupilumabe: R\$ 9.427,57 • Omalizumabe: R\$ 2.738,63 <p>Utilizando os esquemas posológicos dos medicamentos e o intervalo e a distribuição de pacientes que usam as diferentes possibilidades de dose de omalizumabe, seguindo o mesmo racional utilizado no relatório técnico apresentado à ANS, baseado em dados dos estudos INNOVATE e eXpeRience. Em um ano são feitas 13 aplicações de tezepelumabe, 28 aplicações de dupilumabe e 26 aplicações de omalizumabe.</p>	<p>Apropriado: Não</p> <p>Foram identificadas divergências nas posologias de dupilumabe citadas em relação ao que consta nas bulas e não foi possível identificar a estrutura de contagem de semanas, a qual pode responder por diferenças entre o número de doses consideradas no horizonte de 1 ano. Ao considerar a estrutura de semanas completas contabilizadas como um total de 7 dias, ao final de 52 semanas (consistente com o horizonte de 1 ano completo), seriam necessárias 27 doses de dupilumabe. Adicionalmente, as doses citadas se referem ao primeiro ano de tratamento, sendo diferentes os valores nos anos subsequentes em relação ao dupilumabe (26 doses). A consulta à lista atualizada da CMED em 2024 não alterou os valores propostos.</p>
Unidade monetária	Reais (R\$) no ano de 2023	Apropriado: Sim Os valores estão também consistentes com os preços vigentes em 2024.
Modelagem	Não considerado	Modelo adequado para avaliar o desenho de estudo incluído: Sim

Pressupostos do modelo	A eficácia entre os tratamentos comparados foi considerada semelhante, não considerando diferenças em relação a visitas ao pronto-socorro, admissões hospitalares etc.	Apropriado: Sim O pressuposto é consistente com a ausência de evidências de inferioridade provenientes de estudos de comparação indireta do tratamento em relação aos seus comparadores.
Métodos analíticos	Foi realizada uma comparação direta entre tezepelumabe e cada um dos outros medicamentos comparadores, calculando-se o custo incremental comparado a cada medicamento.	Apropriado: Não A comparação se limitou ao primeiro ano de tratamento, não sendo capaz de dimensionar adequadamente a diferença relativa de custos anuais de tratamento devido a mudança na posologia de manutenção do dupilumabe.
Planilha (transparência e reprodutibilidade)	Foi encaminhado um modelo em planilha do Microsoft Excel.	A planilha permite a reprodução dos cálculos e apresenta os códigos de programação em VBA, permitindo sua inspeção.

Notas: VBA: Visual Basic for Applications

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente
<p>O modelo escolhido visa atender às necessidades de uma análise de custo-minimização, sendo consistente com os pressupostos de não inferioridade relacionados à tecnologia proposta e seus comparadores. As evidências de suporte apresentadas são também consistentes com evidências prévias que demonstram a ausência de diferenças clinicamente relevantes entre os comparadores em análise⁹³. A maioria dos elementos metodológicos foi considerada adequada e alinhada à perspectiva de análise. São feitas, entretanto, algumas ressalvas em relação à sua estrutura e relato. A descrição da população-alvo não delimita os subgrupos da indicação proposta. Em sua submissão, o proponente ressalta que a indicação proposta compreende pacientes com asma alérgica grave preenchendo todos os critérios de asma grave não controlada, apesar do uso de corticoide inalatório associado a beta-2 agonista de longa duração; e uso contínuo de corticoide oral para controle da asma nos últimos 6 meses ou 3 ou mais exacerbações asmáticas necessitando de tratamento com corticoide oral no último ano. Considerando um cronograma semanal, não foi possível reproduzir a quantidade exata de doses necessárias de dupilumabe no período de um ano. Ao considerar a estrutura de semanas completas contabilizadas como um total de 7 dias, seriam necessárias 27 doses</p>

de dupilumabe em vez de 28. Tal mudança implicaria uma alteração do custo de tratamento anual de R\$ 131.985,98 para R\$ 127.272,20 (uma diferença anual de R\$ 4.713,78). Da mesma forma, o horizonte de um ano se restringe a comparar os custos de tratamento do primeiro e desconsidera possíveis diferenças nas doses de manutenção. Tal ponto é especialmente importante em relação ao tratamento com dupilumabe, que possui um custo igual ao custo do tezepelumabe no período de manutenção do tratamento. O modelo de custo-minimização precisaria adotar cenários com horizontes minimamente maiores que um ano até que comprovasse não haver impactos sobre a decisão de qual seria a opção de tratamento menos onerosa.

6.2 Resultados

Quadro 23. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Parâmetros do estudo	Se trata de uma comparação exclusivamente dos custos dos tratamentos avaliados, que considera mesma eficácia entre os tratamentos comparados.	Apropriado: Não A comparação se limitou ao primeiro ano de tratamento, não sendo capaz de dimensionar adequadamente a diferença relativa de custos anuais de tratamento devido a mudança na posologia de manutenção do dupilumabe.
Estimativa do custo e da efetividade incrementais	A comparação final considerou os seguintes custos anuais: <ul style="list-style-type: none"> • Tezepelumabe: R\$ 122.558,41 • Dupilumabe: R\$ 131.985,98 • Omalizumabe: R\$ 127.633,85 	Apropriado: Não Apesar de consistente com a proposta de custo-minimização, foram identificados pontos necessários de ajuste na estimativa de uso de recursos do dupilumabe. Os valores citados se limitam ao primeiro ano de tratamento, não sendo capaz de dimensionar adequadamente a diferença relativa de custos anuais de tratamento devido a mudança na posologia de manutenção do dupilumabe nos

		anos subsequentes. Há ainda uma divergência entre o custo apresentado no relatório e os valores corrigidos na planilha encaminhada.
Análise de sensibilidade	<p>O modelo utilizou uma análise de sensibilidade determinística univariada com variação dos custos anuais dos tratamentos.</p> <p>Os custos unitários dos medicamentos (a partir do PF 18%) e o número de doses foram variados em $\pm 20\%$.</p>	<p>Apropriado: Sim</p> <p>Apesar de que a variação arbitrária de $\pm 20\%$ não seja a recomendação preferencial, considerou-se apropriada a sua aplicação no contexto de baixa incerteza paramétrica do modelo apresentado.</p>
Caracterização da heterogeneidade	Foram consideradas médias ponderadas de doses do omalizumabe, dada sua variabilidade de acordo com peso e quadro clínico	Apropriado: Sim

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente
<p>Como discutido anteriormente, o ajuste do cronograma de doses semanais poderia modificar os valores finais considerados nesta análise. Entretanto, não ferem as premissas do modelo que sugerem um menor custo do novo tratamento em relação aos seus comparadores na perspectiva de análise proposta. Suas tendências de padrões de uso dos medicamentos são consistentes com prévios publicados^{93,94}, necessitando algumas ressalvas, as quais serão discutidas nos tópicos seguintes deste relatório.</p>

Quadro 24. Resultados da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Item	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Tezepelumabe	-	-	R\$122.558,41	-	-
Dupilumabe	-	-	R\$131.985,98	-R\$ 9.427,57	-
Omalizumabe	-	-	R\$127.633,85	-R\$ 5.075,44	-

Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente

Ao serem comparados os custos anuais de tratamento, observa-se que o tezepelumabe foi identificado como a opção menos onerosa no ranqueamento do proponente, com um custo anual de R\$122.558,41, ou seja, entre -R\$ 5.075,44 e -R\$ 9.427,57 mais barato que seus comparadores. Todavia, esses valores se restringem ao primeiro ano de tratamento. Nos anos subsequentes, devido ao regime semanal de doses diferenciado, o custo do tratamento com dupilumabe seria equivalente ao custo do tratamento com tezepelumabe, mas, ainda assim menor que o custo médio do tratamento com omalizumabe.

6.3 Discussão e conclusões

Quadro 25. Componentes da discussão e conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	O tratamento com maior custo foi omalizumabe, com custo total de R\$ 188.692, seguido de dupilumabe, com um custo total de R\$ 131.986, seguido de tezepelumabe, com custo total de R\$ 122.558. Dessa forma, tezepelumabe apresentou uma redução de custos de R\$ 9.428 comparado a dupilumabe, e redução de R\$ 66.133 comparado a omalizumabe, sendo considerada a terapia com menor custo	Apropriado: Não As afirmações das comparações dos custos individuais procedem, mesmo após atualização de preços. Todavia, como discutido, anteriormente, a comparação do proponente se restringe ao primeiro ano de tratamento.
Limitações	O medicamento mostrou ser o melhor na SUCRA em relação à eficácia na diminuição de exacerbações. Isso sugere que tezepelumabe pode ter vantagens clínicas tornando o seu perfil econômico ainda mais favorável.	Apropriado: Não Mesmo sendo uma análise simplificada, não foram destacados pontos importantes da análise, como a necessidade adotar um horizonte maior e a influência do cronograma semanal de doses do dupilumabe.
Generalização dos achados Implicações para a prática	O estudo fornece evidências robustas de que tezepelumabe, sob a perspectiva de custo-minimização, oferece uma alternativa economicamente favorável para o tratamento da asma alérgica grave não controlada.	Apropriado: Sim

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente

Como citado anteriormente, as conclusões do modelo proposto teriam maior confiança com a solução de limitações em relação ao horizonte de análise, do cronograma semanal de doses.

6.4 Elementos pós-texto

Quadro 26. Elementos pós-texto.

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

Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo proponente

Sem comentários adicionais

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 1**.

7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário⁹⁵ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

7.1 Métodos

Quadro 27. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e do parecerista).

Parâmetros	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
<i>Informações Gerais</i>			
Software utilizado	Microsoft Excel®	Adequado	Microsoft Excel®
Modelo	Estático	Adequado	Estático
Perspectiva	Sistema de Saúde Suplementar	Adequado	Saúde Suplementar
Horizonte temporal	5 anos	Adequado	5 anos
<i>Tecnologia e comparadores</i>			
Tecnologia	Tezepelumabe	Adequado	Tezepelumabe
Comparador	Dupilumabe e omalizumabe	Os comparadores estão na mesma linha de cuidado para tratamento de asma alérgica grave, de acordo com a Resolução Normativa Nº 550 de 2022	Dupilumabe e omalizumabe
Cenários	Para estimar o impacto orçamentário, foram considerados quatro cenários: sem incorporação de tezepelumabe, incorporação em um	Adequado. A descrição dos cenários de comparação é um elemento necessário no relato da análise de impacto orçamentário.	Cenário referência (A): cenário atual, sem cobertura do tezepelumabe. Cenário projetado (B): simula a cobertura com participação progressiva do tezepelumabe.

	cenário de referência, incorporação com taxa mais rápida e taxa mais lenta		Semelhante ao proponente, foram elaborados cenários alternativos com uma taxa rápida (C) e lenta (D) de incorporação
Participação no mercado	A participações variaram progressivamente de acordo com cada cenário de análise, com o tezepelumabe alcançando uma participação média de 25% a 35% em 5 anos.	Adequado.	No cenário do caso base, apresenta-se uma entrada progressiva do tezepelumabe até formar, em conjunto com dupilumabe, metade da participação total da população, sendo mantida a outra metade da população em tratamento com omalizumabe. Nos cenários alternativos (lento e rápido), foram adotadas as mesmas proporções de participação apresentadas pelo proponente.
<i>População</i>			
População	Pacientes com asma alérgica grave com 12 anos ou mais	Alinhado ao PICO proposto, todavia, sem o detalhamento completo da indicação solicitada	Pacientes com 12 anos ou mais e asma alérgica grave não controlada, apesar do uso de corticoide inalatório associado a beta-2 agonista de longa duração; e uso contínuo de corticoide oral para controle da asma nos últimos 6 meses ou 3 ou mais exacerbações asmáticas necessitando de tratamento com corticoide oral no último ano e indicação clínica de tratamento com imunobiológicos
Cálculo da população elegível	A população foi definida a partir do método epidemiológico partindo da estimativa populacional do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de indivíduos a partir de 12 anos. À população estimada foi aplicada a prevalência de asma (13,1%	Adequado à perspectiva de análise. Contudo, com necessidade de revisão de algumas das estimativas epidemiológicas	A população foi definida a partir do método epidemiológico partindo da estimativa populacional por faixa etária coberta pela saúde suplementar a partir de 12 anos (ANS). À população estimada foi aplicada a prevalência de asma (13,1% em adolescentes e 5,3% em

	em adolescentes e 5,3% em adultos), a proporção de asma alérgica (60%) entre os casos de asma, proporção de asma grave (6,2% em adolescentes e 7,6% em adultos), proporção em tratamento de manutenção (26,0%), proporção de asma não controlada (51,2%), pacientes com 3 ou mais exacerbações no ano anterior (31,0%), adesão ao tratamento inalatório, e proporção da população brasileira coberta por planos de saúde por faixa etária		adultos), a proporção de asma não eosinofílica (76% em adolescentes e 60% em adultos) entre os casos de asma, proporção de asma grave (3,9% em adolescentes e 9,5% em adultos), proporção com quadro persistente refratário - etapa 5 de GINA (29,6%), proporção recebendo corticoides orais de forma intermitente (48,8%) e Proporção com indicação de imunobiológicos (72,6%).
Subgrupos	Não considerado	Adequado	Não considerado
Custos			
Componentes e fontes (tecnologia)	<p>O custo de tratamento incluiu a aquisição dos medicamentos, considerando o custo unitário de cada medicamento e o número de doses anuais. Os custos unitários de aquisição dos medicamentos foram extraídos da lista da CMED divulgada em julho de 2023 (PF 18%):</p> <p>Tezepelumabe: R\$ 9.427,57</p> <p>Em um ano são feitas 13 aplicações de tezepelumabe</p>	Adequado	<p>O custo de tratamento incluiu a aquisição dos medicamentos, considerando o custo unitário de cada medicamento e o número de doses anuais. Os custos unitários de aquisição dos medicamentos foram extraídos da lista da CMED divulgada em março de 2024 (PF 18%):</p> <p>Tezepelumabe: R\$ 9.427,57</p> <p>Em um ano são feitas 13 aplicações de tezepelumabe</p>
Componentes e fontes (comparadores)	<p>Os custos unitários de aquisição dos medicamentos foram extraídos da lista da CMED divulgada em julho de 2023 (PF 18%):</p> <ul style="list-style-type: none"> Dupilumabe: R\$ 9.427,57 	<p>Apropriado: Não</p> <p>Foram identificadas divergências nas posologias de dupilumabe citadas em relação ao que consta nas bulas</p>	<p>Os custos unitários de aquisição dos medicamentos foram extraídos da lista da CMED divulgada em julho de 2024 (PF 18%):</p> <ul style="list-style-type: none"> Dupilumabe: R\$ 9.427,57 Omalizumabe: R\$ 2.738,63 <p>Em um ano são feitas 27 aplicações de dupilumabe e</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Omalizumabe: R\$ 2.738,63 <p>Utilizando os esquemas posológicos dos medicamentos e o intervalo e a distribuição de pacientes que usam as diferentes possibilidades de dose de omalizumabe, seguindo o mesmo racional utilizado no relatório técnico apresentado à ANS, baseado em dados dos estudos INNOVATE e eXpeRience. Em um ano são feitas 13 aplicações de tezepelumabe, 28 aplicações de dupilumabe e 13 aplicações de omalizumabe.</p>		13 aplicações de omalizumabe. A dose média de omalizumabe seguiu a mesma ponderação proposta em estudo publicado previamente. Adicionalmente, nos anos subsequentes, o dupilumabe é administrado em 26 doses.
Custos associados	Não considerado	Adequado, dada a ausência de evidências de diferenças clinicamente relevantes	Não considerado
Custos não incluídos	Não foram inclusos custos como visitas ao pronto-socorro e admissões hospitalares pois a eficácia entre os tratamentos comparados foi considerada semelhante.	Adequado, dada a ausência de evidências de diferenças clinicamente relevantes.	Não foram inclusos custos relacionados ao próprio tratamento ou efetividade
Ajustes	Não considerado	Adequado	Não considerado

Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo proponente

A abordagem epidemiológica foi considerada adequada. Entretanto, observou-se a necessidade de revisão de algumas das estimativas de modo a tornar o modelo mais próximo do contexto de análise. Primeiramente, a nova análise proposta parte diretamente da população coberta pela saúde suplementar a partir de 12 anos, de acordo com as estimativas disponibilizada pela ANS. A população foi considerada a mesma estimativa de prevalência adotada pelo proponente de 13,1% em

adolescentes e 5,3% em adultos. Em relação à proporção com asma não eosinofílica, observou-se a necessidade de considerar uma estimativa superior na população não adulta (76%), a partir de estimativas disponíveis na literatura⁹⁶. A proporção de asma grave também foi atualizada a partir de dados mais próximos do contexto de mundo real (3,9% em adolescentes e 9,5% em adultos)^{97,98}, definida a população com asma grave, procurou-se limitar o modelo ao subgrupo 29,6% de pacientes com quadro persistente refratário (etapa 5 de GINA)⁹⁷, tendo dentro desse subgrupo a proporção de 48,8% recebendo corticoides orais de forma intermitente e com 72,6% destes tendo a prescrição de medicamentos biológicos⁹⁹. Este último ponto seria uma *proxy* em busca de unir as frações de pacientes com indicação do tezepelumabe, seja pelo uso de corticoides orais nos últimos 6 meses, como pela ocorrência de 3 ou mais exacerbações com necessidade de corticoide oral no último ano, conforme disposto no critério da Diretriz de Utilização proposta: “d. uso contínuo de corticoide oral para controle da asma nos últimos 6 meses ou 3 ou mais exacerbações asmáticas necessitando de tratamento com corticoide oral no último ano.” Tal fração diverge da proposta do proponente, que, na prática, restringia a indicação do tezepelumabe aos grupos com 3 ou mais exacerbações com necessidade de corticoide oral, o que pode ter alterado substancialmente a estimativa da população-alvo na nova proposta de impacto orçamentário. Apesar de não adotadas apenas estimativas estatísticas nacionais, as novas fontes consultadas buscaram refletir o mesmo contexto clínico da indicação em análise. Em relação ao regime de doses, foram consideradas doses de ataque no primeiro ano da coorte e doses de manutenção nos anos subsequentes. Em relação às estimativas de participação de mercado (*market-share*), o cenário do caso base do proponente prevê uma queda progressiva do uso do omalizumabe até que seja superado por seus comparados ao final de cinco anos. Diferente do que apresenta o proponente, estudos de uso de medicamentos publicados previamente, sugerem uma tendência de distribuição igualitária entre as alternativas de tratamento com agentes anti-IgE, como o omalizumabe, e demais agentes biológicos, como os agentes anti-interleucinas^{93,94}. Dessa forma, as estimativas de participação de mercado do novo modelo visaram se aproximar do que é observado na literatura. Por fim, ao considerar a estrutura de semanas completas contabilizadas como um total de 7 dias, ao final de 52 semanas (consistente com o horizonte de 1 ano completo), seriam necessárias 27 doses de dupilumabe. Adicionalmente, as doses citadas se referem ao primeiro ano de tratamento, sendo diferentes os valores nos anos subsequentes em relação ao dupilumabe (26 doses). A dose média de omalizumabe seguiu a mesma ponderação proposta em estudo publicado previamente por Magro et al. (2022)¹⁰⁰.

Quadro 28. Estimativa da população elegível (versão do proponente e do parecerista).

Proponente		Parecerista	
Ano	População	Ano	População
Ano 1	3.680	Ano 1	13.922
Ano 2	3.710	Ano 2	14.038
Ano 3	3.739	Ano 3	14.147
Ano 4	3.766	Ano 4	14.252
Ano 5	3.791	Ano 5	14.354
Total	18.686	Total	70.713
Média anual	3.737	Média anual	14.143

Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo proponente

Ao serem comparadas as estimativas atualizadas com aquelas apresentadas pelo proponente, observa-se um aumento considerável na população-alvo. Tal diferença está relacionada à atualização das estimativas epidemiológicas e revisão de possíveis duplicações de critérios de subgrupo, como a necessidade de uso de corticoide oral e ocorrência de um número maior que 3 exacerbações no ano prévio. Tal restrição extrapolava a indicação proposta, sendo revisada no novo modelo de impacto orçamentário.

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

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Tezepelumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Dupilumabe	20%	25%	30%	35%	40%
Omalizumabe	80%	75%	70%	65%	60%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Tezepelumabe	10%	15%	22%	29%	35%
Dupilumabe	20%	25%	28%	31%	35%
Omalizumabe	70%	60%	50%	40%	30%
Cenário C – rápido	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Tezepelumabe	20%	29%	36%	41%	46%
Dupilumabe	20%	27%	28%	29%	30%
Omalizumabe	60%	44%	36%	30%	24%
Cenário D – lento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Tezepelumabe	5%	10%	15%	20%	25%
Dupilumabe	15%	20%	25%	30%	35%
Omalizumabe	80%	70%	60%	50%	40%

Quadro 30. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PARECERISTA.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Tezepelumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Dupilumabe	20%	25%	30%	35%	40%
Omalizumabe	80%	75%	70%	65%	60%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Tezepelumabe	5%	10%	15%	20%	25%
Dupilumabe	15%	20%	25%	25%	25%
Omalizumabe	80%	70%	60%	55%	50%
Cenário C – rápido	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Tezepelumabe	20%	29%	36%	41%	46%
Dupilumabe	20%	27%	28%	29%	30%
Omalizumabe	60%	44%	36%	30%	24%
Cenário D – lento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Tezepelumabe	5%	10%	15%	20%	25%
Dupilumabe	15%	20%	25%	30%	35%
Omalizumabe	80%	70%	60%	50%	40%

Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente
--

O cenário do caso base do proponente prevê uma queda progressiva do uso do omalizumabe até que seja superado por seus comparados ao final de cinco anos, onde teria uma participação de apenas 30% do mercado. Diferente do que apresenta o proponente, estudos de uso de medicamentos publicados previamente, sugerem uma tendência de distribuição igualitária entre as alternativas de tratamento com agentes anti-IgE, como o omalizumabe, e demais agentes biológicos, como os agentes anti-interleucinas^{93,94}. Considerando que o omalizumabe possui o maior custo médio entre tratamentos em comparação, sua estimativa inferior de participação de mercado no cenário do caso base poderia superestimar a potencial economia de recursos provocada pela entrada do tezepelumabe. Dessa forma, as estimativas de participação de mercado do novo modelo visaram se aproximar do que é observado na literatura e minimizar uma possível superestimação de economia de recursos. Os demais cenários foram mantidos conforme sugestão do proponente visando analisar a sensibilidade do modelo.

7.2 Resultados

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

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

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

Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo proponente

Após análise crítica do modelo encaminhado pelo proponente, observou-se a necessidade de revisão de algumas das estimativas epidemiológicas, assim como foi necessário atualizar os valores de custos considerando os cronogramas semanais e doses de ataque no primeiro ano de tratamento e revisão das estimativas de participação de mercado (*market-share*) no caso base. Considerando-se as

limitações apontadas na análise realizada pelo proponente, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja subestimado. Por este motivo foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS, utilizando como parâmetros e fontes de dados os disponíveis no Quadro 27 (quarta coluna).

Quadro 31. Resumo dos resultados da AIO.

Critério	AIO Proponente	Comentário sobre a AIO proponente	AIO do relatório
Impacto por cenário	Sem a incorporação de tezepelumabe, o custo total para o tratamento da população elegível foi calculado em R\$ 3.207.169.361. Com a incorporação, o custo total foi R\$ R\$ 2.955.189.813. No cenário com incorporação rápida, o custo total foi R\$ 2.815.232.284, enquanto no cenário com incorporação lenta, o custo total foi R\$ 3.073.868.118.	Adequado	<p>Cenário referência (A): cenário atual, sem cobertura do tezepelumabe:</p> <p>R\$ 8.927.019.006,77</p> <p>Cenário projetado (B): simula a cobertura com participação progressiva do tezepelumabe:</p> <p>R\$ 8.898.830.605,77</p> <p>Cenário alternativo com uma taxa rápida de incorporação (C):</p> <p>R\$ 8.816.416.362,62</p> <p>Cenário alternativo com uma taxa lenta de incorporação (D):</p> <p>R\$ 8.888.081.452,41</p>

Impacto incremental	Com a incorporação do tezepelumabe, haveria uma redução no custo total em R\$ 251.979.548). No cenário com incorporação rápida, uma redução no custo total em R\$ 391.937.077), enquanto no cenário com incorporação lenta, uma redução no custo total em R\$ 133.301.243.	Adequado	Cenário projetado (B) - Cenário referência (A): -R\$ 28.188.401,00 Cenário alternativo (C) - Cenário referência (A): -R\$ 110.602.644,15 Cenário alternativo (D) - Cenário referência (A): -R\$ 38.937.554,36
Caracterização da incerteza	A análise de incerteza foi trabalhada com uma análise de cenários.	Adequado	A análise de incerteza foi trabalhada com uma análise de cenários.

Quadro 32. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e do parecerista).

Proponente			
Item	Valor	Intervalo (se pertinente)	Referência
Tezepelumabe	R\$ 9.427,57	-	Lista CMED de julho de 2023 (PF 18%)
Dupilumabe	R\$ 4.713,79	-	Lista CMED de julho de 2023 (PF 18%)
Omalizumabe	R\$ 2.738,63	-	Lista CMED de julho de 2023 (PF 18%)
Parecerista			
Item	Valor	Intervalo (se pertinente)	Referência
Tezepelumabe	R\$ 9.427,57	-	Lista CMED de março de 2024 (PF 18%)

Dupilumabe	R\$ 4.713,79	-	Lista CMED de março de 2024 (PF 18%)
Omalizumabe	R\$ 2.738,63	-	Lista CMED de março de 2024 (PF 18%)

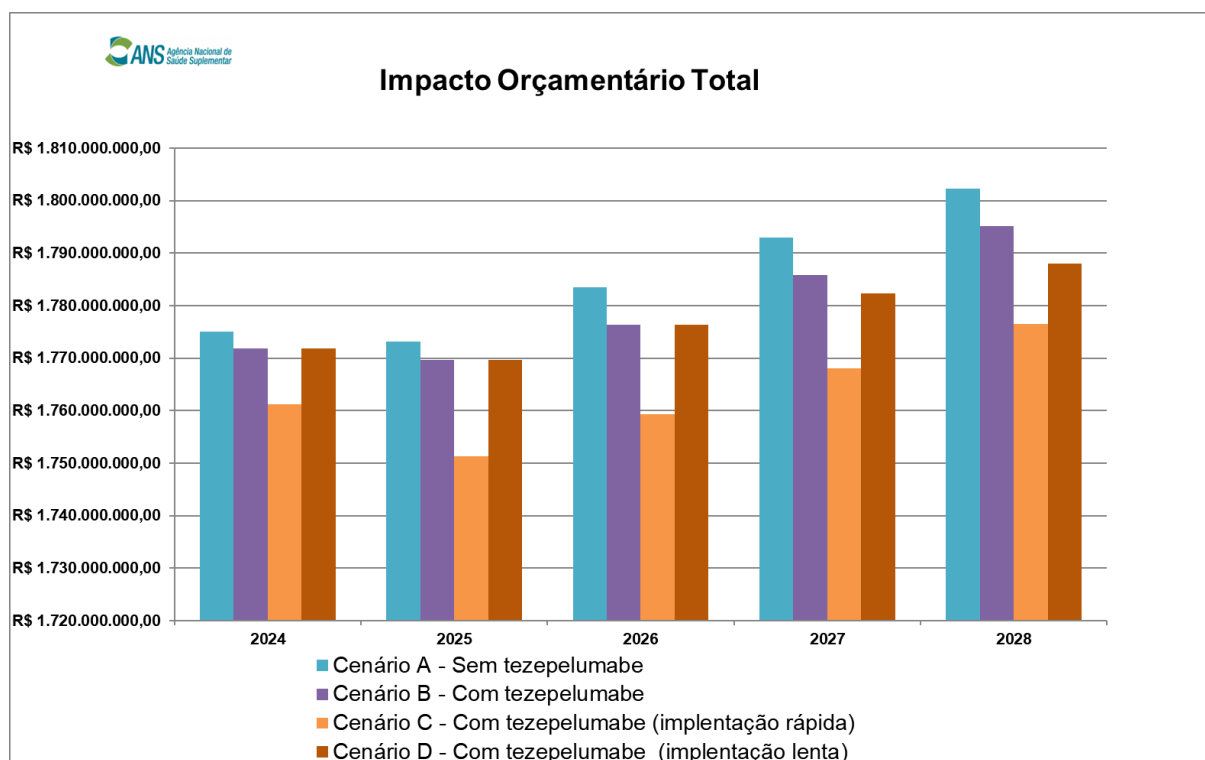
Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados

Em consulta à versão vigente da lista de preços da CMED, observou-se a que não haveria necessidade de atualização dos preços apresentados pelo proponente.

Quadro 33. Impacto orçamentário total (versão do proponente e do parecerista).

Proponente				
Período	Cenário de Referência	Cenário B	Cenário C	Cenário D
2024	R\$ 472.849.256	R\$ 470.981.671	R\$ 469.114.086	R\$ 471.114.729
2025	R\$ 477.599.579	R\$ 474.774.842	R\$ 472.461.386	R\$ 474.909.009
2026	R\$ 482.114.316	R\$ 477.613.795	R\$ 474.956.943	R\$ 478.454.020
2027	R\$ 486.389.992	R\$ 480.191.458	R\$ 477.570.030	R\$ 481.747.778
2028	R\$ 490.430.605	R\$ 482.871.711	R\$ 479.930.399	R\$ 484.795.703
Total	R\$ 2.409.383.748	R\$ 2.386.433.477	R\$ 2.374.032.844	R\$ 2.391.021.239
Parecerista				
Período	Cenário de Referência	Cenário B	Cenário C	Cenário D
2024	R\$ 1.775.090.224,23	R\$ 1.771.809.010,63	R\$ 1.761.156.648,80	R\$ 1.771.809.010,63
2025	R\$ 1.773.139.395,95	R\$ 1.769.626.967,07	R\$ 1.751.362.336,89	R\$ 1.769.626.967,07
2026	R\$ 1.783.439.812,10	R\$ 1.776.360.121,72	R\$ 1.759.368.864,82	R\$ 1.776.360.121,72
2027	R\$ 1.793.008.248,67	R\$ 1.785.876.419,09	R\$ 1.768.046.845,13	R\$ 1.782.310.504,30
2028	R\$ 1.802.341.325,82	R\$ 1.795.158.087,25	R\$ 1.776.481.666,97	R\$ 1.787.974.848,68
Total	R\$ 8.927.019.006,77	R\$ 8.898.830.605,77	R\$ 8.816.416.362,62	R\$ 8.888.081.452,41

Figura 4. Impacto orçamentário incremental (versão do parecerista)



Comentários sobre o impacto orçamentário total

Ao serem comparados os novos valores de impactos totais com os valores propostos pelo demandante, observa-se uma diferença significativa de aproximadamente 3 vezes mais recursos. Tal diferença é consistente com a nova estimativa de população-alvo e atualização de custos de tratamentos.

Quadro 34. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e do parecerista).

Proponente			
Período	Cenário B - Referência	Cenário C - Referência	Cenário D - Referência
2024	-R\$ 1.867.585	-R\$ 3.735.170	-R\$ 1.734.528
2025	-R\$ 2.824.737	-R\$ 5.138.194	-R\$ 2.690.570
2026	-R\$ 4.500.520	-R\$ 7.157.372	-R\$ 3.660.296
2027	-R\$ 6.198.534	-R\$ 8.819.962	-R\$ 4.642.214
2028	-R\$ 7.558.894	-R\$ 10.500.206	-R\$ 5.634.901
Total	-R\$ 22.950.270	-R\$ 35.350.903	-R\$ 18.362.509
Média	-R\$ 4.590.054	-R\$ 7.070.181	-R\$ 3.672.502
Parecerista			
Período	Cenário B - Referência	Cenário C - Referência	Cenário D - Referência
2024	-R\$ 3.281.213,59	-R\$ 13.933.575,43	-R\$ 3.281.213,59
2025	-R\$ 3.512.428,88	-R\$ 21.777.059,06	-R\$ 3.512.428,88
2026	-R\$ 7.079.690,37	-R\$ 24.070.947,27	-R\$ 7.079.690,37
2027	-R\$ 7.131.829,58	-R\$ 24.961.403,54	-R\$ 10.697.744,38
2028	-R\$ 7.183.238,57	-R\$ 25.859.658,84	-R\$ 14.366.477,14
Total	-R\$ 28.188.401,00	-R\$ 110.602.644,15	-R\$ 38.937.554,36
Média	-R\$ 5.637.680,20	-R\$ 22.120.528,83	-R\$ 7.787.510,87

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental

Ao serem comparados os novos valores de impactos incrementais com os valores propostos pelo demandante, observa-se uma diferença em termos de magnitude. Todavia, consistente com o modelo encaminhado pelo proponente, ao longo dos cinco anos é esperada uma economia de recursos com a entrada do tezepelumabe, mesmo após atualização dos custos de tratamentos nos anos subsequentes, ora desconsiderada na versão do proponente.

7.3 Discussão e conclusões

Quadro 35. Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	São relatados os impactos totais e incrementais de todos os cenários simulados	Apesar de confirmada uma potencial economia de recursos com a entrada do tratamento com tezepelumabe, observa-se uma diferença na magnitude do novo impacto, podendo variar de uma redução de custos de R\$ 28 milhões a R\$ 111 milhões ao final de cinco anos, aproximadamente.
Limitações	Não descrito	Não foram consideradas possíveis diferenças de descontinuidade dos tratamentos, consistente com a análise de custo-minimização apresentada. As estimativas de participação de mercado são provenientes de dados não publicados ou de estimativas internacionais, assim como algumas estimativas epidemiológicas, também obtidas em contextos internacionais, podendo não ser precisas em relação ao contexto brasileiro.

Generalização dos achados	Cita-se que a incorporação de tezepelumabe esteve associada a uma redução significativa nos custos associados ao tratamento de pacientes com asma alérgica grave com biológicos, e essa redução foi ainda maior com uma incorporação mais rápida do novo medicamento.	Os achados são consistentes com as diferenças de custo de manutenção dos tratamentos em comparação, especialmente em relação ao tratamento com omalizumabe.
Implicações para a prática		

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
A nova análise de impacto buscou minimizar as limitações identificadas na análise do proponente. Foram revisadas as estimativas epidemiológicas, ajustados os cronogramas semanais de doses de ataque e de manutenção e revisadas as estimativas de participação de mercado (<i>market-share</i>). Considera-se que a estimativa de impacto atualizada seja mais factível com o contexto proposto.

7.4 Elementos pós-texto

Quadro 36. Elementos pós-texto.

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

O *checklist* de análise crítica da AIO da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 2**. A planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA está disponível no **Anexo 3**.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

8.1 Avaliação por outras agências de ATS

Quadro 37. Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	Proponente	Parecerista
CADTH, Canadá http://www.cadthca/	<p>Segundo o CADTH, o tezepelumabe é indicado como terapia adicional ao tratamento de manutenção adicional em adultos e adolescentes com 12 anos ou mais com asma grave, independente do fenótipo da doença. A agência publicou a recomendação final em novembro de 2022, estabelecendo critérios de reembolso específicos.</p>	<p>O PROPONENTE apresentou a recomendação final do CADTH.</p> <p>Quanto aos critérios de reembolso, incluem: a prescrição por um alergista ou pneumologista com experiência no tratamento de asma grave; a redução do preço do tezepelumabe (não deve ser superior ao do imunobiológico de menor custo com financiamento público no Canadá); a observação de que não deve ser usado em combinação com outros produtos biológicos para o tratamento da asma; a investigação inicial do controle dos sintomas da asma e a avaliação objetiva da resposta ao tratamento a cada 12 meses utilizando questionário validado (ACQ ou ACT). O reembolso será descontinuado caso: a pontuação não melhore em relação ao início do tratamento; a melhora não seja mantida; haja aumento das exarcebações; não ocorra diminuição da dose de CO ou esta</p>

		<p>redução não seja mantida ou melhorada ao longo do tempo.</p> <p>[Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0731%20Tezpire%20%20Confidential%20CADTH%20Final%20Recommendation%20(with%20redactions)_RW_DM_RW-meta.pdf>. Acesso em 29/04/2024]</p>
<p>Conitec, Brasil http://conitec.gov.br</p>	<p>Não apresentado.</p>	<p>O uso do tezepelumabe para o tratamento da asma grave no âmbito do SUS não foi apreciado pela Conitec.</p> <p>[Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec>. Acesso em 29/04/2024]</p>
<p>NICE, Inglaterra www.nice.org.uk</p>	<p>O NICE recomendou, em abril de 2023, o tezepelumabe como terapia adicional ao tratamento de manutenção de pacientes com asma grave em pessoas com 12 anos ou mais, independente do fenótipo da doença, quando o tratamento com corticosteroides inalatórios em altas doses e associado a outro tratamento de manutenção não foi suficiente para o controle da doença. Segundo a agência, o tezepelumabe é recomendado apenas para os pacientes que tiveram 3 ou mais exacerbações no ano anterior ou</p>	<p>Adicionalmente aos critérios de recomendação (listados pelo proponente), foi recomendada a descontinuidade do tezepelumabe caso a taxa de exacerbações graves da asma ou a dose de manutenção de corticosteroide oral não seja reduzida em pelo menos 50% em 12 meses.</p> <p>[Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA880/chapter/1-recommendations>. Acesso em 29/04/2024]</p>

	estão recebendo corticosteroides orais de manutenção.	
PBS, Austrália http://www.pbs.gov.au/pbs/home	O Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC ainda não publicou a recomendação final referente à solicitação de incorporação do tezepelumabe para o tratamento de pacientes com asma alérgica e/ou eosinofílica grave não controlada.	No PBAC, o tezepelumabe está em avaliação, conforme mencionado pelo PTC do proponente, sem atualização do status de avaliação.
SMC, Escócia https://www.scottishmedicines.org.uk/Home	Em agosto de 2023, o SMC publicou a recomendação final positiva referente à solicitação de incorporação do tezepelumabe para tratamento adjuvante de manutenção em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com asma grave (independente do fenótipo da doença) e sem controle, apesar do uso de corticosteróides inalatórios em altas doses associadas a outro medicamento para tratamento de manutenção.	O PROPONENTE apresentou a recomendação final do SMC. Ademais, destaca-se a restrição para pacientes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que: (i) tiveram pelo menos três exacerbações no ano anterior e não estejam recebendo tratamento de manutenção com corticosteroides orais ou (ii) possuem eosinófilos no sangue ≥ 150 células/microlitro e estão recebendo tratamento de manutenção com corticosteroides orais. Também foi ponderado que a recomendação se aplica ao contexto do acordo do <i>Patient Access Scheme</i> (PAS) refletido nos resultados de custo-efetividade nos quais a decisão foi baseada,

		<p>ou um PAS/preço de tabela que seja equivalente ou inferior.</p> <p>[Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7758/tezepelumab-tezspire-final-july-2023-amended-020823-for-website.pdf>. Acesso em 29/04/2024]</p>
<p>HAS, França https://www.has-sante.fr/</p>	<p>Em janeiro de 2023, a agência francesa concedeu autorização acesso de tezepelumabe para tratamento de asma grave não controladas adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, após o uso de corticosteróides inalatórios em altas doses associadas a outro medicamento para tratamento de manutenção.</p>	<p>O PROPONENTE apresentou as considerações mais relevantes da recomendação do HAS para o reembolso do tezepelumabe.</p> <p>[Disponível em: <https://www.has-sante.fr/jcms/p_3402822/fr/tezspire-tezepelumab-asthme>. Acesso em 29/04/2024]</p>
<p>ZIN, Países Baixos https://www.zorginstituutnederland.nl/</p>	<p>Em agosto de 2023, o ZIN recomendou a incorporação de tezepelumabe como tratamento de manutenção adicional em doentes com idade igual ou superior a 12 anos com asma grave inadequadamente controlada, apesar de corticosteróides inalados em doses elevadas em combinação com outro medicamento como tratamento de manutenção.</p>	<p>O PROPONENTE apresentou a recomendação do ZIN para o reembolso do tezepelumabe.</p> <p>Ademais, em dezembro de 2023, o ZIN incluiu mais uma condição para reembolso do medicamento, com a seguinte recomendação: tratamento de manutenção adicional em pacientes com asma eosinofílica grave, asma grave mediada por IgE ou asma grave tipo 2 inadequadamente controlada apesar do uso de corticosteroides inalatórios em</p>

		<p>altas doses associado a outro medicamento como tratamento de manutenção. O tratamento deve ser realizado no hospital durante pelo menos os primeiros 6 meses.</p> <p>[Disponível em: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/12/12/gvs-advies-tezepelumab-tezspire-voor-de-behandeling-van-patienten-vanaf-12-jaar-met-ernstig-astma>. Acesso em 29/04/2024]</p>
--	--	--

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; HAS: *Haute Autorité de Santé*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; PBS: *Pharmaceutical Benefits Scheme*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*; ZIN: *Zorginstituut Nederland*.

8.2 Considerações sobre a implementação

O diagnóstico de asma compreende a identificação de critérios clínicos e funcionais a partir da anamnese e dos exames físico e de função pulmonar (espirometria), bem como dos exames complementares que sejam necessários (por ex: radiografia de tórax e hemograma). Particularmente quanto à asma alérgica, a sensibilização IgE específica para aeroalérgenos é verificada por meio de testes cutâneos de leitura imediata (testes de punctura), com extratos alergênicos padronizados ou dosagem de IgE sérica específica, além da associação causal entre a exposição alergênica e os sintomas de asma. Os exames disponíveis no Rol da ANS incluem “TESTES CUTÂNEO-ALÉRGICOS (POEIRA, ALIMENTOS, FUNGOS, INSETOS, PÓLENS, LÁTEX OU EPITÉLIO DE ANIMAIS)”, “IGE TOTAL”, “IGE POR ALÉRGENO”, “IGE POR GRUPO ESPECÍFICO” e “HEMOGRAMA COMPLETO”.

Não foram identificadas necessidades de adequação de infraestrutura, equipamentos específicos ou outras tecnologias para a correta utilização do tezepelumabe e que não estejam contempladas no Rol vigente da ANS.

8.3. Conclusões

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do TEZEPELUMABE para tratamento da ASMA ALÉRGICA GRAVE é baseada em três revisões sistemáticas com meta-análise de comparação indireta, com certeza da evidência para os desfechos mais relevantes avaliada como muito baixa.

O tezepelumabe apresentou um perfil de eficácia e segurança predominantemente semelhante ao dupilumabe e omalizumabe no tratamento da asma grave. O tezepelumabe foi similar ao omalizumabe na redução da taxa anual de exacerbações (único desfecho com resultados comparativos entre estes medicamentos), exceto em pacientes com eosinófilos igual ou superior a 150 células/ μ L, para os quais o tezepelumabe se mostrou mais eficaz. Além disso, o tezepelumabe teve eficácia e segurança similares ao dupilumabe em todos os desfechos, com exceção dos resultados a favor do tezepelumabe para a taxa de exacerbação em pacientes com menor contagem de eosinófilos (<150 eosinófilos/ μ L) e na redução da dose de CO. Os únicos achados compreendendo especificamente pacientes com asma alérgica grave foram advindos de uma análise de subgrupo para o desfecho de taxa anual de exacerbação, a qual não encontrou diferença significativa do tezepelumabe comparado ao dupilumabe (200 mg e 300 mg) e ao omalizumabe. Destaca-se que a análise de sensibilidade não abrangeu todos os desfechos de interesse, bem como a escassez de evidências comparando o tezepelumabe com o omalizumabe. Além da ausência de ensaios clínicos *head-to-head*, as evidências provenientes das comparações indiretas reportadas nas revisões sistemáticas apresentaram confiança muito baixa para todos os desfechos, devido a preocupações relacionadas à evidência indireta, imprecisão e inconsistência.

O estudo de CUSTO-MINIMIZAÇÃO mostrou uma diferença anual de custos por paciente variável entre -R\$ 5.075,44 e - R\$ 9.427,57 com o uso de tezepelumabe em comparação com omalizumabe e dupilumabe, respectivamente, considerando a perspectiva da saúde suplementar. Ressalta-se que tais diferenças se restringem ao primeiro ano de tratamento. A partir do segundo ano de tratamento os custos do tezepelumabe se equivalem aos custos do dupilumabe.

O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do tezepelumabe seja de -R\$ 28.188.401,00 em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 05 anos.

9. REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma. 2023 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023.
2. Pelaia G, Vatrella A, Busceti MT, Gallelli L, Calabrese C, Terracciano R, et al. Cellular Mechanisms Underlying Eosinophilic and Neutrophilic Airway Inflammation in Asthma. *Mediators Inflamm* 2015;2015:1–8. <https://doi.org/10.1155/2015/879783>.
3. Canonica GW, Blasi F, Crimi N, Paggiaro P, Papi A, Fanelli F, et al. Defining type 2 asthma and patients eligible for dupilumab in Italy: a biomarker-based analysis. *Clinical and Molecular Allergy* 2021;19:5. <https://doi.org/10.1186/s12948-021-00146-9>.
4. Fahy J V. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015;15:57–65. <https://doi.org/10.1038/nri3786>.
5. Peters MC, Mekonnen ZK, Yuan S, Bhakta NR, Woodruff PG, Fahy J V. Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014;133:388–394.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.07.036>.
6. Seys SF, Scheers H, Van den Brande P, Marijsse G, Dilissen E, Van Den Bergh A, et al. Cluster analysis of sputum cytokine-high profiles reveals diversity in T(h)2-high asthma patients. *Respir Res* 2017;18:39. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0524-y>.
7. Kuruvilla ME, Lee FE-H, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;56:219–33. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8712-1>.
8. Xu KF, Vlahos R, Messina A, Bamford TL, Bertram JF, Stewart AG. Antigen-induced airway inflammation in the Brown Norway rat results in airway smooth muscle hyperplasia. *J Appl Physiol* 2002;93:1833–40. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00738.2001>.
9. Agrawal DK, Shao Z. Pathogenesis of Allergic Airway Inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;10:39–48. <https://doi.org/10.1007/s11882-009-0081-7>.
10. Barnes PJ, Chung KF, Page CP. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Rev* 1998;50:515–96.
11. Wilson SJ, Lau L, Howarth PH. Inflammatory mediators in naturally occurring rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy* 1998;28:220–7. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.00235.x>.
12. Leung DYM, Soter NA. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:S1–12. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.109815>.
13. Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunol Rev* 2011;242:31–50. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01020.x>.
14. Li Y, Hua S. Mechanisms of pathogenesis in allergic asthma: Role of interleukin-23. *Respirology* 2014;19:663–9. <https://doi.org/10.1111/resp.12299>.
15. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. 2021.
16. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. 2023.
17. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal* 2014;43:343–73. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>.
18. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, Svensson K, Bauer C-A, O'byrne PM, et al. Exacerbations of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:594–9. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.9811100>.

19. Singh AM, Busse WW. Asthma exacerbations {middle dot} 2: Aetiology. *Thorax* 2006;61:809–16. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.045179>.
20. National Institute for Health and Care Excellence. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. 2017.
21. Chen S, Golam S, Myers J, Bly C, Smolen H, Xu X. Systematic literature review of the clinical, humanistic, and economic burden associated with asthma uncontrolled by GINA Steps 4 or 5 treatment. *Curr Med Res Opin* 2018;34:2075–88. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1505352>.
22. World Health Organization. Asthma 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (accessed September 10, 2023).
23. Global Burden of Disease. Global Burden of Disease Results Tools. 2023.
24. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* 2012;12:204. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-204>.
25. 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* 2022:e20210367. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210367>.
26. Fundação Oswaldo Cruz. Painel de indicadores de saúde - Pesquisa Nacional de Saúde. 2019.
27. Barreto ML, Ribeiro-Silva R de C, Malta DC, Oliveira-Campos M, Andreazzi MA, Cruz AA. Prevalence of asthma symptoms among adolescents in Brazil: National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012). *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2014;17:106–15. <https://doi.org/10.1590/1809-4503201400050009>.
28. Athanazio R, Stelmach R, Antila M, Souza-Machado A, Arruda LK, Cerci Neto A, et al. Prevalence of the eosinophilic phenotype among severe asthma patients in Brazil: the BRAEOS study. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2022:e20210367. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210367>.
29. Lee S-Y, Chang Y-S, Cho S-H. Allergic diseases and air pollution. *Asia Pac Allergy* 2013;3:145–54. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2013.3.3.145>.
30. Nascimento O, Paloni E, dos Santos F, Viana K, Oliveira SD, Saturnino L. Cost of asthma exacerbations on the private healthcare system in Brazil. *Am J Resp Crit Care Med* 2018.
31. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2012;380:651–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60988-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60988-X).
32. World Health Organization. WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes. 2019.
33. World Health Organization. WHO programmes and projects. Chronic respiratory diseases. Asthma. 2023.
34. Hekking P-PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015;135:896–902. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.042>.
35. Czira A, Turner M, Martin A, Hinds D, Birch H, Gardiner F, et al. A systematic literature review of burden of illness in adults with uncontrolled moderate/severe asthma. *Respir Med* 2022;191:106670. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106670>.
36. Stirbulov R, Lopes da Silva N, Maia SCOM, Carvalho-Netto E, Angelini L. Cost of severe asthma in Brazil—systematic review. *Journal of Asthma* 2016;53:1063–70. <https://doi.org/10.3109/02770903.2016.1171338>.

37. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. [IV Brazilian Guidelines for the management of asthma]. J Bras Pneumol 2006;32 Suppl 7:S447-74.
38. Santos LA, Oliveira MA, Faresin SM, Santoro IL, Fernandes ALG. Direct costs of asthma in Brazil: a comparison between controlled and uncontrolled asthmatic patients. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2007;40:943–8. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2006005000129>.
39. Franco R, Santos AC, do Nascimento HF, Souza-Machado C, Ponte E, Souza-Machado A, et al. Cost-effectiveness analysis of a state funded programme for control of severe asthma. BMC Public Health 2007;7:82. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-7-82>.
40. Busch J, Reis Neto JP. PRS9 ESTIMATIVA DO CUSTO DA ASMA EM UM PLANO DE SAUDE NO BRASIL - ESTUDO DE MUNDO REAL. Value Health Reg Issues 2019;19:S78. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2019.08.431>.
41. Penha M, Picolli R, Julian G, Salgado J. Custo da asma grave e utilização de recursos em saúde no sistema de saúde privado brasileiro: uma análise geral do estudo save. 18o Congr Paul Pneumol 2019.
42. Nascimento OA, Cançado JED, Gazzotti MR, dos Santos FM, Saturnino LTM, da Silva DO, et al. The economic impact of asthma on private healthcare system in Brazil: Economic impact of asthma in Brazil. Medicine 2023;102:e33077. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033077>.
43. Carvalho-Pinto RM de, Cançado JED, Pizzichini MMM, Fiterman J, Rubin AS, Cerci Neto A, et al. 2021 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of severe asthma. J Bras Pneumol 2021;47:e20210273. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210273>.
44. Matera MG, Rinaldi B, Annibale R, De Novellis V, Cazzola M. The pharmacological management of asthma in adults: 2023 update. Expert Opin Pharmacother. 2024 Mar;25(4):383-393. doi: 10.1080/14656566.2024.2332627.
45. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas ANVISA. 2023.
46. Novartis Biociências SA. Bula Xolair® (Omalizumabe). 2023.
47. Domingo C. Omalizumab for Severe Asthma: Efficacy Beyond the Atopic Patient? Drugs 2014;74:521–33. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0203-y>.
48. Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R, de Blasio F, Vatrella A, Pelaia G. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. Ther Adv Respir Dis 2018;12:175346661881019. <https://doi.org/10.1177/1753466618810192>.
49. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Bula Dupixent® (Dupilumabe). 2023.
50. AstraZeneca do Brasil LTDA. Bula TEZSPIRE (tezepelumabe). 2022.
51. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução Normativa - RN No 465, de 24 de fevereiro de 2021. Edição: 40 | Seção: 1. 2021. p. 115. . n.d.
52. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução Normativa ANS No 550, de 04 de novembro de 2022. 2022.
53. Diver S, Khalfaoui L, Emson C, Wenzel SE, Menzies-Gow A, Wechsler ME, et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Respir Med 2021;9:1299–312. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00226-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00226-5).
54. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. New England Journal of Medicine 2021;384:1800–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034975>.

55. Menzies-Gow A, Steenkamp J, Singh S, Erhardt W, Rowell J, Rane P, et al. Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison. *J Med Econ* 2022;25:679–90. <https://doi.org/10.1080/13696998.2022.2074195>.
56. Korn S, Cook B, Simpson LJ, Llanos J-P, Ambrose CS. Efficacy of Biologics in Severe, Uncontrolled Asthma Stratified by Blood Eosinophil Count: A Systematic Review. *Adv Ther* 2023;40:2944–64. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02514-0>.
57. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *New England Journal of Medicine* 2017;377:936–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704064>.
58. Hoy SM. Tezepelumab: First Approval. *Drugs*. 2022 Mar;82(4):461-468. doi: 10.1007/s40265-022-01679-2.
59. Menzies-Gow A, Colice G, Griffiths JM, Almqvist G, Ponnarambil S, Kaur P, et al. NAVIGATOR: a phase 3 multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res* 2020;21:266. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01526-6>.
60. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, Kuna P, Korn S, Welte T, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2022;10:650–60. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00537-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00537-3).
61. Menzies-Gow A, Ponnarambil S, Downie J, Bowen K, Hellqvist Å, Colice G. DESTINATION: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the long-term safety and tolerability of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res* 2020;21:279. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01541-7>.
62. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
63. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
64. Cochrane. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2. 2021.
65. Ando K, Fukuda Y, Tanaka A, Sagara H. Comparative Efficacy and Safety of Tezepelumab and Other Biologics in Patients with Inadequately Controlled Asthma According to Thresholds of Type 2 Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cells* 2022;11:819. <https://doi.org/10.3390/cells11050819>.
66. Phinyo P, Krikeerati T, Vichara-Anont I, Thongngarm T. Efficacy and Safety of Biologics for Oral Corticosteroid-Dependent Asthma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023 Nov 14:S2213-2198(23)01249-7. doi: 10.1016/j.jaip.2023.11.007.
67. Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res*. 2019 Aug 8;20(1):179. doi: 10.1186/s12931-019-1138-3.
68. Edris A, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: an updated network meta-analysis. *Minerva Med*. 2021 Oct;112(5):573-581. doi: 10.23736/S0026-4806.21.07623-0.
69. Pitre T, Jassal T, Angjeli A, Jarabana V, Nannapaneni S, Umair A, Hussain M, Leung G, Kirsh S, Su J, Desai K, Coyne J, Mohan S, Zeraatkar D. A comparison of the effectiveness of biologic therapies for

- asthma: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023 May;130(5):595-606.
70. Roy P, Rafa ZI, Haque SN, Tasha T, Arko SB, Agrawal H, Razu MI, Parisapogu A, Maisha S, Siddique MA, Abbasi FK, Shama N, Dev Nath S, Ghosh AS, Quader F. The Impact of Tezepelumab in Uncontrolled Severe Asthma: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Cureus.* 2022 Dec 3;14(12):e32156. doi: 10.7759/cureus.32156.
 71. Chen ML, Nopsopon T, Akenroye A. Incidence of Anti-Drug Antibodies to Monoclonal Antibodies in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023 May;11(5):1475-1484.e20. doi: 10.1016/j.jaip.2022.12.046.
 72. Lin F, Yu B, Deng B, He R. The efficacy and safety of tezepelumab in the treatment of uncontrolled asthma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2023 Aug 11;102(32):e34746. doi: 10.1097/MD.00000000000034746.
 73. Su J, Pitre T, Desai K, Mah J, Nair P, Ho T, Zeraatkar D. Anti-epithelial-derived cytokines for severe asthma: Systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2023 Jun;151(6):1566-1576. doi: 10.1016/j.jaci.2023.02.021.
 74. Kyriakopoulos C, Gogali A, Markozannes G, Kostikas K. Biologic agents licensed for severe asthma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Respir Rev.* 2024 Apr 24;33(172):230238.
 75. Chapman K.R., Guyot P., Bourhis F., Msihid J., Nair R., Nag A., Hardin M., Jacob-Nara J. Indirect comparison of dupilumab versus tezepelumab in patients with severe asthma. *Allergy and Asthma Proceedings* 2022 43:6 (560-)
 76. Kim H., Park J., Kim M.G., Kim K. Comparative efficacy of biologic agents in patients with difficult-to-treat asthma: a systematic review and network metaanalysis. *JACCP Journal of the American College of Clinical Pharmacy* 2022 5:12 (1483-1484)
 77. Ali R., Mirza T.M., Golubykh K., Soni B., Kovalenko I., Cunningham J., Ramesh N. The Role of Biologics in Decreasing Asthma Exacerbation Rate: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2023 207:1
 78. Menzies-Gow, A.; Corren, J.; Bourdin, A.; Chupp, G.; Israel, E.; Wechsler, M.E.; Brightling, C.E.; Griffiths, J.M.; Hellqvist, Å.; Bowen, K.; et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2021, 384, 1800–1809.
 79. AstraZeneca/Amgen. Data on file. Clinical study report. A multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled, parallel group, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe uncontrolled asthma (NAVIGATOR). 2020.
 80. AstraZeneca/Amgen. Data on file. Clinical study report. A multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in reducing oral corticosteroid use in adults with oral corticosteroid dependent asthma (SOURCE). 2021.
 81. Castro, M.; Corren, J.; Pavord, I.D.; Maspero, J.; Wenzel, S.; Rabe, K.F.; Busse, W.W.; Ford, L.; Sher, L.; FitzGerald, J.M., et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018, 378, 2486–2496, doi:10.1056/NEJMoa1804092.
 82. Wenzel, S.; Castro, M.; Corren, J.; Maspero, J.; Wang, L.; Zhang, B.; Pirozzi, G.; Sutherland, E.R.; Evans, R.R.; Joish, V.N., 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 beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016, 388, 31–44, doi:10.1016/S0140-6736(16)30307-5.

83. Rabe, K.F.; Nair, P.; Brusselle, G.; Maspero, J.F.; Castro, M.; Sher, L.; Zhu, H.; Hamilton, J.D.; Swanson, B.N.; Khan, A., et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018, 378, 2475–2485, doi:10.1056/NEJMoa1804093.
84. Ayres, J.G.; Higgins, B.; Chilvers, E.R.; 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* 2004, 59, 701–708, doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00533.x.
85. Busse, W.; Spector, S.; Rosen, K.; Wang, Y.; Alpan, O. High eosinophil count: a potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects. 2013, 132, 485.
86. Bousquet, J.; Siergiejko, Z.; Swiebocka, E.; Humbert, M.; Rabe, K.F.; Smith, N.; Leo, J.; Peckitt, C.; Maykut, R.; Peachey, G. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy* 2011, 66, 671–678, doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02522.x.
87. Hanania, N.A.; Alpan, O.; Hamilos, D.L.; Condemi, J.J.; Reyes-Rivera, I.; Zhu, J.; Rosen, K.E.; Eisner, M.D.; Wong, D.A.; Busse, W. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011, 154, 573–582, doi:10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002.
88. Humbert, M.; Beasley, R.; Ayres, J.; Slavin, R.; Hebert, J.; Bousquet, J.; Beeh, K.M.; Ramos, S.; Canonica, G.W.; Hedgecock, S., et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005, 60, 309–316, doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x.
89. Shinkai M, Ebisawa M, Fukushima Y, Takeuchi S, Okada H, Tokiyo T, et al. One-year safety and tolerability of tezepelumab in Japanese patients with severe uncontrolled asthma: results of the NOZOMI study. *Journal of Asthma* 2023;60:616–24. <https://doi.org/10.1080/02770903.2022.2082309>.
90. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, Korn S, Corren J, Israel E, et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir Med* 2023;11:425–38. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00492-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00492-1).
91. Ledford DK, Soong W, Carr W, Trevor J, Tan L, Carstens D, et al. Real-world severe asthma biologic administration and adherence differs by biologic. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2023. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.07.017>.
92. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
93. Akenroye A, Lassiter G, Jackson JW, Keet C, Segal J, Alexander GC, et al. Comparative efficacy of mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: A Bayesian network meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2022 Nov;150(5):1097-1105.e12.
94. Menzies-Gow AN, McBrien C, Unni B, Porsbjerg CM, Al-Ahmad M, Ambrose CS, et al. Real World Biologic Use and Switch Patterns in Severe Asthma: Data from the International Severe Asthma Registry and the US CHRONICLE Study. *J Asthma Allergy* [Internet]. 2022 Jan;Volume 15:63–78.
95. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 76 p.

96. Comberiati P, McCormack K, Malka-Rais J, Spahn JD. Proportion of Severe Asthma Patients Eligible for Mepolizumab Therapy by Age and Age of Onset of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2019 Nov;7(8):2689-2696.e2.
97. Rönnebjerg L, Axelsson M, Kankaanranta H, Backman H, Rådinger M, Lundbäck B, et al. Severe Asthma in a General Population Study: Prevalence and Clinical Characteristics. *J Asthma Allergy* [Internet]. 2021 Sep;Volume 14:1105–15.
98. Rosa AM, Ignotti E, Hacon S de S, Castro HA de. Prevalência de asma em escolares e adolescentes em um município na região da Amazônia brasileira. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [Internet]. 2009 Jan;35(1):7–13.
99. Wang E, Wechsler ME, Tran TN, Heaney LG, Jones RC, Menzies-Gow AN, et al. Characterization of Severe Asthma Worldwide. *Chest* [Internet]. 2020 Apr;157(4):790–804.
100. 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* [Internet]. 2022 Dec;14(3):247–52.

10. ANEXOS

Anexo 1. Checklist de análise crítica: Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	X				3
População	2	A população elegível para a avaliação econômica está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.			X		6
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	X				7-8
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos e justificados de forma clara.	X				7-8
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				7
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado e a justificativa para sua escolha é apresentada de forma clara.		X			7
Taxa de desconto	7	A taxa de desconto é adequada (5%) e é adotada para custos e desfechos.	X				7

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições (cont.)							
Desfechos de saúde	8	Os desfechos utilizados como medidas de benefício na avaliação são adequados e relevantes para o tipo de análise conduzida.				X	
Medida de efeito	9	A estimativa de efeito da intervenção e dos comparadores é descrita detalhadamente e é concordante com a apresentada no PTC/RS e no formulário da proposta.				X	
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	10	A mensuração e a valoração dos desfechos baseados em preferência são adequadas e foram apresentadas de forma clara.				X	
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	11	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	X				7-8
Componentes e fontes (comparadores)	12	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.			X		7-8
Custos associados	13	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.				X	

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Custos (cont.)							
Custos não incluídos	14	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.	X				7
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	O uso de valores financeiros internacionais é acompanhado de informação quanto à data e à taxa da conversão de moedas.	X				7
Modelagem							
Pressupostos	16	Os pressupostos adotados no modelo são adequados e apresentados de forma clara.			X		7
Método de modelagem	17	O modelo adotado é apresentado de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada, incluindo figura da estrutura do modelo e as informações sobre todos os parâmetros relevantes (valores, intervalos, distribuições de probabilidades, estados de saúde etc.).	X				7-8
Métodos analíticos de apoio	18	Os métodos analíticos adicionais, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade nas estimativas, são adequados e apresentados de forma clara.			X		7-8

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Resultados							
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Os valores estimados dos custos e dos desfechos de interesse são adequados e apresentados de forma clara, incluindo as razões de custo-efetividade incrementais.			X		8
Análise de sensibilidade	20	A análise de sensibilidade é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).	X				9
Caracterização da incerteza	21	Os efeitos das incertezas para as estimativas são apresentados de forma clara, sendo utilizados elementos gráficos adequados, tais como diagrama de tornado e curva de aceitabilidade.	X				9
Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.		X			11
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	X				11

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Outros							
Conflito de interesse	24	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.				x	
Referências	25	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				12-15
Instrumento de apoio	26	O instrumento de apoio (ex: planilha eletrônica) utilizado no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível.	X				

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) - explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health. 2013; 16:231-50.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
2	Parcial	A descrição no tópico de população é demasiado limitada em relação à indicação proposta
6	Não	As estratégias de comparação possuem um custo de tratamento diferente no primeiro ano de tratamento, sendo adequado um horizonte maior que busque minimizar tal influência.

12	Parcial	Não está claro como foi feito o cálculo do cronograma semanal de doses, implicando incertezas nas doses de dupilumabe.
16	Parcial	Não há um tópico de resumo de pressupostos.
19	Parcial	Não está claro como foi feito o cálculo do cronograma semanal de doses, implicando incertezas nas doses de dupilumabe
22	Não	Não foram destacados pontos importantes da análise, como o cronograma semanal de doses
24	n/a	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.

Anexo 2. Checklist de análise crítica: Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	X				4
População	2	A população elegível para a AIO está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.			X		6
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	X				5
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos de forma clara.	X				5
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				4
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado (5 anos) e apresentado de forma clara.	X				5

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Cenários							
Quotas de mercado	7	A estimativa de quotas de mercado é factível e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				11
Cenário de referência	8	O cenário de referência é adequado e apresentado de forma clara.	X				11
Cenário alternativo 1	9	O cenário de referência 1 é adequado e apresentado de forma clara.	X				11
Cenário alternativo 2	10	O cenário de referência 2 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.	X				11
Cenário alternativo 3	11	O cenário de referência 3 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.	X				11
População-alvo							
Método	12	O método utilizado na estimativa da população-alvo e/ou subgrupo é adequado e apresentado de forma clara.	X				8-10

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	13	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	X				5-6
Componentes e fontes (comparadores)	14	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.		X			5-6
Custos associados	15	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.				X	
Custos não incluídos	16	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.	X				7
Ajustes	17	Os ajustes econômicos adotados são apresentados de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada.				X	

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Impacto orçamentário							
Método	18	O método adotado para estimativa do impacto orçamentário é apresentado de forma clara (<i>software</i> , modelo estático ou dinâmico etc.) e a justificativa para sua utilização é adequada.	X				11-12
Impacto por cenário	19	O impacto orçamentário é apresentado por cenário de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	X				12
Impacto incremental	20	O impacto orçamentário incremental dos cenários alternativos em relação ao cenário de referência é apresentado de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	X				12-13
Análise de sensibilidade	21	A análise de sensibilidade (se houver) é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, quotas de mercado, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).				X	
Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.		X			11
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	X				11

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Outros							
Conflito de interesse	24	O potencial conflito de interesse financeiro e não financeiro dos autores do estudo é declarado de forma clara.				x	
Referências	25	As referências bibliográficas utilizadas no estudo são apresentadas.	X				11-12
Planilha de AIO	26	A planilha utilizada no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível.	X				

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
2	Parcial	A descrição no tópico de população é demasiado limitada em relação à indicação proposta
6	Não	As estratégias de comparação possuem um custo de tratamento diferente no primeiro ano de tratamento, sendo adequado um horizonte maior que busque minimizar tal influência.
12	Parcial	Não está claro como foi feito o cálculo do cronograma semanal de doses, implicando incertezas nas doses de dupilumabe.
16	Parcial	Não há um tópico de resumo de pressupostos.

19	Parcial	Não está claro como foi feito o cálculo do cronograma semanal de doses, implicando incertezas nas doses de dupilumabe
22	Não	Não foram destacados pontos importantes da análise, como o cronograma semanal de doses
24	n/a	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.

Anexo 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).

Anexo 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo)