

# Relatório de Análise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos  
em Saúde

Tezepelumabe para tratamento de pacientes  
com asma eosinofílica 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 eosinofílica 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 .....	32
5.1. Pergunta estruturada .....	33
5.2. Critérios de elegibilidade.....	35
5.3. Busca por evidências .....	36
5.4. Seleção de estudos e extração de dados .....	41
5.5. Resultados .....	48
5.6 Discussão e conclusões .....	89
5.7 Elementos pós-texto .....	93
6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	94
6.1 Métodos .....	94
6.2 Resultados .....	99

6.3 Discussão e conclusões .....	101
6.4 Elementos pós-texto .....	103
7. Análise de impacto orçamentário .....	104
7.1 Métodos .....	104
7.2 Resultados .....	112
7.3 Discussão e conclusões .....	117
7.4 Elementos pós-texto .....	117
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	119
8.1 Avaliação por outras agências de ATS .....	119
8.2 Considerações sobre a implementação .....	124
8.3. Conclusões .....	124
9. REFERÊNCIAS .....	126
10. ANEXOS .....	136

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Cenário atual e cenário proposto o tratamento da asma eosinofílica grave em pacientes com indicação de uso de imunobiológico. ....	25
Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE .....	43
Figura 3. Fluxograma da seleção dos estudos, versão do PARECERISTA. ....	44
Figura 4. Impacto orçamentário incremental (versão do parecerista) .....	115

## 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).....	33
Quadro 5. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e do parecerista) .....	35
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).....	39
Quadro 8. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e do parecerista) .....	41
Quadro 9. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e do parecerista) .....	45
Quadro 10. Estudos em andamento (versão do proponente e do parecerista) .....	47
Quadro 11. Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE .....	49
Quadro 12. Características dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.....	50
Quadro 13. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE .....	65

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.....	75
Quadro 16. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE. ....	76
Quadro 17. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA. ....	78
Quadro 18. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE .....	83
Quadro 19. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTA.....	84
Quadro 20. Componentes da discussão e das conclusões.....	89
Quadro 21. Componentes dos elementos pós-texto. ....	93
Quadro 22. Parâmetros da avaliação econômica. ....	95
Quadro 23. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE. ....	99
Quadro 24. Resultados da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.....	100
Quadro 25. Componentes da discussão e conclusões. ....	101
Quadro 26. Elementos pós-texto. ....	103
Quadro 27. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e do parecerista). ....	104
Quadro 28. Estimativa da população elegível (versão do proponente e do parecerista).....	109
Quadro 29. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE. ...	110
Quadro 30. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PARECERISTA. ....	111
Quadro 31. Resumo dos resultados da AIO. ....	112

Quadro 32. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e do parecerista). ....	113
Quadro 33. Impacto orçamentário total (versão do proponente e do parecerista).....	115
Quadro 34. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e do parecerista).....	116
Quadro 35. Componentes da discussão e das conclusões.....	117
Quadro 36. Elementos pós-texto. ....	119
Quadro 37. Avaliação de outras agências de ATS. ....	119

## **LISTA DE ANEXOS**

Anexo 1. Checklist de análise crítica: Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.....	136
Anexo 2. Checklist de análise crítica: Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.....	142
Anexo 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo). ....	142
Anexo 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).....	148

## 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 TRATAMENTO DE PACIENTES COM ASMA EOSINOFÍLICA GRAVE, 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
2023.2.000168	119	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 eosinofílica grave não controlada, apesar do uso de corticoide inalatório associado a beta-2 agonista de longa duração; e contagem de eosinófilos maior ou igual a 300 células/microlitro nos últimos 12 meses; 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 40% possuam o fenótipo eosinofílico. O tratamento para asma tem por objetivo atingir e manter o controle da doença. Estão disponíveis dois medicamentos imunobiológicos para o tratamento da asma eosinofílica grave no Rol da ANS: mepolizumabe (anti IL-5), benralizumabe (anti IL-5Rα) 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><b>População (P) :</b></p> <p>Pacientes com 12 anos ou mais com asma eosinofílica grave, caracterizada pela presença de todos os seguintes critérios:</p>	<p><b>População (P):</b> Idem</p> <p><b>Intervenção (I):</b> Idem</p> <p><b>Comparador (C):</b></p> <p>- Mepolizumabe: Idem</p>

<p>a. asma não controlada, apesar do uso de corticoide inalatório associado a agonista beta 2 de longa duração; e</p> <p>b. contagem de eosinófilos maior ou igual a 300 células/microlitro nos últimos 12 meses; e</p> <p>c. 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><b>Intervenção (I):</b></p> <p>Tezepelumabe 210 mg a cada 4 semanas</p> <p><b>Comparador (C):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mepolizumabe 100 mg a cada 4 semanas</li> <li>- Benralizumabe 30 mg a cada 4 semanas nas 3 primeiras doses, e depois a cada 8 semanas</li> <li>- Dupilumabe 600 mg como dose inicial seguida de 300 mg em semanas alternadas.</li> </ul> <p><b>Desfechos (O):</b></p> <p><i>Efetividade:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taxa anual de exacerbações</li> <li>- Mudança no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) pré-broncodilatador</li> <li>- Qualidade de vida (AQLQ)</li> </ul> <p><i>Segurança:</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Benralizumabe: Idem</li> <li>- Dupilumabe: dose inicial de 600 mg ou 400 mg seguida de 300 mg ou 200 mg, respectivamente, administrada a cada 2 semanas</li> </ul> <p><b>Desfechos (O):</b></p> <p><i>Primários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalidade</li> <li>- Taxa anual de exacerbações</li> <li>- Eventos adversos graves</li> </ul> <p><i>Secundários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Controle dos sintomas (ACQ e variações, ACT, GINA)</li> <li>- Função pulmonar: Mudança no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) pré-broncodilatador</li> <li>- Redução do uso de corticoides orais (CO)</li> <li>- Qualidade de vida relacionada à saúde (<i>Asma Quality of Life – AQLQ</i>)</li> <li>- Eventos adversos gerais</li> </ul> <p><b>Tipo de estudo (T):</b> Idem</p>
--	---

<p>- Incidência de eventos adversos</p> <p><b>Tipo de estudo (T):</b></p> <p>- Ensaio clínico randomizado</p> <p>- Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados</p>	
EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
<p>O PROPONENTE apresentou resultados de eficácia de tezepelumabe em comparação com dupilumabe, benralizumabe e mepolizumabe para a população geral do estudo e estratificada de acordo com a contagem de eosinófilos. No relato dos resultados, tezepelumabe demonstrou ser mais eficaz quando comparado a benralizumabe para o desfecho de taxa de exacerbação de asma anualizada na população geral e com contagem de eosinófilos <math>\geq 150</math> e <math>\geq 300</math> células/<math>\mu</math>L, sem diferenças estatisticamente significativas entre eles para o desfecho de alteração no volume expiratório forçado pré-broncodilatador em um segundo. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre tezepelumabe e dupilumabe e entre tezepelumabe e mepolizumabe para os desfechos avaliados na população geral e com contagem de eosinófilos <math>\geq 150</math> e <math>\geq 300</math> células/<math>\mu</math>L. Ressalta-se que não foram apresentados os resultados do estudo de Korn et al. (2023), pois os mesmos são referentes a</p>	<p>As evidências clínicas sobre o tezepelumabe para o tratamento da asma eosinofílica grave, comparado ao mepolizumabe, benralizumabe ou dupilumabe, foram provenientes de quatro revisões sistemáticas com meta-análise de comparação indireta. Esses quatro 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 pacientes com asma eosinofílica grave quando comparado ao benralizumabe (RT: 0,63; IC 95%: 0,46 a 0,85), com qualidade da evidência moderada. Particularmente em pacientes com asma dependente de corticoide oral, quando comparados ao tezepelumabe, o benralizumabe e o dupilumabe tiveram melhores resultados na redução da dose de corticoide oral [OR 3,20 (IC 95%: 1,34 a 7,60) e OR 3,22 (IC 95%: 1,35 a 7,68), na comparação com benralizumabe 4 semanas e</p>

comparação dos medicamentos biológicos contra placebo, não sendo identificada comparação estatística direta ou indireta entre os medicamentos biológicos. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas para o desfecho de eventos adversos gerais (segurança) entre tezepelumabe e duplimumabe ou mepolizumabe ou benralizumabe.	8 semanas, respectivamente; e, OR 2,54 (IC 95%: 1,12 a 5,73) para o dupilumabe], com qualidade da evidência baixa. Também foi verificado resultado significativo para o benralizumabe 8 semanas na redução da taxa anual de exacerbação (OR: 0,43; IC 95%: 0,21 a 0,90) – qualidade da evidência baixa.
--	---

#### AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de custo-minimização mostrou uma diferença anual de custos por paciente variável entre -R\$ 9.427,57 a R\$ 2.607,21 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 conclusão de que haveria uma posição economicamente favorável ao tratamento com tezepelumabe. Além da necessidade de revisão do cronograma semanal de doses, a não consideração das diferenças de doses nos períodos de manutenção possui impacto substancial, onde a diferença de custos pode alcançar valores de aproximadamente R\$ 17 mil por paciente quando comparados os tratamentos com tezepelumabe e benralizumabe, sugerindo que benralizumabe seja na verdade a opção mais custo-econômica.

#### IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
De -R\$ 78.227,00 a - R\$ 234.680,00 no primeiro ano a - R\$ 397.203,00 a -R\$ 1.191.608,00 no quinto ano, uma média anual de -R\$ 237.189,00 a -R\$ 711.566,00 ao final de 5 anos. Foi observada a necessidade de revisão de estimativas epidemiológicas, correção de	De -R\$ 471.760,43 a -R\$ 1.415.281,30 no primeiro ano a R\$ 4.566.589,64 a R\$ 13.699.768,91 no quinto ano, uma média anual de R\$ 2.440.611,65 a R\$ 7.321.834,94 ao final de 5 anos. Tais estimativas consideram revisão de estimativas epidemiológicas, correção de

valores, cronograma semanal de doses e participações de mercado.	valores, cronograma semanal de doses e participações desagregadas de mercado.
EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
<p>Tezepelumabe foi recomendado como tratamento adicional ao tratamento de manutenção de pacientes com asma grave em 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>Foram detalhados os critérios de recomendação do tezepelumabe segundo as agências internacionais apresentadas pelo proponente. 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	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
<p>Tezepelumabe é eficaz e seguro no tratamento de asma eosinofílica grave, além de possuir custo menor do que as terapias alternativas. Na análise probabilística SUCRA, tezepelumabe possui a maior probabilidade de ser o medicamento mais efetivo na redução de exacerbações.</p>	<p>O tezepelumabe apresentou um perfil de eficácia e segurança semelhante ao mepolizumabe, benralizumabe ou dupilumabe no tratamento da asma eosinofílica grave. Quanto às diferenças significativas, as evidências foram a favor do tezepelumabe na redução da taxa anual de exacerbações em pacientes com asma eosinofílica grave quando comparado ao benralizumabe (qualidade moderada). Além da ausência de ensaios clínicos <i>head-to-head</i>, observa-se fragilidades nas evidências clínicas advindas de revisões sistemáticas de comparações indiretas, especialmente em função de preocupações relacionadas à evidência indireta e imprecisão (qualidade predominantemente baixa para a população com asma eosinofílica grave).</p> <p>O estudo de custo-minimização apontou uma diferença anual de custos por paciente variável entre -R\$ 9.427,57 a R\$ 2.607,21 com o uso de tezepelumabe em comparação com dupilumabe e benralizumabe, 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, a diferença de custos pode alcançar valores de aproximadamente R\$ 17 mil por paciente quando comparados os tratamentos com</p>

	<p>tezepelumabe e benralizumabe, sugerindo que benralizumabe seja na verdade a opção mais custo-econômica.</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\$ 24.406.116,47 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 expiratório<sup>1</sup>.

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 aéreas<sup>2</sup>.

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)<sup>2</sup>. O T2 é o endótipo mais comum de asma, [acometendo] cerca de 50%-70% das pessoas com asma<sup>3-5</sup>. 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.)<sup>1,3,6</sup>.

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<sup>1</sup>. 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<sup>7</sup>.



Os biomarcadores podem auxiliar na identificação dos diferentes fenótipos, bem como prever a resposta ao tratamento da asma grave. Além dos exames anteriores, outras avaliações podem ser complementares para caracterização do quadro clínico de asma<sup>1</sup>:

- *Periostina sérica;*
- *Exame do escarro induzido;*
- *Dosagem do óxido nítrico exalado (FeNO).*

Níveis elevados de periostina estão associados à gravidade do quadro e à presença de asma eosinofílica. O escarro induzido é um método efetivo e não invasivo utilizado como biomarcador para a asma dos pacientes e tem sido capaz de identificar quatro fenótipos inflamatórios: eosinofílico, neutrofílico, paucigranulocítico e granulocítico misto (níveis elevados de neutrófilos e eosinófilos)<sup>1,8</sup>.

A dosagem de FeNO pelas vias aéreas, capaz de prever a queda acelerada da função pulmonar, é um indicativo de inflamação Tipo 2. Além da dosagem de FeNO, os níveis de IgE e a contagem de eosinófilos também são biomarcadores amplamente utilizados para determinar tal inflamação<sup>1,9,10</sup>.

Os eosinófilos são células proeminentes do sistema imunológico envolvidos na asma. O aumento dos eosinófilos no sangue ou no escarro foi relacionado a frequentes exacerbações de asma e à gravidade da doença, além de ser utilizado para orientar as decisões de tratamento<sup>11-13</sup>.

Além de ser caracterizada pelo aumento da quantidade de eosinófilos no escarro ou no sangue periférico e estar associada a um processo inflamatório<sup>6,14,15</sup>, a asma eosinofílica também apresenta sintomas de difícil controle e um número elevado de exacerbações<sup>11,16</sup>.

Não há um consenso na literatura sobre o ponto de corte na contagem de eosinófilos para classificar a asma como eosinofílica<sup>11,17</sup>. Segundo o GINA (*Global Initiative for Asthma*) 2023, o ponto de corte para o fenótipo pode ser a contagem maior ou igual 150 células/mm<sup>3</sup> ou 300 células/mm<sup>3</sup>, a depender do tratamento vigente<sup>1</sup>. No entanto, quanto maior o ponto de corte, maiores as diferenças clínicas entre os fenótipos e maiores os benefícios clínicos das terapias direcionadas à via inflamatória T2<sup>16-18</sup>.

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 pulmonar<sup>1</sup>. 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 Asma<sup>19</sup>, 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 indivíduos<sup>20</sup>. 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 grave<sup>1</sup>.

A inflamação e a hiperresponsividade [brônquica (HRB)] podem ocorrer em todo o espectro da doença e colocar os pacientes em risco de exacerbações<sup>21,22</sup>. 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 apresentação<sup>1</sup>.

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<sup>1,23</sup>. 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 idade<sup>1</sup>.

A asma não controlada é entendida como a presença pelo menos um dos seguintes sinais e/ou sintomas<sup>20</sup>:

- 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,  $\geq 3$  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 etárias<sup>24</sup>. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a asma ocupa o primeiro lugar na prevalência de doenças respiratórias crônicas<sup>25</sup>. Em 2016, o *Global Burden of Disease* (GBD) demonstrou que houve aumento de 3,6% na prevalência por idade em comparação aos dados de 2006<sup>26</sup>. 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%)<sup>27</sup>.

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 asma<sup>25</sup>. [Segundo] estimativas da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), há aproximadamente 20 milhões de pessoas com quadro clínico compatível com asma no Brasil atualmente<sup>16</sup>. 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 mais<sup>28</sup>. 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 mundo<sup>29</sup>.

A asma grave é reportada em aproximadamente 3,7% dos pacientes com asma<sup>1</sup>. Em pacientes com asma grave, estima-se que no Brasil cerca de 60% possuam o fenótipo de asma alérgica, e 40% asma eosinofílica<sup>16</sup>.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000168\_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 controlada<sup>30</sup>, estando associada não somente aos impactos individuais de cada pacientes, mas também aos custos significativos para a sociedade<sup>31</sup>. [Destacam-se] os custos diretos (serviços de saúde, medicamentos) e indiretos (ausências do trabalho por doença, invalidez, outros)<sup>32,33</sup>. [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 asma<sup>34</sup>.

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 tratamento<sup>31</sup>.

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<sup>24,35</sup>.

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 moderada<sup>36</sup>.

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%)<sup>37</sup>. 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)<sup>38,39</sup>.

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\$ 4.371.048,00<sup>40</sup>. 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 8.655,00<sup>30</sup>.

[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 asma<sup>41</sup>. 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 intensiva<sup>42</sup>.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000168\_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<sup>1,43</sup>.

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<sup>43,44</sup>.

As opções farmacológicas para tratamento a longo prazo da asma pertencem a duas categorias principais: medicamentos de controle e medicamentos de alívio ou de resgate<sup>1</sup>. 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 monoclonais<sup>1</sup>.

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 sintomas<sup>1</sup>.

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)<sup>1</sup>. 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 necessário<sup>1</sup>.

[A GINA destaca que]<sup>1</sup> os imunobiológicos devem ser recomendados seguindo critérios de elegibilidade. Mepolizumabe e benralizumabe (anti-IL5/IL5R) devem ser utilizados em pacientes com asma eosinofílica com exacerbações no último ano e contagem de eosinófilos no sangue entre  $\geq 150/\mu\text{l}$  ou  $\geq 300/\mu\text{l}$ . Dupilumabe (anti-IL4R) é indicado para pacientes com asma eosinofílica ou alérgica e exacerbações no último ano, contagem de eosinófilos no sangue entre  $\geq 150/\mu\text{l}$  ou  $\geq 300/\mu\text{l}$  e  $\leq 1500/\mu\text{l}$ , ou FeNO  $\geq 25\text{ppb}$ , ou que estejam em tratamento com terapia de manutenção. Omalizumabe (anti-IgE) pode ser utilizado por pacientes com asma alérgica que apresentaram exacerbações no último ano, com sensibilização em testes cutâneos por IgE específicos ou IgE sérica total e peso dentro do intervalo de dosagem. Tezepelumabe possui indicação ampla, sendo aprovado para uso em pacientes com asma independentemente do subtipo, incluindo asma alérgica e eosinofílica.

[No PCDT da Asma, atualizado em dezembro de 2023 pelo Ministério da Saúde,]<sup>19</sup> 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<sup>7,19</sup>.

[Conforme detalhado no PCDT<sup>19</sup>, 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; mepolizumabe em caso de asma eosinofílica grave)<sup>7,19</sup>.

Os medicamentos com registros válidos e indicação em bula para tratamento de pacientes diagnosticados com asma eosinofílica grave e que estão incorporados ao rol de procedimentos e eventos em saúde da ANS são dupilumabe, benralizumabe e mepolizumabe.

O mepolizumabe é um anticorpo monoclonal completamente humanizado IgG1/K, com alta afinidade pelo ligante da IL-5, que impede a sua ligação ao epítopo alfa da IL-5, bloqueando sua atividade e,

consequentemente, a resposta inflamatória eosinofílica. O medicamento está indicado para portadores de asma grave eosinofílica com idade maior ou igual a 6 anos<sup>45</sup>.

[O benralizumabe] é um anticorpo monoclonal que se liga à cadeia alfa do receptor de IL-5, impedindo a maturação dos eosinófilos, levando-os à apoptose por meio de citotoxicidade mediada por células. O benralizumabe também reduz significativamente o número de eosinófilos nas vias aéreas, medula óssea e sangue e está indicado para pacientes com asma eosinofílica grave com idade maior ou igual a 18 anos de idade<sup>46</sup>.

[O dupilumabe] é um anticorpo monoclonal humano anti-IL4R $\alpha$ , 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 T2<sup>47</sup>. 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 fenótipo<sup>48</sup>, ampliando as opções terapêuticas disponíveis. [As características deste medicamento são detalhadas na seção 4].

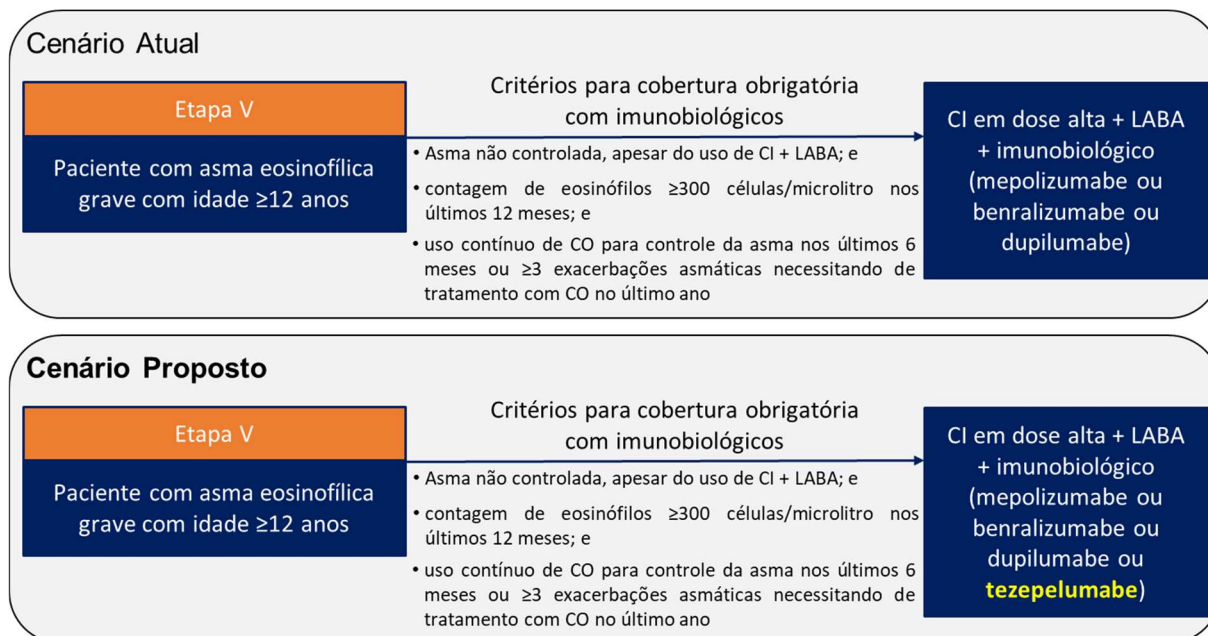
[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000168\_PTC - Revisão Sistemática, páginas 20 a 24, com supressão e alteração da ordem de alguns trechos, além de edição realizada pelo PARECERISTA identificada entre colchetes].

A seguir estão apresentados os fluxogramas da linha de cuidado para asma eosinofílica grave atual e futuro, considerando a incorporação de tezepelumabe. Os fluxogramas consideram os medicamentos com cobertura obrigatória, para o tratamento da asma eosinofílica grave conforme estabelecido na DUT Nº. 65.9<sup>49</sup> e na Resolução Normativa (RN) Nº. 513 de 31 de março de 2022<sup>50</sup>. 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 – 20232000168\_PTC - Revisão Sistemática, página 10].



**Figura 1.** Cenário atual e cenário proposto o tratamento da asma eosinofílica 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*)

<sup>1</sup> Considerando a DUT nº 65.9 (Asma Eosinofílica Grave) da RN nº 465/2021 e a RN nº 513/2022.

<sup>2</sup> Evidência documentada por teste cutâneo de punção ou dosagem de IgE sérica específica *in vitro*.

[Figura elaborada pelo PARECERISTA com base no fluxograma da linha de cuidado apresentado pelo PROPONENTE – 20232000168\_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 recombinante<sup>48</sup>. Atua no início da cascata inflamatória da asma bloqueando a ação de uma citocina derivada das células epiteliais chamada linfopietina estromal tímica (TSLP)<sup>51-54</sup>.

[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)<sup>48</sup>.

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)<sup>55</sup>. [Recebeu sua primeira aprovação em 17 de dezembro de 2021 como tratamento de manutenção adicional para pacientes com idade  $\geq$  12 anos com asma grave nos EUA, sendo o único biológico para asma grave sem restrições de fenótipo (por exemplo, eosinofílico ou alérgico) ou biomarcadores<sup>56</sup>.]

No Brasil, o tezepelumabe está indicado como terapia adicional ao tratamento de manutenção de pacientes com asma grave com 12 anos de idade ou mais<sup>48</sup>. 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 prioritária<sup>57</sup>. Os ensaios clínicos randomizados que embasaram a aprovação regulatória de tezepelumabe foram PATHWAY<sup>55</sup>, NAVIGATOR<sup>58</sup>, CASCADE<sup>59</sup>, SOURCE<sup>60</sup> e DESTINATION<sup>61</sup>.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000168\_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	<b>Tipo</b>	Medicamento
2	<b>Princípio ativo</b>	Tezepelumabe
3	<b>Nome comercial</b>	Tezspire®

4	<b>Fabricante</b>	<i>Amgen Manufacturing Limited – Juncos – Porto Rico/EUA</i>
5	<b>Detentor do registro</b>	AstraZeneca do Brasil LTDA (CNPJ 60.318.797/0001-00)
6	<b>Apresentação</b>	<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 (<a href="https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351613893202131/?nomeProduto=TEZSPIRE">https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351613893202131/?nomeProduto=TEZSPIRE</a>) e tabela CMED (<a href="https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos">https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos</a>)]</p>
7	<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	<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 (<a href="https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116180295">https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116180295</a>)]</p>
8	<b>Indicação proposta pelo proponente</b>	<p>Terapia adicional ao tratamento de manutenção de pacientes com asma eosinofílica grave com 12 anos de idade ou mais, incluindo:</p> <p>a. asma não controlada, apesar do uso de corticoide inalatório associado a beta 2 agonista de longa duração; e</p> <p>b. contagem de eosinófilos maior ou igual a 300 células/microlitro nos últimos 12 meses; e</p> <p>c. 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	<b>Posologia e forma de administração</b>	<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</p>

		<p>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 (<a href="https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116180295">https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116180295</a>)]</p>
10	<b>Patente</b>	<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: <a href="https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2018191479&amp;_cid=P21-LVLQ37-97785-1">https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2018191479&amp;_cid=P21-LVLQ37-97785-1</a> e <a href="https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2022226339&amp;_cid=P21-LVLQF3-05086-1">https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2022226339&amp;_cid=P21-LVLQF3-05086-1</a>].</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: <a href="https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&amp;CodPedido=1525207&amp;SearchParameter=112019021482-8%20%20%20%20%20%20%20&amp;Resumo=&amp;Titulo=#">https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&amp;CodPedido=1525207&amp;SearchParameter=112019021482-8%20%20%20%20%20%20%20&amp;Resumo=&amp;Titulo=#</a> e <a href="https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&amp;CodPedido=1720537&amp;SearchParameter=BR%2011%202023%20021867%20%20%20%20%20%20%20&amp;Resumo=&amp;Titulo=&gt;">https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&amp;CodPedido=1720537&amp;SearchParameter=BR%2011%202023%20021867%20%20%20%20%20%20%20&amp;Resumo=&amp;Titulo=&gt;</a>].</p>

11	<b>Requisitos obrigatórios</b>	Não foram identificados requisitos obrigatórios na bula.
12	<b>Contraindicações</b>	<p>Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao tezepelumabe ou a qualquer um de seus excipientes.</p> <p>[Fonte: Transcrição das contraindicações conforme consta em bula (<a href="https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116180295">https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116180295</a>)]</p>
13	<b>Precauções</b>	<p><b>Sintomas de asma aguda ou de deterioração da doença:</b> tezepelumabe não deve ser usado para tratar sintomas agudos de asma ou exacerbações agudas.</p> <p><b>Descontinuação de corticosteroides:</b> 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><b>Reações de hipersensibilidade:</b> 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><b>Infecção por parasitas (helmintos):</b> 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><b>Gravidez:</b> o uso do tezepelumabe durante a gravidez não é recomendado, a menos que o benefício esperado para a mãe grávida seja</p>

		<p>maior do que qualquer risco possível para o feto (categoria de risco na gravidez: B).</p> <p><b>Amamentação:</b> 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><b>Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:</b> é pouco provável que tezepelumabe afete a capacidade de dirigir veículos e usar máquinas.</p> <p><b>Vacinas vivo-atenuadas:</b> o uso concomitante de tezepelumabe e vacinas vivo-atenuadas não foi avaliado e, portanto, deve ser evitado.</p> <p>[Fonte: Transcrição das advertências e precauções segundo a bula (<a href="https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116180295">https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116180295</a>)]</p>
14	<b>Eventos adversos</b>	<p><b>Reação comum (entre 1% e 10% dos pacientes):</b> 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><b>Reação de frequência desconhecida:</b> 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 (<a href="https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116180295">https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116180295</a>)]</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 (20232000168\_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 sistemáticas<sup>62</sup> e de parecer técnico-científico (PTC)<sup>63</sup>.

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 (20232000168_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 eosinofílica grave não controlada. O PROPONENTE mencionou que a revisão seguiu as Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Revisão Sistemática e Meta-Análise de Ensaios Clínicos Randomizados<sup>62</sup> e as recomendações do <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i><sup>64</sup>. 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 Saúde<sup>63</sup>.</p>



## 5.1. Pergunta estruturada

O uso de tezepelumabe é eficaz e seguro no tratamento da asma eosinofílica grave, quando comparado ao dupilumabe, benralizumabe e mepolizumabe, em pacientes com 12 anos ou mais de idade que atendam aos critérios da DUT 65.9?

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

Componente	Proponente	Parecerista
<b>População</b>	<p>Pacientes com 12 anos ou mais com asma eosinofílica grave, caracterizada pela presença de todos os seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. asma não controlada, apesar do uso de corticoide inalatório associado a agonista beta 2 de longa duração; e</li> <li>b. contagem de eosinófilos maior ou igual a 300 células/microlitro nos últimos 12 meses; e</li> <li>c. 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.</li> </ul>	Idem
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Tezepelumabe 210 mg a cada 4 semanas	Idem
<b>Comparador</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mepolizumabe 100 mg a cada 4 semanas</li> <li>- Benralizumabe 30 mg a cada 4 semanas nas 3 primeiras doses, e depois a cada 8 semanas</li> <li>- Dupilumabe 600 mg como dose inicial seguida de 300 mg em semanas alternadas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mepolizumabe: Idem</li> <li>- Benralizumabe Idem</li> <li>- Dupilumabe: dose inicial de 600 mg ou 400 mg seguida de 300 mg ou 200 mg, respectivamente, administrada a cada 2 semanas</li> </ul>
<b>Desfechos (outcomes)</b>	<p><i>Efetividade:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Taxa anual de exacerbações</li> </ul>	<p><i>Primários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidade</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mudança no primeiro segundo (VEF1) pré-broncodilatador</li> <li>• Qualidade de vida (AQLQ)</li> </ul> <p><i>Segurança:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidência de eventos adversos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taxa anual de exacerbações</li> <li>• Eventos adversos graves</li> </ul> <p><i>Secundários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Controle dos sintomas (ACQ e variações, ACT, GINA)</li> <li>• Função pulmonar: Mudança no VEF1 pré-BD</li> <li>• Redução do uso de CO</li> <li>• Qualidade de vida relacionada à saúde (AQLQ)</li> <li>• Eventos adversos gerais</li> </ul>
<b>Tipo de estudo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensaios clínicos randomizados</li> <li>• Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados</li> </ul>	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 PICOT, 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
<b>Inclusão (PICOT)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes com 12 anos ou mais com asma eosinofílica grave não controlada.</li> <li>• Comparações diretas ou indiretas de tezepelumabe a omalizumabe ou dupilumabe.</li> <li>• Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados.</li> <li>• Ensaios clínicos randomizados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparações diretas ou indiretas de tezepelumabe a dupilumabe, benralizumabe e mepolizumabe.</li> <li>• Além dos critérios de inclusão elencados pelo PROPONENTE, considerou-se que os estudos deveriam relatar pelo menos um dos desfechos de interesse.</li> </ul>
<b>Exclusão (PICOT)</b>	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.
<b>Outros critérios</b>	Não foram reportados critérios de elegibilidade adicionais.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não foram aplicadas restrições adicionais para data, idioma ou <i>status</i> da publicação.</li> <li>• Priorizou-se revisões sistemáticas com maior alinhamento ao escopo da PICOT, de maior rigor metodológico e maior atualização das</li> </ul>

		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 eosinofílica).</p> <p>O PARECERISTA informou a inclusão de estudos que relatassem ao menos um dos desfechos de interesse e adequou os comparadores, pois constavam aqueles referentes à asma alérgica grave.</p> <p>Foram adotados critérios de priorização para a seleção dos estudos, com ênfase em revisões sistemáticas com: maior alinhamento ao escopo da PICOT de interesse (desta forma, na falta de evidências que atendessem às especificidades da PICOT, considerou-se 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> <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>

### 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	<b>Proponente</b>	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	[10/04/2023]

	<p>Word])) OR ("MEDI-9929"[Text Word])) OR ("MEDI-19929"[Text Word])) OR ("MEDI9929"[Text Word]))</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000168_PTC - Revisão Sistemática, páginas 35 e 36].</p>	
	<b>Parecerista</b>	180
	<p>(((((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]))</p>	[29/04/2024]
<b>EMBASE</b>	<b>Proponente</b>	499
	<p>'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</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000168_PTC - Revisão Sistemática, página 36].</p>	[10/04/2023]
	<b>Parecerista</b>	695
	<p>('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 'tezepelumab' OR 'tezepelumab ekko' OR 'tezepelumab-ekko' OR 'tezspire') AND [embase]/lim</p>	[29/04/2024]
<b>COCHRANE LIBRARY</b>	<b>Proponente</b>	130
	<p>#1 MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees 14942</p> <p>#2 ("Asthma"):ti,ab,kw OR ("Bronchial Asthma"):ti,ab,kw OR ("Asthma, Bronchial"):ti,ab,kw 34668</p> <p>#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</p> <p>#4 #1 OR #2 34676</p> <p>#5 #4 AND #3 130</p>	[10/04/2023]

	[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000168_PTC - Revisão Sistemática, página 36].	
	<b>Parecerista</b>	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]
<b>LILACS</b>	<b>Proponente</b>	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 – 20232000168_PTC - Revisão Sistemática, página 36].	[10/04/2023]
	<b>Parecerista</b>	1
	<i>Para busca via BVS:</i> (("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")) ou <i>Para busca diretamente na LILACS:</i> ((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))	[29/04/2024]

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

Fonte	Proponente	Parecerista
<b>Busca manual</b>	<p>O PROPONENTE realizou buscas manuais nas referências dos estudos incluídos.</p> <p>[Informações apresentadas no documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000168_PTC - Revisão Sistemática, página 36].</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>
<b>Agências de ATS</b>	<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>[Informações apresentadas no documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000168_PTC - Revisão Sistemática, página 71 a 72].</p>	<p>Foram consultados os sítios eletrônicos de agências de ATS do Brasil e internacionais (NICE, CADTH, PBAC, SMC, HAS e ZIN) – páginas 118 a 122 do RAC.</p>
<b>ClinicalTrials.gov</b>	<p>O PARECERISTA não relatou a realização de busca por registros de ECR.</p>	<p>O PARECERISTA realizou busca por registros de ECR de comparação direta do tezepelumabe com o mepolizumabe, benralizumabe ou duplimumabe.</p> <p>(Asthma) AND (Tezepelumab)</p> <p>[29/04/2024]</p>

		22 registros identificados, porém, nenhum compreendendo os comparadores de interesse.
<b>Literatura cinzenta</b>	<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 – 20232000168_PTC - Revisão Sistemática, página 37].</p>	<p>O PARECERISTA realizou busca na base <i>Opengrey</i>.</p> <p>(Asthma) AND (Tezepelumab)</p> <p>(n=0)</p> <p>[29/04/2024]</p>

#### Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca

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.

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 à consulta da literatura cinzenta.

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
<b>Plataforma</b>	EndNote® e Rayyan®	Adequado	Zotero® e Rayyan®
<b>Revisores envolvidos</b>	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.
<b>Resolução divergências</b>	Não informado	Não há informações sobre como foi realizado a resolução de divergências. Recomenda-se um terceiro revisor independente ou consenso entre os dois revisores.	Consenso
Extração de dados			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
<b>Organização dos dados</b>	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®

<b>Revisores envolvidos</b>	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
<b>Resolução divergências</b>	Não informado	Não há informações sobre como foi realizado o processo de extração dos dados. Recomenda-se um terceiro revisor ou consenso.	Consenso

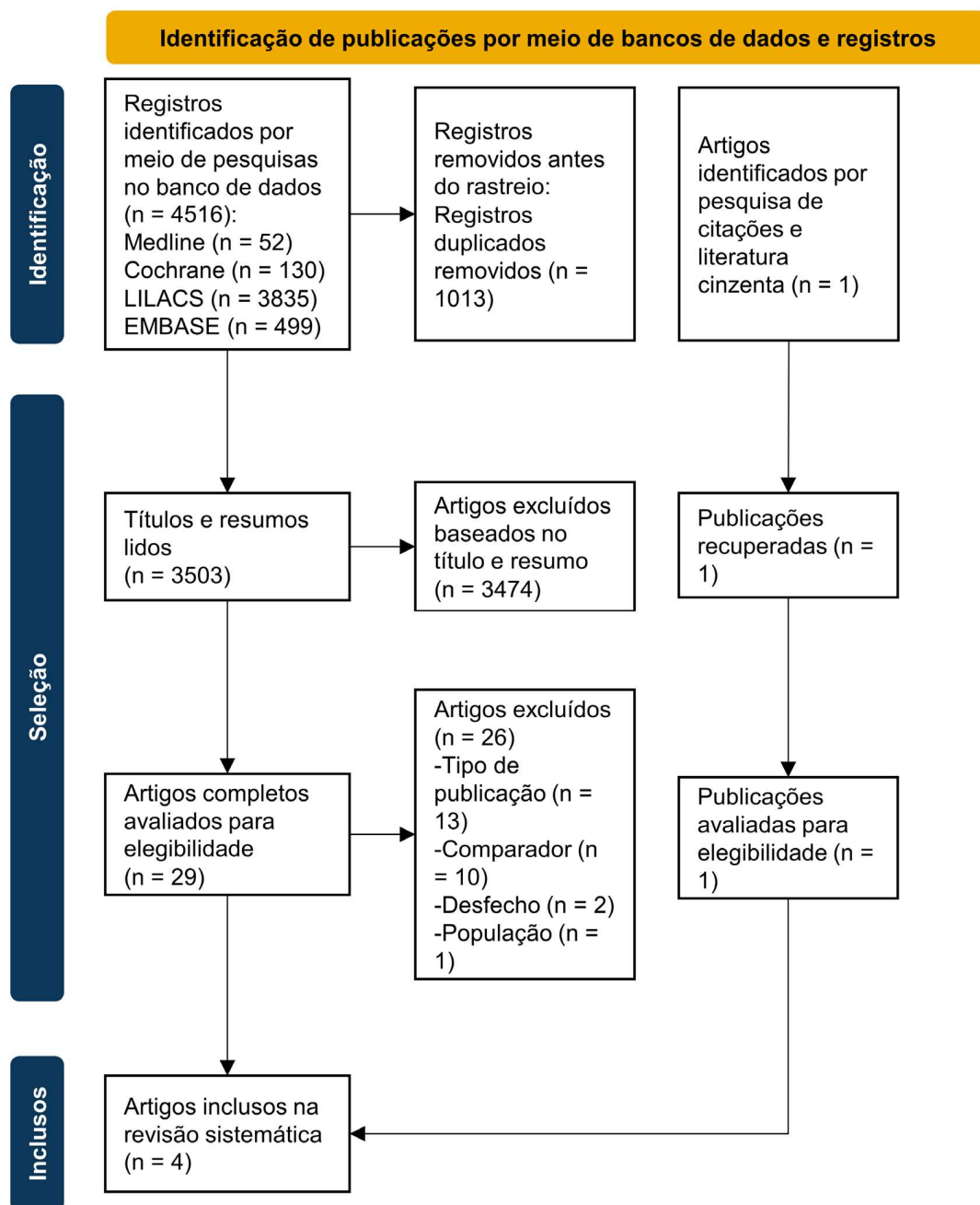
#### Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados

O PROPONENTE não reportou informações sobre o processo de seleção e 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.

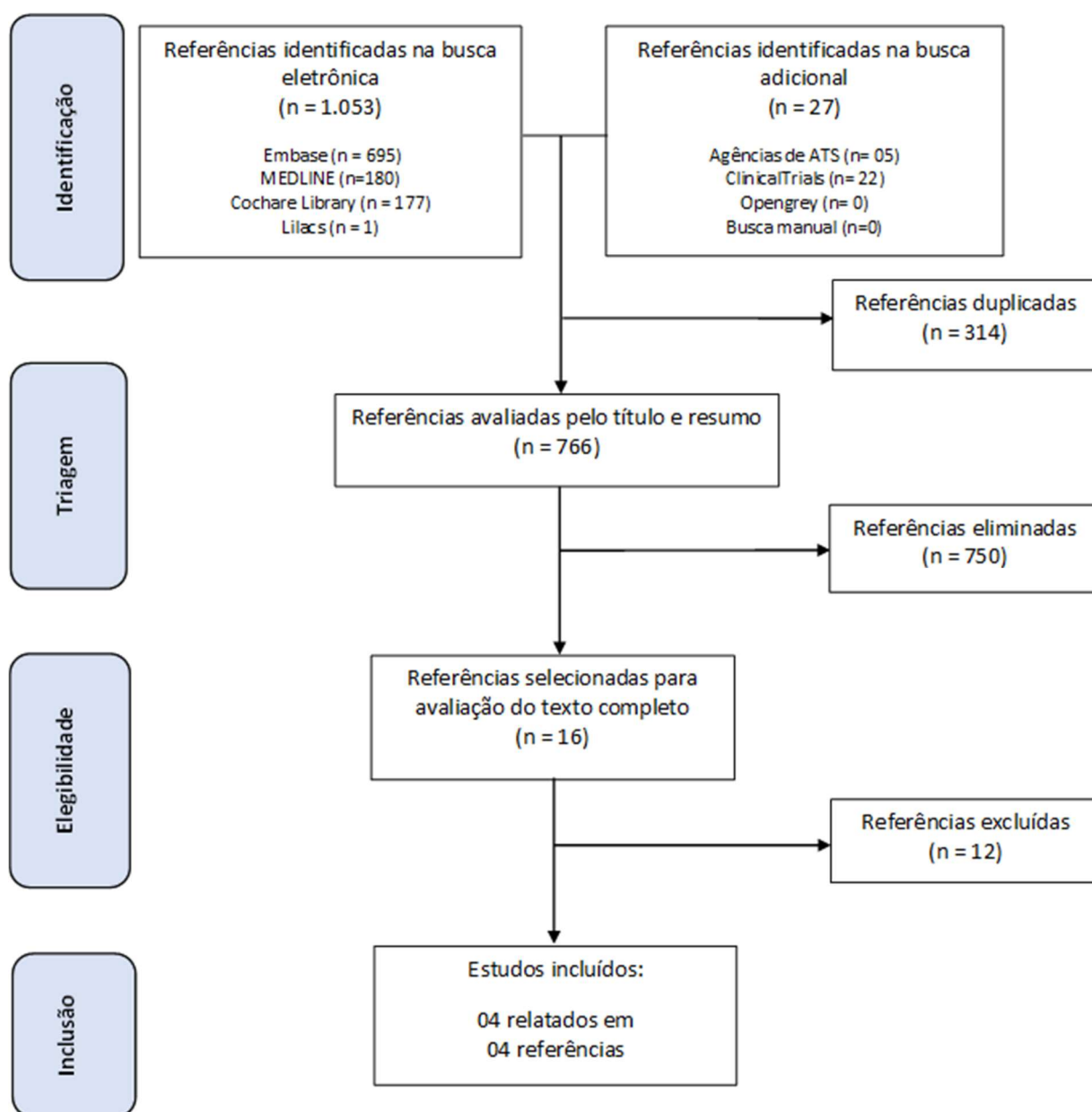
Conforme as diretrizes metodológicas de elaboração de Revisões Sistemáticas e Meta-análise de Ensaios Clínicos<sup>62</sup>, a decisão pela inclusão ou não dos estudos no processo de seleção (triagem de títulos/resumos e leitura de textos completos) deve ser realizado por pelo menos dois revisores, de 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 avaliador<sup>63</sup>.

**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 quatro estudos, relatados em quatro publicações: Ando *et al.* (2022)<sup>65</sup>, Menzies-Gow *et al.* (2022)<sup>53</sup>, Korn *et al.* (2023)<sup>54</sup> e Nopsopon *et al.* (2023)<sup>66</sup>. O PARECERISTA incluiu quatro estudos, dos quais três também foram selecionados pelo PROPONENTE<sup>53,65,66</sup>. O terceiro estudo considerado pelo PARECERISTA, Phinyo *et al.* (2023)<sup>67</sup>, 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)<sup>54</sup>, selecionado pelo PROPONENTE, por não apresentar comparação estatística direta ou indireta entre os medicamentos biológicos de interesse (tezepelumabe vs. mepolizumabe, benralizumabe ou dupilumabe). Destaca-se que todos os estudos primários incluídos por Korn *et al.* (2023)<sup>54</sup> estão contemplados em revisões selecionadas pelo PARECERISTA<sup>53,65,66</sup>.

**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
<b>PARECERISTA</b>	
<b>Estudo</b>	<b>Razão para exclusão</b>
Edris <i>et al.</i> (2019) <sup>68</sup>	População (não se restringiu a participantes com asma grave)
Edris <i>et al.</i> (2021) <sup>69</sup>	População (não se restringiu a participantes com asma grave)
Pitre <i>et al.</i> (2023) <sup>70</sup>	População (não se restringiu a participantes com asma grave)
Roy <i>et al.</i> (2022) <sup>71</sup>	Comparador (placebo)
Chen <i>et al.</i> (2023) <sup>72</sup>	Comparador (placebo)
Korn <i>et al.</i> (2023) <sup>54</sup>	Comparador (placebo)
Lin <i>et al.</i> (2023) <sup>73</sup>	Comparador (placebo)
Su <i>et al.</i> (2023) <sup>74</sup>	Comparador (placebo)
Kyriakopoulos <i>et al.</i> (2024) <sup>75</sup>	Comparador (placebo)
Chapman <i>et al.</i> (2022) <sup>76</sup>	Tipo de publicação (Resumo)

Kim <i>et al.</i> (2022) <sup>77</sup>	Tipo de publicação (Resumo)
Ali <i>et al.</i> (2023) <sup>78</sup>	Tipo de publicação (Resumo)

#### Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão

Os motivos informados para exclusão dos estudos pelo PROPONENTE e pelo PARECERISTA estão alinhados aos critérios de elegibilidade adotados.

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).

**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 mepolizumabe, o benralizumabe 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 quatro estudos de revisão sistemática, sendo três com meta-análise de comparação indireta entre os medicamentos biológicos de interesse<sup>53,65,66</sup> e um com meta-análise cujo comparador foi o placebo<sup>54</sup> (Quadro 11).

O PARECERISTA selecionou quatro revisões sistemáticas com meta-análise de comparação indireta<sup>53,65,66,67</sup>, sendo três incluídas também incluídas pelo PROPONENTE<sup>53,65,66</sup> (Quadro 12).



**Quadro 11.** Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE

Carac- terísticas	Korn et al., 2023	Ando et al., 2022	Menzies-Gow et al., 2022	Nopsopon et al., 2023
Objetivo	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	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	Comparar a eficácia de tezepelumabe, dupilumabe, benralizumabe e mepolizumabe em pacientes com asma eosinofílica grave utilizando uma NMA Bayesiana.
Aspectos metodológicos	Revisão sistemática	Revisão sistemática com metanálise NMA	Revisão sistemática com NMA	Revisão sistemática com NMA
Alternativas avaliadas	Tezepelumabe, omalizumabe, mepolizumabe, dupilumabe, reslizumabe,	Tezepelumabe, dupilumabe, benralizumabe, mepolizumabe	Tezepelumabe, benralizumabe, omalizumabe, mepolizumabe, reslizumabe, dupilumabe	Tezepelumabe, benralizumabe, mepolizumabe, dupilumabe
Número de estudos	20 estudos (2 avaliaram tezepelumabe)	8 estudos (1 avaliou tezepelumabe)	16 estudos (2 avaliaram tezepelumabe)	10 estudos (2 avaliaram tezepelumabe)
Principais resultados	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.	Todos os medicamentos biológicos foram eficazes, sem diferenças estatisticamente significativas entre eles, no geral. No subgrupo com <150 eosinófilos/ $\mu$ 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.	Em pacientes com asma eosinofílica com contagem de eosinófilos $\geq 300/\mu$ L, tezepelumabe e dupilumabe tiveram melhor eficácia do que benralizumabe e mepolizumabe.

NMA: meta-análise em rede.

**Quadro 12.** Características dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA

Estudos	Tipo de estudo	População	Medicamentos <sup>1</sup>	Desfechos <sup>1</sup>	ECRs incluídos <sup>1</sup>
Nopsopon <i>et al.</i> (2023)	Revisão sistemática com metanálise em rede bayesiana de ECR de fase III ou IIIb	Pacientes ≥12 anos de idade com asma eosinofílica grave (contagem sérica de eosinófilos ≥ 300 células/mL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Tezepelumabe</li> <li>● Mepolizumabe</li> <li>● Benralizumabe</li> <li>● Dupilumabe</li> <li>● Doses aprovadas pela FDA ou bioequivalentes.</li> </ul>	<p><i>Primários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Taxa de exacerbação</li> <li>● Função pulmonar (VERF1 pré-BD)</li> <li>● Controle dos sintomas (ACQ)</li> </ul>	<p>10 estudos (n = 9.201), sendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>Tezepelumabe</i>: NAVIGATOR e PATHWAY</li> <li>● <i>Mepolizumabe</i>: MENSA, MUSCA e DREAM</li> <li>● <i>Benralizumabe</i>: SIROCCO, CALIMA e ANDHI</li> <li>● <i>Dupilumabe</i>: LVERTY ASTHMA QUEST e Wenzel <i>et al.</i></li> </ul>
Ando <i>et al.</i> (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"> <li>● Tezepelumabe (210 mg, a cada 4 semanas)</li> <li>● Mepolizumabe</li> <li>● Benralizumabe</li> <li>● Dupilumabe (300 mg, a cada 2 semanas)</li> </ul>	<p><i>Primários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Taxa anual de exacerbação</li> <li>● Eventos adversos</li> </ul> <p><i>Secundários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Função pulmonar (VERF1 pré-BD)</li> <li>● Controle dos sintomas (ACQ)</li> <li>● Qualidade de vida (AQLQ)</li> </ul>	<p>8 estudos (n= 5.524), sendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>Tezepelumabe</i>: NAVIGATOR</li> <li>● <i>Mepolizumabe</i>: MENSA e MUSCA</li> <li>● <i>Benralizumabe</i>: SIROCCO, CALIMA, SOLANA e ANDHI</li> <li>● <i>Dupilumabe</i>: LVERTY ASTHMA QUEST</li> </ul>
Menzies-gow <i>et al.</i> (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 <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Tezepelumabe (210 mg, a cada 4 semanas)</li> <li>● Mepolizumabe</li> <li>● Benralizumabe</li> <li>● 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)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Taxa de exacerbação (geral e com necessidade de ida ao hospital ou pronto-socorro)</li> </ul>	<p>16 estudos (n=10.092), sendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>Tezepelumabe</i>: NAVIGATOR e PATHWAY</li> <li>● <i>Mepolizumabe</i>: MENSA e MUSCA</li> <li>● <i>Benralizumabe</i>: SIROCCO, CALIMA e ANDHI</li> <li>● <i>Dupilumabe</i>: LVERTY ASTHMA QUEST e Wenzel <i>et al.</i></li> </ul>

Phinyo <i>et al.</i> (2023)	Revisão sistemática com meta-análise em rede frequentista com efeitos aleatórios, incluindo ECR	Pacientes com asma dependente de CO <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tezepelumabe</li> <li>• Mepolizumabe</li> <li>• Benralizumabe</li> <li>• Dupilumabe</li> </ul>	<p><i>Primário:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução da dose de CO</li> </ul> <p><i>Secundário:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Taxa de exacerbação</li> </ul>	<p>7 estudos (n= 1.052), sendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Tezepelumabe</i>: SOURCE</li> <li>• <i>Mepolizumabe</i>: SIRIUS, Nair <i>et al.</i></li> <li>• <i>Benralizumabe</i>: ZONDA</li> <li>• <i>Dupilumabe</i>: VENTURE</li> </ul>
-----------------------------------	--	---	---	---	---

ACQ: *Asthma Control Questionnaire*; AQLQ: *Asma Quality of Life Questionnaire*; ECR: ensaio clínico randomizado; CI: Corticoide inalatório; CO: corticoide oral; FDA: *Food and Drug Administration*; 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.

<sup>1</sup> 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 mepolizumabe, o benralizumabe e o dupilumabe.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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 especificou 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 estudo de Nopsopon *et al.* (2023)<sup>66</sup> trata-se da atualização de uma revisão sistemática, voltada para a população com asma grave eosinofílica, incluindo um medicamento adicional – o tezepelumabe. Os demais foram o dupilumabe, o mepolizumabe e o benralizumabe. Portanto, contemplou especificamente todos os imunobiológicos de interesse. Para uma maior compreensão das características de Nopsopon *et al.* (2023)<sup>66</sup>, o PARECERISTA consultou também a publicação prévia<sup>79</sup>.

Ando *et al.* (2022)<sup>65</sup> e Menzies-gow *et al.* (2022)<sup>53</sup>, apesar de compreenderem uma população mais abrangente, reportaram resultados com estratificações segundo a contagem sérica de eosinófilo – possibilitando a identificação de resultados específicos para o subgrupo de interesse (no caso, com eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu$ L).

Ando *et al.* (2022)<sup>65</sup> compararam 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).

Menzies-gow *et al.* (2022)<sup>53</sup> teve como diferencial 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*). Também apresentou, de modo separado, os resultados para o dupilumabe 200 mg e 300 mg, e incluiu exacerbações com necessidade de ida ao hospital ou pronto-socorro.

O PARECERISTA identificou que, apesar de as evidências abrangerem a população ou subgrupo referente a pacientes com asma eosinofílica, nenhuma revisão sistemática apresentou critérios de

inclusão totalmente alinhados com a população elencada na pergunta estruturada (PICOT). O principal motivo se deve à falta de achados nesta população específica, considerando o 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.

A revisão com escopo mais próximo foi a de Phinyo *et al.* (2023)<sup>67</sup>, a qual investigou a eficácia de medicamentos biológicos em pacientes com asma dependentes de CO. Embora não compreenda especificamente pacientes com asma eosinofílica grave não controlada, esta revisão fornece evidências tangentes ao critério da DUT relacionado ao uso contínuo de CO.

Conforme o Quadro 12, quinze ECRs foram contemplados nas revisões incluídas pelo PARECERISTA: PARECERISTA: NAVIGATOR<sup>52,58,80</sup>, PATHWAY<sup>55</sup> e SOURCE<sup>60,81</sup>, referentes ao tezepelumabe; MENSA<sup>82</sup>, MUSCA<sup>83</sup>, DREAM<sup>84</sup>, SIRIUS<sup>85</sup>, Nair *et al.* (2009)<sup>86</sup> para o mepolizumabe; SIROCCO<sup>87</sup>, CALIMA<sup>88</sup>, ANDHI<sup>89</sup> e ZONDA<sup>90</sup>, quanto ao benralizumabe; LVERTY ASTHMA QUEST<sup>91</sup>, Wenzel *et al.* (2016)<sup>92</sup> e VENTURE<sup>93</sup>, sobre o dupilumabe.

Nenhum ECR comparou diretamente o tezepelumabe aos demais imunobiológicos. Sendo assim, destacam-se as contribuições das revisões sistemáticas com meta-análise de comparações indiretas como fonte das evidências clínicas. Apesar das limitações inerentes ao tipo de estudo, as revisões incluídas pelo PARECERISTA correspondem às publicações de maior rigor metodológico e atualização das buscas, que reportam resultados comparando o tezepelumabe com o mepolizumabe, o benralizumabe e o dupilumabe para o tratamento da asma eosinofílica grave.

### 5.5.2 Resultados dos estudos incluídos

Os resultados foram apresentados nas páginas 37 a 53 do dossiê de evidências clínicas submetido pelo (20232000168\_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 mepolizumabe, o benralizumabe e o dupilumabe 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	Nopsopon et al. (2023)	Ando et al. (2022)	Menzies-gow et al. (2022) <sup>1</sup>
<b>Redução na taxa anual de exacerbações</b>			
População geral	ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tezepelumabe vs. Mepolizumabe: RT 0,991 (ICr 95% 0,751 a 1,310)</li> <li>Tezepelumabe vs. Benralizumabe: <b>RT 0,734 (ICr 95% 0,588 a 0,916)*</b></li> <li>Tezepelumabe vs. Dupilumabe: RT 0,815 (ICr 95%: 0,609 a 1,092)</li> <li>SUCRA: Tezepelumabe: 86,0% Mepolizumabe: 83,8% Benralizumabe: 30,8% Dupilumabe: 49,4%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tezepelumabe vs. Mepolizumabe: RT 0,82 (IC 95%: 0,43 a 1,50)</li> <li>Tezepelumabe vs. Benralizumabe: RT 0,63 (IC 95%: 0,35 a 1,09)</li> <li>Tezepelumabe vs. Dupilumabe: RT 0,84 (IC 95%: 0,45 a 1,56)</li> <li>SUCRA: Tezepelumabe: 84% Mepolizumabe: 64% Benralizumabe: 31% Dupilumabe: 66%</li> </ul>
Eosinófilos $\geq$ 300 células/ $\mu$ L	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tezepelumabe vs. Mepolizumabe: RT 0,82 (IC 95% 0,43 a 1,50)</li> <li>Tezepelumabe vs. Benralizumabe: <b>RT 0,63 (IC 95% 0,46 a 0,85)*</b></li> <li>Tezepelumabe vs. Dupilumabe: RT 0,95 (IC 95%: 0,62 a 1,45)</li> <li>SUCRA: tezepelumabe teve maior pontuação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tezepelumabe vs. Mepolizumabe: RT 0,96 (ICr 95%: 0,569 a 1,624)</li> <li>Tezepelumabe vs. Benralizumabe: <b>RT 0,508 (ICr 95%: 0,356 a 0,725)*</b></li> <li>Tezepelumabe vs. Dupilumabe: RT 0,909 (ICr 95%: 0,581 a 1,429)</li> <li>SUCRA: Tezepelumabe: 80,5% Mepolizumabe: 75,4% Benralizumabe: 15,2% Dupilumabe: 69,0%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tezepelumabe vs. Mepolizumabe: RT 0,89 (IC 95%: 0,42 a 1,95)</li> <li>Tezepelumabe vs. Benralizumabe: RT 0,60 (IC 95%: 0,34 a 1,13)</li> <li>Tezepelumabe vs. Dupilumabe: RT 1,08 (IC 95%: 0,59 a 2,27)</li> <li>SUCRA: ND</li> </ul>
<b>Mudança no VERF1 pré-BD</b>			
População geral	ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tezepelumabe vs. Mepolizumabe: n.s.</li> <li>Tezepelumabe vs. Benralizumabe: n.s.</li> <li>Tezepelumabe vs. Dupilumabe: DM 0,000 (ICr 95%: -0,071 a 0,071)</li> <li>SUCRA: Tezepelumabe: 74,1% Mepolizumabe: 54,2% Benralizumabe: 47,8% Dupilumabe: 74,0%</li> </ul>	ND



Eosinófilos $\geq 300$ células/ $\mu$ L	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Tezepelumabe vs. Mepolizumabe: DM -66 mL (ICr 95%: -170 a 33)</li> <li>● Tezepelumabe vs. Benralizumabe: DM 62 mL (ICr 95%: -150 a 22)</li> <li>● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: DM -20 mL (ICr 95%: -120 a 78)</li> <li>● SUCRA: tezepelumabe teve 2ª melhor pontuação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Tezepelumabe vs. Mepolizumabe: n.s.</li> <li>● Tezepelumabe vs. Benralizumabe: n.s.</li> <li>● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: n.s.</li> <li>● SUCRA: Tezepelumabe: 80,5% Mepolizumabe: ND Benralizumabe: 34,1% Dupilumabe: 85,5%</li> </ul>	ND
<b>Mudança no escore AQLQ</b>			
População geral	ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Tezepelumabe vs. Benralizumabe: DMP 0,110 (ICr 95%: -0,047 a 0,266)</li> <li>● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: DMP 0,120 (ICr 95%: -0,062 a 0,300)</li> <li>● SUCRA: Tezepelumabe: 93,9% Benralizumabe: 54,3% Dupilumabe: 51,6%</li> </ul>	ND
Eosinófilos $\geq 300$ células/ $\mu$ L	ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Tezepelumabe vs. Benralizumabe: n.s.</li> <li>● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: n.s.</li> <li>● SUCRA: Tezepelumabe: 96,7% Benralizumabe: 53,4% Dupilumabe: 49,6%</li> </ul>	ND
<b>Incidência de eventos adversos</b>			
População geral	ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Tezepelumabe vs. Mepolizumabe: OR 1,009 (ICr 95%: 0,660 a 1,549)</li> <li>● Tezepelumabe vs. Benralizumabe: OR 0,917 (ICr 95%: 0,647 a 1,297)</li> <li>● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: OR 0,964 (ICr 95%: 0,609 a 1,547)</li> <li>● SUCRA: Tezepelumabe: 66,5% Mepolizumabe: 68,4% Benralizumabe: 48,7% Dupilumabe: 57,7%</li> </ul>	ND

AQLQ: Questionário de Qualidade de Vida em Asma; IC: intervalo de confiança; ICr: intervalo de credibilidade; DMP: Diferença média; DMP: Diferença média padronizada; ND: não disponível; n.s.: resultado estatisticamente não significativo; 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.

<sup>1</sup> Referem-se aos resultados da meta-análise em rede. Quanto às comparações de tratamento simuladas, foi reportado que os resultados mostraram um benefício numérico consistente para o tezepelumabe em todas as comparações, embora não tenha atingido significância estatística.

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	Nopsopon et al. (2023)	Ando et al. (2022)	Menzies-gow et al. (2022) <sup>1</sup>	Phinyo et al. (2023)
<b>Taxa anual de exacerbação</b>				
Asma grave não controlada (População geral)	ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tezepelumabe vs. Mepolizumabe: RT 0,991 (ICr 95% 0,751 a 1,310)</li> <li>Tezepelumabe vs. Benralizumabe: <b>RT 0,734 (ICr 95% 0,588 a 0,916)*</b></li> <li>Tezepelumabe vs. Dupilumabe: RT 0,815 (ICr 95%: 0,609 a 1,092)</li> <li>SUCRA: Tezepelumabe: 86,0% Mepolizumabe: 83,8% Benralizumabe: 30,8% Dupilumabe: 49,4%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tezepelumabe vs. Mepolizumabe: RT 0,82 (ICr 95%: 0,43 a 1,50)</li> <li>Tezepelumabe vs. Benralizumabe: RT 0,63 (ICr 95%: 0,35 a 1,09)</li> <li>Tezepelumabe vs. Dupilumabe: 200 mg: RT 0,84 (ICr 95%: 0,45 a 1,56) 300 mg: RT 0,84 (ICr 95%: 0,45 a 1,56)</li> <li>SUCRA: Tezepelumabe: 84% Mepolizumabe: 64% Benralizumabe: 31% Dupilumabe 200 mg: 66% Dupilumabe 300 mg: 66%</li> </ul>	ND
Asma eosinofílica (eosinófilos ≥ 300 células/μL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tezepelumabe vs. Mepolizumabe: RT 0,83 (IC 95% 0,60 a 1,18)</li> <li>Tezepelumabe vs. Benralizumabe: <b>RT 0,63 (IC 95% 0,46 a 0,85)*</b></li> <li>Tezepelumabe vs. Dupilumabe: RT 0,95 (IC 95%: 0,62 a 1,45)</li> <li>SUCRA: Tezepelumabe: 89% Mepolizumabe: 6% Benralizumabe: &lt;1% Dupilumabe: 38%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tezepelumabe vs. Mepolizumabe: RT 0,960 (ICr 95%: 0,569 a 1,624)</li> <li>Tezepelumabe vs. Benralizumabe: <b>RT 0,508 (ICr 95%: 0,356 a 0,725)*</b></li> <li>Tezepelumabe vs. Dupilumabe: RT 0,909 (ICr 95%: 0,581 a 1,429)</li> <li>SUCRA: Tezepelumabe: 80,5% Mepolizumabe: 75,4% Benralizumabe: 15,2% Dupilumabe: 69,0%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tezepelumabe vs. Mepolizumabe: RT 0,89 (IC 95%: 0,42 a 1,95)</li> <li>Tezepelumabe vs. Benralizumabe: RT 0,60 (IC 95%: 0,34 a 1,13)</li> <li>Tezepelumabe vs. Dupilumabe: 200 mg: RT 0,95 (ICr 95%: 0,47 a 1,92) 300 mg: RT 1,08 (IC 95%: 0,59 a 2,27)</li> <li>SUCRA: ND</li> </ul>	ND
Asma com dependência de CO	ND	ND	ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mepolizumabe vs. Tezepelumabe: OR 0,99 (IC 95%: 0,55 a 1,77)</li> <li>Benralizumabe vs. Tezepelumabe: 4 sem.: OR 0,65 (IC 95%: 0,33 a 1,30) <b>8 sem.: OR 0,43 (IC 95%: 0,21 a 0,90)*</b></li> <li>Dupilumabe vs. Tezepelumabe: OR 0,59 (IC 95%: 0,31 a 1,11)</li> </ul>

Desfecho	Nopsopon et al. (2023)	Ando et al. (2022)	Menzies-gow et al. (2022) <sup>1</sup>	Phinyo et al. (2023)
<b>Taxa anual de exacerbação com necessidade de ida ao hospital ou pronto-socorro</b>				
Asma grave não controlada (População geral)	ND	ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Tezepelumabe vs. Mepolizumabe: RT 0,54 (ICr 95% 0,13 a 2,00)</li> <li>● Tezepelumabe vs. Benralizumabe: RT 0,35 (ICr 95% 0,08 a 1,16)</li> <li>● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: 200/300 mg: RT 0,36 (ICr 95%: 0,07 a 1,59)</li> <li>● SUCRA: Tezepelumabe: 95% Mepolizumabe: 71% Benralizumabe: 45% Dupilumabe 200/300mg: 45%</li> </ul>	ND
<b>Alteração no VERF1 pré-BD (em litros)</b>				
Asma grave não controlada (População geral)	ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Tezepelumabe vs. Mepolizumabe: DM 0,019 (ICr 95%: -0,056–0,094)</li> <li>● Tezepelumabe vs. Benralizumabe: DM 0,023 (ICr 95%: -0,038–0,084)</li> <li>● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: DM 0,000 (ICr 95%: -0,071 a 0,071)</li> <li>● SUCRA: Tezepelumabe: 74,1% Mepolizumabe: 54,2% Benralizumabe: 47,8% Dupilumabe: 74,0%</li> </ul>	ND	ND
Asma eosinofílica (eosinófilos ≥ 300 células/μL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Tezepelumabe vs. Mepolizumabe: DM 0,066 (IC 95%: -0,033 a 0,170)</li> <li>● Tezepelumabe vs. Benralizumabe: DM 0,062 (IC 95%: -0,022 a 0,150)</li> <li>● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: DM -0,020 (IC 95%: -0,120 a 0,078)</li> <li>● SUCRA: Tezepelumabe: 34% Mepolizumabe: 2% Benralizumabe: &lt;1% Dupilumabe: 95%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Tezepelumabe vs. Mepolizumabe: ND</li> <li>● Tezepelumabe vs. Benralizumabe: <b>DM 0,101 (ICr 95%: 0,010–0,191)*</b></li> <li>● Tezepelumabe vs. Dupilumabe: DM -0,010 (ICr 95%: -0,124 a 0,103)</li> <li>● SUCRA: Tezepelumabe: 80,5% Mepolizumabe: ND Benralizumabe: 34,1% Dupilumabe: 85,5%</li> </ul>	ND	ND

Desfecho	Nopsopon et al. (2023)	Ando et al. (2022)	Menzies-gow et al. (2022) <sup>1</sup>	Phinyo et al. (2023)
<b>Mudança no ACQ<sup>2</sup></b>				
Asma grave não controlada (População geral)	ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tezepelumabe vs. Mepolizumabe: DM 0,080 (ICr 95%: -0,097 a 0,258)</li> <li>Tezepelumabe vs. Benralizumabe: DM -0,069 (ICr 95%: -0,214–0,075)</li> <li>Tezepelumabe vs. Dupilumabe: DM -0,160 (ICr 95%: -0,337 a 0,018)</li> <li>SUCRA: Tezepelumabe: 74,3% Mepolizumabe: 94,5% Benralizumabe: 52,0% Dupilumabe: 28,9%</li> </ul>	ND	ND
Asma eosinofílica (eosinófilos ≥ 300 células/μL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tezepelumabe vs. Mepolizumabe: DM 0,14 (IC 95%: -0,10 a 0,38)</li> <li>Tezepelumabe vs. Benralizumabe: DM -0,17 (IC 95%: -0,37 a 0,02)</li> <li>Tezepelumabe vs. Dupilumabe: DM -0,01 (IC 95%: -0,39 a 0,37)</li> <li>SUCRA: Tezepelumabe: 9% Mepolizumabe: 94% Benralizumabe: &lt;1% Dupilumabe: 21%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tezepelumabe vs. Mepolizumabe: ND</li> <li>Tezepelumabe vs. Benralizumabe: DM -0,184 (ICr 95%: -0,397–0,031)</li> <li>Tezepelumabe vs. Dupilumabe: ND</li> <li>SUCRA: Tezepelumabe: 97,7% Mepolizumabe: ND Benralizumabe: 52,4% Dupilumabe: ND</li> </ul>	ND	ND
<b>Redução da dose de CO</b>				
Asma com dependência de CO	ND	ND	ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mepolizumabe vs. Tezepelumabe: OR 1,87 (0,76 a 4,56)</li> <li>Benralizumabe vs. Tezepelumabe: 4 sem.: OR 3,20 (IC 95%: 1,34 a 7,60)* 8 sem.: OR 0 3,22 (IC 95%: 1,35 a 7,68)</li> <li>Dupilumabe vs. Tezepelumabe: OR 2,54 (IC 95%: 1,12 a 5,73)*</li> </ul>

Desfecho	Nopsopon et al. (2023)	Ando et al. (2022)	Menzies-gow et al. (2022) <sup>1</sup>	Phinyo et al. (2023)
<b>Mudança no escore AQLQ<sup>3</sup></b>				
Asma grave não controlada (População geral)	ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tezepelumabe vs. Mepolizumabe: ND</li> <li>• Tezepelumabe vs. Benralizumabe: DMP 0,110 (ICr 95%: -0,047 a 0,266)</li> <li>• Tezepelumabe vs. Dupilumabe: DMP 0,120 (ICr 95%: -0,062 a 0,300)</li> <li>• SUCRA: Tezepelumabe: 93,9% Mepolizumabe: ND Benralizumabe: 54,3% Dupilumabe: 51,6%</li> </ul>	ND	ND
Asma eosinofílica (eosinófilos ≥ 300 células/μL)	ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tezepelumabe vs. Mepolizumabe: ND</li> <li>• Tezepelumabe vs. Benralizumabe: DMP 0,200 (ICr 95%: -0,024 a 0,423)</li> <li>• Tezepelumabe vs. Dupilumabe: DMP 0,219 (ICr 95%: -0,059 a 0,495)</li> <li>• SUCRA: Tezepelumabe: 96,7% Mepolizumabe: ND Benralizumabe: 53,4% Dupilumabe: 49,6%</li> </ul>	ND	ND
<b>Incidência de eventos adversos</b>				
Asma grave não controlada (População geral)	ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tezepelumabe vs. Mepolizumabe: OR 1,009 (ICr 95%: 0,660 a 1,549)</li> <li>• Tezepelumabe vs. Benralizumabe: OR 0,917 (ICr 95%: 0,647 a 1,297)</li> <li>• Tezepelumabe vs. Dupilumabe: OR 0,964 (ICr 95%: 0,604 a 1,547)</li> <li>• SUCRA: Tezepelumabe: 66,5% Mepolizumabe: 68,4% Benralizumabe: 48,7% Dupilumabe: 57,7%</li> </ul>	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.

<sup>1</sup> 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. Mepolizumabe = RT 0,92 (IC 95% 0,42 a 2,02); Tezepelumabe vs. Benralizumabe = RT 0,69 (IC 95% 0,25 a 1,91) – 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. Mepolizumabe = RT 0,73 (IC 95% 0,19 a 2,81); Tezepelumabe vs. Benralizumabe = RT 0,21 (IC 95% 0,03 a 1,22).

<sup>2</sup> 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  $\beta_2$ -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.

<sup>3</sup> 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 mepolizumabe, benralizumabe e dupilumabe relatados pelo PROPONENTE, considerando as revisões de Ando *et al.* (2022)<sup>65</sup>, Menzies-Gow *et al.* (2022)<sup>53</sup> e Nopsopon *et al.* (2023)<sup>66</sup>. Este quadro não traz os resultados de Korn *et al.* (2023)<sup>54</sup>, 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 – mepolizumabe, benralizumabe ou dupilumabe.

O PROPONENTE apresentou resultados de eficácia de tezepelumabe em comparação com o mepolizumabe, benralizumabe e dupilumabe, 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<sup>53,65-67</sup>, com foco na população com asma eosinofílica (como população principal ou subgrupo com eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu$ L). Como a única evidência relacionada a pacientes com asma com dependência de corticoide oral não traz resultados estratificados por contagem de eosinófilos<sup>67</sup>, o PARECERISTA apresentou também os dados de Ando *et al.* (2022)<sup>65</sup> e Menzies-Gow *et al.* (2022)<sup>53</sup> para a população geral, para comparabilidade dos achados quanto à população geral entre estas três revisões.

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.

Assim como demonstrado pelo PROPONENTE, o PARECERISTA encontrou que, de modo geral, o tezepelumabe apresentou perfil de eficácia e segurança semelhante ao mepolizumabe, benralizumabe e dupilumabe. 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 três imunobiológicos.

Quanto às diferenças significativas, Ando *et al.* (2022)<sup>65</sup> encontraram resultados a favor do tezepelumabe comparado ao benralizumabe para os desfechos de taxa anual de exacerbação – população geral (RT 0,734; ICr 95%: 0,588 a 0,916) e subgrupo eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu$ L (RT: 0,508; ICr 95%: 0,356 a 0,725) – e alteração no VEF1 pré-BD – subgrupo eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu$ L (DM:

0,101; ICr 95%: 0,010–0,191). Com exceção da redução da taxa anual de exacerbação na população com asma eosinofílica, que também foi significativa segundo Nopsopon *et al.* (2023)<sup>66</sup> (eosinófilos  $\geq$  300 células/ $\mu$ L, Tezepelumabe vs. Benralizumabe, RT: 0,63; IC 95%: 0,46 a 0,85), não foram encontrados resultados corroborando as demais diferenças.

Particularmente em pacientes com asma dependente de corticoide oral, Phinyo *et al.* (2023)<sup>67</sup> mostraram uma maior eficácia do benralizumabe e do dupilumabe na redução da dose de corticoide oral quando comparados ao tezepelumabe – benralizumabe (4 semanas) vs. tezepelumabe: OR de 3,20; IC 95%: 1,34 a 7,60; benralizumabe (8 semanas) vs. tezepelumabe: OR de 3,22; IC 95%: 1,35 a 7,68; e, dupilumabe vs. tezepelumabe: OR de 2,54; IC 95% de 1,12 a 5,73. Para o benralizumabe (8 semanas), observou-se também melhor resultado na redução da taxa de exacerbação quando comparado ao tezepelumabe – OR de 0,43 e IC 95% de 0,21 a 0,90.

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 mepolizumabe, benralizumabe e dupilumabe. 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 mepolizumabe, benralizumabe e dupilumabe para os desfechos de mortalidade e eventos adversos graves. O mesmo ocorreu nas estimativas comparando o tezepelumabe com o mepolizumabe (população geral ou subgrupo) no que se refere à qualidade de vida relacionada à saúde (alteração no escore AQLQ). Para os eventos adversos, não estavam disponíveis resultados específicos para pacientes com asma eosinofílica. Além disso, as evidências compreendendo pacientes com asma dependentes de CO foram relacionadas aos desfechos de taxa anual de exacerbação e redução da dose de CO.

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 sensibilidade previstas nos estudos com a população geral.

Por fim, ressalta-se que, diante da ausência de uma única revisão contemplando todas as evidências quanto à população e desfechos de interesse, 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.

<b>CrITÉRIOS</b>	<b>Proponente</b>	<b>Análise da proposta</b>	<b>Parecerista</b>
<b>Ferramenta</b>	AMSTAR 2, para revisões sistemáticas.	Adequada.	AMSTAR 2, para revisões sistemáticas.
<b>Revisores envolvidos</b>	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.
<b>Resolução divergências</b>	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.

<b>Autores Domínio</b>	<b>Korn et al., 2023</b>	<b>Ando et al., 2022</b>	<b>Menzies-Gow et al., 2022</b>	<b>Nopsopon et al., 2023</b>
1 - As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	SIM	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	Sim
3 - Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	SIM	SIM	SIM	SIM
4 - Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura? (crítico)	PARCIALMENTE SIM	PARCIALMENTE SIM	SIM	SIM
5 - Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	SIM	SIM	SIM	SIM
6 - Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	SIM	SIM	SIM	SIM
7 - Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões? (crítico)	SIM	NÃO	SIM	NÃO
8 - Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	SIM	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	SIM
10 - Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	NÃO	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	SIM
12 - Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o	NÃO REALIZADA	SIM	SIM	SIM

Autores Domínio	Korn et al., 2023	Ando et al., 2022	Menzies-Gow et al., 2022	Nopsopon et al., 2023
impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?				
13 - Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão? (crítico)	SIM	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	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	SIM
16 - Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	SIM	SIM	SIM	SIM
Qualidade metodológica geral (C=Criticamente baixa, B=Baixa, M=Moderada, A=Alta)	M	C	B	B

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

AMSTAR-2	Nopsopon et al. (2023)	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: O PICO foi identificado no objetivo do estudo e no protocolo. Está em conformidade com os critérios de inclusão estabelecidos 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: 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 no protocolo. Está em conformidade com os critérios de inclusão estabelecidos pelos revisores..</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?	Sim <i>Justificativa: O protocolo de pesquisa (CRD42021232084) foi apresentado, e não houve menção a desvios significativos em relação a este protocolo.</i>	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.</i>	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 3 bases de dados e as estratégias de buscas foram apresentadas no material suplementar. Entretanto, trata-se de uma atualização de revisão sistemática prévia para incluir os estudos de tezepelumabe. Nesse sentido, não foram informadas busca na literatura cinzenta ou em registros de ensaios clínicos, nem informada busca nas referências de estudos anteriores.</i>	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 da 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 mencionado que dois autores realizaram a atualização da revisão sistemática. No entanto, não foi informado se isso foi feito de maneira independente entre eles.</i>	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 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: A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada de forma independente por dois revisores.</i>	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: 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>	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) – resultados detalhados no material suplementar.</i>	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>	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 combinação estatística de resultados?	Sim <i>Justificativa: Os autores apresentaram os métodos para sumarização estatística dos resultados, incluindo o tipo de modelo e análise de sensibilidade.</i>	Sim <i>Justificativa: Os autores apresentaram os métodos para sumarização estatística dos resultados, incluindo o tipo de modelo e análise de sensibilidade..</i>	Sim <i>Justificativa: Os autores apresentaram os métodos para sumarização estatística dos resultados, incluindo o tipo de modelo e análise de sensibilidade.</i>	Sim <i>Justificativa: Os autores apresentaram os métodos para sumarização estatística dos resultados, incluindo o tipo de modelo e análise de sensibilidade.</i>
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: Os resultados das análises de sensibilidade, incluindo a exclusão de estudos com algum risco de viés, foram consistentes com as análises primárias (Tabela suplementar E4).</i>	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: Os resultados das análises de sensibilidade, incluindo a exclusão de estudos com algum risco de viés, foram consistentes com as análises primárias (Tabela suplementar E4).</i>	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,	Sim	Sim	Sim	Sim

qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	<i>Justificativa: A heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos primários foi explorada nas análises e abordada na discussão.</i>	<i>Justificativa: A heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos primários foi explorada nas análises de sensibilidade e abordada na discussão.</i>	<i>Justificativa: A heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos primários foi explorada nas análises de sensibilidade e abordada na discussão.</i>	<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?	Sim  <i>Justificativa: Foi realizada análise do viés de publicação e não foi encontrada evidência significativa de viés de publicação.</i>	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>	Sim  <i>Justificativa: Foi apresentada declaração de interesses dos autores envolvidos no estudo.</i>
Total	Baixa	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)<sup>53</sup> – 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)<sup>53</sup> e Ando *et al.* (2022)<sup>65</sup>: 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.

Quanto a Nopsopon *et al.* (2023)<sup>66</sup>, o PARECERISTA observou que não foi reportado se, na atualização das buscas voltadas ao tezepelumabe, foram também pesquisadas outras fontes, tais como a literatura cinzenta ou registros de ensaios clínicos. Em todo caso, o julgamento do item 4 como “parcialmente sim” não influenciou a qualidade final desta revisão sistemática, a qual foi classificada como de qualidade baixa por não atender ao item 7 da AMSTAR 2.

No mais, o PARECERISTA apresentou a avaliação da qualidade metodológica do estudo adicional incluído em sua análise crítica – Phinyo *et al.* (2023)<sup>66</sup> – e exclui a revisão de Korn *et al.* (2023)<sup>56</sup>, 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)
<b>Taxa anual de exacerbação</b>					
Teze vs. dupi	Nopsopon, 2023	Teze: 1609 (2 ECRs) Dupi: 2678 (2 ECRs)	RT 0,95 (0,62 a 1,45)	-8 exacerbações por 100 pacientes/ano (-62 a +73)	⊕⊕○○ Baixa (1,2)
Teze vs. benra	Nopsopon, 2023	Teze: 1609 (2 ECRs) Benra: 2565 (4 ECRs)	RT 0,63 (0,46 a 0,85)	-60 exacerbações por 100 pacientes/ano (-88 a -24)	⊕⊕⊕○ Moderada (1)
Teze vs. mepo	Nopsopon, 2023	Teze: 1609 (2 ECRs) Mepo: 936 (2 ECRs)	RT 0,82 (0,43-1,50)	-27 exacerbações por 100 pacientes/ano (-66 a +29)	⊕⊕○○ Baixa (1,2)
Teze vs. placebo	Nopsopon, 2023	Teze: 1609 (2 ECRs)	RT 0,31 (0,22-0,40)	-112 exacerbações por 100 pacientes/ano (-127 a -98)	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>Mudança no VEF1 pré-broncodilatador</b>					
Teze vs. dupi	Nopsopon, 2023	Teze: 1609 (2 ECR) Dupi: 2678 (2 ECRs)	Diferença média -20 mL (-120 a 78)		⊕⊕○○ Baixa (1,2)
Teze vs. benra	Nopsopon, 2023	Teze: 1059 (1 ECR) Benra: 3166 (3 ECRs)	Diferença média 62 mL (-150 a 22)		⊕⊕○○ Baixa (1,2)
Teze vs. mepo	Nopsopon, 2023	Teze: 1059 (1 ECR) Mepo: 1748 (3 ECRs)	Diferença média -66 mL (-170 a 33)		⊕⊕○○ Baixa (1,2)
Teze vs. placebo	Nopsopon, 2023	Teze: 1609 (2 ECRs)	Diferença média 150 mL (75 a 220)		⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>Escore AQLQ</b>					
Teze vs. dupi	Ando, 2022	Teze: 1059 (1 ECR) Dupi: 954 (1 ECRs)	Diferença média padronizada 0,12 pontos (-0,06 a 0,30)		⊕⊕○○ Baixa (1,2)
Teze vs. benra	Ando, 2022	Teze: 1059 (1 ECR) Benra: 2342 (4 ECRs)	Diferença média padronizada 0,11 pontos (-0,05 a 0,27)		⊕⊕○○ Baixa (1,2)
Teze vs. placebo	Ando, 2022	Teze: 1059 (1 ECR)	Diferença média padronizada 0,30 pontos (0,18-0,42)		⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>Segurança (qualquer evento adverso)</b>					
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. benra	Ando, 2022	Teze: 1059 (1 ECR) Benra: 2342 (4 ECRs)	OR 1,01 (0,66-1,55)	0 por 100 (-8 a +7)	⊕⊕○○ Baixa (1,2)
Teze vs. mepo	Ando, 2022	Teze: 1059 (1 ECR) Mepo: 936 (2 ECRs)	OR 0,92 (0,65-1,30)	-2 por 100 (-9 a +4)	⊕⊕○○ 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*. 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) <sup>1</sup>								
Tezepelumabe	Mepolizumabe	RT 0,82 (ICr 95%: 0,43 a 1,50) <sup>1</sup>	não grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	grave <sup>4</sup>	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa <sup>5</sup>
Tezepelumabe	Benralizumabe	RT 0,63 (ICr 95%: 0,35 a 1,09) <sup>1</sup>	não grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	grave <sup>4</sup>	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa <sup>5</sup>
Tezepelumabe	Dupilumabe	200 mg: RT 0,84 (ICr 95%: 0,45 a 1,56) <sup>1</sup> 300 mg: RT 0,84 (ICr 95%: 0,45 a 1,56) <sup>1</sup>	não grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	grave <sup>4</sup>	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa <sup>5</sup>
Desfecho: Taxa anual de exacerbação – asma eosinofílica grave / Estudo: Nopsopon et al. (2023)								
Tezepelumabe	Mepolizumabe	RT 0,83 (IC 95% 0,60 a 1,18)	não grave	não grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	nenhuma	⊕⊕○○ Baixa <sup>6</sup>
Tezepelumabe	Benralizumabe	RT 0,63 (IC 95% 0,46 a 0,85*)	não grave	não grave	grave <sup>2</sup>	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>7</sup>
Tezepelumabe	Dupilumabe	RT 0,95 (IC 95%: 0,62 a 1,45)	não grave	não grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	nenhuma	⊕⊕○○ Baixa <sup>6</sup>
Desfecho: Taxa anual de exacerbação – asma dependente de CO / Estudo: Phinyo et al. (2023)								
Mepolizumabe	Tezepelumabe	OR 0,99 (IC 95%: 0,55 a 1,77)	não grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	não grave	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa <sup>5</sup>
Benralizumabe	Tezepelumabe	4 sem.: OR 0,65 (IC 95%: 0,33 a 1,30)	não grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	não grave	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa <sup>5</sup>
		8 sem.: OR 0,43 (IC 95%: 0,21 a 0,90)*	não grave	grave <sup>2</sup>	grave	não grave	nenhuma	⊕⊕○○ Baixa <sup>5</sup>
Dupilumabe	Tezepelumabe	OR 0,59 (IC 95%: 0,31 a 1,11)	não grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	não grave	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa <sup>5</sup>

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 com ida ao hospital ou pronto-socorro – asma grave não controlada / Estudo: Menzies-gow et al. (2022)								
Tezepelumabe	Mepolizumabe	RT 0,54 (ICr 95% 0,13 a 2,00)	não grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	grave <sup>4</sup>	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa <sup>5</sup>
Tezepelumabe	Benralizumabe	RT 0,35 (ICr 95% 0,08 a 1,16)	não grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	grave <sup>4</sup>	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa <sup>5</sup>
Tezepelumabe	Dupilumabe	200/300 mg: RT 0,36 (IC 95%: 0,07 a 1,59) <sup>6</sup>	não grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	grave <sup>4</sup>	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa <sup>5</sup>
Desfecho: Alteração no VERF1 pré-BD – asma grave não controlada / Estudo: Ando et al. (2022)								
Tezepelumabe	Mepolizumabe	DM 0,019 (ICr 95%: -0,056–0,094)	não grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	grave <sup>4</sup>	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa <sup>5</sup>
Tezepelumabe	Benralizumabe	DM 0,023 (ICr 95%: -0,038–0,084)	não grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	grave <sup>4</sup>	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa <sup>5</sup>
Tezepelumabe	Dupilumabe	DM 0,000 (ICr 95%: -0,071 a 0,071)	não grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	grave <sup>4</sup>	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa <sup>5</sup>
Desfecho: Alteração no VERF1 pré-BD – asma eosinofílica grave / Estudo: Nopsopon et al. (2023)								
Tezepelumabe	Mepolizumabe	DM 0,066 (IC 95%: -0,033 a 0,170)	não grave	não grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	nenhuma	⊕⊕○○ Baixa <sup>6</sup>
Tezepelumabe	Benralizumabe	DM 0,062 (IC 95%: -0,022 a 0,150)	não grave	não grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	nenhuma	⊕⊕○○ Baixa <sup>6</sup>
Tezepelumabe	Dupilumabe	DM -0,020 (IC 95%: -0,120 a 0,078)	não grave	não grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	nenhuma	⊕⊕○○ Baixa <sup>6</sup>
Desfecho: Mudança no ACQ – asma grave não controlada / Estudo: Ando et al. (2022)								
Tezepelumabe	Mepolizumabe	DM 0,080 (ICr 95%: -0,097 a 0,258)	não grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	grave <sup>4</sup>	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa <sup>5</sup>
Tezepelumabe	Benralizumabe	DM -0,069 (ICr 95%: -0,214–0,075)	não grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	grave <sup>4</sup>	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa <sup>5</sup>
Tezepelumabe	Dupilimabe	DM -0,160 (ICr 95%: -0,337 a 0,018)	não grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	grave <sup>4</sup>	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa <sup>5</sup>

<b>Desfecho: Mudança no ACQ – asma eosinofílica grave / Estudo: Nopsopon et al. (2023)</b>								
Tezepelumabe	Mepolizumabe	DM 0,14 (IC 95%: -0,10 a 0,38)	não grave	não grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	nenhuma	⊕⊕○○ Baixa <sup>6</sup>
Tezepelumabe	Benralizumabe	DM -0,17 (IC 95%: -0,37 a 0,02)	não grave	não grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	nenhuma	⊕⊕○○ Baixa <sup>6</sup>
Tezepelumabe	Dupulimabe	DM -0,01 (IC 95%: -0,39 a 0,37)	não grave	não grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	nenhuma	⊕⊕○○ Baixa <sup>6</sup>
<b>Desfecho: Redução da dose de CO – asma dependente de CO / Estudo: Phinyo et al. (2023)</b>								
Mepolizumabe	Tezepelumabe	OR 1,87 (0,76 a 4,56)	não grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	não grave	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa <sup>5</sup>
Benralizumabe	Tezepelumabe	4 sem.: OR 3,20 (IC 95%: 1,34 a 7,60)*	não grave	grave <sup>2</sup>	grave	não grave	nenhuma	⊕⊕○○ Baixa <sup>6</sup>
		8 sem.: OR 0 3,22 (IC 95%: 1,35 a 7,68)*	não grave	grave <sup>2</sup>	grave	não grave	nenhuma	⊕⊕○○ Baixa <sup>6</sup>
Dupilumabe	Tezepelumabe	OR 2,54 (IC 95%: 1,12 a 5,73)*	não grave	grave <sup>2</sup>	grave	não grave	nenhuma	⊕⊕○○ Baixa <sup>6</sup>
<b>Desfecho: Mudança no escore AQLQ – asma grave não controlada / Estudo: Ando et al. (2022)</b>								
Tezepelumabe	Benralizumabe	DMP 0,110 (ICr 95%: -0,047 a 0,266)	não grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	grave <sup>4</sup>	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa <sup>5</sup>
Tezepelumabe	Dupulimabe	DM 0,120 (ICr 95%: -0,062 a 0,300)	não grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa <sup>5</sup>
<b>Desfecho: Mudança no escore AQLQ – asma eosinofílica grave / Estudo: Ando et al. (2022)</b>								
Tezepelumabe	Benralizumabe	DMP 0,200 (ICr 95%: -0,024 a 0,423)	não grave	grave	grave <sup>3</sup>	grave <sup>4</sup>	nenhuma	⊕⊕○○ Baixa <sup>6</sup>
Tezepelumabe	Dupulimabe	DMP 0,219 (ICr 95%: -0,059 a 0,495)	não grave	grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	nenhuma	⊕⊕○○ Baixa <sup>6</sup>
<b>Desfecho: Incidência de eventos adversos – asma grave não controlada / Estudo: Ando et al. (2022)</b>								
Tezepelumabe	Mepolizumabe	OR 1,009 (ICr 95%: 0,660 a 1,549)	não grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	grave <sup>4</sup>	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa <sup>5</sup>
Tezepelumabe	Benralizumabe	OR 0,917 (ICr 95%: 0,647 a 1,297)	não grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	grave <sup>4</sup>	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa <sup>5</sup>
Tezepelumabe	Dupilumabe	OR 0,964 (ICr 95%: 0,604 a 1,547)	não grave	não grave	grave <sup>2</sup>	grave <sup>3</sup>	nenhuma	⊕○○○ Muito Baixa <sup>5</sup>

\* Resultado a favor do dupilumabe ou do benralizumabe.

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.

<sup>1</sup> 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. Mepolizumabe = RT 0,92 (IC 95% 0,42 a 2,02); Tezepelumabe vs. Benralizumabe = RT 0,69 (IC 95% 0,25 a 1,91) – 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. Mepolizumabe = RT 0,73 (IC 95% 0,19 a 2,81); Tezepelumabe vs. Benralizumabe = RT 0,21 (IC 95% 0,03 a 1,22).

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Evidência proveniente de comparações indiretas.

<sup>4</sup> Amplitude do intervalo de confiança.

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

<sup>6</sup> Limitada confiança na estimativa do efeito: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

<sup>7</sup> Moderada confiança na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

### 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)<sup>65</sup> e Nopsopon *et al.* (2023)<sup>66</sup>, 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 os imunobiológicos 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 taxa anual de exacerbação na comparação entre tezepelumabe e benralizumabe (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)<sup>53</sup>, bem como a comparabilidade com a avaliação apresentada pelo PROPONENTE.

Para a avaliação da qualidade das evidências considerou-se como fonte das estimativas por desfecho, a revisão sistemática de maior qualidade metodológica disponível para cada população. Desta forma, a fonte principal de resultados para a população com eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu$ L foi Nopsopon *et al.* (2023)<sup>66</sup>, enquanto para a população com asma dependente de corticoide oral foi Phinyo *et al.* (2023)<sup>66</sup>. Para a população geral de asma grave não controlada, priorizou-se o estudo de Menzies-gow *et al.* (2022)<sup>53</sup> – uma vez que compreendeu mais estudos e apresentou resultados para dupilumabe 200 mg e 300 mg – seguido de Ando *et al.* (2022)<sup>65</sup>.

A qualidade da evidência segundo o PARECERISTA variou de muito baixa a moderada nas diferentes populações. Além de preocupações relacionadas à evidência indireta e à imprecisão, houve o rebaixamento devido à inconsistência em um nível, para os desfechos relacionados à asma grave não controlada e à asma dependente de corticoide. 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)<sup>66</sup>.

Assim como o PROPONENTE, para os desfechos relacionados à asma eosinofílica, o PARECERISTA encontrou uma confiança baixa, refletindo a questão da evidência indireta e da imprecisão, exceto

para a taxa de exacerbação na comparação entre tezepelumabe e benralizumabe (qualidade moderada, por não apresentar imprecisão).

## 5.6 Discussão e conclusões

**Quadro 20.** Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
<b>Sumário da evidência</b>	<p>As evidências clínicas incluíram quatro estudos de revisão sistemática que realizaram comparações indiretas entre tezepelumabe, dupilumabe, benralizumabe e mepolizumabe. A qualidade metodológica dessas revisões variou de criticamente baixa a moderada, enquanto os ECRs primários comparando tezepelumabe e placebo tiveram qualidade metodológica alta. Os estudos primários comparando tezepelumabe e placebo (PATHWAY e NAVIGATOR) incluíram um total de 1609 participantes. Os estudos confirmam a maior eficácia de tezepelumabe comparado a placebo, com uma RT no desfecho taxa anual de exacerbação de 0,31 (IC 95% 0,22- 0,40), o que representa uma redução absoluta de 112 exacerbações por 100 pacientes/ano. Além disso, tezepelumabe foi superior ao placebo na melhoria no VEF1 pré-broncodilatador (diferença média 150 mL, ICr 95% 75 a 220) e melhoria no escore de qualidade de vida AQLQ (diferença média padronizada 0,3, ICr 95% 0,179 a 0,419). Com relação à segurança, não houve diferença significativa na incidência de eventos adversos em pacientes com tezepelumabe vs. placebo (OR 0,80, ICr 95% 0,59-1,08). Todos esses desfechos, eficácia e segurança, apresentam qualidade de evidência alta no GRADE, reforçando o grau de certeza sobre a interpretação dos achados. Tezepelumabe reduziu significativamente a taxa de exacerbações anuais em comparação com benralizumabe (RT 0,63; ICr 0,46 a 0,85; qualidade de evidência moderada). Comparado a dupilumabe e mepolizumabe, tezepelumabe</p>	<p>Os resultados estão alinhados às evidências reportadas pelo PROPONENTE, tendo como fonte as quatro revisões sistemáticas incluídas, complementadas por estudos primários sobre o tezepelumabe. O PARECERISTA priorizou o seu relato e avaliação das evidências clínicas levando em consideração as revisões sistemáticas, por trazerem estimativas comparando o tezepelumabe aos imunobiológicos de interesse (dupilumabe, benralizumabe e mepolizumabe), com foco na asma eosinofílica grave. Foram encontradas algumas diferenças no relato dos resultados e avaliação da qualidade metodológica e da qualidade das evidências por desfecho, seja por complementações, ajustes ou outros aspectos críticos ponderados pelo PARECERISTA. Em todo caso, isso não alterou o panorama geral dos resultados encontrados.</p>

	<p>foi numericamente superior, mas os resultados não foram estatisticamente significativos (teze vs. dupi: RT 0,95; ICr 0,62 a 1,45; teze vs. mepo: RT 0,82; ICr 0,43 a 1,50; ambos com qualidade de evidência baixa). A mudança no VEF1 não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre tezepelumabe e dupilumabe (diferença média -20 mL, ICr -120 a 78), tezepelumabe e benralizumabe (diferença média 62 mL, ICr -150 a 22), ou tezepelumabe e mepolizumabe (diferença média -66 mL, ICr -170 a 33), todos com qualidade de evidência baixa. Da mesma forma, não houve diferença significativa no AQLQ entre tezepelumabe e dupilumabe (diferença média padronizada 0,12, ICr -0,06 a 0,30) ou tezepelumabe e benralizumabe (diferença média padronizada 0,11, ICr -0,05 a 0,27). Não foram identificadas comparações de AQLQ entre tezepelumabe e mepolizumabe. Sobre o desfecho segurança (qualquer evento adverso), não houve diferença significativa na comparação entre tezepelumabe vs. dupilumabe (OR 0,96, ICr 0,60 a 1,55), tezepelumabe vs. benralizumabe (OR 1,01, ICr 0,66-1,55) e tezepelumabe vs. mepolizumabe (OT 0,92, ICr 0,65 a 1,30). 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 Nopsopon, Ando e Menzies-Gow. Isso posiciona tezepelumabe como o tratamento com maior probabilidade de ser o mais eficaz. No que concerne ao VEF1, o medicamento teve a maior pontuação SUCRA no estudo de Ando e a segunda maior em Nopsopon. Para o AQLQ, tezepelumabe liderou no estudo de Ando, mas não havia dados disponíveis nos outros estudos incluídos. Além dos estudos descritos acima, há evidências adicionais oriundas de outros estudos, como CASCADE, SOURCE, NOZOMI e DESTINATION. 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</p>	
--	---	--

	<p>mundo real CHRONICLE 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 pode oferecer uma vantagem posológica, o que pode ter impactos significativos na adesão ao tratamento, um elemento crítico ao sucesso terapêutico. 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 (20231000168_PTC - Revisão Sistemática), páginas 69 e 71].</p>	
<b>Limitações</b>	Não foram relatadas.	<p>O PROPONENTE não trata das limitações das evidências clínicas na discussão nem nas considerações finais. Destacam-se a ausência de estudos de comparação direta e a baixa qualidade encontrada nas evidências advindas das revisões sistemáticas com comparação indireta incluída. Nesse sentido, os resultados de eficácia comparativa devem ser interpretados com cautela.</p>
<b>Conclusões</b>	<p>A asma é uma doença heteroênea crônica que afeta um número significativo de brasileiros. Aproximadamente 3-10% dos pacientes com asma possuem asma grave, com impactos clínicos e financeiros podem ser consideráveis, especialmente quando a doença não é adequadamente controlada. No Brasil, 12,3% dos pacientes não estão adequadamente controlados, e apenas 32% aderem adequadamente ao tratamento. A doença pode ser classificada em alérgica e eosinofílica, a última correspondendo a 40% dos casos. Os medicamentos biológicos aprovados para asma eosinofílica grave na DUT 65.9 são dupilumabe, benralizumabe e mepolizumabe. Embora eles possam reduzir a taxa anual de exacerbação em pacientes com asma grave, há inconsistências sobre a</p>	<p>O PROPONENTE destacou aspectos relacionados à carga da doença e à importância da ampliação das opções terapêuticas para o tratamento da asma grave não controlada. Sua conclusão está alinhada ao objetivo e é fundamentada pelos achados apresentados em seu PTC. Contudo, é necessário ponderar aspectos relacionados à interpretação dos resultados, conforme detalhado no RAC, tendo em vista as fragilidades das evidências disponíveis quanto à eficácia e segurança comparativa do tezepelumabe com o dupilumabe, benralizumabe e mepolizumabe para a indicação proposta.</p>



	<p>efetividade em melhorar desfechos em pacientes com baixa contagem de eosinófilos e 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 expande o potencial de ação do medicamento, tornando-o benéfico para uma gama mais ampla de pacientes. Na revisão sistemática conduzida no presente dossiê, foram identificadas quatro outras revisões sistemáticas que compararam tezepelumabe a dupilumabe, benralizumabe ou mepolizumabe de forma indireta no tratamento da asma grave não controlada. As revisões sistemáticas basearam a eficácia e segurança de tezepelumabe em dois estudos primários comparando tezepelumabe a placebo (NAVIGATOR e PATHWAY). Os estudos confirmam que tezepelumabe é mais eficaz que placebo na redução da taxa de exacerbação de asma (OR 0,31, ICr 95% 0,22-0,40), melhora de VEF1 (diferença média 150 mL, ICr 95% 75 a 220), melhora no escore AQLQ (diferença média padronizada 0,3, ICr 95% 0,179 a 0,419), e similar na ocorrência de eventos adversos (OR 0,80, IC 95% 0,59-1,08), todos com qualidade de evidência alta no GRADE. Na comparação indireta com dupilumabe, benralizumabe e mepolizumabe, tezepelumabe apresenta desfechos numericamente superiores na eficácia em reduzir as exacerbações da asma, tornando-o o medicamento com maior SUCRA em todos os estudos que realizaram essa análise, o que indica que ele tem a maior probabilidade de ser a opção mais efetiva. Tezepelumabe também apresentou melhor SUCRA nos desfechos VEF1 e AQLQ no estudo de Ando et al., 2023, e segundo melhor SUCRA no VEF1 no estudo de Nopsopon et al., 2023. Tezepelumabe foi aprovado em fast track 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 Tezpire® (tezepelumabe) deva ser incluso na</p>	
--	---	--

	<p>DUT 65.9 como opção de tratamento a pacientes com asma eosinofílica grave.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE (20231000168_PTC - Revisão Sistemática), páginas 72 e 73].</p>	
--	---	--

<b>Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões</b>
Sem comentários adicionais.

## 5.7 Elementos pós-texto

**Quadro 21.** Componentes dos elementos pós-texto.

<b>Elemento</b>	<b>Proponente</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	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.
<b>Referências</b>	Adequadas	As referências relevantes foram citadas e apresentadas adequadamente.

<b>Comentários gerais sobre os elementos pós-texto</b>
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 econômicas<sup>94</sup> 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
<b>Perspectiva</b>	Sistema de saúde suplementar	Apropriado: Sim
<b>Horizonte temporal</b>	1 ano	Tempo adequado: Não.  Apesar de ser considerado o horizonte curto adequado ao contexto da análise de custo-minimização, os tratamentos comparadores possuem custos de tratamento diferentes nos anos subsequentes, o que possui impacto direto na magnitude das estimativas de custo-minimização.
<b>População-alvo</b>	Pacientes com 12 anos ou mais com asma eosinofílica grave não controlada	Alinhado ao PICO: Não  Apesar de ser uma descrição geral e alinhada às evidências apresentadas, faltam elementos relacionados aos critérios propostos na indicação sugerida
<b>Tecnologia</b>	Tezepelumabe (210 mg em solução injetável)	Alinhado ao PICO: Sim
<b>Comparador</b>	Opções da mesma linha de cuidado para tratamento de asma eosinofílica grave, de acordo com a Resolução Normativa Nº 513 de 2022: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dupilumabe</li> <li>• Benralizumabe</li> <li>• Mepolizumabe</li> </ul>	Alinhado ao PICO: Sim
<b>Taxa de desconto anual</b>	Não aplicada, devido ao horizonte temporal ser um ano	Apropriado: Sim  O horizonte adotado não implica a necessidade de ajustes temporais
<b>Desfechos de saúde</b>	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.
<b>Mensuração da efetividade</b>	Revisão sistemática apresentada na submissão,	Apropriado: Sim

	destaca que o tezepelumabe possui evidências robustas de segurança e efetividade, sendo não-inferior a dupilumabe, benralizumabe e mepolizumabe. Adicionalmente, o tezepelumabe teve a melhor posição na Curva de Classificação Acumulativa (SUCRA) em relação à eficácia na diminuição de exacerbações	Não foram transpostos ao modelo os detalhamentos dos dados de efetividade devido ao pressuposto de semelhante adotado na custo-minimização. A opção foi considerada apropriada ao contexto da análise de custo-minimização.
<b>Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utility)</b>	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.
<b>Estimativa de recursos e custos</b>	<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"> <li>• Tezepelumabe: R\$ 9.427,57</li> <li>• Benralizumabe: R\$ 14.993,90</li> <li>• Mepolizumabe: R\$ 9.456,44</li> <li>• Dupilumabe: R\$ 9.427,57</li> </ul> <p>Utilizando os esquemas posológicos dos medicamentos, em um ano são feitas 13 aplicações de tezepelumabe, 8 aplicações de benralizumabe, 13 aplicações de mepolizumabe e 28 aplicações de dupilumabe.</p>	<p>Apropriado: Não</p> <p>A opção de restrição da comparação aos custos de aquisição de tratamentos foi considerada adequada ao contexto da análise de custo-minimização e à ausência de evidências que justifiquem mudanças significativas no padrão de consumo de recursos associados à linha de cuidado. Todavia, 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. 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, o valor de mepolizumabe considerado no modelo está relacionado à apresentação com caneta aplicadora, o que não fica claro no texto do relatório. Em consulta à lista vigente da CMED em março de 2024, observa-se uma atualização do preço da apresentação de</p>

		mepolizumabe (R\$ 9.787,85), não havendo atualização de preços nos demais comparadores
<b>Unidade monetária</b>	Reais (R\$) no ano de 2023	Apropriado: Sim  Todavia, foram verificados os valores vigentes em 2024 buscando analisar possíveis impactos nos resultados.
<b>Modelagem</b>	Não considerado	Modelo adequado para avaliar o desenho de estudo incluído: Sim
<b>Pressupostos do modelo</b>	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 direta e indireta do tratamento em relação aos seus comparadores
<b>Métodos analíticos</b>	Em cada cenário, foi aplicado o <i>market share</i> atual de cada medicamento, o que permitiu calcular o custo médio esperado dos tratamentos comparadores. Além disso, 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 escolha por uma comparação pautada no valor esperado ( <i>expected value</i> ) dos cenários, ou seja, um custo ponderado médio dos comparadores, em vez da comparação individualizada dos tratamentos é coerente com os princípios de decisão baseada em escolhas racionais. Todavia, esta comparação deve ser feita entre cenários (com e sem o novo tratamento). A abordagem apresentada se limitou a estimar o custo esperado dos comparadores em um cenário sem a participação de tezepelumabe. Adicionalmente, o modelo proposto falha em não representar os custos nos anos subsequentes ao primeiro ano de tratamento.
<b>Planilha (transparência e reprodutibilidade)</b>	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 completa.

Notas: VBA: Visual Basic for Applications

**Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente**

Em relação à população-alvo, o texto do relatório submetido peca em vários momentos ao não detalhar a indicação específica para qual se propõe. De acordo com a proposta, além da idade os critérios de diagnóstico e indicação se restringem à população que atenda aos respectivos critérios: a. asma não controlada, apesar do uso de corticoide inalatório associado a beta 2 agonistas de longa duração; e b. contagem de eosinófilos maior ou igual a 300 células/microlitro nos últimos 12 meses; e c. 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. 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 análise<sup>79</sup>. A maioria dos elementos metodológicos foi considerada adequada e alinhada à perspectiva de análise. São feitas, entretanto, ressalvas em relação ao horizonte temporal adotado, à abordagem de comparação dos valores de custo esperados e à mensuração dos custos. Primeiramente, o horizonte de 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 benralizumabe, que possui um custo bastante inferior 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. Quando adotada, a abordagem de comparação dos custos esperados deve ser feita entre cenários (com e sem o novo tratamento). A abordagem apresentada se limitou a estimar o custo esperado dos comparadores em um cenário sem a participação de tezepelumabe, não sendo capaz de rastrear a diferença real de custos evitados com a incorporação. 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 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). Entretanto, apesar de ser um valor menor, o tratamento com dupilumabe ainda teria um custo maior do que o custo anual considerado no novo tratamento com tezepelumabe (R\$ 122.558,41). Os demais tratamentos não possuem alterações do número de doses com o cronograma semanal.

Outro ponto crítico diz respeito ao custo atual do frasco de mepolizumabe (R\$ 9.787,85), o qual estaria relacionado à apresentação com caneta aplicadora. Apesar não serem identificadas diferenças de preços nas apresentações dos demais comparadores dentro da lista de preços vigente da CMED/Anvisa, no caso do mepolizumabe, a adoção do custo da apresentação sem a caneta aplicadora (R\$7.760,34) faria com que o custo do mepolizumabe fosse de R\$ 100.884,42 em vez R\$ 127.242,05. Contudo, embora essa apresentação traga um custo menor que o tratamento com tezepilumabe, é importante considerar que essa apresentação implicaria a necessidade potencial de custos adicionais de administração da solução injetável, podendo não refletir a realidade proposta com os demais comparadores. Assim, pode-se concluir que os pontos críticos identificados limitam a real interpretação da magnitude da economia de recursos com o tratamento proposto.

## 6.2 Resultados

**Quadro 23.** Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
<b>Parâmetros do estudo</b>	<p>Se trata de uma comparação exclusivamente dos custos dos tratamentos avaliados, que considera mesma eficácia entre os tratamentos comparados. Apesar disso, são consideradas no modelo as estimativas de participação de mercado de cada tecnologia atualmente disponível:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dupilumabe: 19%</li> <li>• Benralizumabe: 35%</li> <li>• Mepolizumabe: 46%</li> </ul>	<p>Apropriado: Não</p> <p>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 nos anos subsequentes.</p> <p>Destaca-se ainda que a proposta de participação de mercado de cada tecnologia, a qual possui relação direta com o uso de recursos, é baseada em dados não publicados, limitando sua reprodutibilidade.</p>
<b>Estimativa do custo e da efetividade incrementais</b>	<p>A comparação final considerou os seguintes custos anuais:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tezepelumabe: R\$ 122.558,41</li> <li>• Dupilumabe: R\$ 131.985,98</li> <li>• Benralizumabe: R\$ 119.951,20</li> </ul>	<p>Apropriado: Não</p> <p>Apesar de consistente com a proposta de custo-minimização, foram identificados pontos necessários de</p>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mepolizumabe: R\$ 122.933,72</li> </ul>	ajuste na estimativa de preços e uso de recursos
<b>Análise de sensibilidade</b>	O modelo utilizou uma análise de sensibilidade determinística univariada com variação dos custos anuais dos tratamentos. Os custos unitários dos medicamentos (a partir do PF 18%) e o número de seringas foram variados em $\pm 20\%$ . Além disso, o market share de cada medicamento também foi variado em $\pm 20\%$ .	<p>Apropriado: Sim</p> <p>Apesar de que a variação arbitrária de <math>\pm 20\%</math> não seja a recomendação preferencial, considerou-se apropriada a sua aplicação no contexto de baixa incerteza paramétrica do modelo apresentado.</p>
<b>Caracterização da heterogeneidade</b>	Não considerado	<p>Apropriado: Sim</p> <p>Não foram identificadas mudanças no perfil de uso de recursos dentro da população elegível desta proposta.</p>

<b>Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente</b>
<p>Como discutido anteriormente, o ajuste do cronograma de doses semanais, a consideração das doses de manutenção e a atualização de valores da CMED (março de 2024) poderia modificar os valores finais considerados nesta análise. Adicionalmente, observa-se que as estimativas de participação de mercado foram baseadas em evidências provenientes de um banco de dados de acesso restrito (pesquisa de mercado da IQVIA). Todavia, embora não seja uma fonte pública reprodutível, suas tendências de padrões de uso dos medicamentos são consistentes com estudos prévios publicados<sup>94,95</sup>.</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	-

Benralizumabe	-	-	R\$ 119.951,20	R\$ 2.607,21	-
Mepolizumabe	-	-	R\$ 122.933,72	-R\$ 375,31	-
<b>Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente</b>					
<p>Ao serem comparados os custos anuais de tratamento, observa-se que o benralizumabe foi identificado como a opção menos onerosa no ranqueamento do proponente, com um custo anual de R\$ 119.951,20, ou seja, R\$ 2.607,21 mais barato que a nova opção proposta (tezepelumabe) no primeiro ano. Já nos anos seguintes, o custo do tratamento com benralizumabe seria estimado em R\$ 104.957,30, ou seja, R\$ 17.601,11 mais barato que o tezepelumabe. Os demais tratamentos foram mais onerosos que o tezepelumabe, com uma diferença de custo de R\$ 375,31 e R\$ 9.427,57 em no caso de mepolizumabe e dupilumabe, respectivamente. Ressalta-se ainda que, nos seguintes, o custo do dupilumabe seria equivalente ao custo de tezepelumabe.</p>					

## 6.3 Discussão e conclusões

**Quadro 25.** Componentes da discussão e conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
<b>Principais achados</b>	O tezepelumabe esteve associado a um custo anual de R\$ 122.558,41, enquanto o tratamento com medicamentos comparadores esteve associado a um custo médio de R\$ 123.609,77. Ao comparar tezepelumabe com cada medicamento individualmente, observou-se que tezepelumabe vs. dupilumabe apresentou uma redução de custos em R\$ 9.427,57 por ano, tezepelumabe vs. benralizumabe apresentou um custo incremental de R\$ 2.607,21 por ano e tezepelumabe vs. mepolizumabe apresentou uma redução de custos em -R\$ 375,31 por ano.	Apropriado: Não  As afirmações das comparações dos custos individuais procedem, mesmo após atualização de preços. Todavia, como discutido, anteriormente, a comparação é restrita ao primeiro ano de tratamento, não considerando importantes diferenças de custos nos anos seguintes.
<b>Limitações</b>	O medicamento mostrou ser o melhor na SUCRA em relação à eficácia na diminuição	Apropriado: Não

	de exacerbações. Isso sugere que tezepelumabe pode ter vantagens clínicas tornando o seu perfil econômico ainda mais favorável.	Mesmo sendo uma análise simplificada, não foram destacados pontos importantes da análise, como a necessidade adotar a apresentação de mepolizumabe com caneta aplicadora, o cronograma semanal de doses, as doses diferenciadas no período de manutenção do tratamento e a fonte não publicada das estimativas de participação de mercado ( <i>market-share</i> ). Adicionalmente, 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.
<b>Generalização dos achados</b> <b>Implicações para a prática</b>	O estudo fornece evidências robustas de que tezepelumabe, sob a perspectiva de custo-minimização, oferece uma alternativa economicamente favorável para o tratamento da asma eosinofílica 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 à abordagem de cálculo do valor esperado, do cronograma semanal de doses, do horizonte temporal de análise, da consideração restrita de apresentações do mepolizumabe e das informações não publicadas de participação de mercado (*market-share*).

## 6.4 Elementos pós-texto

**Quadro 26.** Elementos pós-texto.

<b>Critério</b>	<b>Proponente</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	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.
<b>Referências</b>	Adequadas	Todas as referências relevantes foram citadas e apresentadas de modo adequado.

<b>Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo proponente</b>
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 orçamentário<sup>96</sup> 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>			
<b>Software utilizado</b>	Microsoft Excel®	Adequado	Microsoft Excel®
<b>Modelo</b>	Estático	Adequado	Estático
<b>Perspectiva</b>	Sistema de Saúde Suplementar	Adequado	Saúde Suplementar
<b>Horizonte temporal</b>	5 anos	Adequado	5 anos
<i>Tecnologia e comparadores</i>			
<b>Tecnologia</b>	Tezepelumabe	Adequado	Tezepelumabe
<b>Comparador</b>	Dupilumabe, mepolizumabe e benralizumabe	Os comparadores estão na mesma linha de cuidado para tratamento de asma eosinofílica grave, de acordo com a Resolução Normativa Nº 513 de 2022	Dupilumabe, mepolizumabe e benralizumabe
<b>Cenários</b>	Para estimar o impacto orçamentário, foram considerados quatro	Adequado. A descrição dos cenários de comparação é um	Cenário referência (A): cenário atual, sem cobertura do tezepelumabe. Cenário

	cenários: sem incorporação de tezepelumabe, incorporação em um cenário de referência, incorporação com taxa mais rápida e taxa mais lenta	elemento necessário no relato da análise de impacto orçamentário.	projetado (B): simula a cobertura com participação progressiva do tezepelumabe. Semelhante ao proponente, foram elaborados cenários alternativos com uma taxa rápida (C) e lenta (D) de incorporação
<b>Participação no mercado</b>	A participações variaram progressivamente de acordo com cada cenário de análise, com o tezepelumabe alcançando uma participação média de 12,5% a 37,5% em 5 anos.	Adequado.	Foram consideradas as mesmas participações de mercado apresentadas pelo proponente com o tezepelumabe alcançando uma participação média de 12,5% a 37,5% em 5 anos.
<i>População</i>			
<b>População</b>	Pacientes com asma eosinofílica grave com 12 anos ou mais	Alinhado às evidências, contudo, não detalhado ao nível da indicação proposta	Pacientes com asma eosinofílica grave com 12 anos ou mais, não controlada, apesar do uso de corticoide inalatório associado a beta 2 agonistas de longa duração, e uso contínuo de corticoide oral para controle da asma ou 3 ou mais exacerbações.
<b>Cálculo da população elegível</b>	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% em adolescentes e 5,3% em adultos), a proporção de	Adequado à perspectiva de análise. Contudo, com necessidade de revisão de algumas das estimativas epidemiológicas e proporções em duplicidade	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 adultos), a proporção de asma eosinofílica (24% em adolescentes e 40% em adultos) entre os casos de asma,

	asma eosinofílica (40%) 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.		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%).
<b>Subgrupos</b>	Não considerado	Adequado	Não considerado
<i>Custos</i>			
<b>Componentes e fontes (tecnologia)</b>	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%):  Tezepelumabe: R\$ 9.427,57  Em um ano são feitas 13 aplicações de tezepelumabe	Adequado	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%):  Tezepelumabe: R\$ 9.427,57  Em um ano são feitas 13 aplicações de tezepelumabe
<b>Componentes e fontes (comparadores)</b>	Os custos unitários de aquisição dos medicamentos foram	Não adequado. As estimativas de doses anuais consideram	Os custos unitários de aquisição dos medicamentos foram extraídos da lista da CMED

	<p>extraídos da lista da CMED divulgada em julho de 2023 (PF 18%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Benralizumabe: R\$ 14.993,90</li> <li>• Mepolizumabe: R\$ 9.456,44</li> <li>• Dupilumabe: R\$ 9.427,57</li> </ul> <p>Em um ano são feitas 8 aplicações de benralizumabe, 13 aplicações de mepolizumabe e 28 aplicações de dupilumabe</p>	<p>doses adicionais necessárias no primeiro ano de uso, sendo replicado este valor ao longo de todo o horizonte de 5 anos. Adicionalmente, identificou-se a necessidade de atualização com a lista CMED vigente cronograma semanal de doses</p>	<p>divulgada em março de 2024 (PF 18%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Benralizumabe: R\$ 14.993,90</li> <li>• Mepolizumabe: R\$ 9.787,85</li> <li>• Dupilumabe: R\$ 9.427,57</li> </ul> <p>No primeiro ano são feitas 8 aplicações de benralizumabe, 13 aplicações de mepolizumabe e 27 aplicações de dupilumabe. Nos subsequentes, pacientes em uso de dupilumabe recebem 26 doses e em uso de benralizumabe recebem 7 doses.</p>
<b>Custos associados</b>	Não considerado	Adequado, dada a ausência de evidências de diferenças clinicamente relevantes	Não considerado
<b>Custos não incluídos</b>	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
<b>Ajustes</b>	Não considerados	Adequado	Não considerados



### 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. À população foi considerada a mesma estimativa de prevalência dotada pelo proponente de 13,1% em adolescentes e 5,3% em adultos. Em relação à proporção com asma eosinofílica, observou-se a necessidade de considerar uma estimativa inferior na população não adulta (24%), a partir de estimativas disponíveis na literatura<sup>97</sup>. 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)<sup>98,99</sup>, 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)<sup>98</sup>, 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 biológicos<sup>100</sup>. 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: “c. 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 serem adotadas apenas estimativas estatísticas nacionais, as fontes consultadas buscaram refletir o mesmo contexto clínico da indicação em análise. O *market-share* apresentado foi considerado apropriado de acordo com as fontes citadas. Todavia, seu relato de forma agregada dificulta sua interpretação, sendo este ponto revisto em nova proposta de impacto. Em relação ao regime de doses, foram consideradas doses de ataque no primeiro ano da coorte e doses de manutenção nos anos subsequentes. 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. Estas doses se referem ao primeiro ano de tratamento, sendo diferentes os valores nos anos subsequentes em relação ao dupilumabe (26 doses).

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

Proponente		Parecerista	
Ano	População	Ano	População
Ano 1	2453	Ano 1	8828
Ano 2	2474	Ano 2	8906
Ano 3	2493	Ano 3	8981
Ano 4	2511	Ano 4	9052
Ano 5	2527	Ano 5	9120
Total	12457	Total	44887
Média anual	2491	Média anual	8977

**Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo proponente**

Ao serem comparadas as estimativas atualizadas com aquelas apresentadas pelo demandante, 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.

<b>Cenário A – atual</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com tezepelumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Sem tezepelumabe	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Cenário B – projetado</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com tezepelumabe	5%	10%	15%	20%	25%
Sem tezepelumabe	95%	90%	85%	80%	75%
<b>Cenário C – rápido</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com tezepelumabe	7,5%	15,0%	22,5%	30,0%	37,5%
Sem tezepelumabe	92,5%	85,0%	77,5%	70,0%	62,5%
<b>Cenário D – lento</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com tezepelumabe	2,5%	5,0%	7,5%	10,0%	12,5%
Sem tezepelumabe	97,5%	95,0%	92,5%	90,0%	87,5%

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

<b>Cenário A – atual</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Tezepelumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Dupilumabe	19%	19%	19%	19%	19%
Benralizumabe	35%	35%	35%	35%	35%
Mepolizumabe	46%	46%	46%	46%	46%
<b>Cenário B – projetado</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Tezepelumabe	5%	10%	15%	20%	25%
Dupilumabe	18%	17%	16%	15%	14%
Benralizumabe	33%	32%	30%	28%	26%
Mepolizumabe	44%	41%	39%	37%	35%
<b>Cenário C – rápido</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Tezepelumabe	8%	15%	23%	30%	38%
Dupilumabe	18%	16%	15%	13%	12%
Benralizumabe	32%	30%	27%	25%	22%
Mepolizumabe	43%	39%	36%	32%	29%
<b>Cenário D – lento</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Tezepelumabe	3%	5%	8%	10%	13%
Dupilumabe	19%	18%	18%	17%	17%
Benralizumabe	34%	33%	32%	32%	31%
Mepolizumabe	45%	44%	43%	41%	40%

<b>Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente</b>
--

Apesar de citar evidências para seu racional de participação de mercado, o modelo do proponente apresentava seus cenários com os tratamentos agregados, impedindo a adequada interpretação da evolução da incorporação do tratamento ao longo do tempo. A nova análise proposta apresenta a participação dos tratamentos de forma desagregada, porém, consistente com a participação de mercado proposta pelo demandante.
---

## 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.

<b>Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo proponente</b>
---

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 apresentação desagregada das estimativas de participação de mercado ( <i>market-share</i> ). 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.

<b>Critério</b>	<b>AIO Proponente</b>	<b>Comentário sobre a AIO proponente</b>	<b>AIO do relatório</b>
<b>Impacto por cenário</b>	<p>Sem a incorporação de tezepelumabe, o custo total para o tratamento da população elegível foi calculado em R\$ 1.542.497.087. Com a incorporação, o custo total foi R\$ 1.540.125.199.</p> <p>No cenário com incorporação rápida, o custo total foi R\$ 1.538.939.255, enquanto no cenário com incorporação lenta, o custo total foi R\$ 1.541.311.143.</p>	O impacto orçamentário total é apresentado por cenário de forma adequada.	<p>Cenário referência (A): cenário atual, sem cobertura do tezepelumabe: R\$ 5.375.683.366,38</p> <p>Cenário projetado (B): simula a cobertura com participação progressiva do tezepelumabe: R\$ 5.400.089.482,85</p> <p>Cenário alternativo com uma taxa rápida de incorporação (C): R\$ 5.412.292.541,08</p> <p>Cenário alternativo com uma taxa lenta de incorporação (D): R\$ 5.387.886.424,61</p>
<b>Impacto incremental</b>	<p>Com a incorporação do tezepelumabe, haveria uma redução no custo total em R\$ 2.371.888,00.</p> <p>No cenário com incorporação rápida, uma redução no custo total em R\$ 3.557.832,00, enquanto no cenário com incorporação lenta, uma redução no custo total em R\$ 1.185.944,00.</p>	O impacto orçamentário incremental é apresentado por cenário de forma adequada.	<p>Cenário projetado (B) - Cenário referência (A): R\$ 24.406.116,47</p> <p>Cenário alternativo (C) - Cenário referência (A): R\$ 36.609.174,70</p> <p>Cenário alternativo (D) - Cenário referência (A): R\$ 12.203.058,23</p>
<b>Caracterização da incerteza</b>	A análise de incerteza foi trabalhada com uma análise de cenários.	Adequado ao contexto de impacto orçamentário	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%)
Benralizumabe	R\$ 14.993,90	-	Lista CMED de julho de 2023 (PF 18%)
Mepolizumabe	R\$ 9.456,44	-	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%)
Benralizumabe	R\$ 14.993,90	-	Lista CMED de março de 2024 (PF 18%)
Mepolizumabe	R\$ 9.787,85	-	Lista CMED de março de 2024 (PF 18%)

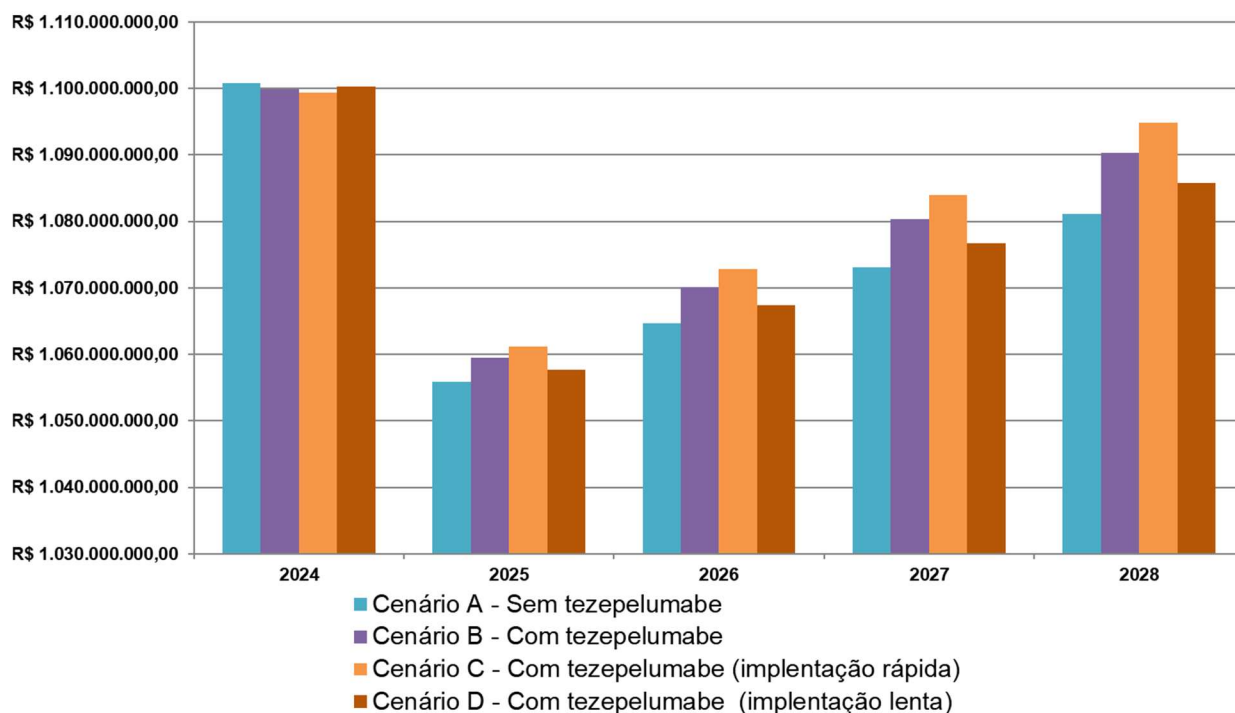
Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados
Em consulta à versão vigente da lista de preços da CMED, observou-se a necessidade de atualização do preço do mepolizumabe de R\$ 9.456,44 para R\$ 9.787,85.

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

Proponente				
Período	Cenário de Referência	Cenário B	Cenário C	Cenário D
2024	R\$ 303.776.045	R\$ 303.619.591	R\$ 303.541.365	R\$ 303.697.818
2025	R\$ 306.296.799	R\$ 305.982.515	R\$ 305.825.373	R\$ 306.139.657
2026	R\$ 308.658.703	R\$ 308.185.376	R\$ 307.948.713	R\$ 308.422.040
2027	R\$ 310.860.372	R\$ 310.226.953	R\$ 309.910.244	R\$ 310.543.662
2028	R\$ 312.905.169	R\$ 312.110.763	R\$ 311.713.560	R\$ 312.507.966
<b>Total</b>	<b>R\$ 1.542.497.087</b>	<b>R\$ 1.540.125.199</b>	<b>R\$ 1.538.939.255</b>	<b>R\$ 1.541.311.143</b>
Parecerista				
Período	Cenário de Referência	Cenário B	Cenário C	Cenário D
2024	R\$ 1.100.813.131,20	R\$ 1.099.869.610,34	R\$ 1.099.397.849,91	R\$ 1.100.341.370,77
2025	R\$ 1.055.887.085,21	R\$ 1.059.454.950,17	R\$ 1.061.238.882,65	R\$ 1.057.671.017,69
2026	R\$ 1.064.739.543,42	R\$ 1.070.136.209,83	R\$ 1.072.834.543,04	R\$ 1.067.437.876,63
2027	R\$ 1.073.080.934,41	R\$ 1.080.332.861,10	R\$ 1.083.958.824,44	R\$ 1.076.706.897,75
2028	R\$ 1.081.162.672,14	R\$ 1.090.295.851,41	R\$ 1.094.862.441,04	R\$ 1.085.729.261,77
<b>Total</b>	<b>R\$ 5.375.683.366,38</b>	<b>R\$ 5.400.089.482,85</b>	<b>R\$ 5.412.292.541,08</b>	<b>R\$ 5.387.886.424,61</b>

**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\$ 156.453	-R\$ 234.680	-R\$ 78.227
2025	-R\$ 314.284	-R\$ 471.426	-R\$ 157.142
2026	-R\$ 473.327	-R\$ 709.990	-R\$ 236.663
2027	-R\$ 633.418	-R\$ 950.128	-R\$ 316.709
2028	-R\$ 794.406	-R\$ 1.191.608	-R\$ 397.203

<b>Total</b>	<b>-R\$ 2.371.888</b>	<b>-R\$ 3.557.832</b>	<b>-R\$ 1.185.944</b>
<b>Média</b>	<b>-R\$ 474.378</b>	<b>-R\$ 711.566</b>	<b>-R\$ 237.189</b>
<b>Parecerista</b>			
<b>Período</b>	<b>Cenário B - Referência</b>	<b>Cenário C - Referência</b>	<b>Cenário D - Referência</b>
2024	-R\$ 943.520,87	-R\$ 1.415.281,30	-R\$ 471.760,43
2025	R\$ 3.567.864,96	R\$ 5.351.797,44	R\$ 1.783.932,48
2026	R\$ 5.396.666,41	R\$ 8.094.999,62	R\$ 2.698.333,21
2027	R\$ 7.251.926,69	R\$ 10.877.890,03	R\$ 3.625.963,34
2028	R\$ 9.133.179,27	R\$ 13.699.768,91	R\$ 4.566.589,64
<b>Total</b>	<b>R\$ 24.406.116,47</b>	<b>R\$ 36.609.174,70</b>	<b>R\$ 12.203.058,23</b>
<b>Média</b>	<b>R\$ 4.881.223,29</b>	<b>R\$ 7.321.834,94</b>	<b>R\$ 2.440.611,65</b>
<b>Comentários sobre o impacto orçamentário incremental</b>			
<p>Ao serem comparados os novos valores de impactos incrementais com os valores propostos pelo demandante, observa-se uma diferença significativa, não apenas em termos de magnitude, como também direção, dado que a economia proposta pela estimativa do proponente não é mais observada na nova versão. Tal diferença é consistente com a diferença dos custos de tratamentos nos anos subsequentes, ora desconsiderada na versão anterior.</p>			

### 7.3 Discussão e conclusões

**Quadro 35.** Componentes da discussão e das conclusões.

<b>Componente</b>	<b>Proponente</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Principais achados</b>	São relatados os impactos totais e incrementais de todos os cenários simulados	Apesar de confirmada uma possível economia de recursos nos primeiros anos de tratamento, a diferença de custos entre os tratamentos comparados nos anos subsequentes, a qual pode chegar a uma diferença de aproximadamente R\$

		18 mil reais por paciente em relação ao benralizumabe, faz com que, ao final de 5 anos, haja na verdade uma estimativa de necessidade de incremento de recursos da ordem de R\$ 12 milhões a R\$ 37 milhões, aproximadamente.
<b>Limitações</b>	Não descrito	Destaca-se o pressuposto de os valores citados se restringem ao uso subcutâneo ou com auxílio de canetas aplicadoras. Não foram também 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. Por fim, algumas estimativas epidemiológicas foram obtidas em contextos internacionais, podendo não ser precisas em relação ao contexto brasileiro.
<b>Generalização dos achados</b> <b>Implicações para a prática</b>	Cita-se que a incorporação de tezepelumabe esteve associada a uma redução significativa nos custos associados ao tratamento de pacientes com asma eosinofílica 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. Ressalta-se que os resultados não podem ser generalizados para a comparação com a apresentação de mepolizumabe sem caneta aplicadora.

#### 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 desagregadas as estimativas de participação de mercado (*market-share*). 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
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	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.
<b>Referências</b>	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
<b>CADTH, Canadá</b> <a href="http://www.cadthca/">http://www.cadthca/</a>	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.	O PROPONENTE apresentou a recomendação final do CADTH.  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

		<p>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 exacerbações; não ocorra diminuição da dose de CO ou esta redução não seja mantida ou melhorada ao longo do tempo.</p> <p>[Disponível em: &lt;<a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0731%20Tezpire%20%20Confidential%20CADTH%20Final%20Recommendation%20(with%20redactions)_RW_DM_RW-meta.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0731%20Tezpire%20%20Confidential%20CADTH%20Final%20Recommendation%20(with%20redactions)_RW_DM_RW-meta.pdf</a>&gt;. Acesso em 29/04/2024]</p>
<p><b>Conitec, Brasil</b> <a href="http://conitec.gov.br">http://conitec.gov.br</a></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: &lt;<a href="https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec">https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec</a>&gt;. Acesso em 29/04/2024]</p>

<p><b>NICE, Inglaterra</b> <a href="http://www.nice.org.uk">www.nice.org.uk</a></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 estão recebendo corticosteroides orais de manutenção.</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: &lt;<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/TA880/chapter/1-recommendations">https://www.nice.org.uk/guidance/TA880/chapter/1-recommendations</a>&gt;. Acesso em 29/04/2024]</p>
<p><b>PBS, Austrália</b> <a href="http://www.pbs.gov.au/pbs/home">http://www.pbs.gov.au/pbs/home</a></p>	<p>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.</p>	<p>No PBAC, o tezepelumabe está em avaliação, conforme mencionado pelo PTC do proponente, sem atualização do status de avaliação.</p>
<p><b>SMC, Escócia</b> <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/Home">https://www.scottishmedicines.org.uk/Home</a></p>	<p>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</p>	<p>O PROPONENTE apresentou a recomendação final do SMC.</p> <p>Ademais, destaca-se a restrição para pacientes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que: (i) tiveram</p>

	<p>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.</p>	<p>pelo menos três exacerbações no ano anterior e não estejam recebendo tratamento de manutenção com corticosteroides orais ou (ii) possuem eosinófilos no sangue <math>\geq 150</math> células/microlitro e estão recebendo tratamento de manutenção tratamento 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, ou um PAS/preço de tabela que seja equivalente ou inferior.</p> <p>[Disponível em: &lt;<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7758/tezepelumab-tezspire-final-july-2023-amended-020823-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7758/tezepelumab-tezspire-final-july-2023-amended-020823-for-website.pdf</a>&gt;. Acesso em 29/04/2024]</p>
<p><b>HAS, França</b> <a href="https://www.has-sante.fr/">https://www.has-sante.fr/</a></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: &lt;<a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3402822/fr/tezspire-tezepelumab-asthme">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3402822/fr/tezspire-tezepelumab-asthme</a>&gt;. Acesso em 29/04/2024]</p>

<p><b>ZIN, Países Baixos</b>  <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/">https://www.zorginstituutnederland.nl/</a></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 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:  <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/12/12/gvs-advies-tezepelumab-tezspire-voor-de-behandeling-van-patienten-vanaf-12-jaar-met-ernstig-astma">https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/12/12/gvs-advies-tezepelumab-tezspire-voor-de-behandeling-van-patienten-vanaf-12-jaar-met-ernstig-astma</a>. 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 eosinofílica, a avaliação de eosinófilos no contexto da asma pode ser realizada através do hemograma com contagem de eosinófilos, exame disponível no Rol da ANS [43].

Não foram identificadas necessidades adicionais 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 EOSINOFÍLICA GRAVE é baseada em quatro revisões sistemáticas com meta-análise de comparação indireta, com certeza da evidência para os desfechos mais relevantes avaliada como baixa a moderada para as evidências para a população com asma eosinofílica grave.

O tezepelumabe apresentou um perfil de eficácia e segurança semelhante ao mepolizumabe, benralizumabe ou dupilumabe no tratamento da asma eosinofílica grave. Quanto às diferenças significativas, as evidências foram a favor do tezepelumabe na redução da taxa anual de exacerbações em pacientes com asma eosinofílica grave quando comparado ao benralizumabe (qualidade moderada). Em pacientes com asma dependente de corticoide oral, quando comparado ao tezepelumabe, o benralizumabe apresentou maior eficácia na redução da taxa anual de exacerbação e na redução da dose de corticoide oral, sendo que para este último desfecho o dupilumabe também apresentou melhores resultados (qualidade baixa). Além da ausência de ensaios clínicos *head-to-head*, observa-se fragilidades nas evidências clínicas advindas de revisões sistemáticas de comparações indiretas, especialmente em função de preocupações quanto à evidência indireta e imprecisão (qualidade predominantemente baixa para a população com asma eosinofílica grave).

O estudo de custo-minimização uma diferença anual de custos por paciente variável entre -R\$ 9.427,57 a R\$ 2.607,21 com o uso de tezepelumabe em comparação com dupilumabe e benralizumabe, 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, a diferença de custos pode alcançar valores de aproximadamente R\$ 17 mil por paciente quando comparados os tratamentos com tezepelumabe e benralizumabe, sugerindo que benralizumabe seja na verdade a opção mais custo-econômica.

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\$ 24.406.116,47 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. 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>.
3. 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>.
4. 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>.
5. Seys SF, Scheers H, Van den Brande P, Marijse 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>.
6. 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>.
7. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. 2021.
8. Cristiane Baldo<sup>1 2</sup>, Danielle, Gustavo Romaldini<sup>1 J</sup>, Margaret Menezes Pizzichini<sup>3 M</sup>, Eduardo D. Cançado<sup>1 J</sup>, Dellavance<sup>2 A</sup>, Stirbulov<sup>1 R</sup>. Periostin as an important biomarker of inflammatory phenotype T2 in Brazilian asthma patients. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2023:e20220040. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220040>.
9. Escamilla-Gil JM, Fernandez-Nieto M, Acevedo N. Understanding the Cellular Sources of the Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) and Its Role as a Biomarker of Type 2 Inflammation in Asthma. *Biomed Res Int* 2022;2022:1–9. <https://doi.org/10.1155/2022/5753524>.
10. Pignatti P, Visca D, Loukides S, Märtsen A-G, Alffenaar J-WC, Migliori GB, et al. A snapshot of exhaled nitric oxide and asthma characteristics: experience from high to low income countries. *Pulmonology* 2022;28:44–58. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.016>.
11. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2002;360:1715–21. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11679-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11679-5).
12. Petsky HL, Li A, Chang AB. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005603.pub3>.
13. Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW, et al. Efficacy and safety of treatment with biologics (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and

- reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy* 2020;75:1023–42. <https://doi.org/10.1111/all.14221>.
14. National Heart L and BL. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. 2007.
  15. Nelson RK, Bush A, Stokes J, Nair P, Akuthota P. Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:465–73. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.11.024>.
  16. 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>.
  17. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med* 2015;3:849–58. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00367-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00367-7).
  18. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma. *Chest* 2016;150:799–810. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.03.018>.
  19. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. 2023.
  20. 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>
  21. 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>.
  22. Singh AM, Busse WW. Asthma exacerbations {middle dot} 2: Aetiology. *Thorax* 2006;61:809–16. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.045179>.
  23. National Institute for Health and Care Excellence. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. 2017.
  24. 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>.
  25. World Health Organization. Asthma 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (accessed September 10, 2023).
  26. Global Burden of Disease. Global Burden of Disease Results Tools. 2023.

27. 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>.
28. Fundação Oswaldo Cruz. Painel de indicadores de saúde - Pesquisa Nacional de Saúde. 2019.
29. 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>.
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 SAÚDE 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. EMC. Nucala 2021. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1938/smpc#gref>.
46. EMC. Faserna 2021. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/8918/smpc#gref>.
47. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Bula Dupixent® (Dupilumabe). 2023.
48. AstraZeneca do Brasil LTDA. Bula TEZSPIRE (tezepelumabe). 2022.
49. 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.
50. Agência Nacional de Saúde Suplementar. RESOLUÇÃO NORMATIVA ANS No 513, DE 31 DE MARÇO DE 2022. 2022.
51. 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).

52. 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>.
53. 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>.
54. 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>.
55. 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>.
56. Hoy SM. Tezepelumab: First Approval. *Drugs*. 2022 Mar;82(4):461-468. doi: 10.1007/s40265-022-01679-2.
57. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas ANVISA. 2023.
58. 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>.
59. 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).
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. Nopsopon T, Lassiter G, Chen M-L, Alexander GC, Keet C, Hong H, et al. Comparative efficacy of tezepelumab to mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: A Bayesian network meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2023;151:747–55. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.11.021>.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.



72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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-)
77. 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)
78. 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
79. Akenroye A, Lassiter G, Jackson JW, Keet C, Segal J, Alexander GC, Hong H. Comparative efficacy of mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: A Bayesian network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Nov;150(5):1097-1105.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2022.05.024.
80. 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.
81. 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.
82. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D., Brusselle G.G., FitzGerald J.M., Chetta A., Humbert M., Katz L.E., Keene O.N., Yancey S.W., et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med*. 2014;371:1198–1207.

83. Chupp G.L., Bradford E.S., Albers F.C., Bratton D.J., Wang-Jairaj J., Nelsen L.M., Trevor J.L., Magnan A., Ten Brinke A. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir. Med.* 2017;5:390–400. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30125-X.
84. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanez P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012 Aug 18;380(9842):651-9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X. PMID: 22901886.
85. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97.
86. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360:985-93.
87. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Aurivillius M, Werkström V, Goldman M; SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016 Oct 29;388(10056):2115-2127. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
88. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, Ferguson GT, Busse WW, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Werkström V, Aurivillius M, Goldman M; CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016 Oct 29;388(10056):2128-2141. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
89. Harrison TW, Chanez P, Menzella F, Canonica GW, Louis R, Cosio BG, Lugogo NL, Mohan A, Burden A, McDermott L, Garcia Gil E, Zangrilli JG; ANDHI study investigators. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Mar;9(3):260-274. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30414-8.
90. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448-58.

91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. Akenroye AT, Heyward J, Keet C, Alexander GC. Lower Use of Biologics for the Treatment of Asthma in Publicly Insured Individuals. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2021 Nov;9(11):3969–76. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213219821001690>
95. 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. Available from: <https://www.dovepress.com/real-world-biologic-use-and-switch-patterns-in-severe-asthma-data-from-peer-reviewed-fulltext-article-JAA>
96. 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.
97. 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. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213219819305501>
98. 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. Available from: <https://www.dovepress.com/severe-asthma-in-a-general-population-study-prevalence-and-clinical-ch-peer-reviewed-fulltext-article-JAA>
99. 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. Available from:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132009000100002&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132009000100002&lng=pt&tlng=pt)

100. 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. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369219342953>

## 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 nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições</b>							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	X				6-7
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		6-7
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
<b>Definições (cont.)</b>							
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	
<b>Custos</b>							
Componentes e fontes (intervenção)	11	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	X				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		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
<b>Custos (cont.)</b>							
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
<b>Modelagem</b>							
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
<b>Resultados</b>							
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
<b>Considerações finais</b>							
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
<b>Outros</b>							
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 população delimitada não compreende em detalhes a indicação proposta
4	Parcial	Análise apresentada restringe à apresentação do mepolizumabe com caneta aplicadora. Isso não é destacado de forma clara na apresentação de comparadores ou pressupostos

6	Parcial	O horizonte de análise adotado não é capaz de captar diferenças importantes no uso de recursos entre as estratégias em comparação.
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 e alguns, como a apresentação adotada do mepolizumabe não são descritos.
18	Parcial	A abordagem apresentada se limitou a estimar o custo esperado dos comparadores em um cenário sem a participação de tezepelumabe. Não sendo apresentada uma comparação dos cenários com e sem incorporação.
19	Parcial	Não está claro como foi feito o cálculo do cronograma semanal de doses, implicando incertezas nas doses de dupilumabe e que a análise apresentada se restringe à apresentação do mepolizumabe com caneta aplicadora
22	Não	Não foram destacados pontos importantes da análise, como a necessidade adotar a apresentação de mepolizumabe com caneta aplicadora, o cronograma semanal de doses e a fonte não publicada das estimativas de participação de mercado ( <i>market-share</i> ).
23	Não	As conclusões não destacam o benralizumabe como o tratamento menos oneroso e sua comparação de custo médio esperado não foi adequada
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
<b>Definições</b>							
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
<b>Cenários</b>							
Quotas de mercado	7	A estimativa de quotas de mercado é factível e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				6
Cenário de referência	8	O cenário de referência é adequado e apresentado de forma clara.			X		9
Cenário alternativo 1	9	O cenário de referência 1 é adequado e apresentado de forma clara.			X		9
Cenário alternativo 2	10	O cenário de referência 2 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.			X		9
Cenário alternativo 3	11	O cenário de referência 3 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.			X		9
<b>População-alvo</b>							
Método	12	O método utilizado na estimativa da população-alvo e/ou subgrupo é adequado e apresentado de forma clara.	X				6-8

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Custos</b>							
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				5
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
<b>Impacto orçamentário</b>							
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				10
Impacto por cenário	19	O impacto orçamentário é apresentado por cenário de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	X				10
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				10
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				10
<b>Considerações finais</b>							
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
<b>Outros</b>							
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 população delimitada não compreende em detalhes a indicação proposta
4	Parcial	Análise apresentada restringe à apresentação do mepolizumabe com caneta aplicadora. Isso não é destacado de forma clara na apresentação de comparadores ou pressupostos
8	Parcial	As participações de mercado ao longo do horizonte dos tratamentos com dupilumabe, benralizumabe e mepolizumabe foram agregados em único grupo “outros”, o que dificulta a interpretação da efetiva quota de participação de cada tratamento

9	Parcial	As participações de mercado ao longo do horizonte dos tratamentos com dupilumabe, benralizumabe e mepolizumabe foram agregados em único grupo “outros”, o que dificulta a interpretação da efetiva quota de participação de cada tratamento
10	Parcial	As participações de mercado ao longo do horizonte dos tratamentos com dupilumabe, benralizumabe e mepolizumabe foram agregados em único grupo “outros”, o que dificulta a interpretação da efetiva quota de participação de cada tratamento
11	Parcial	As participações de mercado ao longo do horizonte dos tratamentos com dupilumabe, benralizumabe e mepolizumabe foram agregados em único grupo “outros”, o que dificulta a interpretação da efetiva quota de participação de cada tratamento
14	Não	As estimativas de doses anuais consideram doses adicionais necessárias no primeiro ano de uso, sendo replicado este valor ao longo de todo o horizonte de 5 anos
22	Não	Não há discussão sobre as limitações referentes aos métodos e que adicionam incertezas aos resultados estimados
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)