



Dupilumabe (Dupixent®) para o tratamento  
de pacientes com asma grave com fenótipo  
alérgico

Abril de 2024

## **Dupilumabe (Dupixent®) para o tratamento de pacientes com asma grave com fenótipo alérgico**

### **Autores:**

Inova HTA (Inova Evidência em Saúde e Acesso a Mercado LTDA), sendo sua elaboração supervisionada pelo Dr. Maicon Falavigna. Na equipe de desenvolvimento também os seguintes pesquisadores: Bruna Marmett, Gilson Dorneles, Nayê Balzan Schneider.

### **Revisado por:**

Atuaram como revisores do documento e participaram de discussões técnicas na condição de representantes da Sanofi: Aline Barbosa (Gerente de Economia da Saúde), Greice Buttelli (Gerente de Estratégia de Acesso) e Renata Prioli (Gerente Médica).

### **Declaração:**

O parecer técnico científico foi elaborado pela equipe da empresa Inova HTA (Inova Evidência em Saúde e Acesso a Mercado LTDA, no momento contratada como HTAnalyze Consultoria e Treinamento LTDA), tendo sido liderado pelo sócio-diretor Maicon Falavigna. A empresa recebeu honorários para a realização do referido projeto, possuindo independência técnica para o desenvolvimento do mesmo, a partir de questão de pesquisa e proposta de incorporação definida pela contratante. Todas as sugestões feitas pela área de farmacoconomia da Sanofi foram discutidas previamente, cabendo a Inova HTA seu aceite ou não. A contratante não interferiu no processo de busca, seleção, extração de dados, síntese e avaliação da qualidade da evidência. Todas as análises foram realizadas com base em informações publicamente disponíveis. A veracidade das informações apresentadas pode ser verificada em contato com o autor através do e-mail [maicon@inovamedical.com.br](mailto:maicon@inovamedical.com.br) ou [contato@maicon.me](mailto:contato@maicon.me).

Prezada CONITEC e revisores,

Informamos que, devido a limitação de capacidade de 3MB para upload de cada documento no formulário e-GITS, gostaríamos de informar que através do e-GITS submetemos o documento principal sem a presença dos apêndices e da bula, uma vez que, o documento completo incluindo essas informações ultrapassava o limite estabelecido. A versão completa do documento principal (com os apêndices e bula) foi enviada à CONITEC via e-mail, assim como o arquivo em Excel contendo as análises econômicas com as macros devidamente habilitadas, uma vez que o mesmo também excedia o limite de capacidade de 3MB.

## SUMÁRIO EXECUTIVO

**Contexto:** A asma é uma doença heterogênea, geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas e com elevada carga de doença. Leva a redução da qualidade de vida em pacientes de todas as idades, além de elevados custos de cuidado com a doença. A asma apresenta uma diversidade de fenótipos e endotipos, refletindo sua heterogeneidade e complexidade. Fenótipos descrevem as características observáveis resultantes da interação entre o genótipo do indivíduo e seu ambiente, enquanto endotipos correspondem a mecanismos fisiopatológicos específicos subjacentes aos fenótipos. O endotipo de inflamação tipo 2, alvo do medicamento dupilumabe, abrange os fenótipos alérgico e eosinofílico. Indivíduos com este perfil de asma tendem a ter uma manifestação precoce e mais grave da doença; esses pacientes costumam ser responsivos aos corticosteroides e às drogas que inibem a inflamação tipo 2, como o dupilumabe.

O omalizumabe, único biológico disponível no SUS para o fenótipo alérgico, apresenta restrições de uso significativas, baseadas no peso corporal do paciente e nos níveis séricos de IgE. Essas limitações excluem aproximadamente 17% dos pacientes do tratamento, restringindo as opções para aqueles que potencialmente se beneficiariam do uso de imunobiológicos.

Diante desse contexto, o dupilumabe (Dupixent®) consiste em uma alternativa terapêutica promissora para a inclusão no SUS. Sua eficácia no tratamento da asma grave com fenótipo alérgico, somado ao fato de proporcionar uma opção para pacientes não elegíveis ao tratamento com omalizumabe, justifica sua consideração para inclusão no sistema público de saúde.

**Descrição da tecnologia:** O dupilumabe é um anticorpo monoclonal humano antagonista do receptor da IL-4 e da IL-13. No tratamento da asma grave é indicado para pacientes com idade igual ou superior a 6 anos como tratamento de manutenção complementar para asma grave com inflamação tipo 2, inclusive a alérgica, que estão inadequadamente controlados, apesar de doses elevadas de corticosteroide inalatório, associado a outro medicamento para tratamento de manutenção. Além de ser indicado na terapia de manutenção para pacientes com asma grave e que são

dependentes de corticosteroide oral, independentemente dos níveis basais dos biomarcadores de inflamação tipo 2 (T2).

Seu uso é subcutâneo, devendo ser utilizado por meio de uma dose inicial de 400 mg (duas injeções de 200 mg) ou 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguidas da dose de 200 mg ou 300 mg, a cada duas semanas para pacientes acima de 12 anos e para crianças entre 6 e 11 anos, a dose recomendada para pacientes entre 15 e 30 kg é de 300 mg a cada 4 semanas e acima de 30 kg é de 200 mg a cada 2 duas semanas. O preço fábrica com alíquota de ICMS de 18% para ambas as apresentações, contendo duas seringas preenchidas com dupilumabe 200mg ou 300mg, é de R\$ 9.851,81. O preço máximo de venda ao governo, com alíquota de ICMS de 18%, é de R\$ 7.730,72.

**Indicação proposta:** Tratamento da asma grave com fenótipo T2 alto alérgica, não controlada apesar do uso de corticosteroide inalatório associado a  $\beta_2$  agonista de longa duração, em pacientes que satisfaçam os seguintes critérios:

- a) Idade maior do que 6 anos;
- b) Pelo menos, uma exacerbação grave no ano anterior com necessidade de curso de corticoide oral;
- c) Confirmação de alergia mediada por IgE por meio de teste cutâneo ou IgE específica positiva para, pelo menos, um aeroalérgeno;
- d) IgE sérica igual ou superior a 30 UI/mL;

A indicação proposta consiste na atual indicação do omalizumabe conforme PCDT vigente, com exceção às limitações impostas na bula do omalizumabe (relação IgE total e peso dentro dos limites terapêuticos).

**Comparador no SUS:** O único medicamento imunobiológico atualmente disponível para o tratamento da asma grave com fenótipo alérgico é o omalizumabe. Estima-se que o omalizumabe não possa ser usado em aproximadamente 17% dos pacientes com asma grave com fenótipo alérgico devido a limitações impostas em bula (relação IgE total e peso dentro dos limites terapêuticos).

**Preço proposto para incorporação:** O preço proposto para incorporação é de R\$ 6.400,00, incluindo impostos, sendo o mesmo para as apresentações de 200mg e de

300mg, consistindo em um desconto de 35% sobre o PF 18% e de 17,2% sobre o PMVG 18%. No caso da incorporação do dupilumabe, esse desconto será mantido para todas as vendas diretas realizadas pela Sanofi ao SUS, **independentemente do grupo a ser pactuado** posteriormente na Comissão Intergestores Tripartite.

**Metodologia para a síntese de evidências:** Realizamos duas revisões sistemáticas independentes com o objetivo de avaliar a efetividade do dupilumabe e do omalizumabe no tratamento da asma grave com fenótipo alérgico. Foram realizadas buscas nas seguintes bases: MEDLINE (PubMed), EMBASE e Cochrane CENTRAL. O risco de viés dos estudos individuais foi avaliado com o instrumento *Risk of Bias 2.0*. Todos os estudos incluídos foram descritos qualitativamente. Foi realizada metanálise comparando cada uma das medicações independentemente frente a placebo ou ausência de tratamento. Foi utilizado modelo de efeitos aleatórios agregando estudos que utilizaram doses atualmente aprovadas para os medicamentos de interesse. Para a avaliação de desfechos de efetividade foram utilizados estudos, ou subgrupos apresentados nos estudos, avaliando pacientes com asma grave com fenótipo alérgico, definida como IgE total igual ou superior a 30 UI/mL e sensibilidade a um ou mais aeroalérgenos perenes. A avaliação de desfechos de segurança (eventos adversos) foi realizada com todos os pacientes randomizados, independente da presença de fenótipo alérgico. Para a comparação entre os dois imunobiológicos foi realizada metanálise de comparações indiretas seguindo abordagem frequentista. Todas as análises foram realizadas com o software R, pacotes *meta* e *netmeta*. A avaliação da qualidade da evidência foi realizada com o uso do sistema GRADE.

**Evidência para a eficácia do dupilumabe:** Na população com asma grave e fenótipo alérgico, no desfecho de taxa anualizada de exacerbações, a metanálise de dupilumabe em relação ao placebo identificou redução do risco de exacerbações em 52% com o uso de dupilumabe (RR: 0,48; IC95%: 0,37 a 0,62; alta certeza da evidência), e redução da taxa média de exacerbações em 0,37 (IC95%: 0,24 a 0,49; alta certeza da evidência). Em relação à função pulmonar, em comparação a placebo, dupilumabe esteve associado ao aumento do VEF1 em 0,16 L (IC95%: 0,12 a 0,20; alta certeza da evidência). O controle de sintomas, de acordo com o ACQ-5, foi melhor com dupilumabe, com o qual verificou-se redução de 0,37 pontos (IC95%: 0,48 a 0,25) na

população de adolescentes e adultos, e em 0,41 (0,22 a 0,61) na população pediátrica (alta certeza da evidência). Também foi observada uma redução da dose de corticoide em 32,5% (IC95%: 13,8 a 51,2; certeza da evidência moderada) em comparação ao placebo. A qualidade de vida, avaliada através do instrumento AQLQ, aumentou após o tratamento com dupilumabe, em comparação ao placebo, em 0,36 pontos (IC95%: 0,14 a 0,59; alta certeza da evidência). Para os desfechos de segurança (população total, independente do fenótipo alérgico), não foi observada diferença significativa entre dupilumabe e placebo na incidência de eventos adversos (RR: 0,99; IC95%: 0,96 a 1,03; alta certeza da evidência), eventos adversos graves (RR: 1,08; IC95%: 0,82 a 1,41; certeza da evidência moderada), e descontinuação do tratamento devido a eventos adversos (RR: 1,00; IC95%: 0,50 a 2,02; certeza da evidência moderada). Estudo de extensão mostrou que, ao longo de 96 semanas, o dupilumabe manteve baixas taxas de exacerbação, assim como manutenção do ganho observado em VEF1 e no controle da doença.

**Evidência comparativa entre dupilumabe e omalizumabe:** Foi realizada metanálise indireta em rede para comparação de dupilumabe e omalizumabe nos desfechos exacerbação da doença, função pulmonar (avaliada pelo VEF1) e descontinuação do tratamento por eventos adversos. Dupilumabe reduz a taxa de exacerbações da doença em 32% em comparação a omalizumabe (RR 0,68; IC 95% 0,54 a 0,88;  $p=0,001$ ; qualidade da evidência baixa, devido a risco de viés e evidência indireta em omalizumabe). Além disso, o dupilumabe apresentou aumento significativo no VEF1 de 0,08L em relação ao omalizumabe (IC 95% 0,03 a 0,13;  $p = 0,001$ ; qualidade da evidência baixa, devido a risco de viés e evidência indireta em omalizumabe). No desfecho de segurança, dupilumabe reduziu o risco de descontinuação por eventos adversos em 26% em comparação a omalizumabe (RR 0,74; IC 95% 0,28 a 1,93; qualidade da evidência moderada, devido a imprecisão).

**Análise do custo do comparador:** O omalizumabe foi incorporado no SUS, tendo sua compra pactuada como 1B, correspondendo a compras realizadas pelas Secretarias Estaduais de Saúde, com repasse de valores pelo governo federal, conforme tabela SIGTAP. Em busca no painel de compras e no Banco de Preços em Saúde, identificamos 30 registros de preços para análise, com o total de 5.391 frascos com 150mg de

omalizumabe, entre os dias 01 de abril de 2023 e 26 de março de 2024. Desses contratos, o preço mediano foi de R\$ 2.149,00 (correspondendo ao PMVG 18% de 2023) e o preço médio foi de R\$ 2.013,17 por frasco. Em relação ao preço PMVG (ajustado para cada alíquota estadual), o desconto médio praticado foi de 2,91%. Dos 30 registros de compras, 16 foram realizados com base no PMVG, e 14 tiveram algum desconto frente ao PMVG, este variando de 0,05 a 10,42%. Considerando o PMVG 18% vigente a partir de 01 abril de 2024, de R\$ 2.245,72, e aplicando o desconto médio praticado de 2,91% sob o PMVG, temos um valor projetado de R\$ 2.180,33 por frasco de omalizumabe 150mg, considerando ICMS de 18%.

**Análise das APACs de omalizumabe:** Com base nos microdados do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA), identificamos 17.292 APACs emitidas no período entre janeiro de 2022 e dezembro de 2023 com o código SIGTAP 06.04.84.001-2 (OMALIZUMABE 150MG SOLUÇÃO INJETÁVEL). A utilização de omalizumabe foi verificada para cada mês do período analisado, sendo que em janeiro de 2022 havia 134 pacientes em uso da medicação, e em dezembro de 2023, 1.316 pacientes. No período total, foram identificados 2.089 pacientes únicos recebendo omalizumabe. O consumo médio mensal foi de 3,4 frascos de omalizumabe por paciente, resultando em um consumo anual estimado de 40,85 frascos. Em relação às características dos pacientes, importante para avaliar o potencial consumo de dupilumabe, 92,0% dos pacientes consistiam de adultos e adolescentes (idade a partir de 12 anos), 3,4% de crianças entre 6 e 11 anos de idade, com peso entre 15 e 30kg, e 4,7% de crianças com peso maior ou igual a 30kg.

**Avaliação econômica em saúde:** Realizamos análise de custo-minimização com o objetivo de estimar a diferença no custo de tratamento com dupilumabe, em relação a omalizumabe, por paciente com asma grave com fenótipo alérgico. A análise foi realizada na perspectiva do SUS, considerando o preço real projetado de aquisição com os medicamentos. O custo de tratamento anual médio com omalizumabe foi estimado em R\$ 89.192,47 por paciente. Para dupilumabe, o custo médio de tratamento no primeiro ano foi estimado em R\$ 85.206,53; a partir do segundo ano, o custo foi estimado em R\$ 82.262,71. Assim, o custo anual médio de tratamento com dupilumabe no primeiro ano é 4,5% inferior e no segundo ano é 7,8% inferior ao custo



do tratamento com omalizumabe. Considerando o horizonte temporal de 20 anos e taxa de desconto de 5%, o custo de tratamento por paciente com dupilumabe é de R\$ 1.079.377,80 enquanto o custo com omalizumabe é R\$ 1.167.122,15. Assim, o custo com dupilumabe é R\$ 87.734,35 inferior ao custo com omalizumabe. Desconsiderando a taxa de desconto (diferença monetária bruta), a economia seria de R\$ 135.651,43. Análises de sensibilidade demonstraram economia com o tratamento com dupilumabe nos diferentes cenários avaliados. A análise de custo-minimização no contexto da presente avaliação é conservadora uma vez que os dados da metanálise de comparação indireta mostra superioridade – com significância estatística – para o dupilumabe em relação ao omalizumabe. Portanto, a análise de custo-efetividade resultaria em dominância forte, com dupilumabe promovendo maiores ganhos em saúde a um custo inferior ao omalizumabe.

**Análise do impacto orçamentário:** Realizamos análise do impacto orçamentário com o objetivo de estimar os custos para o SUS com a incorporação do dupilumabe para o tratamento da asma grave com fenótipo alérgico. A estimativa do número de pacientes em uso de imunobiológicos foi projetada por meio de regressão linear, com base no número de pacientes atualmente em uso do omalizumabe no SUS. Com base em estudo de simulação estimamos que 16,6% dos pacientes com asma grave com fenótipo alérgico sejam inelegíveis ao omalizumabe, resultando em um incremento no número de pacientes. Considerando a população elegível a dupilumabe e a omalizumabe, estimamos 2.196 pacientes em tratamento no ano 1 e 4.561 pacientes em tratamento no ano 5. O custo no cenário atual é de aproximadamente R\$ 1,51 bilhão em cinco anos, passando a ser de R\$ 1,43 bilhão com a incorporação do dupilumabe, gerando uma economia de aproximadamente R\$ 4,4 milhões no ano 1 e de R\$ 74 milhões em cinco anos. Considerando os pacientes elegíveis somente a dupilumabe, enquanto no cenário atual não há custos, uma vez que não há pacientes em tratamento com imunobiológicos, no cenário alternativo o custo é de aproximadamente 7,2 milhões no ano 1 e de 164,2 milhões em cinco anos. Em relação à população total, os custos no cenário atual estão estimados em R\$ 195,8 milhões no ano 1 e em R\$ 1,51 bilhão em cinco anos; no cenário alternativo, com a incorporação do dupilumabe, os custos são R\$ 198,6 milhões e R\$ 1,6 bilhão no ano 1 e em cinco

anos, respectivamente. Dessa forma, há um incremento no custo para o SUS de R\$ 2,8 milhões no ano 1 e de R\$ 90,2 milhões em cinco anos. Em contraste, o número de pacientes tratados no cenário alternativo é maior, sendo 2.280 em vez de 2.196 no ano 1 e 5.265 em vez de 4.561 no ano 5, um acréscimo de 84 e 704 pacientes respectivamente. Portanto, o incremento de custos advém dos pacientes que hoje estão sem tratamento, que passarão a ter acesso ao mesmo, com a inclusão do dupilumabe.

**Recomendações de outras agências:** Em diversas agências de ATS internacionais, incluindo NICE, CADTH, SMC, PBAC e HAS, o dupilumabe já recebeu aprovação de uso para asma grave com inflamação tipo 2, a qual inclui asma com fenótipo alérgico. No Brasil, desde novembro de 2022 a ANS recomenda dupilumabe para o tratamento da asma grave com inflamação do tipo 2, com fenótipo alérgico.

**Considerações finais:** O dupilumabe consiste em uma alternativa terapêutica para incorporação no SUS. Possui eficácia superior e custo inferior ao omalizumabe, o que o torna uma opção custo-efetiva para o sistema. Seu maior benefício clínico soma-se ao fato de proporcionar uma opção terapêutica para pacientes inelegíveis ao tratamento com omalizumabe. Assim, alinhado com a sustentabilidade do sistema, a incorporação de dupilumabe irá ampliar o acesso a terapias inovadoras, atuar em necessidades não atendidas no SUS e melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes com asma grave com fenótipo alérgico.

## LISTA DE SIGLAS

ACQ-5	<i>Asthma Control Questionnaire</i> , versão de cinco perguntas
ACQ-6	<i>Asthma Control Questionnaire</i> , versão de seis perguntas
ACT	<i>Asthma Control Test</i>
AQLQ	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>
AQLQ(S)	<i>standardized asthma related quality of life questionnaire</i>
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
C	controle
CFC	clorofluorocarbono
CI	corticosteroides inalatórios ( <i>inhaled corticosteroids</i> )
CO	corticosteroides orais
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CVF	capacidade vital forçada
DM	diferença de médias
DP	desvio padrão
DUT	Diretrizes de Utilização
ECR	ensaio(s) clínico(s) randomizado(s)
EP	erro padrão
FEF	fluxo expiratório forçado
FeNO	fração exalada de óxido nítrico
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>hazard ratio</i>
IC 95%	intervalo de confiança de 95%
IgE	imunoglobulina E
IL	interleucina
IMC	índice de massa corporal

IRR	razão de taxas de incidência
LABA	$\beta_2$ -agonista de longa duração ( <i>long-acting <math>\beta_2</math> agonist</i> )
LAMA	antagonistas muscarínicos de longa duração ( <i>long-acting muscarinic agonist</i> )
MAIC	comparação indireta ajustada
ND	não disponível
NE	não estimável
NR	não reportado
O	omalizumabe
OR	razão de chances ( <i>odds ratio</i> )
Ppb	partes por bilhão
PFE	pico de fluxo expiratório
PICO	população, intervenção, comparador, desfecho
ProAR	Programa de Controle da Asma
RAST	<i>radioallergosorbent test</i>
RQLQ	Questionário de qualidade de vida em rinite ( <i>Rhinitis Quality of Life Questionnaire</i> )
RQLQ(S)+12	<i>Standardized Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire +12</i>
RR	risco relativo
SABA	$\beta_2$ -agonista de curta duração ( <i>short-acting <math>\beta_2</math> agonist</i> )
SC	subcutâneo
TARC	timo e quimiocina regulada por ativação
T2	(endotipo) tipo 2
VEF1	volume expiratório forçado no primeiro segundo

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fisiopatologia da inflamação tipo 2.....	30
Figura 2: Etapas de tratamento da asma de crianças a partir de 6 anos de idade, adolescentes e adultos no SUS.....	37
Figura 3: Processo de síntese de evidência adotado para a comparação indireta entre dupilumabe e omalizumabe para desfechos de eficácia e segurança em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico. ....	49
Figura 4: Fluxograma de inclusão de estudos sobre a eficácia e segurança de dupilumabe.....	58
Figura 5: Risco de exacerbação da doença em pacientes com asma grave e fenótipo alérgico: dupilumabe em comparação a placebo. ....	67
Figura 6: Taxa anual de exacerbação da doença em pacientes com asma grave e fenótipo alérgico: dupilumabe em comparação a placebo.....	67
Figura 7: Risco de exacerbação da doença em pacientes com asma grave, fenótipo alérgico e IgE $\geq$ 700 UI/mL: dupilumabe em comparação a placebo.....	68
Figura 8: VEF1 em pacientes com asma grave e fenótipo alérgico: dupilumabe em comparação a placebo.....	71
Figura 9: Razão VEF-1: CFV em pacientes com asma grave e fenótipo alérgico: dupilumabe em comparação a placebo. ....	71
Figura 10: VEF1 em pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST, <sup>60</sup> estratificados de acordo com o nível de IgE na linha de base. ....	72
Figura 11: Qualidade de vida em pacientes com asma grave e fenótipo alérgico: dupilumabe em comparação a placebo. ....	73
Figura 12: Controle da doença: dupilumabe em comparação a placebo. ....	75
Figura 13: Eventos adversos: dupilumabe em comparação a placebo. ....	77
Figura 14: Eventos adversos graves: dupilumabe em comparação a placebo. ....	77
Figura 15: Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos: dupilumabe em comparação a placebo.....	78
Figura 16: Taxa anualizada de exacerbações em pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST, estratificados de acordo com o fenótipo de asma alérgica. ....	82

Figura 17: VEF1 em pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST, estratificados de acordo com o fenótipo de asma alérgica. ....	83
Figura 18: Controle da doença (mensurada por meio do escore ACQ-5) em pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST, estratificados de acordo com o fenótipo de asma alérgica.....	84
Figura 19: Níveis de IgE em pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST, estratificados de acordo com o fenótipo de asma alérgica. ....	85
Figura 20: Taxa anualizada de exacerbações e VEF 1 em pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST com asma com fenótipo alérgico, estratificados de acordo com o nível de IgE na linha de base. ....	90
Figura 21: Taxa anualizada ajustada de exacerbações graves da asma de acordo com o número de alérgenos sensíveis. ....	92
Figura 22: Modificações nos níveis de VEF-1 (L) após tratamento com dupilumabe ou placebo de acordo com o número de alérgenos sensíveis. ....	93
Figura 23: Modificações no escore de ACQ-5 após tratamento com dupilumabe ou de acordo com o número de alérgenos sensíveis. ....	94
Figura 24: Taxa anualizada de exacerbações graves ao longo do tempo em (A) estudo P2B, e (B) estudo LIBERTY ASTHMA VENTURE em pacientes com asma moderada a grave com e sem fenótipo alérgico. ....	99
Figura 25: Percentual de redução no uso de corticosteroides orais a partir da linha de base no período de desenvolvimento do estudo ASTHMA LIBERTY VENTURE em pacientes com asma grave dependentes de corticosteroides orais com e sem fenótipo alérgico. ....	100
Figura 26: Diferenças a partir da linha de base no VEF-1 durante o período de estudo P2B e LIBERTY ASTHMA VENTURE em pacientes com asma grave com e sem fenótipo alérgico. ....	101
Figura 27: Diferenças a partir da linha de base na razão VEF-1: CVF durante o período de estudo P2B e LIBERTY ASTHMA VENTURE em pacientes com asma grave com e sem fenótipo alérgico.....	102
Figura 28: Diferenças a partir da linha de base no escore de ACQ-5 (A) e AQLQ (B) durante o período de estudo P2B e LIBERTY ASTHMA VENTURE em pacientes com asma grave com e sem fenótipo alérgico. ....	103

Figura 29: Diferenças a partir da linha de base nos níveis de IgE totais durante o período de estudo P2B e LIBERTY ASTHMA VENTURE em pacientes com asma grave com e sem fenótipo alérgico.....	105
Figura 30: Efeitos de dupilumabe na taxa anualizada de exacerbações graves em pacientes pediátricos com asma tipo 2 com e sem presença de fenótipo alérgico. .	109
Figura 31: Efeitos de dupilumabe no percentual predito de VEF-1 em pacientes pediátricos com asma tipo 2 com e sem presença de fenótipo alérgico.....	110
Figura 32: Efeitos de dupilumabe no percentual predito de VEF-1 em pacientes pediátricos com asma tipo 2 com e sem presença de fenótipo alérgico.....	111
Figura 33: Efeitos de dupilumabe no controle da doença avaliado pelo escore de ACQ-7-IA em pacientes pediátricos com asma tipo 2 com e sem presença de fenótipo alérgico. ....	112
Figura 34: Taxa anualizada ajustada de exacerbações de asma em pacientes com asma tipo 2 sem sensibilidade, com sensibilidade a um (mono) ou a multialergenos após tratamento com dupilumabe em comparação ao placebo.....	113
Figura 35: Taxa de exacerbação do estudo TRAVERSE em pacientes com asma tipo 2 e fenótipo alérgico originalmente incluídos no estudo LIBERTY ASTHMA QUEST. ....	115
Figura 36: Taxa de exacerbação do estudo TRAVERSE em pacientes com asma tipo 2 e fenótipo alérgico originalmente incluídos no P2B. ....	115
Figura 37: Volume expiratório forçado do estudo TRAVERSE em pacientes com asma tipo 2 e com fenótipo alérgico originalmente incluídos no estudo QUEST (A) e no estudo Fase 2b (B). ....	116
Figura 38: Avaliação da qualidade dos estudos incluídos para avaliar a eficácia e segurança de dupilumabe. ....	126
Figura 39: Estrutura da comparação indireta.....	131
Figura 40: Resultados da metanálise em rede para o desfecho exacerbação da doença na comparação dupilumabe em relação ao omalizumabe. ....	138
Figura 41: Resultados da metanálise em rede para o desfecho função pulmonar (VEF1) na comparação dupilumabe em relação ao omalizumabe. ....	139
Figura 42: Resultados da metanálise em rede para o desfecho descontinuação devido a eventos adversos na comparação dupilumabe em relação ao omalizumabe. ....	140
Figura 43: Curva de adoção do omalizumabe no SUS.....	148

Figura 44: Custo anual de tratamento com imunobiológicos para pacientes com asma com fenótipo alérgico.....	158
Figura 45: Custo de tratamento com imunobiológicos para asma com fenótipo alérgico. ....	159
Figura 46: Estrutura da análise do impacto orçamentário.....	164
Figura 47: Análise de regressão linear do número de pacientes em uso de omalizumabe. ....	166
Figura 48: Projeção do número de pacientes elegíveis à omalizumabe e dupilumabe. ....	168



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Principais reações adversas de dupilumabe.....	46
Tabela 2: Preço atual e preço proposto para incorporação.....	46
Tabela 3: Sumário da evidência para o uso do dupilumabe em comparação ao placebo em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico.....	50
Tabela 4: Sumário da evidência para o uso do dupilumabe em comparação ao omalizumabe em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico. ....	52
Tabela 5: Questão de pesquisa estruturada no formato PICO para avaliação de dupilumabe.....	53
Tabela 6: Estratégias de busca completa para identificação de evidência sobre a eficácia e segurança de dupilumabe. ....	54
Tabela 7: Estudos e relatos de estudos incluídos na síntese de evidências sobre o efeito de dupilumabe em pacientes com asma grave e fenótipo alérgico. ....	57
Tabela 8: Registros de estudos sobre a eficácia e segurança de dupilumabe identificados no portal ClinicalTrials.gov.....	59
Tabela 9: Descrição das características de população e intervenção dos estudos que relatam análise da eficácia de dupilumabe em comparação ao placebo, em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico. ....	63
Tabela 10: Principais resultados de eficácia em desfechos clínicos de interesse em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico.....	65
Tabela 11: Taxa anualizada de exacerbação da doença em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico.....	66
Tabela 12: Taxa de exacerbação da doença em pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST, estratificados de acordo com o nível de IgE na linha de base. ....	68
Tabela 13: Modificações na linha de base de VEF-1 e razão VEF-1:CVF em comparação ao placebo em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico tratados com dupilumabe.....	70
Tabela 14: Modificações na qualidade de vida, em comparação ao placebo, em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico tratados com dupilumabe. ....	73
Tabela 15: Modificações no controle dos sintomas da doença em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico tratados com dupilumabe ou placebo. ....	74

Tabela 16: Controle da doença (mensurada por meio do escore ACQ-5) em pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST, <sup>60</sup> estratificados de acordo com o nível de IgE na linha de base.....	75
Tabela 17: Modificações nos níveis séricos de IgE, em comparação ao placebo, em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico tratados com dupilumabe. ....	76
Tabela 18: Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo LIBERTY ASTHMA QUEST, estratificados de acordo com o fenótipo de asma com fenótipo alérgico.....	79
Tabela 19: Taxa anualizada de exacerbações em pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST com asma com fenótipo alérgico, estratificados de acordo com o IgE para aeroalérgeno presente. ....	86
Tabela 20: Função pulmonar em pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST com asma com fenótipo alérgico. ....	87
Tabela 21: Controle da doença (mensurada por meio do escore ACQ-5) em pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST, estratificados de acordo com o nível de IgE na linha de base.....	91
Tabela 22: Características basais de pacientes com e sem critério de elegibilidade para asma com fenótipo alérgico nos estudos P2B e LIBERTY ASTHMA VENTURE. ....	97
Tabela 23: VEF1 em pacientes do estudo NCT01854047, estratificados de acordo com a presença de alergia.....	106
Tabela 24: Características basais dos pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE com asma tipo 2, com e sem evidência de fenótipo alérgico. ....	108
Tabela 25: Descrição sumarizadas das principais características e resultados dos estudos referentes ao uso de dupilumabe em pacientes com asma grave.....	119
Tabela 26: Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE, para comparação dupilumabe e placebo no tratamento de asma grave com fenótipo alérgico. ....	128
Tabela 27: Tabela de entrada de dados para análise de comparação indireta para o desfecho exacerbação da doença em pacientes com asma com fenótipo alérgico..	132
Tabela 28: Tabela de entrada de dados para análise de comparação indireta para o desfecho VEF-1 em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico.....	133

Tabela 29: Tabela de entrada de dados para análise de comparação indireta para o desfecho descontinuação por eventos adversos em pacientes com asma moderada a grave. ....	133
Tabela 30: Características dos pacientes com asma grave com fenótipo alérgico incluídos nos estudos elegíveis para a metanálise em rede. ....	135
Tabela 31: P-score para o desfecho exacerbação da doença. ....	138
Tabela 32: P-score para o desfecho função pulmonar.....	139
Tabela 33: P-score para o desfecho descontinuação devido a eventos adversos. ....	140
Tabela 34: Avaliação da qualidade da evidência para a efetividade e segurança de dupilumabe em comparação a omalizumabe, de acordo com a metodologia GRADE para metanálises em rede. ....	142
Tabela 35: Preço máximo de venda ao governo (PMVG) conforme alíquota estadual de ICMS, referente ao ano de 2023. ....	145
Tabela 36: Análise de valores de compras de omalizumabe. ....	146
Tabela 37: Análise de APACs de omalizumabe.....	147
Tabela 38: Análise de pacientes únicos em uso de omalizumabe entre janeiro de 2022 a dezembro de 2023.....	149
Tabela 39: População conforme faixas posológicas para dupilumabe. ....	150
Tabela 40: Componentes da questão de pesquisa.....	152
Tabela 41: Posologia do dupilumabe para o tratamento da asma grave com fenótipo alérgico. ....	153
Tabela 42: Dose de omalizumabe conforme peso e IgE basal .....	154
Tabela 43: Descrição sumarizada do modelo.....	155
Tabela 44: Parâmetros clínicos e econômicos utilizados no modelo.....	156
Tabela 45: Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade.....	157
Tabela 46: Custo anual de tratamento com imunobiológicos para pacientes com asma com fenótipo alérgico.....	158
Tabela 47: Custo-minimização - análise de sensibilidade .....	160
Tabela 48: Definições e pressupostos para o estudo do impacto orçamentário da incorporação do dupilumabe .....	163
Tabela 49: Parâmetros da análise de impacto orçamentário. ....	165
Tabela 50: População anual projetada para a análise do impacto orçamentário. ....	168

Tabela 51: Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade.....	169
Tabela 52: Avaliação do impacto orçamentário – Pacientes elegíveis a dupilumabe e a omalizumabe .....	172
Tabela 53: Avaliação do impacto orçamentário – Pacientes elegíveis a dupilumabe somente.....	173
Tabela 54: Avaliação do impacto orçamentário – População total. ....	174
Tabela 55: Custo-minimização - análise de sensibilidade .....	175
Tabela 56: Recomendações de agências internacionais. ....	176

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Rotina utilizada na análise de dados. ....	132
--	-----

## SUMÁRIO

<b>1. CONTEXTO.....</b>	<b>25</b>
<b>2. DESCRIÇÃO DA PATOLOGIA .....</b>	<b>28</b>
2.1. <i>Características gerais.....</i>	<i>28</i>
2.2. <i>Fisiopatologia da asma grave com fenótipo alérgico e a Inflamação tipo 2 .....</i>	<i>29</i>
2.3. <i>Epidemiologia.....</i>	<i>31</i>
2.4. <i>Diagnóstico asma com fenótipo alérgico.....</i>	<i>33</i>
2.5. <i>Classificação da asma quanto a gravidade.....</i>	<i>34</i>
2.6. <i>Tratamento .....</i>	<i>35</i>
2.7. <i>Necessidades médicas não atendidas no tratamento da asma grave no sistema público de saúde .....</i>	<i>38</i>
<b>3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA .....</b>	<b>43</b>
3.1. <i>Indicação.....</i>	<i>43</i>
3.2. <i>Mecanismo de ação.....</i>	<i>44</i>
3.3. <i>Ficha técnica.....</i>	<i>45</i>
3.4. <i>Preço proposto para incorporação .....</i>	<i>46</i>
<b>4. EVIDÊNCIAS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA.....</b>	<b>47</b>
4.1. <i>Objetivo geral.....</i>	<i>47</i>
4.2. <i>Metodologia geral e organização do relatório .....</i>	<i>47</i>
4.3. <i>Síntese dos principais resultados.....</i>	<i>49</i>
4.3.1. <i>Dupilumabe em comparação ao placebo.....</i>	<i>49</i>
4.3.2. <i>Dupilumabe em comparação ao omalizumabe.....</i>	<i>51</i>
<b>5. EVIDÊNCIAS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA DO DUPILUMABE.....</b>	<b>53</b>
5.1. <i>Objetivo .....</i>	<i>53</i>
5.2. <i>Metodologia.....</i>	<i>53</i>
5.2.1. <i>Questão de pesquisa .....</i>	<i>53</i>
5.2.2. <i>Bases de dados e estratégia de busca .....</i>	<i>53</i>

5.2.3.	Seleção dos estudos, critérios de inclusão e descrição dos artigos incluídos.....	54
5.2.4.	Extração de dados, descrição dos estudos incluídos e análise dos dados .....	55
5.2.5.	Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência.....	56
<b>5.3.</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>56</b>
5.3.1.	Seleção e inclusão de estudos .....	56
5.3.2.	Eficácia e segurança de dupilumabe na asma grave com fenótipo alérgico .....	61
5.3.2.1.	Exacerbação da doença.....	66
5.3.2.2.	Hospitalização por asma .....	69
5.3.2.3.	Uso de corticosteroides de manutenção .....	69
5.3.2.4.	Parâmetros de função pulmonar .....	69
5.3.2.5.	Qualidade de vida.....	72
5.3.2.6.	Controle da doença .....	73
5.3.2.7.	IgE total.....	75
5.3.2.8.	Segurança do tratamento com dupilumabe .....	76
5.3.3.	Descrição dos estudos sobre a eficácia e segurança de dupilumabe em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico.....	78
5.3.3.1.	Estudo LIBERTY ASTHMA QUEST.....	78
5.3.3.2.	Estudos P2B e LIBERTY ASTHMA VENTURE.....	95
5.3.3.3.	Estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE .....	106
5.3.4.	Evidências complementares de estudo de extensão .....	114
5.3.5.	Eficácia e segurança de dupilumabe em pacientes com asma grave .....	117
<b>5.4.</b>	<b>Risco de viés dos estudos incluídos.....</b>	<b>125</b>
<b>5.5.</b>	<b>Avaliação da certeza da evidência .....</b>	<b>127</b>
<b>6.</b>	<b>EVIDÊNCIAS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA DO DUPILUMABE EM COMPARAÇÃO AO OMALIZUMABE.....</b>	<b>130</b>
<b>6.1.</b>	<b>Objetivo .....</b>	<b>130</b>

<b>6.2. Metodologia.....</b>	<b>130</b>
6.2.1.1. Identificação e seleção de estudos, extração e análise dos dados, avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência .....	130
6.2.1.2. Metanálise indireta: Metanálise em rede da evidência para eficácia e segurança de dupilumabe vs omalizumabe .....	130
6.2.2. Avaliação da qualidade da evidência.....	133
<b>6.3. Resultados.....</b>	<b>134</b>
6.3.1. Seleção e inclusão de estudos na metanálise .....	134
6.3.2. Eficácia e segurança de dupilumabe vs omalizumabe .....	137
6.3.3. Exarcebação da doença .....	138
6.3.4. Função pulmonar (VEF1) .....	139
6.3.5. Descontinuação por eventos adversos.....	140
<b>6.4. Avaliação da certeza da evidência .....</b>	<b>141</b>
<b>7. ANÁLISE DO CUSTO DE OMALIZUMABE .....</b>	<b>143</b>
7.1. <i>Perspectivas de custos em análises econômicas em saúde.....</i>	<i>143</i>
7.2. <i>Metodologia.....</i>	<i>143</i>
7.3. <i>Resultados.....</i>	<i>145</i>
<b>8. ANÁLISE DAS APACs DO COMPARADOR (OMALIZUAMBE).....</b>	<b>147</b>
8.1. <i>Metodologia.....</i>	<i>147</i>
8.2. <i>Resultados.....</i>	<i>148</i>
<b>9. AVALIAÇÃO DA CUSTO-MINIMIZAÇÃO .....</b>	<b>151</b>
9.1. <i>Racional clínico e econômico para a análise de custo-minimização .....</i>	<i>151</i>
9.2. <i>Metodologia.....</i>	<i>152</i>
9.2.1. Questão de pesquisa .....	152
9.2.2. População em estudo .....	153
9.2.3. Intervenção.....	153
9.2.4. Comparador .....	153



9.2.5. Estrutura do modelo.....	154
9.2.6. Parâmetros .....	155
9.2.7. Análise de sensibilidade.....	157
<b>9.3. Resultados.....</b>	<b>157</b>
9.3.1. Custos anuais de tratamento .....	157
9.3.2. Análise de custo-minimização .....	159
9.3.3. Análise de sensibilidade.....	160
<b>10. ANÁLISE DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....</b>	<b>161</b>
<b>10.1. Metodologia.....</b>	<b>162</b>
10.1.1. Descrição do modelo .....	162
10.1.2. Parâmetros do modelo.....	164
10.1.3. Projeção da população alvo.....	166
10.1.4. Análise de sensibilidade.....	169
<b>10.2. Resultados.....</b>	<b>169</b>
10.2.1. Cenário base .....	169
10.2.1.1. Pacientes elegíveis a dupilumabe e a omalizumabe...	169
10.2.1.2. Pacientes elegíveis a dupilumabe somente .....	170
10.2.1.3. População total .....	170
10.2.2. Análise de sensibilidade.....	175
<b>11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS .....</b>	<b>176</b>
<b>12. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>178</b>
<b>13. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>182</b>
<b>14. LISTA DE APÊNDICES.....</b>	<b>193</b>

## 1. CONTEXTO

A asma é uma doença heterogênea, geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. É marcada pela presença de sintomas respiratórios como sibilos (ou chiados), falta de ar, aperto no peito e tosse, que variam com o tempo e em intensidade, resultando em prejuízo à função respiratória.<sup>1</sup> Em relação aos sintomas e necessidade de tratamento, a *Global Initiative for Asthma* (GINA) categoriza a gravidade da asma como leve, moderada ou grave.<sup>1</sup>

A asma apresenta uma diversidade de fenótipos e endotipos, refletindo sua heterogeneidade e complexidade. Fenótipos descrevem as características observáveis resultantes da interação entre o genótipo do indivíduo e seu ambiente, enquanto endotipos correspondem a mecanismos fisiopatológicos específicos subjacentes aos fenótipos. O endotipo de inflamação tipo 2 (T2), alvo do medicamento dupilumabe, abrange os fenótipos alérgico e eosinofílico. Indivíduos com este perfil de asma tendem a ter uma manifestação precoce e mais grave da doença, além disso, esses pacientes costumam ser responsivos aos corticosteroides e às drogas que inibem a inflamação T2, como o dupilumabe.

Estima-se que cerca de 262 milhões de pessoas tenham asma<sup>1</sup> no mundo e acredita-se que 3,7% destes pacientes apresentem a forma grave da doença, conforme estimativa da GINA. A prevalência da asma varia significativamente, com relatos de exacerbações anuais entre 10% a 25% dos pacientes diagnosticados.<sup>2-4</sup> No Brasil, de acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2019, 5,3% da população apresenta diagnóstico de asma.<sup>5</sup> Considerando que 3,7% apresentam a forma grave, aproximadamente 400 mil brasileiros sofrem de asma grave, demandando acompanhamento clínico constante e impactando significativamente sua qualidade de vida e os recursos do sistema de saúde.

De acordo com as recomendações da GINA<sup>1</sup> para o manejo da asma, o tratamento baseia-se no uso de corticosteroides inalatórios, além de outros medicamentos de controle, em especial,  $\beta_2$ -agonista de longa duração (LABA [*long-acting  $\beta_2$  agonist*]) e antagonistas muscarínicos de longa duração (LAMA [*long-acting muscarinic antagonist*]). No entanto, pacientes com asma grave não atingem controle

adequado da doença mesmo com tratamento otimizado, incluindo corticosteroides inalatórios em alta dose associados a LABA, atualmente com o uso bastante difundido e altamente disponíveis no SUS. Historicamente, os corticosteroides sistêmicos eram uma alternativa para esses casos, mas devido aos seus efeitos adversos significativos, seu uso é desencorajado pelas diretrizes atuais. Entre os principais efeitos indesejados dos corticosteroides orais destacamos o desenvolvimento de diabetes, surgimento ou piora de hipertensão arterial sistêmica e de dislipidemias, insuficiência adrenal, acometimento do sistema musculoesquelético, com perda de massa muscular, osteoporose e até fraturas, maior predisposição a infecções e a eventos tromboembólicos, entre outros, levando a importante carga em saúde e a custos relevantes para o sistema.<sup>6-9</sup> Recentemente, terapias biológicas emergiram como uma opção segura e eficaz para o controle adequado da asma.

No cenário brasileiro, a disponibilidade de tratamentos biológicos para asma grave é um marco importante, oferecendo opções terapêuticas inovadoras para pacientes cujas condições não são adequadamente controladas por métodos convencionais. Os tratamentos biológicos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e comercializados para uso em pacientes com asma grave incluem mepolizumabe, benralizumabe, tezepelumabe, omalizumabe e dupilumabe. No SUS, estão disponíveis para tratamento da asma grave somente o omalizumabe e o mepolizumabe.<sup>10</sup>

Atualmente, omalizumabe é o único imunobiológico disponível no SUS para o fenótipo alérgico.<sup>10</sup> Já no ambiente da saúde suplementar, omalizumabe e dupilumabe são as medicações contempladas na DUT 65.10 - Asma alérgica grave.<sup>11</sup>

Omalizumabe apresenta restrições de uso significativas, baseadas no peso corporal do paciente e nos níveis séricos de IgE. Essas limitações excluem aproximadamente 17% dos pacientes do tratamento, restringindo as opções para aqueles que potencialmente se beneficiariam do uso de imunobiológicos.<sup>12</sup> Por exemplo, todos os pacientes com IgE sérica superior a 1.500 UI/mL ou peso acima de 150 kg são inelegíveis; bem como, pacientes com peso acima de 80 kg e IgE sérica superior a 900 UI/mL também não possuem indicação de uso do omalizumabe.

Diante desse contexto, o dupilumabe (Dupixent®) consiste em uma alternativa terapêutica para a inclusão no SUS. Sua maior eficácia no tratamento da asma grave com fenótipo alérgico, soma-se ao fato de proporcionar uma opção para pacientes não elegíveis ao tratamento com omalizumabe. Assim, a incorporação de dupilumabe irá ampliar o acesso a terapias inovadoras e melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes com asma grave com fenótipo alérgico.

## **2. DESCRIÇÃO DA PATOLOGIA**

### **2.1. Características gerais**

A asma é uma doença complexa e heterogênea, caracterizada principalmente pela inflamação crônica das vias aéreas. Os sintomas respiratórios que a definem incluem sibilos, falta de ar, aperto no peito e tosse. Estes sintomas podem variar significativamente em sua frequência e intensidade, afetando diretamente a função respiratória dos pacientes.<sup>1</sup>

Um aspecto central da asma são as exacerbações, que são episódios de agravamento súbito dos sintomas, frequentemente desencadeados por fatores externos como alérgenos, infecções respiratórias, exposição à poluição ou falhas na adesão ao tratamento. Estas exacerbações podem variar em frequência e gravidade, e nos casos mais graves, podem levar a hospitalizações e até a óbito.<sup>1,13</sup> Assim, como as exacerbações, demais sintomas podem variar durante a vida do paciente, na frequência e gravidade, influenciadas por fatores como realização de exercícios físicos, exposição a alérgenos, mudança na temperatura e ocorrência de infecções virais.<sup>1</sup>

A asma, especialmente quando não controlada, tem grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, em relação a aspectos físicos, mentais, emocionais e da vida social dos pacientes.<sup>14</sup> Além disso, é uma doença com grande carga econômica, considerando tanto gastos diretos, como os relacionados a hospitalizações e medicações, quanto indiretos, por perda de produtividade no trabalho ou estudo.<sup>15</sup>

Em relação a características fenotípicas (características observáveis de um indivíduo) e endotípicas (mecanismo molecular ou fisiopatológico subjacente ao fenótipo), a asma também apresenta variabilidade. Atualmente, é subdividida em dois endotipos principais: asma tipo 2 (inflamação tipo 2) e asma não tipo 2.<sup>1,16,17</sup> A inflamação tipo 2 inclui a asma alérgica, que se destaca por ser predominantemente desencadeada pela exposição a aeroalérgenos perenes específicos, provocando uma resposta imunológica que intensifica os sintomas asmáticos. A compreensão da fisiopatologia da asma é essencial para o manejo da doença.<sup>18,19</sup> Nesse contexto, o PCDT considera a asma com inflamação tipo 2 e não tipo 2 descritas como T2 alto e T2 baixo, respectivamente.<sup>10</sup> Ao longo desse documento o termo “asma grave com

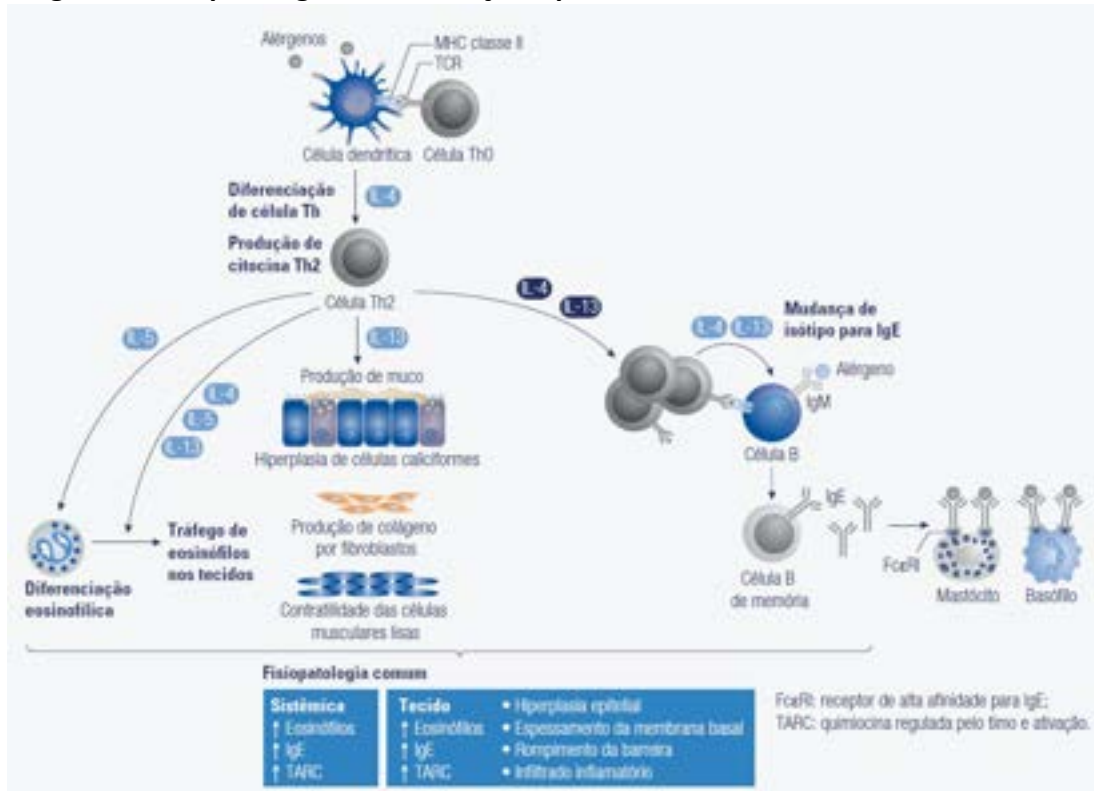
fenótipo T2 alto alérgica (contido no PCDT) será nomeado como “asma grave com fenótipo alérgico”.

## **2.2. Fisiopatologia da asma grave com fenótipo alérgico e a Inflamação tipo 2**

A asma apresenta uma diversidade de fenótipos e endotipos, refletindo sua heterogeneidade e complexidade. O endotipo de inflamação tipo 2, alvo do medicamento dupilumabe, abrange os fenótipos alérgico e eosinofílico. Indivíduos com este perfil de asma tendem a ter uma manifestação precoce e mais grave da doença; esses pacientes costumam ser responsivos aos corticosteroides e às drogas que inibem a inflamação tipo 2, como o dupilumabe.

A inflamação tipo 2 é uma característica marcante da asma com fenótipo alérgico, envolvendo a liberação de citocinas específicas como IL-4, IL-13 e IL-5, que medeiam a resposta inflamatória alérgica. A IL-4 e a IL-13 são fundamentais na promoção da diferenciação de células T helper em células Th2, o que leva à produção de mais IL-4, IL-13 e IL-5, estimulando a produção de IgE e o desenvolvimento de eosinofilia. A IL-5 tem um papel vital na diferenciação e ativação de eosinófilos, contribuindo para a inflamação e dano tecidual nas vias aéreas. Outro papel central das citocinas 4 e 13 é na estimulação das células B que levará a uma maior produção de anticorpos IgE, que são envolvidos na resposta alérgica (Figura 1).

**Figura 1: Fisiopatologia da inflamação tipo 2.**



IL-3: interleucina 3; IL-4: interleucina 4; IL-5: interleucina 5; MHC: complexo principal de histocompatibilidade; TCR: receptor de célula T; Th2: células T *helper 2*

Fonte: adaptada de Gandhi, 2016.<sup>20</sup>

Verifica-se que o processo inflamatório da asma envolve vários tipos celulares, o que pode gerar heterogeneidade fenotípica entre os pacientes. Identificar esses fenótipos é de interesse para que terapias mais eficazes sejam utilizadas em cada grupo, definidos por suas características fisiopatológicas. Neste sentido, diferenciam-se os imunobiológicos incorporados atualmente no SUS para tratamento da asma grave, sendo a IgE o alvo do omalizumabe e a IL-5 do mepolizumabe.<sup>20</sup>

De acordo com a GINA, 50% dos pacientes portadores de asma grave apresentam endotipo de inflamação tipo 2, caracterizada pela participação de citocinas, tais como as interleucinas IL-4, IL-13 e IL-5, as quais são produzidas pelo sistema imune em resposta ao contato com alérgenos, vírus, bactérias e substâncias irritantes também podem induzir essa resposta imune através da IL-33, da IL-25 e da lipoproteína estromal tímica.<sup>21-25</sup> Nesse contexto o dupilumabe apresenta vantagem terapêutica, uma vez que, inibe as principais citocinas envolvidas na inflamação T2.

Em relação aos diferentes fenótipos clínicos definidos pela presença das células imunológicas, diferencia-se o alérgico, eosinofílico, neutrofílico e paucigranulocítico.<sup>26-28</sup> A asma com fenótipo alérgico é caracterizada por uma sensibilidade aumentada a alérgenos específicos, que quando inalados, desencadeiam uma cascata imunológica resultando em inflamação das vias aéreas, hiperresponsividade brônquica e obstrução do fluxo aéreo. Essa resposta é mediada não só pelas interleucinas mencionadas, mas também pela presença de IgE específica, que se liga aos alérgenos e ativa células como mastócitos e eosinófilos, intensificando a resposta inflamatória.

Diferenciar os fenótipos da asma, particularmente a asma com fenótipo alérgico, é crucial para a aplicação de terapias direcionadas. No contexto da asma grave com fenótipo alérgico, a identificação e o manejo focado no controle da exposição a alérgenos e na modulação da resposta imune alérgica são fundamentais. Isso sublinha a importância dos tratamentos biológicos, como o dupilumabe, que oferecem novas esperanças para pacientes com formas graves de asma alérgica que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais.

### **2.3. Epidemiologia**

Estima-se que, no mundo, cerca de 262 milhões de pessoas tenham asma.<sup>1</sup> A prevalência da doença é variável entre os países, em parte pelo uso de diferentes definições e métodos de mensuração. Também pela genética da população e variação nas exposições ambientais (por exemplo, má qualidade do ar).<sup>29</sup>

A asma grave, objetivo do presente dossiê, afeta apenas 3,7% dos asmáticos conforme estimativas da GINA. No Brasil, estudo da Organização Mundial da Saúde conduzido entre 2002 e 2003 identificou que 22,6% dos brasileiros entre 18 e 45 anos apresentaram sibilo no ano anterior, um sintoma clássico de asma. Aproximadamente 13% dos indivíduos preenchiam critérios clínicos para diagnóstico de asma e 12,4% reportaram diagnóstico prévio de asma.<sup>30</sup>

Na Pesquisa Nacional de Saúde de 2019, a prevalência do diagnóstico de asma em adultos acima de 18 anos observada no Brasil foi 5,3% (intervalo de confiança de 95% [IC 95%] 5,0 a 5,6) e a prevalência de exacerbação (crise por asma no ano anterior



à pesquisa foi 2,0% (IC 95% 1,8 a 2,2).<sup>5</sup> Considerando a prevalência de 3,7% da forma grave da doença, aproximadamente 400 mil brasileiros sofrem de asma grave.

O relatório Global Burden of Disease (GBD) estima que a asma é responsável por aproximadamente 461.000 mortes por ano em todo o mundo.<sup>31</sup> Fatores modificáveis (por exemplo, exigência de prescrição para o uso de corticosteroides inalatórios, acesso a assistência especializada e atendimento médico de emergência) ainda desempenham um papel importante na maioria das mortes por asma. De acordo com o relatório do GBD, as taxas de mortalidade por asma diminuíram na maioria dos países de 2001-2005 a 2011-2015, essa redução na mortalidade parece estar associada a maior disponibilidade a novos tratamentos, associada a abordagem terapêutica fenotípica da asma grave.

No Brasil, em estudo que avaliou dados do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) do período de 2016 a 2020, verificou 6,15 óbitos por asma por dia, sendo o número de óbitos maior na região Sudeste e Nordeste. No período avaliado houve 403.135 internações por asma, com redução do número de internações ao longo dos anos, especialmente de 2019 para 2020.<sup>32</sup>

Análise de dados do Sistema de Mortalidade, disponíveis no DATASUS, mostram que em 2022 houve 2.802 óbitos devido a asma, possivelmente incorrendo em subnotificação dos mesmos.<sup>33</sup> No ano de 2023 houve 96.626 internações relacionadas a asma, com tempo médio de permanência de 3,59 dias.<sup>34</sup> A mortalidade por asma no Brasil é estimada em 1,32 a cada 100.000 habitantes.<sup>35</sup>

Contudo, o número de pacientes com uso de imunobiológicos para asma com fenótipo alérgico no Brasil é baixo. Análise de microdados do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) apresenta 1.316 APACs de pacientes em uso de omalizumabe no SUS em dezembro de 2023. Dada sua introdução no SUS em outubro de 2021, esse número representa aproximadamente 50 novos pacientes em uso do medicamento mensalmente. Análise específica sobre o uso de omalizumabe no SUS é apresentada complementarmente na seção 8 do presente dossiê.

## 2.4. Diagnóstico da asma com fenótipo alérgico

O diagnóstico da asma, inclusive da asma com fenótipo alérgico, envolve uma abordagem detalhada que combina avaliação clínica com testes fisiológicos, sem a necessidade inicial de marcadores patológicos ou biológicos específicos. Essa abordagem é essencial para identificar a asma através de sintomas recorrentes e característicos desencadeados por gatilhos comuns, acompanhados de evidências de obstrução reversível do fluxo aéreo.<sup>1</sup>

A confirmação do diagnóstico de asma com fenótipo alérgico demanda um cuidadoso descarte de diagnósticos alternativos e a identificação de comorbidades, as quais, se não adequadamente gerenciadas, podem afetar negativamente a qualidade de vida do paciente e o controle da doença.<sup>36</sup> Rinite, rinosinusite (com ou sem pólipos nasal), e, especialmente em crianças, rinoconjuntivite, são comorbidades frequentemente associadas à asma, e sua presença pode indicar um controle insuficiente da asma.<sup>37</sup>

O protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) estabelece que o diagnóstico da asma se baseie na identificação de critérios clínicos e funcionais. A anamnese detalhada, exame físico e testes de função pulmonar, como a espirometria, são fundamentais para este diagnóstico. Em crianças com menos de quatro anos, a avaliação é primariamente clínica, devido à dificuldade de realização de testes funcionais.<sup>10</sup>

De acordo com o PCDT vigente, asma com fenótipo alérgico geralmente começa na infância e está associada a uma história passada ou familiar de doença alérgica - como eczema, rinite alérgica ou alergia a alimentos ou medicamentos. Segundo o documento, a asma alérgica é o fenótipo de asma mais frequente e pode ser caracterizado pela presença de sensibilização IgE específica para aeroalérgenos e pela correlação causal entre exposição alergênica e sintomas de asma. O primeiro critério é mais objetivo, enquanto o segundo depende de investigação cuidadosa da anamnese e da capacidade dos pacientes ou familiares em identificar a correlação entre a exposição aos alérgenos e o desencadeamento/agravamento de sintomas.<sup>10</sup>

De acordo com o documento do Ministério da saúde, a investigação da sensibilização IgE específica aos aeroalérgenos é realizada por meio de testes cutâneos

de leitura imediata (testes de punctura), com extratos alergênicos padronizados ou dosagem de IgE sérica específica. A escolha dos alérgenos a serem testados deve ser criteriosa e com base nos principais alérgenos da região geográfica e aqueles presentes no ambiente domiciliar e ocupacional do paciente. Os testes cutâneos são, na prática clínica, o método mais utilizado devido à facilidade de execução, resultados rápidos, alta sensibilidade e menor custo. Estes testes devem sempre ser realizados por médico capacitado para a seleção de alérgenos, técnica de aplicação, interpretação de resultados e controle de potenciais reações adversas. Contudo, em determinadas situações, não é possível a realização de testes cutâneos, com destaque para asma não controlada, pacientes com dermatite atópica moderada a grave, risco de anafilaxia e pacientes em uso de medicamentos que interferem com a acurácia dos testes, tais como os antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos e inibidores da enzima conversora de angiotensina. O documento também sugere que, na impossibilidade de acesso a métodos para a investigação da sensibilização IgE específica, dados da anamnese e exame físico podem subsidiar o diagnóstico de asma grave com fenótipo alérgico. Os principais dados incluem a história familiar de asma ou atopia, a história pessoal de atopia/alergia (rinite alérgica, dermatite atópica, alergia alimentar), início da doença na infância, adolescência ou adulto jovem e piora do quadro clínico com a exposição aos alérgenos ambientais.<sup>10</sup>

## **2.5. Classificação da asma quanto a gravidade**

As diretrizes da GINA de 2023<sup>1</sup> categorizam a gravidade da asma como leve, moderada ou grave. Esta classificação é fundamentada na avaliação retrospectiva da intensidade do tratamento necessário para manter os sintomas e as exacerbações sob controle. A diferenciação é feita com base nos seguintes critérios:

- Asma leve: pacientes com asma leve obtêm controle adequado apenas com medicação de alívio conforme a necessidade ou com tratamentos de menor intensidade, como corticosteroides inalatórios (CI) em baixa dosagem;

- Asma moderada: pacientes com asma moderada alcançam um bom controle da doença com doses baixas a moderadas de corticosteroides inalatórios e a adição de LABA à sua rotina de tratamento.
- Asma grave: distingue-se por necessitar de doses moderadas a altas de corticosteroides inalatórios, combinadas com LABA, e frequentemente a inclusão de antagonistas muscarínicos de longa duração (LAMA), para prevenir a descompensação dos sintomas. A asma grave é caracterizada pela persistência dos sintomas e pela frequente ocorrência de exacerbações, mesmo sob tratamento otimizado com as medicações mencionadas. É importante diferenciar a asma grave da asma não controlada, sendo esta última frequentemente associada a fatores modificáveis, como técnicas de inalação inadequadas e baixa aderência ao tratamento proposto.

Esta classificação destaca a importância de uma abordagem personalizada no tratamento da asma, adaptando a intensidade e a combinação de medicamentos às necessidades específicas de cada paciente, para alcançar e manter o controle sobre a doença. A distinção entre asma grave e asma não controlada sublinha a necessidade de uma avaliação cuidadosa das causas subjacentes à falta de controle da asma, permitindo intervenções direcionadas que podem melhorar significativamente os resultados do tratamento.

## **2.6. Tratamento**

Os principais objetivos do tratamento da asma são: otimizar e/ou manter o controle dos sintomas, reduzir o risco de exacerbações da doença, reduzir o risco de perda acelerada da função pulmonar e minimizar os efeitos adversos dos medicamentos. Para isso, quatro componentes essenciais são destacados: educação do paciente, monitoramento contínuo da doença, controle ambiental e farmacológico dos gatilhos, e terapia farmacológica apropriada, ajustada conforme a gravidade da doença e as necessidades individuais do paciente.<sup>38</sup>

A educação dos pacientes, principalmente em relação ao monitoramento da doença e ao uso adequado dos medicamentos, é o principal componente do manejo não farmacológico de pacientes com asma. Os pacientes devem aprender a monitorar o controle da doença em casa, incluindo a frequência e gravidade da dispneia, tosse, aperto no peito e a necessidade de uso de medicação de alívio. Além disso, a identificação e a prevenção dos gatilhos da asma são pilares importantes no manejo desses pacientes e podem reduzir a necessidade de tratamento farmacológico.<sup>17</sup>

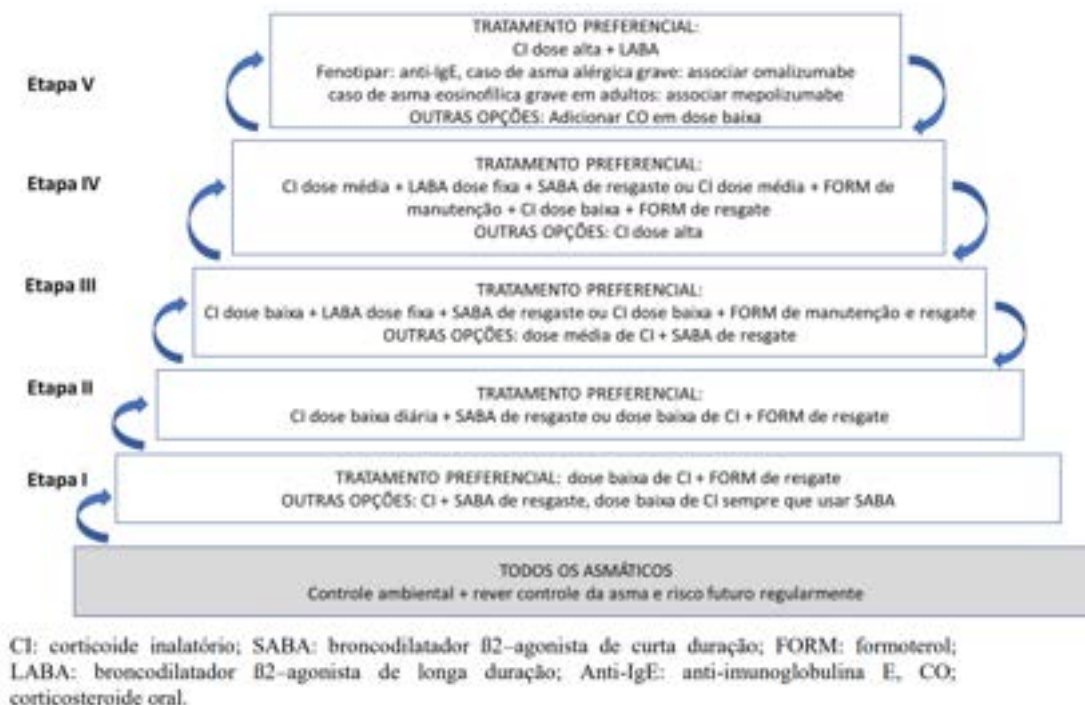
Entretanto, o tratamento farmacológico é a base do manejo na maioria dos pacientes com asma. As diretrizes nacionais e internacionais aconselham o início da terapia farmacológica com base na frequência e gravidade dos sintomas, seguido pelo ajuste gradual conforme necessário para atingir o controle da doença. A escolha dos medicamentos é baseada na idade, sintomas, função pulmonar, fatores de risco para exacerbações, preferência do paciente e questões práticas (por exemplo, capacidade de usar os dispositivos dos medicamentos e acessibilidade aos medicamentos).<sup>1,10,17</sup>

Observa-se que há uma relação entre a gravidade da asma e a intensidade da terapia que se faz necessária para atingir o controle da doença, em termos da quantidade, características e dosagem dos medicamentos utilizados. De acordo com a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), a asma não tem cura, mas existem tratamentos que melhoram muito os sintomas da asma e proporcionam o controle da doença, permitindo aos pacientes ter uma qualidade de vida igual a de qualquer pessoa saudável.<sup>39</sup>

De acordo com as recomendações da GINA, o tratamento da asma pode ser dividido em cinco etapas. Entre as etapas, há aumento progressivo na dose de corticosteroides inalatórios e/ou adição de outros medicamentos de controle.<sup>17</sup> O tratamento preferencial é o uso de corticosteroide inalatório em doses baixas e formoterol (LABA) por demanda nas etapas I e II. Essa combinação também é a escolha preferencial para resgate em qualquer etapa do tratamento. Na etapa III, o tratamento preferencial é o uso contínuo de corticosteroides inalatórios em baixa dose e formoterol. Essa combinação também é a preferencial para a etapa IV do tratamento, porém com doses médias de corticosteroides inalatórios. Já na etapa V, é indicada a necessidade de fenotipar os pacientes com o intuito de identificar o endotipo da

inflamação (tipo 2 e não tipo 2) e recomenda-se o uso dos imunobiológicos. Essa é a mesma abordagem utilizada no SUS, conforme PCDT vigente (Figura 2).<sup>10</sup>

**Figura 2: Etapas de tratamento da asma de crianças a partir de 6 anos de idade, adolescentes e adultos no SUS.**



Fonte: PCDT de Asma, 2023.<sup>10</sup>

A asma grave, que afeta aproximadamente 3,7% dos pacientes asmáticos, representa um desafio significativo no controle da doença. Esses pacientes não conseguem atingir um controle adequado mesmo com a utilização de corticosteroides inalatórios em altas doses e um segundo controlador, frequentemente um agonista  $\beta_2$  de longa ação (LABA).<sup>40,41</sup> A opção de tratamento com corticosteroides sistêmicos, embora possível, é limitada devido aos seus potenciais efeitos adversos, levando as diretrizes atuais a desaconselharem essa abordagem. A introdução de imunobiológicos representou um marco no tratamento da asma grave em geral.<sup>10</sup>

Contudo, no SUS somente o omalizumabe está disponível para o tratamento da asma grave com fenótipo alérgico.<sup>42</sup> Sua indicação é para o tratamento de crianças acima de seis anos e adultos com asma com fenótipo alérgico persistente, moderada a grave, cujos sintomas são inadequadamente controlados com corticosteroides inalatórios. Seu mecanismo de ação tem como alvo a IgE e por esse motivo, é restrito a pacientes com concentração sérica específica dessa imunoglobulina (entre 30-1.500

UI/mL, respeitando também relação peso e IgE), o que leva a inelegibilidade de, aproximadamente, 17% dos pacientes para o uso desse medicamento.<sup>10,12</sup>

Por sua vez, o dupilumabe possui como alvo o receptor celular compartilhado pela IL-4 e IL-13, duas citocinas chaves na inflamação tipo 2 e não tem seu uso restrito a concentração da IgE. Dupilumabe é indicado para pacientes a partir de seis anos como tratamento de manutenção complementar para asma grave com inflamação tipo 2, incluindo o fenótipo alérgico, bem como, para pacientes acima de 12 anos e que são dependentes de corticosteroide oral, independentemente dos níveis basais dos biomarcadores da inflamação tipo 2.<sup>43</sup>

## **2.7. Necessidades médicas não atendidas no tratamento da asma grave no sistema público de saúde**

A asma é uma doença crônica, sem cura, potencialmente grave, e com importante impacto na qualidade de vida do paciente e sua produtividade. A maioria dos indivíduos alcança controle satisfatório com a terapia padrão de corticosteroides inalatórios e LABA; no entanto, uma proporção relevante sofre de asma grave refratária, enfrentando frequentes exacerbações e hospitalizações em terapia intensiva. Pacientes com asma grave frequentemente dependem do uso crônico de corticosteroides sistêmicos (seja contínuo, seja ciclos frequentes de corticosteroides orais), resultando em consequências negativas tanto do ponto de vista clínico quanto econômico a médio e longo prazo.<sup>44</sup>

Sobre o uso de corticosteroides orais, apesar de serem altamente efetivos no tratamento de crises agudas e de manutenção na asma, possuem importantes consequências a longo prazo, podendo afetar diversos órgãos e sistemas. Entre os principais efeitos indesejados destacamos o desenvolvimento de diabetes e obesidade, surgimento ou piora de hipertensão arterial sistêmica e de dislipidemias, insuficiência adrenal, acometimento do sistema musculoesquelético, com perda de massa muscular, osteoporose e até fraturas, maior predisposição a infecções e a eventos tromboembólicos, entre outros.<sup>6,7</sup> Além das consequências na saúde e na qualidade de vida dos pacientes com asma, o uso de corticosteroides orais também está associado a importante carga econômica; na Itália, por exemplo, estima-se um

custo anual de 247 milhões de euros anualmente apenas com consequências do uso de corticosteroides orais em pacientes com asma.<sup>8</sup> Esses números estão em linhas com diversos estudos que mostram o aumento do uso de serviços e recursos em saúde desses pacientes.<sup>9,45</sup> Digno de nota, apenas estudos com o dupilumabe mostraram redução na taxa de uso de corticosteroides sistêmicos em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico, enquanto para omalizumabe não há dados para esse desfecho.<sup>46</sup>

O cenário econômico associado à asma grave é alarmante, refletido em aproximadamente 1,2 milhões de internações hospitalares no Brasil entre 2010 e 2019. Este quadro é agravado por numerosas visitas a emergências, exames diagnósticos e tratamentos de fase aguda, além dos impactos indiretos como absenteísmo no trabalho e nos estudos.<sup>47</sup> Carvalho-Pinto e colaboradores, avaliando uma amostra de 74 pacientes brasileiros com asma grave, observou que 90,5% dos pacientes já foram hospitalizados pelo menos uma vez devido a exacerbação por asma, 63% reportaram cinco ou mais hospitalizações, 50% necessitaram de internação em terapia intensiva e 38% necessitaram ventilação mecânica invasiva.<sup>48</sup> No SUS, análise de microdados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH), apontam para um quantitativo de 96.626 AIHs apenas no ano de 2023 (considerando CIDs primários ou secundários do grupo J45 ou J46). Essas internações totalizaram R\$ 74,4 milhões, com um custo médio de R\$ 801,34 por internação. O tempo médio de internação foi de 3,59 dias. No total, 6.364 pacientes necessitaram de terapia intensiva e 798 pacientes foram a óbito.<sup>34</sup> Em relação aos custos ambulatoriais, o custo médio anual de um paciente com asma no SUS é de R\$ 4.347,96 (ajustado pela inflação para fevereiro de 2024; valor em 2012 de R\$ R\$2.207,99), conforme estudo de mundo real de Costa e colaboradores.<sup>49</sup> Estudo brasileiro que avaliou dados nacionais do SUS entre 2016 e 2020 verificou diminuição do valor total gasto com hospitalizações por asma ao longo do período. Observou também diferença de gastos entre as regiões do país, sendo a região Nordeste a que apresentou maior valor, e a Centro-Oeste o menor valor, R\$ 84.176.135,83 e R\$ 15.593.084,22, respectivamente.<sup>32</sup>

Recentemente, o melhor entendimento da fisiopatologia da asma grave possibilitou o desenvolvimento de terapias mais precisas, incluindo imunobiológicos



como o dupilumabe, direcionados a pacientes com endotipo de inflamação tipo 2, incluindo o fenótipo alérgico.<sup>50</sup>

A inovação nos tratamentos biológicos oferece alternativas terapêuticas para os pacientes com asma grave. O omalizumabe, por exemplo, interage com a IgE, enquanto o dupilumabe atua no centro da inflamação tipo 2, bloqueando a IL-4 e a IL-13, o que vai acarretar na diminuição da produção da IgE, além de outras ações.<sup>51,52</sup> Essas intervenções têm se mostrado eficazes, reduzindo pela metade a taxa de exacerbações asmáticas, melhorando a qualidade de vida dos pacientes, diminuindo visitas emergenciais, uso de corticosteroides orais e, em alguns casos, internações e mortes.<sup>50</sup>

Contudo, há uma clara necessidade de expandir as opções terapêuticas, incluindo pacientes inelegíveis bem como não respondedores a omalizumabe. Em estudo de vida real publicado recentemente, 72% e somente 58% dos pacientes apresentaram resposta à dupilumabe e omalizumabe, respectivamente. Adicionalmente, pacientes em uso de dupilumabe apresentaram uma melhora da função pulmonar mais duradoura em relação ao omalizumabe (57 vs 24 semanas, respectivamente). Atualmente, no SUS apenas o omalizumabe está disponível para o tratamento de pacientes com asma grave com fenótipo alérgico, consistindo em uma alternativa limitada, uma vez que: a) possui efetividade inferior do que o dupilumabe; b) parcela relevante não possui resposta adequada ao tratamento; c) aproximadamente 17% dos pacientes com asma com fenótipo alérgico não são elegíveis por restrições de bula devido a peso e níveis de IgE. Assim, a avaliação e inclusão de outros imunobiológicos são essenciais para atender essas lacunas no tratamento, permitindo uma abordagem mais personalizada.

No contexto de uma abordagem personalizada, é importante salientar que a asma grave com fenótipo alérgico muitas vezes encontra-se associada a outras condições relevantes, algumas das quais podem ser tratadas com medicamentos imunobiológicos. Entre as principais comorbidades dos pacientes com asma grave destacam-se rinite alérgica, em aproximadamente 60% dos pacientes, pólipos nasais em 30 a 45% dos pacientes e dermatite atópica/eczema em 15 a 35% dos pacientes.<sup>53-55</sup> Dessa forma pacientes com asma grave com fenótipo alérgico e dermatite atópica ou

rinossinusite crônica com pólipos nasais se beneficiariam do uso de dupilumabe também para o tratamento dessas comorbidades.

É importante ressaltar que a posologia de omalizumabe é definida pelo nível de IgE medido antes do início do tratamento e pelo peso corpóreo do paciente. A posologia máxima recomendada em bula é de 600 mg (quatro ampolas de 150mg) a cada duas semanas; pacientes que, devido ao nível de IgE e ao peso corporal, necessitariam de doses acima dessa, não atingem critério para uso do medicamento. Isso inclui, por exemplo, pacientes acima de 70 kg e IgE acima de 900 UI/mL ou ainda pacientes acima de 90 kg e IgE acima de 600 UI/mL.<sup>56</sup> Devido a tais restrições em bula, e sem outra opção de tratamento, pacientes que teriam indicação de uso do imunobiológico podem estar desassistidos. A estimativa é que no Brasil aproximadamente 17% dos pacientes com asma grave com fenótipo alérgico são inelegíveis ao omalizumabe,<sup>12</sup> e dados de estudos internacionais mostram que cerca de 23% a 30% não apresentaram uma boa resposta ao tratamento.<sup>57-59</sup>

Além disso, há implicações em custos, pois o uso de omalizumabe é bastante variável com as características clínicas dos pacientes, tendo valor várias vezes mais elevado em pacientes com maiores níveis de IgE basal e com maior peso corporal. Pacientes podem necessitar até 600mg a cada duas semanas, representando o uso de mais de 100 frascos anualmente, a um custo anual que supera R\$ 200.000,00 para o SUS. Diferentemente do omalizumabe, o dupilumabe possui posologia fixa, independentemente de peso e IgE basal (pacientes adolescentes e adultos), o que configura uma maior previsibilidade de custos.

Adicionalmente, por ter um mecanismo de ação diferente, inibindo duas citocinas, o dupilumabe tem se mostrado eficaz na dose preconizada, independente dos níveis de IgE basal.<sup>60</sup> O dupilumabe atua bloqueando mais de uma citocina inflamatória (inibindo a IL-4 e IL-13), citocinas centrais da inflamação tipo 2. Esse mecanismo de ação difere do imunobiológico já incorporado, característica essa que o permite complementar o arsenal terapêutico da asma grave com fenótipo alérgico, possibilitando aos médicos a seleção da melhor alternativa para cada paciente, dentre as opções disponíveis.

Outro aspecto importante é o maior risco de anafilaxia associado ao omalizumabe comparado ao dupilumabe. O risco de anafilaxia é relevante, e pode

ocorrer mesmo após a administração de diversas doses do medicamento.<sup>61,62</sup> O dupilumabe é um anticorpo completamente humanizado, o que potencialmente confere maior segurança e menor taxa de eventos adversos.<sup>63</sup> Nesse contexto, estudos de farmacovigilância apontam para menor risco de anafilaxia com o dupilumabe comparado aos demais imunobiológicos, e omalizumabe apresentando risco maior que duas vezes superior ao risco com o dupilumabe.<sup>64,65</sup>

Além dos benefícios clínicos e da possibilidade de tratar o paciente de forma individualizada, a inclusão do dupilumabe para tratamento da asma grave com fenótipo alérgico também poderá proporcionar benefícios econômicos ao sistema público de saúde, uma vez que irá ampliar o arsenal terapêutico disponível, aumentando a competitividade entre os medicamentos, o que levará a uma autorregulação do mercado em termos de preço. Destaca-se que na saúde suplementar, o dupilumabe foi incluído em outubro de 2022, como alternativa ao omalizumabe, para o tratamento da asma alérgica grave (DUT 65.10), ademais, mostrando-se mais efetivo e com menores custos de tratamento.<sup>11</sup>

### 3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

#### 3.1. Indicação

**Indicação aprovada na ANVISA:** dupilumabe é indicado para o tratamento de diferentes doenças inflamatórias do tipo 2, incluindo asma, dermatite atópica, rinosinusite crônica com pólipos nasais, prurigo nodular e esofagite eosinofílica. Especificamente para asma, o dupilumabe é indicado para população adolescente e adulta a partir de 12 anos como tratamento de manutenção complementar para asma grave com inflamação tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO (fração exalada de óxido nítrico) aumentada, que estão inadequadamente controlados, apesar de doses elevadas de corticosteroide inalatório, associado a outro medicamento para tratamento de manutenção. Para esta população, dupilumabe também é indicado como terapia de manutenção para pacientes com asma grave e que são dependentes de corticosteroide oral, independentemente dos níveis basais dos biomarcadores de inflamação do tipo 2.

Dupilumabe é indicado para população de crianças de 6 a 11 anos de idade como tratamento de manutenção complementar para asma grave com inflamação tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO (fração exalada de óxido nítrico) aumentada, que estão inadequadamente controlados com doses médias ou altas de corticosteroide inalatório associado a outro medicamento para tratamento de manutenção.

Adicionalmente, dupilumabe é indicado para: crianças entre 6 meses e 11 anos de idade com dermatite atópica grave e adolescentes e adultos a partir de 12 anos com dermatite atópica moderada a grave, cuja doença não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando estes tratamentos não são aconselhados, podendo ser utilizado com ou sem tratamento tópico. Tratamento complementar para rinosinusite crônica grave com pólipos nasais (RSCcPN) em adultos que falharam à tratamentos prévios, ou que são intolerantes ou com contraindicação à corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia. Tratamento de pacientes adultos com prurigo nodular (PN), cuja doença não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando estes tratamentos não são aconselhados, podendo ser utilizado com ou sem corticosteroides tópicos; e tratamento de esofagite eosinofílica em pacientes a partir de 12 anos de idade com peso corporal igual ou superior a 40 Kg.

**Indicação proposta pelo demandante:** Tratamento da asma grave com fenótipo T2 alto alérgica, não controlada apesar do uso de corticosteroide inalatório associado a  $\beta$ 2 agonista de longa duração, em pacientes que satisfaçam os seguintes critérios:

- a) Idade maior do que 6 anos;
- b) Pelo menos uma exacerbação grave no ano anterior com necessidade de curso de corticoide oral;
- c) Confirmação de alergia mediada por IgE por meio de teste cutâneo ou IgE específica positiva para, pelo menos, um aeroalérgeno;
- d) IgE sérica igual ou superior a 30 UI/mL.

Para a indicação proposta, o dupilumabe possui eficácia superior ao omalizumabe. Adicionalmente, a presente indicação proposta engloba importante necessidade não atendida do SUS, atendendo os pacientes com asma grave com fenótipo alérgico inelegíveis a omalizumabe devido a restrições decorrentes da relação peso e IgE, as quais impossibilitam seu uso por aproximadamente 17% dos pacientes.<sup>12</sup> Ademais, considerando o valor proposto para a incorporação, o custo anual de tratamento com dupilumabe será inferior em relação ao custo médio anual de tratamento com omalizumabe.

### **3.2. Mecanismo de ação**

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal IgG4 recombinante humano que inibe a sinalização da IL-4 e da IL-13. Especificamente, o alvo de dupilumabe é a cadeia  $\alpha$  do receptor IL-4 (IL-4R $\alpha$ ), comum aos dois complexos de receptores IL-4 - tipo 1 e tipo 2. Esses receptores são expressos em linfócitos B, células dendríticas, monócitos e macrófagos, eosinófilos, basófilos, células endoteliais, células epiteliais dos brônquios, fibroblastos e miócitos da musculatura respiratória lisa. O receptor IL-4 tipo 1 é específico para a citocina IL-4; já o receptor IL-4 tipo 2 é compartilhado entre IL-4 e IL-13. Assim, ao se ligar no seu alvo, dupilumabe impede a atividade da IL-4 (por ambos os receptores) e da IL-13 (pelo receptor IL-4 tipo 2).<sup>66</sup>

Essas citocinas possuem grande importância na inflamação tipo 2, como a inflamação alérgica. A IL-4 contribui para a diferenciação e ativação de linfócitos T auxiliares, e ativa a

síntese de IgE por células B. Já a IL-13 estimula a hiperplasia de células caliciformes e o aumento da produção de muco, o aumento da contratilidade da musculatura lisa das vias aéreas e está intimamente associada à remodelação estrutural das paredes dos brônquios em resposta à inflamação das vias aéreas. Além disso, ambas promovem o recrutamento de eosinófilos para as vias aéreas. Assim, antagonizando a ação dessas duas citocinas, dupilumabe inibe de maneira ampla a inflamação tipo 2, levando a um decréscimo da produção de IgE dentre outros aspectos.<sup>67</sup>

### **3.3. Ficha técnica**

**Princípio ativo:** Dupilumabe

**Nome comercial:** Dupixent®

**Apresentação:**

- Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 2 mL contendo 300 mg de dupilumabe, embalagem com 2 seringas; ou
- Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 1,14 mL contendo 200 mg de dupilumabe, embalagem com 2 seringas.

**Detentor do registro:** Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

**Fabricante:** Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

**Contraindicações:** Dupilumabe é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao dupilumabe ou a qualquer excipiente.

**Eventos adversos:** A reação adversa mais frequente em estudos com asma foi eritema no local da injeção. Foram notificados casos muito raros de reação anafilática. Na Tabela 1 estão listadas as reações adversas observadas em estudos clínicos com uso de dupilumabe, apresentadas por classificação sistema/órgão e frequência. Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 1: Principais reações adversas de dupilumabe.**

Classificação sistema/órgão	Frequência <sup>a</sup>	Reação adversas
Infecções e infestações	Comum	Conjuntivite <sup>b</sup> Herpes oral <sup>b</sup>
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Comum	Eosinofilia
Distúrbios do sistema imune	Raro	Reações da doença do soro Reações semelhantes à doença do soro Reações anafiláticas
	Incomum	Angioedema
Distúrbios oculares	Comum	Conjuntivite alérgica <sup>b</sup>
	Incomum	Prurido no olho <sup>b, c</sup> Blefarite <sup>b, c</sup> Ceratite <sup>b</sup> Olho seco <sup>b, c</sup>
	Raro	Ceratite ulcerativa <sup>b, c</sup>
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Incomum	Erupção facial (rash)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Comum	Artralgia
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Comum	Reações no local da injeção (incluindo eritema, edema, prurido, dor e inchaço)

a. Classificação de frequência: muito comuns ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ).

b. Distúrbios oculares e herpes oral ocorreram predominantemente em estudos de dermatite atópica.

c. A ocorrência de prurido ocular, blefarite e olho seco foram comuns e ceratite ulcerativa foi incomum em estudos de dermatite atópica.

Fonte: Bula do medicamento.

### 3.4. Preço proposto para incorporação

O preço proposto para incorporação é de R\$ 6.400,00, sendo o mesmo para as apresentações de 200mg e de 300mg, consistindo em um desconto de 35% sobre o PF 18% e de 17,2% sobre o PMVG 18% (Tabela 2). No caso da incorporação do dupilumabe, o desconto será mantido para todas as vendas diretas realizadas pela Sanofi ao SUS, independentemente do grupo a ser pactuado posteriormente na Comissão Intergestores Tripartite.

**Tabela 2: Preço atual e preço proposto para incorporação.**

Apresentação	PF 18%	PMVG 18%	Preço proposto
150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA	R\$ 9.851,81	R\$ 7.730,72	R\$ 6.400,00
175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA	R\$ 9.851,81	R\$ 7.730,72	R\$ 6.400,00

Fonte: CMED, versão de 16 de abril de 2024.<sup>68</sup>

## **4. EVIDÊNCIAS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA**

### **4.1. Objetivo geral**

O objetivo deste relatório é apresentar, utilizando metodologia de revisão sistemática da literatura e avaliação da qualidade da evidência de acordo com o GRADE, os dados sobre eficácia e segurança da dupilumabe no tratamento de pacientes com asma grave com fenótipo alérgico, em comparação ao tratamento vigente atual (omalizumabe).

### **4.2. Metodologia geral e organização do relatório**

Para esclarecer a metodologia empregada na avaliação da eficácia e segurança do dupilumabe e do omalizumabe para tratamento da asma grave com fenótipo alérgico, é importante destacar inicialmente a ausência de estudos clínicos que comparem diretamente essas duas tecnologias. Diante dessa lacuna, o método adotado envolve uma comparação inicial de cada tecnologia em relação ao placebo ou à ausência de tratamento. Em seguida, a análise contrasta as tecnologias por meio de uma metodologia de comparação indireta. Esse processo é ilustrado na Figura 3, delineando a abordagem utilizada para sintetizar as evidências sobre a eficácia e segurança dos tratamentos mencionados, seguindo o mesmo protocolo adotado para a submissão dessa tecnologia à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), culminando na sua inclusão no Rol de procedimentos em outubro de 2022.

Neste contexto, foram conduzidas duas revisões sistemáticas específicas:

- Revisão 1: Avaliou a eficácia e segurança do dupilumabe em comparação com o placebo, focalizando no seu uso para asma grave com fenótipo alérgico.
- Revisão 2: Examinou a eficácia e segurança do omalizumabe, tratamento já disponível no Sistema Único de Saúde (SUS), também em comparação com o placebo.

Para analisar a efetividade comparativa procedemos com metanálise em rede, conforme orientações das Diretrizes Metodológicas de Revisão Sistemática com Meta-Análise em rede, do Ministério da Saúde.<sup>69</sup>

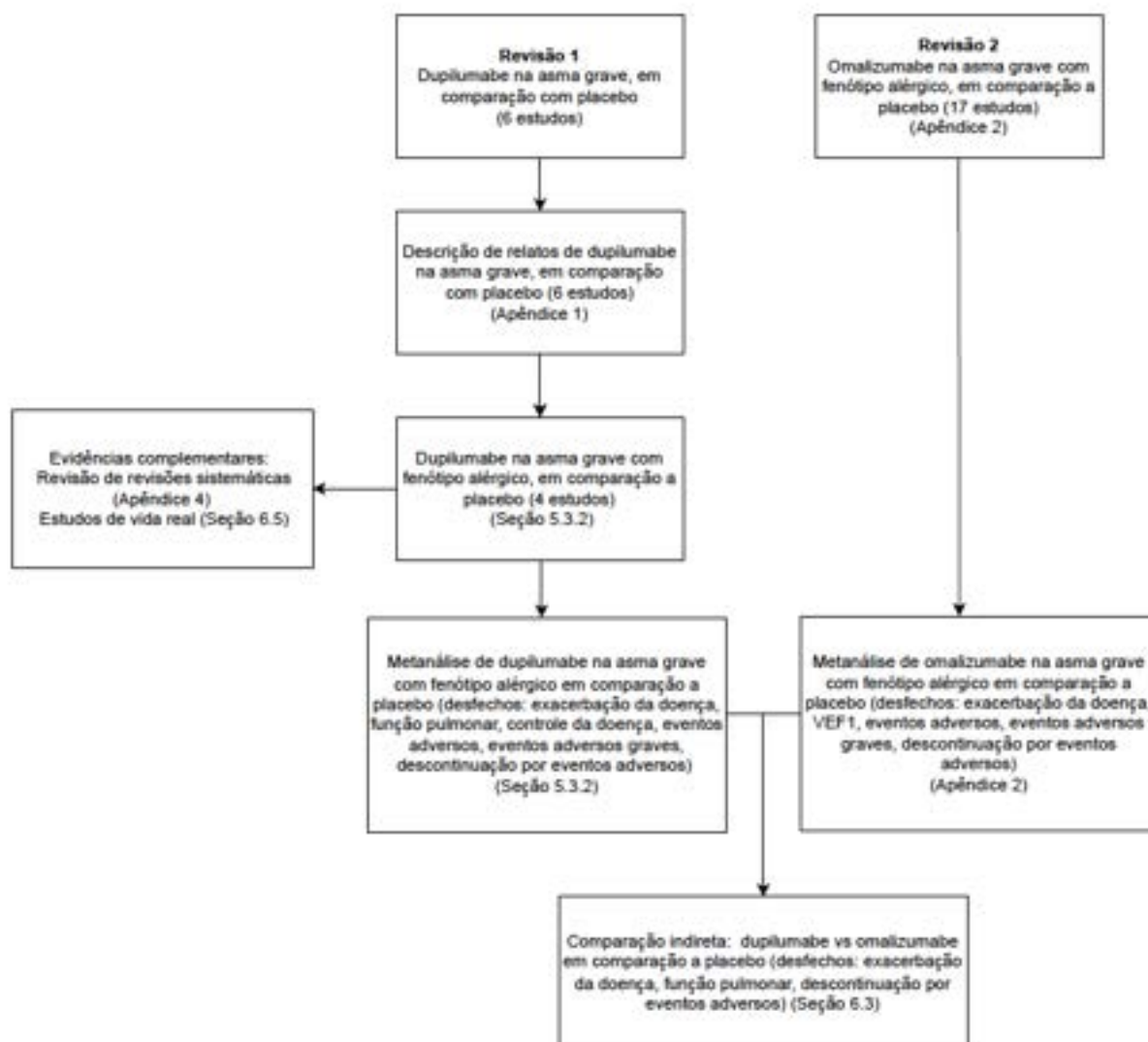


A estruturação dos resultados obtidos dessas revisões sistemáticas foi organizada da seguinte maneira:

- Seção 5: Apresenta a eficácia e segurança do dupilumabe no contexto da asma grave com fenótipo alérgico, detalhando os resultados da Revisão 1.
- Seção 6: Explora a comparação entre a eficácia e segurança do dupilumabe e do omalizumabe, integrando tanto as evidências diretas quanto as indiretas obtidas.
- Apêndice 1: Fornece uma visão ampla sobre a eficácia e segurança do dupilumabe no tratamento da asma grave em geral, englobando estudos que utilizam este medicamento independentemente da presença do fenótipo alérgico, visando a transparência e completude das informações.
- Apêndice 2: Relata a eficácia e segurança do omalizumabe especificamente para o tratamento da asma grave com fenótipo alérgico, servindo de base para a realização de metanálises de comparações indiretas.
- Apêndice 3: Contém as revisões sistemáticas dedicadas às comparações indiretas entre o dupilumabe e o omalizumabe, ambos comparados ao placebo, fornecendo um alicerce para as análises contrastantes.

Esta abordagem metodológica visa a uma compreensão abrangente e comparativa da eficácia e segurança destes tratamentos imunobiológicos para a asma grave com fenótipo alérgico, contribuindo para a decisão clínica e a política de saúde pública.

**Figura 3: Processo de síntese de evidência adotado para a comparação indireta entre dupilumabe e omalizumabe para desfechos de eficácia e segurança em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico.**



Fonte: elaboração própria.

### 4.3. Síntese dos principais resultados

#### 4.3.1. Dupilumabe em comparação ao placebo

A eficácia do tratamento com dupilumabe para asma grave com fenótipo alérgico foi avaliada em comparação ao placebo em quatro estudos [P2B (NCT01854047), LIBERTY ASTHMA QUEST, LIBERTY ASTHMA VENTURE e LIBERTY ASTHMA VOYAGE], com tempo de seguimento entre 24 e 52 semanas, envolvendo ao todo, 1.701 pacientes. A Tabela 3 apresenta os resultados sumarizados de evidências do efeito de dupilumabe em comparação ao placebo para o tratamento de pacientes com asma grave de fenótipo alérgico. De forma

geral, há uma alta certeza da evidência de que dupilumabe é eficaz em reduzir a taxa de exacerbações graves e os sintomas da doença, além de melhorar a função pulmonar e a qualidade de vida dos pacientes. Ademais, há uma certeza da evidência moderada de que o tratamento com dupilumabe reduz o uso de corticosteroides orais.

Para os desfechos de segurança do tratamento com dupilumabe, entende-se que a taxa de eventos adversos independe dos níveis basais de IgE e, portanto, do fenótipo de asma grave (alérgico ou não). Assim, para esse desfecho, foi realizada metanálise sumarizando as taxas da população total dos estudos identificados em revisão sistemática que avaliaram dupilumabe em comparação ao placebo em quatro estudos (NCT01854047, LIBERTY ASTHMA QUEST, LIBERTY ASTHMA VENTURE e LIBERTY ASTHMA VOYAGE), 2.974 pacientes (1.941 tratados com dupilumabe e 1.033 com placebo). A evidência está sumarizada na Tabela 3.

**Tabela 3: Sumário da evidência para o uso do dupilumabe em comparação ao placebo em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico.**

<b>Desfecho</b>	<b>N</b>	<b>Efeito</b>	<b>Certeza na evidência</b>
<b>Exacerbação da doença</b>	1.701 pacientes (4 estudos)	Redução do risco em 52% (RR 0,48; IC 95% 0,37 a 0,62).	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<b>Redução da dose de corticosteroides orais</b>	86 pacientes (1 estudo)	Redução na dose de corticosteroides de 32,5% (IC 95% 13,8 a 51,2) a mais do que placebo.	⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Função pulmonar (VEF1)</b>	1.459 pacientes (4 estudos)	Aumento médio no VEF1 de 0,16 L a mais que placebo (IC 95% 0,12 a 0,20).	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<b>Qualidade de vida (AQLQ)</b>	357 pacientes (2 estudos)	Aumento médio no escore de qualidade de vida de 0,36 a mais que placebo (IC 95% 0,14 a 0,59).	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<b>Controle da doença (ACQ-5)</b>	1.184 pacientes (3 estudos)	Redução no escore em 0,37 pontos (IC 95% -0,48 a -0,25) a mais do que placebo (menor atividade da doença com dupilumabe)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<b>Eventos adversos totais</b>	2.974 pacientes (5 estudos)	Sem diferença em relação ao placebo (RR 0,99; IC 95% 0,96 a 1,03).	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<b>Eventos adversos graves</b>	2.974 pacientes (5 estudos)	Sem diferença em relação ao placebo (RR 1,08; IC 95% 0,82 a 1,41).	⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Descontinuação por eventos adversos</b>	2.974 pacientes (5 estudos)	Sem diferença em relação ao placebo (RR 1,00; IC 95% 0,50 a 2,02).	⊕⊕⊕○ MODERADA

Fonte: elaboração própria.

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos, realizada de acordo com a ferramenta RoB 2.0, foi conduzida para os desfechos de maior relevância clínica: taxa anual de exacerbação da doença, hospitalização por asma, função pulmonar (avaliada pelo VEF1), redução do uso de corticosteroides orais, controle da doença, sintomas da asma, qualidade de vida e eventos adversos. Em geral, os estudos apresentaram metodologia robusta e foram bem conduzidos. Entretanto, três estudos apresentaram limitações referentes a perda de pacientes e falta de dados, sendo sua classificação geral como “algumas preocupações”, enquanto dois estudos foram considerados com baixo risco de viés geral, conforme detalhado na seção 5.4.

#### **4.3.2. Dupilumabe em comparação ao omalizumabe**

A comparação de eficácia e segurança de dupilumabe e omalizumabe foi realizada através de uma metanálise de comparação indireta considerando os estudos identificados no processo de revisão sistemática da literatura, sendo conduzido uma revisão para cada medicamento de interesse. Para os desfechos homogêneos entre os estudos avaliando dupilumabe e omalizumabe, foi realizada metanálise de comparações indiretas para a comparação simultânea desses tratamentos, seguindo abordagem frequentista. Esses desfechos foram: exacerbação da doença, função pulmonar (avaliada pelo VEF1) e descontinuação do tratamento por eventos adversos.

As metanálises foram realizadas com o modelo de efeitos aleatórios, utilizando o método do inverso da variância. Para ordenar os tratamentos avaliados em cada rede, foi estimado o P-score, equivalente frequentistas ao SUCRA (área sob a curva de classificação cumulativa – *Surface Under the Cumulative Curve*), com interpretação semelhante.

Foram identificados quatro estudos<sup>46,60,70</sup> principais avaliando dupilumabe em comparação ao placebo nos desfechos de eficácia e segurança na população de asma grave com fenótipo alérgico. Sendo que no desfecho de segurança foi considerada a população total de pacientes com asma grave, independente da presença de fenótipo alérgico, por entender que a segurança do tratamento não é alterada nos diferentes fenótipos de asma. Na revisão de omalizumabe foram encontrados oito estudos<sup>71-78</sup> de comparação omalizumabe versus placebo.

A Tabela 4 apresenta o resultado sobre o uso do dupilumabe em comparação ao omalizumabe em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico. O tratamento com dupilumabe reduziu do risco de exacerbação da doença em 31% em relação a omalizumabe (RR 0,69; IC 95% 0,54 a 0,87; 3.972 pacientes; baixa certeza da evidência devido a risco de viés e evidência indireta em omalizumabe), e aumentou VEF1 de 0,08 L a mais que omalizumabe (IC 95% 0,03 a 0,14; 2.926 pacientes; baixa certeza da evidência devido a risco de viés e evidência indireta em omalizumabe). Para o desfecho descontinuação por eventos adversos, foram incluídos na metanálise em rede 12 estudos, descritos em 14 artigos, totalizando 6.747 pacientes. Desses, quatro avaliaram o uso de dupilumabe e oito avaliaram o uso de omalizumabe, sendo identificada uma redução não significativa no risco de 26% (RR 0,74; IC 95% 0,28 a 1,91; 6704 pacientes; certeza da evidência moderada).

**Tabela 4: Sumário da evidência para o uso do dupilumabe em comparação ao omalizumabe em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico.**

<b>Desfecho</b>	<b>N</b>	<b>Efeito</b>	<b>Certeza na evidência</b>
<b>Exacerbação da doença</b>	3.972 pacientes (9 estudos)	Redução do risco em 31% em relação a omalizumabe (RR 0,69; IC 95% 0,54 a 0,87)	⊕⊕○○ BAIXA
<b>Função pulmonar (VEF1)</b>	2.926 pacientes (8 estudos)	Aumento médio no VEF1 de 0,08 L a mais que omalizumabe (IC 95% 0,03 a 0,14).	⊕⊕○○ BAIXA
<b>Descontinuação por eventos adversos</b>	6.704 pacientes (12 estudos)	Redução não significativa no risco de 26% (RR 0,74; IC 95% 0,28 a 1,91).	⊕⊕⊕○ MODERADA

Fonte: elaboração própria.

## 5. EVIDÊNCIAS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA DO DUPILUMABE

### 5.1. Objetivo

O objetivo é apresentar, utilizando metodologia de revisão sistemática da literatura, revisão dos dados de efetividade (eficácia e segurança) do dupilumabe no tratamento de pacientes com asma grave com fenótipo alérgico.

### 5.2. Metodologia

#### 5.2.1. Questão de pesquisa

A pergunta de pesquisa, estruturada no formato PICO (população, intervenção, comparador, desfecho), é apresentada na Tabela 5 .

**Tabela 5: Questão de pesquisa estruturada no formato PICO para avaliação de dupilumabe.**

<b>P (população)</b>	Pacientes com asma grave com inflamação tipo 2, com fenótipo alérgico
<b>I (intervenção)</b>	Dupilumabe associado à terapia padrão
<b>C (comparador)</b>	Placebo
<b>O (desfecho)</b>	Exacerbações, função pulmonar, uso de corticosteroides orais, sintomas da doença, qualidade de vida e segurança, incluindo eventos adversos
<b>T (tipos de estudos)</b>	Ensaio clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas de ECR

Fonte: elaboração própria.

#### 5.2.2. Bases de dados e estratégia de busca

Foi realizada busca nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase e Cochrane CENTRAL, no dia 06 de janeiro de 2024. Não foram incluídos filtros com restrições de data e idioma de publicação. A estratégia de busca foi ampla, incluindo apenas termos relacionados à doença e ao tratamento de interesse; na base Embase, foi utilizado filtro para ensaios clínicos randomizados (ECR). As estratégias de busca completas, para cada base de dados, são apresentadas na Tabela 6.

Além disso, foi realizada busca no portal ClinicalTrials.gov, com estratégia de busca ampla, incluindo apenas o nome do medicamento (*dupilumab OR dupixent*), para encontrar estudos não identificados na busca em bases de dados ou estudos ainda em condução.

Por fim, também foi realizado contato com especialistas para avaliar a existência de publicações não identificadas por outras fontes.

**Tabela 6: Estratégias de busca completa para identificação de evidência sobre a eficácia e segurança de dupilumabe.**

Identificador	Estratégia	Hits
<b>MEDLINE (via PubMed)</b>		
#1 Asma	"Asthma"[MeSH] OR "Asthma"[tiab] OR "Asthmas"[tiab] OR "Bronchial Asthma"[tiab] OR "Asthma, Bronchial"[tiab]	201.804
#2 Dupilumabe	"dupilumab"[Supplementary Concept] OR "dupilumab" OR "SAR231893" OR "SAR-231893" OR "Dupixent" OR "REGN668" OR "REGN-668"	2.842
#3	#1 AND #2	677
<b>Embase</b>		
#1 Asma	'Asthma'/exp OR 'Asthma' OR 'Asthmas' OR 'Bronchial Asthma' OR 'Asthma, Bronchial'	390.503
#2 Dupilumabe	'dupilumab'/exp OR 'dupilumab' OR 'SAR231893' OR 'SAR-231893' OR 'Dupixent' OR 'REGN668' OR 'REGN-668'	7.101
#3 ECR	'crossover procedure'/exp AND [embase]/lim OR ('prospective study'/exp AND [embase]/lim) OR ('follow up'/exp AND [embase]/lim) OR ('placebo'/exp AND [embase]/lim) OR ('clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('single blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR ('double blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR ('randomization'/exp AND [embase]/lim) OR ('controlled clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('randomized controlled trial'/exp AND [embase]/lim)	3.975.966
#4	#1 AND #2 AND #3	1.190
<b>Cochrane CENTRAL</b>		
#1 Asma	[Asthma] explode all trees OR "Asthma" OR "Asthmas" OR "Bronchial Asthma" OR "Asthma, Bronchial"	38.000
#2 Dupilumabe	"dupilumab" OR "SAR231893" OR "SAR-231893" OR "Dupixent" OR "REGN668" OR "REGN-668"	1.102
#3	#1 AND #2	480

Fonte: elaboração própria.

### 5.2.3. Seleção dos estudos, critérios de inclusão e descrição dos artigos incluídos

Após a remoção de duplicatas, os artigos identificados através da busca nas bases de dados foram, primeiramente, avaliados através de leitura de títulos e resumos na plataforma Rayyan.<sup>79</sup> Artigos potencialmente relevantes foram selecionados para análise detalhada no formato de texto completo. Aqueles que atenderam aos critérios de elegibilidade foram incluídos na revisão. O processo de seleção de estudos foi realizado por dois revisores independentes. Um terceiro revisor foi consultado em caso de conflitos.

Os critérios de inclusão foram: ECR avaliando a eficácia e/ou segurança de dupilumabe em comparação a placebo, em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico, publicados no formato de texto completo ou resumo de congresso em inglês, português, espanhol ou

italiano. Não foram realizadas restrições relacionadas à data de publicação. Também foram incluídas revisões sistemáticas de ECRs referentes a população com asma grave com fenótipo alérgico.

Os critérios de exclusão foram: estudos de extensão de braço único e análises post-hoc ou de subgrupos que não se referem a população de interesse (asma grave com fenótipo alérgico).

#### **5.2.4. Extração de dados, descrição dos estudos incluídos e análise dos dados**

Primeiramente, os artigos incluídos foram descritos de maneira narrativa. Essa descrição foi realizada por um revisor e conferida por segundo revisor. Adicionalmente, realizamos metanálise para os desfechos de maior relevância clínica, incluindo taxa anual de exacerbação da doença, hospitalização por asma, função pulmonar (avaliada pelo VEF1), redução do uso de corticosteroides orais, controle da doença, qualidade de vida e desfechos de segurança como eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação do tratamento devido a eventos adversos.

Considerando a disponibilidade de dados específicos para o subgrupo de pacientes com asma grave com fenótipo alérgico, foi possível realizar metanálise para os desfechos exacerbação da doença, função pulmonar (VEF1) e controle da doença. Também foi realizada metanálise para os desfechos de segurança (eventos adversos e descontinuação do tratamento devido a eventos adversos); para essas análises, foram utilizados dados da população geral dos estudos pois entende-se que o fenótipo da doença não interfere na incidência de eventos. Para essas análises, foi utilizado o maior tempo de seguimento de cada estudo e incluídos apenas os braços de tratamento com posologias indicadas em bula.

Se necessário para as análises, os dados de dispersão foram convertidos entre si ou imputados a partir da média dos outros estudos. Em caso de dados discrepantes entre artigos e resumos de congressos, foram utilizados dados de artigos sempre que possível. Os dados foram extraídos por dois revisores independentes e discrepâncias foram resolvidas por consenso ou por terceiro revisor. Os dados necessários para a metanálise foram extraídos em tabela de extração no MS Excel construída especificamente para a presente revisão. Quando necessário, dados de imagens foram extraídos com o software WebPlotDigitizer, versão 4.6.<sup>80</sup>



As metanálises foram realizadas utilizando o modelo de efeitos aleatórios, com o método do inverso da variância. Para desfechos contínuos, a medida de efeito utilizada foi a diferença bruta entre as médias (diferença de médias [DM]). Para desfechos binários, a medida de efeito utilizada foi o risco relativo (RR). Os resultados das metanálises são apresentados em conjunto com seu IC 95% e medidas de heterogeneidade, como o I-quadrado (I<sup>2</sup>). As análises foram conduzidas no software R (versão 4.1.0), pacote meta (versão 4.18-1).

#### **5.2.5. Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência**

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando a ferramenta *Cochrane RoB 2.0*.<sup>81</sup> Além disso, foi realizada avaliação da qualidade da evidência para os desfechos de maior relevância clínica, através da metodologia GRADE.<sup>82</sup>

As avaliações foram realizadas por dois revisores independentes, com terceiro revisor sendo consultado em caso de discrepância.

### **5.3. Resultados**

#### **5.3.1. Seleção e inclusão de estudos**

Em busca na literatura, foram identificadas 1.574 referências únicas, das quais 144 foram selecionadas para a avaliação do texto completo. Dessas, 24 foram incluídas na revisão, referentes a seis estudos (NCT01312961, NCT01854047, LIBERTY ASTHMA QUEST, LIBERTY ASTHMA VENTURE, LIBERTY ASTHMA VOYAGE e NCT03782532). A Figura 4 apresenta o fluxograma de seleção dos estudos. A lista completa dos artigos excluídos, com motivo para exclusão, é apresentada no Apêndice 4. A eficácia e segurança do tratamento com dupilumabe especificamente na população de interesse (asma grave com fenótipo alérgico) foram abordados em quatro estudos, P2B (NCT01854047), LIBERTY ASTHMA QUEST, LIBERTY ASTHMA VENTURE e LIBERTY ASTHMA VOYAGE, através de 13 publicações descritas na seção 5.3.2 (Tabela 7).

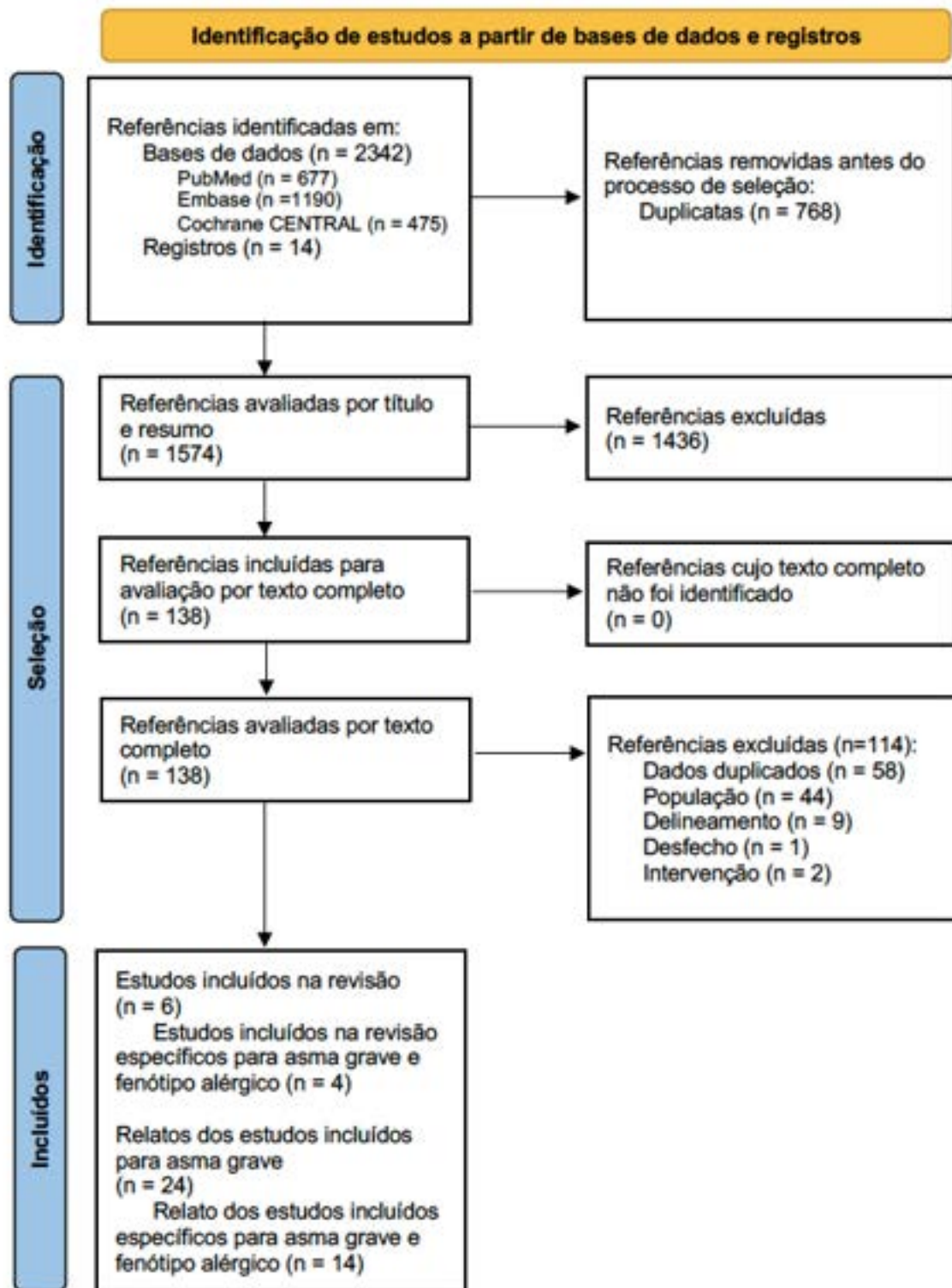
**Tabela 7: Estudos e relatos de estudos incluídos na síntese de evidências sobre o efeito de dupilumabe em pacientes com asma grave e fenótipo alérgico.**

<b>Estudo</b>	<b>Publicação</b>
<b>P2B (NCT01854047)</b>	Maspero, et al (2016). <sup>83</sup> Dupilumab improves lung function and reduces severe exacerbations in patients with uncontrolled persistent asthma with and without history of atopy.
	Brusselle, et al (2023). <sup>46</sup> Dupilumab Efficacy in Patients With Uncontrolled or Oral Corticosteroid Dependent Allergic and Nonallergic Asthma.
	Quirce, et al. (2023). <sup>84</sup> Efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma with and without an allergic phenotype: phase 2b dose-ranging study.
<b>LIBERTY ASTHMA QUEST</b>	Corren, et al. (2020a). <sup>60</sup> Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma;
	Corren, et al (2020b). <sup>85</sup> Dupilumab reduces severe exacerbations in patients with uncontrolled, moderate-to-severe allergic (atopic) asthma regardless of presence of perennial aeroallergen-specific IgE: LIBERTY ASTHMA QUEST;
	Castro, et al (2019). <sup>86</sup> Dupilumab effect on lung function in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma with an allergic phenotype;
	Carr, et al (2019a). <sup>87</sup> Dupilumab efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma by immunoglobulin e levels at baseline;
	Carr, et al (2019b). <sup>88</sup> P223 dupilumab improved asthma control across baseline immunoglobulin e levels: LIBERTY ASTHMA QUEST study.
	Bourdin, et al (2022). <sup>89</sup> Dupilumab efficacy in subgroups of type 2 asthma with high-dose inhaled corticosteroids at baseline.
	Corren, et al (2023). <sup>90</sup> Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled Moderate-to-Severe Type 2 Asthma Regardless of Perennial Aeroallergen Sensitization.
<b>LIBERTY ASTHMA VENTURE</b>	Brusselle, et al (2023). <sup>46</sup> Dupilumab Efficacy in Patients With Uncontrolled or Oral Corticosteroid Dependent Allergic and Nonallergic Asthma.
<b>LIBERTY ASTHMA VOYAGE</b>	Papadopoulos et al (2022). <sup>70</sup> Assessment of dupilumab in children with moderate-to- Severe type 2 asthma with or without evidence of allergic asthma.
	Phipatanakul, et al. (2023). <sup>91</sup> Dupilumab efficacy in VOYAGE pediatric patients with uncontrolled, moderate-to-severe type 2 inflammatory asthma by allergen sensitization status.

Fonte: elaboração própria.

As demais publicações, pertencentes aos estudos NCT01312961, P2B (NCT01854047), LIBERTY ASTHMA QUEST, LIBERTY ASTHMA VENTURE, LIBERTY ASTHMA VOYAGE e NCT03782532 abordam a eficácia e a segurança do dupilumabe em população de asma grave, independente da presença ou não do fenótipo alérgico, e são descritos brevemente na seção 5.3.5 e de forma completa no Apêndice 1 para transparência e completude da informação.

Figura 4: Fluxograma de inclusão de estudos sobre a eficácia e segurança de dupilumabe.



Fonte: elaboração própria.

Em busca no portal ClinicalTrials.gov, foram identificados 16 protocolos de estudos que atendem aos critérios de inclusão da presente revisão sistemática. Quatro desses protocolos (NCT01312961, NCT01854047, NCT02528214 e NCT02414854) são de estudos já incluídos nessa revisão, e os outros 12 protocolos são apresentados na Tabela 8.

Um protocolo (NCT02573233, estudo EXPEDITION) é referente a estudo já finalizado para o qual não identificamos publicações, apenas dados reportados na plataforma ClinicalTrials.gov. Entretanto, esses dados são referentes a desfechos substitutos, e, portanto, não foram incluídos nessa revisão. No protocolo completo desse estudo, há desfechos de interesse, classificados como exploratórios; contudo, esses resultados não foram publicados. Sete protocolos (NCT03387852, NCT02948959, NCT04400318, NCT03782532, NCT04203797, NCT03884842 e NCT04502862) são referentes a estudos já finalizados, porém sem dados publicados até o momento dessa revisão. Os outros cinco protocolos ainda estão em condução e não possuem resultados preliminares publicados.

**Tabela 8: Registros de estudos sobre a eficácia e segurança de dupilumabe identificados no portal ClinicalTrials.gov.**

<b>Registro</b>	<b>Questão de pesquisa</b>	<b>Status atual <sup>a</sup> Disponibilidade de dados</b>
<b><u>NCT02573233</u></b>	Delineamento: ECR, duplo-cego, fase II P: pacientes entre 18 e 65 anos com diagnóstico de asma persistente (n = 42) I: dupilumabe, fluticasona em associação com salmeterol, budesonida em associação com formoterol, mometasona em associação com formoterol C: placebo O: inflamação das vias aéreas	Finalizado em janeiro de 2018. Resultados publicados na plataforma ClinicalTrials.gov. <sup>b</sup>
<b><u>NCT03387852</u></b>	Delineamento: ECR, duplo-cego, fase II P: pacientes entre 18 e 70 anos com diagnóstico de asma moderada a grave (n = 296) I: dupilumabe, <i>itepekimab</i> , fluticasona (em monoterapia ou em associação com salmeterol) C: placebo O: controle da doença	Finalizado em agosto de 2019. Resultados ainda não publicados no formato de artigo ou resumo de congresso. Resultados disponíveis na plataforma ClinicalTrials.gov.
<b><u>NCT03884842</u></b>	Delineamento: ECR, duplo-cego, fase III P: pacientes acima de 18 anos com diagnóstico de asma com inflamação tipo 2 (n = 24) I: dupilumabe C: placebo	Finalizado em janeiro de 2023. Resultados ainda não publicados no formato de artigo ou resumo de

	O: hiperreatividade das vias aéreas e ventilação heterogênea ( <i>ventilation heterogeneity</i> )	congresso e não disponíveis na plataforma ClinicalTrials.gov.
<b><u>NCT04203797</u></b>	Delineamento: ECR, duplo-cego, fase IV P: pacientes entre 18 e 55 anos com diagnóstico de asma moderada a grave e eosinófilos plasmáticos $\geq$ 300 células/ $\mu$ L ou em uso de corticosteroides orais (n = 40) I: dupilumabe C: placebo O: capacidade de exercício	Finalizado em julho de 2023. Resultados ainda não publicados no formato de artigo ou resumo de congresso e não disponíveis na plataforma ClinicalTrials.gov.
<b><u>NCT04502862</u></b>	Delineamento: ECR, duplo-cego, fase IV P: pacientes entre 18 e 65 anos com diagnóstico de asma, eosinófilos $\geq$ 150 células/ $\mu$ L e FeNO $\geq$ 25 ppb (n = 260) I: dupilumabe C: placebo O: distúrbios do sono	Finalizado em novembro de 2023. Resultados ainda não publicados no formato de artigo ou resumo de congresso e não disponíveis na plataforma ClinicalTrials.gov.
<b><u>NCT03782532</u></b>	Delineamento: ECR, duplo-cego, fase III P: pacientes maiores de 12 anos com diagnóstico de asma persistente (n = 486) I: dupilumabe, medicamentos de controle da asma, medicamentos de alívio da asma C: placebo O: função pulmonar	Finalizado em maio de 2022. Resultados ainda não publicados no formato de artigo ou resumo de congresso e não disponíveis na plataforma ClinicalTrials.gov.
<b><u>NCT04400318</u></b>	Delineamento: ECR, duplo-cego, fase IV P: pacientes entre 18 e 70 anos com diagnóstico de asma e pelo menos uma exacerbação no ano anterior ao início do estudo (n = 109) I: dupilumabe C: placebo O: função pulmonar	Finalizado em agosto de 2023. Resultados ainda não publicados no formato de artigo ou resumo de congresso e não disponíveis na plataforma ClinicalTrials.gov.
<b><u>NCT03694158</u></b>	Delineamento: ECR, duplo-cego, fase IV P: pacientes acima de 12 anos com diagnóstico de asma e variante genética IL-4R $\alpha$ R576 (n = 150) I: dupilumabe C: placebo O: taxa de exacerbações	Recrutando. Data prevista de finalização: setembro de 2026. Sem resultados preliminares disponíveis.
<b><u>NCT04743791</u></b>	Delineamento: ECR, duplo-cego, fase IV P: pacientes acima de 18 anos com diagnóstico de asma tipo 2 moderada ou grave (n = 30) I: dupilumabe C: placebo O: depuração mucociliar	Recrutando. Data prevista de finalização: abril de 2025. Sem resultados preliminares disponíveis.
<b><u>NCT05347771</u></b>	Delineamento: ECR, duplo-cego, fase II	Recrutando.

	P: pacientes de 6 a 17 anos com diagnóstico de asma tipo 2 moderada ou grave (n = 240) I: dupilumabe C: placebo O: depuração mucociliar	Data prevista de finalização: agosto de 2025. Sem resultados preliminares disponíveis.
<b><u>NCT05097287</u></b>	Delineamento: ECR, duplo-cego, fase IV P: pacientes acima de 18 anos com diagnóstico de asma tipo 2 moderada ou grave não controlada (n = 1828) I: dupilumabe C: placebo O: depuração mucociliar	Recrutando. Data prevista de finalização: junho de 2025. Sem resultados preliminares disponíveis.
<b><u>NCT06191315</u></b>	Delineamento: ECR, duplo-cego, fase III P: pacientes com 2 a 5 anos com diagnóstico de asma ou sibilância asmática grave recorrente não controlada (n =90) I: dupilumabe C: placebo O: depuração mucociliar	Recrutando. Data prevista de finalização: dezembro de 2028. Sem resultados preliminares disponíveis.

<sup>a</sup> Status em março de 2024.

<sup>b</sup> Resultados disponíveis referentes a desfechos substitutos e, portanto, não incluídos na presente revisão.

C: controle; ECR: ensaio clínico randomizado; I: intervenção; O: desfecho (outcome); P: população.

Fonte: elaboração própria.

### **5.3.2. Eficácia e segurança de dupilumabe na asma grave com fenótipo alérgico**

Nesta seção, estão descritas as evidências relacionadas a eficácia e segurança do dupilumabe em pacientes com asma grave de fenótipo alérgico. Abaixo, são apresentadas as evidências sobre o uso de dupilumabe em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico estruturadas de acordo com os desfechos de maior relevância clínica: exacerbação da doença, hospitalização por asma, uso de corticosteroide oral, função pulmonar (avaliada pelo VEF1), qualidade de vida, controle da doença, níveis de IgE e desfechos de segurança (eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos). Digno de nota, descrevemos as evidências de eficácia e segurança do dupilumabe para a população pediátrica, considerando doses de 100 mg a cada duas semanas (para crianças com peso corporal igual ou inferior a 30 kg) e de 200 mg para crianças com peso corporal superior a 30 kg. Em adultos, foram consideradas as posologias de dupilumabe indicadas em bula para o tratamento da asma grave (200 ou 300 mg a cada duas semanas), e, para os desfechos de eficácia, priorizados os desfechos reportados especificamente nos subgrupos de pacientes com asma com fenótipo alérgico incluídos nos estudos identificados. Apesar de as doses adotadas nos estudos clínicos para população pediátrica não condizerem com as

recomendações identificadas em bula, espera-se que os efeitos nesta população estejam em linha aos resultados identificados com as demais populações e doses, especialmente por apresentarem a mesma farmacocinética utilizada em outras indicações de dupilumabe. Adicionalmente, em seção subsequente, descreveremos as evidências relacionadas a eficácia e segurança do dupilumabe em pacientes com asma grave obtidas de estudos que não realizaram diferenciação do tipo de asma (seção 5.3.4, com descrição completa no Apêndice 1).

A Tabela 9 apresenta as características dos estudos que avaliaram a eficácia e a segurança do dupilumabe na asma grave com fenótipo alérgico. Todas as publicações que apresentaram dados específicos para asma com fenótipo alérgico eram *post-hocs* pré-especificados em protocolo. Dois estudos (LIBERTY ASTHMA QUEST<sup>60</sup> e P2B<sup>46</sup>) avaliaram a eficácia e segurança do dupilumabe em pacientes adultos com asma moderada a grave em alta dose de corticosteroides inalatórios, o estudo LIBERTY ASTHMA VENTURE<sup>46</sup> avaliou a população de adolescentes e adultos com asma moderada a grave em alta dose de corticosteroides inalatórios com o relato da eficácia de dupilumabe 300 mg administrado a cada 2 semanas, enquanto o estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE<sup>70</sup> avaliou em população de crianças a eficácia de dupilumabe 100 mg (para crianças de até 30 kg de peso corporal) ou 200 mg (para crianças com peso corporal acima de 30 kg). LIBERTY ASTHMA QUEST<sup>60</sup> e P2B<sup>46</sup> avaliaram o efeito de doses de 200 e 300 mg administrado a cada 2 semanas, sendo que a publicação do estudo P2B apresenta os dados agregados de dupilumabe 200 e 300 mg. O comparador foi o placebo em todos os estudos. As intervenções tiveram duração entre 24 e 52 semanas.

**Tabela 9: Descrição das características de população e intervenção dos estudos que relatam análise da eficácia de dupilumabe em comparação ao placebo, em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico.**

Estudo	População	Intervenção	N	Idade (anos)	No de exacerbações graves no ano anterior	VEF1 pré-broncodilatado (L)	Escore ACQ-5	Duração do estudo
<b>LIBERTY ASTHMA QUEST<sup>60</sup> (NCT02414854)</b>	Pacientes com asma moderada a grave com fenótipo alérgico	Dupilumabe 200 mg	360	45,5 (16,0)	1,98 (2,99)	1,85 (0,64)	2,73 (0,82)	52 semanas
		Dupilumabe 300 mg	361	43,9 (15,8)	1,79 (1,33)	1,88 (0,58)	2,74 (0,78)	
		Placebo 1,14 mL	183	44,0 (16,8)	1,89 (1,48)	1,84 (0,64)	2,69 (0,69)	
		Placebo 2,0 mL	179	44,1(14,9)	2,22 (1,99)	1,84 (0,61)	2,73 (0,76)	
<b>P2B<sup>46</sup> (NCT01854047)</b>	Pacientes adultos com asma moderada a grave não controlada com fenótipo alérgico em alta dose de corticosteroides inalatórios	Dupilumabe 200/300 mg	176	46,6 (13,5)	2,05 (1,65)	1,90 (0,57)	2,73 (0,82)	24 semanas
		Placebo	95	47,6 (12,5)	1,89 (1,32)	1,90 (0,58)	2,62 (0,80)	
<b>LIBERTY ASTHMA VENTURE (NCT02528214)</b>	Adolescentes e adultos com asma grave com fenótipo alérgico em uso contínuo de corticosteroides orais	Dupilumabe 300 mg	46	47,7 (14,5)	2,50 (2,55)	1,59 (0,46)	2,40 (1,22)	24 semanas
		Placebo	40	46,5 (14,5)	2,43 (2,36)	1,62 (0,66)	2,52 (1,13)	
<b>LIBERTY ASTHMA VOYAGE (NCT02948959)</b>	Crianças com idade entre 6 e 11 anos com asma moderada a grave não controlada e fenótipo alérgico	Dupilumabe 100 a 200 mg	180	9 (6 – 11) <sup>a</sup>	2,64 (2,79)	1,48 (0,39)	2,17 (0,74) <sup>b</sup>	52 semanas
		Placebo	81	9 (6 – 11) <sup>a</sup>	2,10 (1,26)	1,54 (0,46)	2,10 (0,73) <sup>b</sup>	

<sup>a</sup> Estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE apresenta a idade dos participantes em média (mínimo – máximo).

<sup>b</sup> ACQ-7-IA.

Dados apresentados em média e desvio padrão

ACQ-5: *Asthma Control Questionnaire* 5-item; ACQ-7-IA: *Asthma Control Questionnaire* 7-item; VEF-1: Volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Fonte: Elaborado pelos autores.



Para esta síntese de evidência, os principais desfechos avaliados foram a taxa anualizada de exacerbação da asma, uso de corticosteroides, função pulmonar (identificada através da mensuração de VEF1 e razão VEF1/FVC), percepção do paciente sobre sintomas da doença e a qualidade de vida dos pacientes tratados com dupilumabe. O controle da asma foi avaliado através do questionário ACQ-5, enquanto a qualidade de vida de pacientes com asma grave foi avaliada através do questionário AQLQ. A Tabela 10 apresenta os principais resultados nos desfechos de interesse elencados na pergunta PICO da presente síntese de evidências.

De forma geral, dupilumabe reduziu a taxa de exacerbação da doença e os sintomas da asma (avaliado através dos questionários ACQ-5 para a população adulta, e ACQ-7-IA para a população pediátrica), independente da dose de tratamento administrada, tanto em pacientes adultos quanto em crianças com asma grave com fenótipo alérgico. Os parâmetros de VEF1 e razão VEF1/FVC foram avaliados para a função pulmonar, sendo identificado um aumento em ambos após o tratamento com dupilumabe em comparação ao placebo. O uso de corticosteroides foi avaliado apenas no estudo LIBERTY ASTHMA VENTURE,<sup>46</sup> sendo que o tratamento com dupilumabe favoreceu a redução no uso deste tipo de medicamento em comparação ao controle. Por fim, a qualidade de vida foi avaliada através do questionário *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) em dois estudos (P2B e LIBERTY ASTHMA VENTURE),<sup>46</sup> sendo identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de comparação. Abaixo descreveremos em maiores detalhes as evidências sobre o uso de dupilumabe em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico estruturadas de acordo com os desfechos de maior relevância clínica: exacerbação da doença, hospitalização por asma, uso de corticosteroide oral, função pulmonar (avaliada pelo VEF1), qualidade de vida, controle da doença, níveis de IgE e desfechos de segurança (eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos). Para os desfechos de segurança, foram utilizados os resultados da população completa dos estudos pois entende-se que esses desfechos não sofrem influência dos níveis de IgE.

**Tabela 10: Principais resultados de eficácia em desfechos clínicos de interesse em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico.**

	Intervenção	Taxa anualizada de exacerbações	Uso de corticosteroides	VEF1 (L)	Razão VEF1/CVF	Sintomas da asma	Qualidade de vida
<b>LIBERTY ASTHMA QUEST (NCT02414854)</b>	Dupilumabe 200 mg	0,46 (0,37 a 0,57)	NR	0,31 (0,02)	4,04 (0,38)	-1,40 (0,07)	NR
	Dupilumabe 300 mg	0,53 (0,43 a 0,65)	NR	0,35 (0,02)	4,61 (0,38)	-1,45 (0,06)	NR
	Placebo 1,14 mL	0,73 (0,57 a 0,94)	NR	0,18 (0,03)	2,71 (0,53)	-0,99 (0,08)	NR
	Placebo 2,0 mL	0,97 (0,76 a 1,23)	NR	0,19 (0,03)	2,06 (0,54)	-1,18 (0,08)	NR
<b>Direção do efeito</b>	Tratamento com dupilumabe, independente da dose, reduziu a taxa de exacerbações e os sintomas da doença, melhorando parâmetros de função pulmonar e sintomas da doença.						
<b>P2B<sup>46</sup> (NCT01854047)</b>	Dupilumabe 200/300 mg	0,18 (0,10 a 0,34)	NR	0,25 (0,19 a 0,30)	2,82 (1,88 a 3,77)	-1,50 (-1,65 a -1,35)	1,25 (1,09 a 1,41)
	Placebo	0,46 (0,25 a 0,85)	NR	0,10 (0,02 a 0,17)	0,93 (-0,34 a 2,20)	-1,14 (-1,35 a -0,94)	0,91 (0,69 a 1,13)
<b>Direção do efeito</b>	Tratamento com dupilumabe reduz a taxa de exacerbações da doença e os sintomas da doença, melhora a função pulmonar e a qualidade de vida dos pacientes.						
<b>LIBERTY ASTHMA VENTURE<sup>46</sup> (NCT02528214)</b>	Dupilumabe 300 mg	0,45 (0,23 a 0,89)	-73,1 (7,4)	0,23 (0,06 a 0,39)	2,33 (-0,29 a 4,94)	-1,11 (-1,39 a -0,82)	0,94 (0,65 a 1,24)
	Placebo	1,63 (1,11 a 2,40)	-40,6 (7,2)	0,02 (-0,14 a 0,19)	0,29 (-2,30 a 2,88)	-0,49 (-0,78 a -0,20)	0,52 (0,23 a 0,80)
<b>Direção do efeito</b>	Tratamento com dupilumabe reduz a taxa de exacerbações da doença, os sintomas da doença, qualidade de vida e o uso de corticosteroides. Também melhora a função pulmonar.						
<b>LIBERTY ASTHMA VOYAGE<sup>70</sup> (NCT02948959)</b>	Dupilumabe 100 a 200 mg	0,24 (0,16 a 0,36)	NR	0,45 (0,03)	NR	-1,53 (-0,06)	NR
	Placebo	0,62 (0,40 a 0,94)	NR	0,25 (0,04)	NR	-1,09 (0,07)	NR
<b>Direção do efeito</b>	Tratamento com dupilumabe reduz a taxa de exacerbações da doença e os sintomas da doença, e melhora a função pulmonar (VEF1).						

Sintomas da asma avaliado através do questionário ACQ-5 em adultos e ACQ-7-IA em crianças. Qualidade de vida avaliada através do questionário AQLQ.

Taxa anualizada de exacerbações da asma apresentada em razão de risco (IC95%). Demais variáveis apresentados em média dos mínimos quadrados (IC95%) ou erro padrão.

ACQ-5, *Asthma Control Questionnaire* 5-item; ACQ-7-IA, *Asthma Control Questionnaire* 7-item; CVF: Capacidade vital forçada; VEF-1: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; NR: Não reportado.

Fonte: Elaboração própria.

### 5.3.2.1. Exacerbação da doença

O desfecho de exacerbação da doença foi avaliado em quatro estudos<sup>46,60,70</sup> envolvendo 1.701 pacientes com asma grave com fenótipo alérgico (dupilumabe n = 1.123; placebo n = 578). No estudo LIBERTY ASTHMA QUEST,<sup>60</sup> o uso de dupilumabe 200 e 300 mg a cada duas semanas reduziu a taxa anualizada de exacerbações graves em 36,9% (IC 95% 13,4 a 54,0; p = 0,004) e 45,5% (IC 95% 26,0 a 59,9; p < 0,001), respectivamente, em comparação ao grupo placebo equivalente. No estudo P2B,<sup>46</sup> foi observada uma redução de 62% em comparação ao placebo (razão de risco: 0,38; IC95%: 0,21 a 0,77; p = 0,0063), enquanto o estudo LIBERTY ASTHMA VENTURE<sup>46</sup> identificou uma redução de 72% (razão de risco: 0,28; IC95%: 0,13 a 0,58; p = 0,0008) em comparação ao placebo (Tabela 11). Por fim, a taxa anualizada ajustada de exacerbações graves foi de 0,24 (IC95%: 0,16 a 0,36) no grupo dupilumabe em comparação ao grupo placebo de 0,62 (IC95%: 0,40 a 0,94) (redução do risco relativo versus placebo de 62% [IC95%: 39 a 76]; p < 0,0001) no estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE.<sup>70</sup>

**Tabela 11: Taxa anualizada de exacerbação da doença em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico.**

	LIBERTY ASTHMA QUEST (NCT02414854)		P2B (NCT01854047)	LIBERTY ASTHMA VENTURE (NCT02528214)	LIBERTY ASTHMA VOYAGE (NCT02948959)
Dose	200 mg	300 mg	200/300 mg	300 mg	100/200 mg
<b>Redução no risco relativo (%)</b>	36,9	45,5	62	72	51
<b>IC95%</b>	13,4 a 54	26 a 59,9	23 a 79	42 a 87	39 a 76
<b>Valor p</b>	0,004	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
<b>Direção do efeito</b>	Em comparação ao placebo, dupilumabe reduz a taxa de exacerbação de asma grave em pacientes adolescentes, adultos e crianças com asma grave com fenótipo alérgico.				

Fonte: elaboração própria.

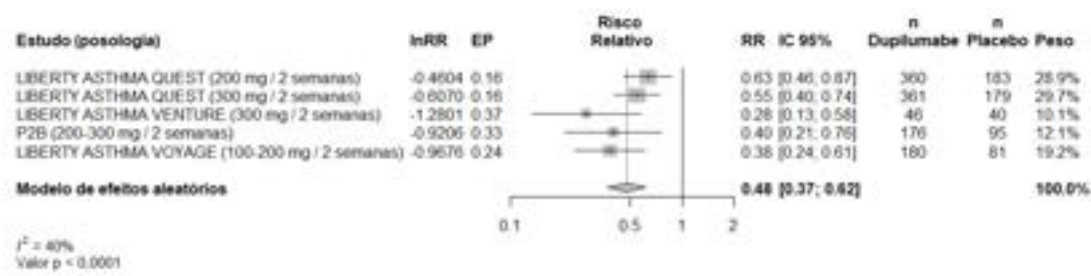
Foi realizada metanálise de pares para estimar o efeito de dupilumabe combinando os grupos dos estudos incluídos dos estudos LIBERTY ASTHMA QUEST, LIBERTY ASTHMA VENTURE, LIBERTY ASTHMA VOYAGE<sup>46,60,70</sup> e P2B<sup>46</sup>. Observou-se que, em comparação a placebo, dupilumabe reduziu o risco de exacerbações em 52% (RR 0,48; IC 95% 0,37 a 0,62; Figura 5). Em análise de sensibilidade desconsiderando o resultado do estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE, uma vez que consiste em população

pediátrica, os resultados permanecem consistentes, com redução do risco da exacerbação em 49% (RR 0,51; IC 95% 0,39 a 0,67).

Em relação à taxa anual absoluta de exacerbações da doença, dupilumabe apresentou uma taxa média de 0,37 exacerbações a menos do que placebo (IC 95% -0,49 a -0,24; Figura 6). Em análise de sensibilidade, desconsiderando o resultado do estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE, se observou resultado consistente, com taxa média de 0,36 exacerbações a menos (IC 95% -0,50 a -0,22).

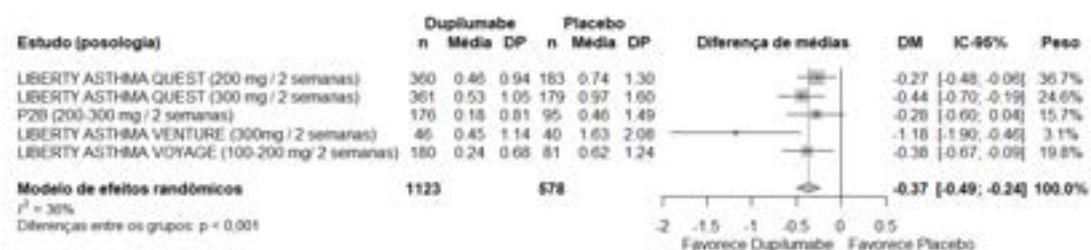
Para os desfechos de exacerbação da doença, a qualidade da evidência foi classificada como alta (Certeza da evidência: Alta).

**Figura 5: Risco de exacerbação da doença em pacientes com asma grave e fenótipo alérgico: dupilumabe em comparação a placebo.**



Fonte: elaboração própria.

**Figura 6: Taxa anual de exacerbação da doença em pacientes com asma grave e fenótipo alérgico: dupilumabe em comparação a placebo.**

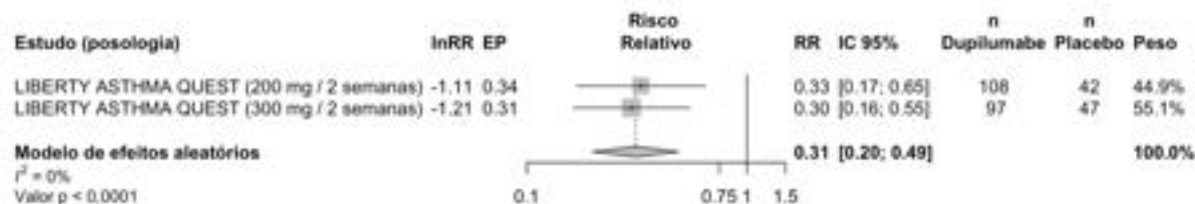


Fonte: elaboração própria.

Também foi realizada metanálise de pares para estimar o efeito de dupilumabe combinando os grupos do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST<sup>60</sup> de dupilumabe 200 e 300 mg a cada duas semanas considerando diferentes subgrupos de interesse. A eficácia de dupilumabe não é impactada pela contagem de eosinófilos na linha de base em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico. Digno de nota, observou-se

resultados pontualmente melhores no subgrupo de pacientes com níveis de IgE mais alta, o que reforça a confiança da sua efetividade no grupo de pacientes com asma com fenótipo alérgico. Entre pacientes com asma grave com fenótipo alérgico e IgE  $\geq$  700 UI/mL, dupilumabe reduziu o risco de exacerbações em 69% (RR 0,31; IC 95% 0,20 a 0,49; Figura 7).

**Figura 7: Risco de exacerbação da doença em pacientes com asma grave, fenótipo alérgico e IgE  $\geq$  700 UI/mL: dupilumabe em comparação a placebo.**



Fonte: elaboração própria.

Também foi identificada análise da taxa de exacerbação nos pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST<sup>60</sup> estratificados de acordo com o nível de IgE na linha de base, para cada uma das posologias avaliadas. Após 52 semanas de tratamento, os grupos que receberam dupilumabe 200 ou 300 mg a cada duas semanas apresentaram taxa anualizada de exacerbações significativamente menor que os grupos placebo, variando entre -38,9% e -67,9% (Tabela 12).

**Tabela 12: Taxa de exacerbação da doença em pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST, estratificados de acordo com o nível de IgE na linha de base.**

	Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas	Placebo 1,14 mL	Redução em comparação a placebo	Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	Placebo 2,0 mL	Redução em comparação a placebo
<b>&lt; 100 UI/mL</b>	n = 230	n = 114	-46,0% (p < 0,01)	n = 224	n = 113	-38,9% (p < 0,05)
<b>100 a 500 UI/mL</b>	n = 249	n = 134	-41,9% (p < 0,01)	n = 262	n = 137	-42,2% (p < 0,01)
<b><math>\geq</math> 500 UI/mL</b>	n = 145	n = 66	-63,8% (p < 0,001)	n = 140	n = 66	-62,0% (p < 0,001)
<b><math>\geq</math> 700 UI/mL</b>	n = 114	n = 46	-67,9% (p < 0,001)	n = 102	n = 51	-67,7% (p < 0,001)

Fonte: adaptado de Carr e colaboradores, 2019.<sup>87</sup>

#### 5.3.2.2. **Hospitalização por asma**

Nenhum estudo identificado na revisão sistemática avaliou o efeito de dupilumabe sobre hospitalizações por asma especificamente em pacientes com fenótipo alérgico.

#### 5.3.2.3. **Uso de corticosteroides de manutenção**

Entre os pacientes com asma com fenótipo alérgico do estudo LIBERTY ASTHMA VENTURE<sup>46</sup> que estavam em uso contínuo de corticosteroide oral de manutenção, na linha de base, a dose média de corticosteroide oral era 10,71 mg/dia (DP 5,62) no grupo dupilumabe e 12,31 mg/dia (DP 6,66) no grupo placebo. No grupo dupilumabe, houve redução da dose em 73,1% (EP 7,4) e, no grupo placebo, 40,6% (EP 7,2) após 24 semanas de tratamento. O uso de dupilumabe reduziu a dose média de corticosteroides orais em 32,5% (IC 95% 13,8 a 51,2;  $p = 0,0007$ ) em comparação a placebo. Reduções absolutas no uso de corticosteroides orais foram observadas após a intervenção com dupilumabe (média dos mínimos quadrados: 3,87 [IC95%: 1,65 a 6,09] mg/dia;  $p = 0,0006$ ) em comparação ao placebo (Certeza da evidência: Moderada por imprecisão).

#### 5.3.2.4. **Parâmetros de função pulmonar**

Para este dossiê, as variações em VEF-1 e na razão VEF-1:CVF foram consideradas para desfechos de função pulmonar. O desfecho de VEF-1 foi avaliado em quatro estudos<sup>46,60,70</sup> envolvendo 1.701 pacientes com asma grave e fenótipo alérgico (dupilumabe  $n = 1.123$ ; placebo  $n = 578$ ). No estudo LIBERTY ASTHMA QUEST,<sup>60</sup> para o desfecho VEF1, nesses pacientes, o uso de dupilumabe 200 e 300 mg a cada duas semanas foi superior ao placebo. A diferença da média entre dupilumabe 200 mg a cada duas semanas e placebo equivalente foi 0,13 L (IC 95% 0,05 a 0,20;  $p < 0,001$ ) e entre dupilumabe 300 mg a cada duas semanas e placebo equivalente foi 0,14 L (IC 95% 0,09 a 0,23;  $p < 0,001$ ). No estudo P2B,<sup>46</sup> a intervenção com dupilumabe aumentou o VEF-1 em comparação ao placebo (média dos mínimos quadrados [IC95%]: 0,15 [0,06 a 0,24];  $p=0,001$ ), enquanto um aumento numérico não significativo foi observado neste desfecho no estudo LIBERTY ASTHMA VENTURE<sup>46</sup>

(média dos mínimos quadrados [IC95%]: 0,20 [-0,02 a 0,43]; p=0,25) após uso de dupilumabe em comparação ao placebo. Por fim, no estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE<sup>70</sup> os pacientes tratados com dupilumabe apresentaram os maiores incrementos absolutos de VEF-1 em comparação ao placebo (média dos mínimos quadrados [IC95%]: 0,20 [0,12 a 0,29]; p<0,001). O desfecho razão VEF-1:CVF representa um importante indicativo de obstrução pulmonar e foi avaliado em dois estudos apenas envolvendo 357 pacientes com asma grave com fenótipo alérgico. Um aumento na razão VEF-1:CVF foi identificado nos pacientes tratados com dupilumabe versus placebo no estudo P2B<sup>46</sup> (média dos mínimos quadrados [IC95%]: 1,89 [0,36 a 3,43]; p=0,01), porém sem diferença estatística na população de pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA VENTURE<sup>46</sup> em comparação ao placebo (média dos mínimos quadrados [IC95%]: 2,04 [-1,47 a 5,54]; p = 0,25). (Tabela 13).

**Tabela 13: Modificações na linha de base de VEF-1 e razão VEF-1:CVF em comparação ao placebo em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico tratados com dupilumabe.**

	LIBERTY ASTHMA QUEST (NCT02414854)		P2B (NCT01854047)	LIBERTY ASTHMA VENTURE (NCT02528214)	LIBERTY ASTHMA VOYAGE (NCT02948959)
Dose	200 mg	300 mg	200/300 mg	300 mg	100/200 mg
<b>VEF-1 (L)</b>	0,13 (0,05 a 0,20) (p<0,001)	0,14 (0,09 a 0,23) (p < 0,001)	0,15 (0,06 a 0,24) (p = 0,001)	0,20 (-0,02 a 0,43) (p = 0,07)	0,20 (0,12 a 0,29) (p<0,001)
<b>Razão VEF-1: CVF</b>	NR	NR	1,89 (0,36 a 3,43) (p<0,01)	2,04 (-1,47 a 5,54) (p=0,25)	NR
<b>Direção do efeito</b>	Dupilumabe induz uma grande melhora na função pulmonar de asma grave em pacientes adolescentes, adultos e crianças com asma grave com fenótipo alérgico				

Valores apresentados em média dos mínimos quadrados (IC95%).

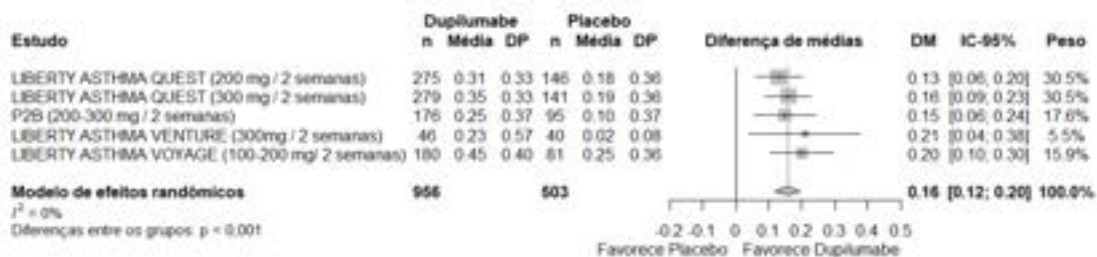
CVF: capacidade vital forçada; NR: não reportado; VEF-1: volume expiratório forçado em 1 segundo.

Fonte: Elaboração própria.

Foi realizada metanálise de pares para estimar o efeito de dupilumabe combinando os grupos dos estudos incluídos dos estudos LIBERTY ASTHMA QUEST, LIBERTY ASTHMA VENTURE, LIBERTY ASTHMA VOYAGE<sup>46,60,70</sup> e P2B<sup>46</sup> com dose de tratamento entre 100 mg (na população pediátrica com menos de 30 kg de peso corporal) a 300 mg a cada duas semanas. Em comparação a placebo, dupilumabe esteve associado a aumento do VEF1 em 0,16 L (IC 95% 0,12 a 0,20; Figura 8) e na razão VEF-1:CFV 1,93 (IC 95%: 1,16 a 2,70; Figura 9). Análise de sensibilidade

desconsiderando o estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE apresentou resultados consistentes (0,15L; IC 95% 0,11 a 0,19). A qualidade da evidência foi classificada como alta (Tabela 26). Digno de nota, essa diferença de 160mL na VEF1 consiste em melhora clinicamente significativa, uma vez que melhoras a partir de 100mL podem ser consideradas perceptíveis para os pacientes.<sup>92</sup>

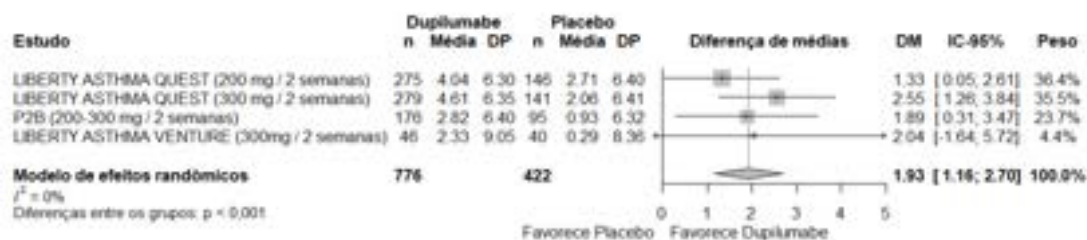
**Figura 8: VEF1 em pacientes com asma grave e fenótipo alérgico: dupilumabe em comparação a placebo.**



VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo (valores apresentados em litros).

Fonte: elaboração própria.

**Figura 9: Razão VEF-1: CFV em pacientes com asma grave e fenótipo alérgico: dupilumabe em comparação a placebo.**



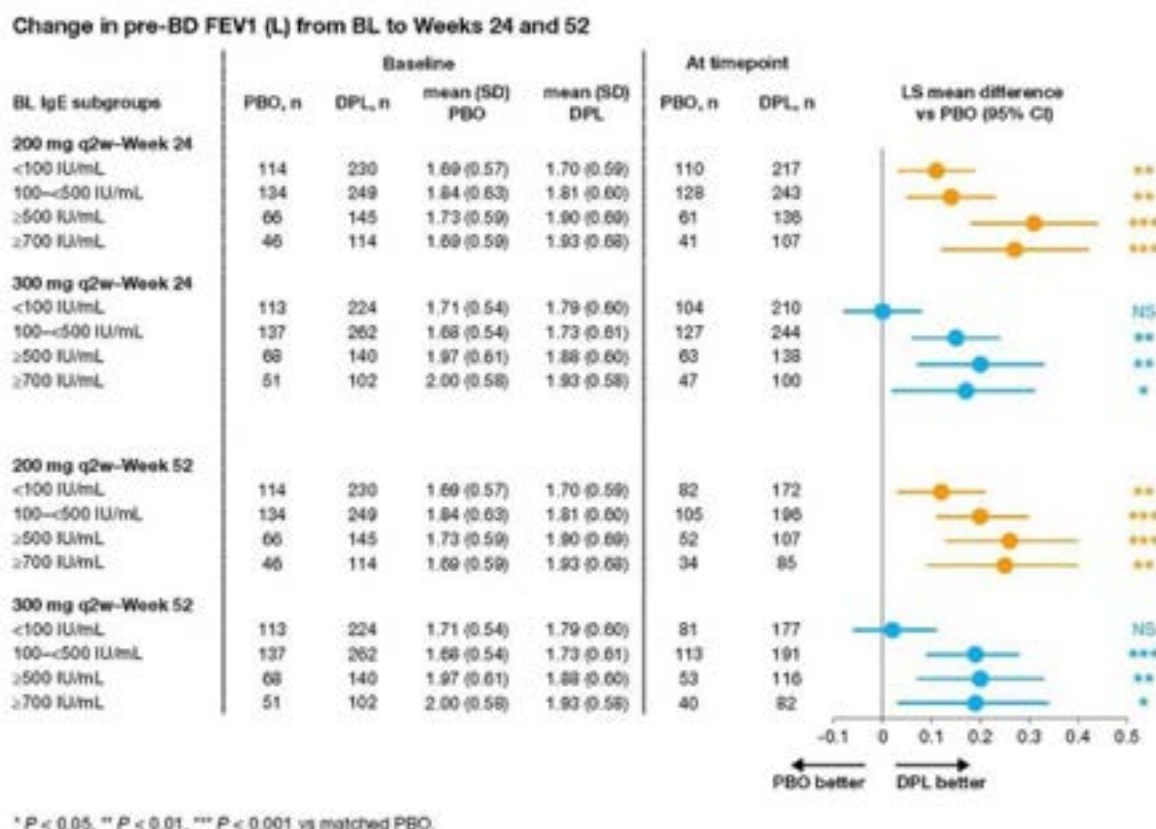
VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo. CVF: Capacidade funcional vital.

Fonte: elaboração própria.

Também foi identificada análise do VEF1 nos pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST<sup>60</sup> estratificados de acordo com o nível de IgE na linha de base. Após 24 e 52 semanas de tratamento, os grupos que receberam dupilumabe 200 ou 300 mg a cada duas semanas apresentaram VEF1 significativamente maior que os grupos placebo, com diferença de média entre dupilumabe e placebo variando entre 0,11 e 0,31 L (Figura 10).



Figura 10: VEF1 em pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST,<sup>60</sup> estratificados de acordo com o nível de IgE na linha de base.



VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Fonte: adaptado de Carr e colaboradores, 2019.<sup>88</sup>

### 5.3.2.5. **Qualidade de vida**

Os estudos P2B e LIBERTY ASTHMA VENTURE na publicação de Brusselle e colaboradores (2023),<sup>46</sup> envolvendo 357 pacientes com asma grave e fenótipo alérgico (dupilumabe = 222; placebo = 135), avaliaram a qualidade de vida através do questionário AQLQ. No estudo P2B, a média dos mínimos quadrados (IC95%) de modificações em qualidade de vida após tratamento com dupilumabe em comparação ao placebo foi de 0,34 (0,08 a 0,61; p = 0,01). No estudo LIBERTY ASTHMA VENTURE, o tratamento com dupilumabe aumentou o escore de qualidade de vida em média dos mínimos quadrados (IC95%) de 0,43 (0,04 a 0,81; p = 0,03) em comparação ao placebo (Tabela 14).

**Tabela 14: Modificações na qualidade de vida, em comparação ao placebo, em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico tratados com dupilumabe.**

	LIBERTY ASTHMA QUEST (NCT02414854)		P2B (NCT01854047)	LIBERTY ASTHMA VENTURE (NCT02528214)	LIBERTY ASTHMA VOYAGE (NCT02948959)
<b>Dose</b>	200 mg	300 mg	200/300 mg	300 mg	100/200 mg
<b>Escore em AQLQ</b>	NR	NR	0,34 (0,08 a 0,61) (p = 0,01)	0,43 (0,04 a 0,81) (p = 0,03)	NR
<b>Direção do efeito</b>	A evidência sugere que dupilumabe melhora a qualidade de vida de pacientes com asma grave com fenótipo alérgico.				

Valores apresentados em média dos mínimos quadrados (IC95%).

NR: não reportado. AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire.

Fonte: elaboração própria.

Foi realizada metanálise de pares para estimar o efeito de dupilumabe combinando os grupos incluídos dos estudos LIBERTY ASTHMA VENTURE e P2B<sup>46</sup> com dose de tratamento entre 200 a 300 mg a cada duas semanas. Em comparação a placebo, dupilumabe esteve associado ao aumento de qualidade de vida em 0,36 (IC 95%: 0,14 a 0,59; Figura 11). A certeza da evidência foi classificada como alta (Tabela 26).

**Figura 11: Qualidade de vida em pacientes com asma grave e fenótipo alérgico: dupilumabe em comparação a placebo.**



Fonte: elaboração própria.

### 5.3.2.6. Controle da doença

O desfecho de controle de sintomas da doença foi avaliado em quatro estudos<sup>46,60,70</sup> envolvendo 1.701 pacientes com asma com fenótipo alérgico (dupilumabe n = 1.123; placebo n = 578). Para a população de adultos e adolescentes dos estudos LIBERTY ASTHMA QUEST, LIBERTY ASTHMA VENTURE,<sup>46</sup> e P2B<sup>46</sup>, o questionário ACQ-5 foi utilizado para a avaliação deste desfecho, enquanto o questionário ACQ-7-IA foi adotado para a mensuração do controle da doença em crianças de 6 a 11 anos do estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE.<sup>70</sup> No grupo de pacientes

com asma grave com fenótipo alérgico do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST,<sup>60</sup> em comparação a placebo, dupilumabe 200 mg a cada duas semanas reduziu o escore em 0,28 pontos (IC 95% -0,46 a -0,11; p < 0,01) e dupilumabe 300 mg a cada duas semanas reduziu em 0,26 (IC 95% -0,44 a -0,08; p < 0,01). No estudo P2B<sup>46</sup> e no estudo LIBERTY ASTHMA VENTURE, em pacientes tratados com dupilumabe a média dos mínimos quadrados (IC95%) de modificações no escore de ACQ-5 foi de -0,35 (-0,60 a -0,11; p = 0,04) e -0,61 (-1,01 a -0,22; p = 0,002) em comparação ao placebo, respectivamente. No grupo de crianças tratados com dupilumabe no estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE,<sup>70</sup> a média dos mínimos quadrados (IC95%) de modificações em comparação ao placebo foi de -0,41 (-0,61 a -0,22; p < 0,001) no escore do questionário ACQ-7-IA. (Tabela 15)

**Tabela 15: Modificações no controle dos sintomas da doença em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico tratados com dupilumabe ou placebo.**

	LIBERTY ASTHMA QUEST (NCT02414854)		P2B (NCT01854047)	LIBERTY ASTHMA VENTURE (NCT02528214)	LIBERTY ASTHMA VOYAGE (NCT02948959)
<b>Dose</b>	200 mg	300 mg	200/300 mg	300 mg	100/200 mg
<b>Escore em ACQ-5</b>	-0,28 (-0,46 a -0,11) (p < 0,01)	-0,26 (-0,44 a -0,08) (p < 0,01)	-0,35 (-0,60 a -0,11) (p = 0,04)	-0,61 (-1,01 a -0,22) (p = 0,002)	NA
<b>Escore em ACQ-7-IA</b>	NA	NA	NA	NA	-0,41 (-0,61 a -0,22) (p < 0,001)
<b>Direção do efeito</b>	Dupilumabe reduz os sintomas de asma grave em adultos e crianças com asma grave com fenótipo alérgico.				

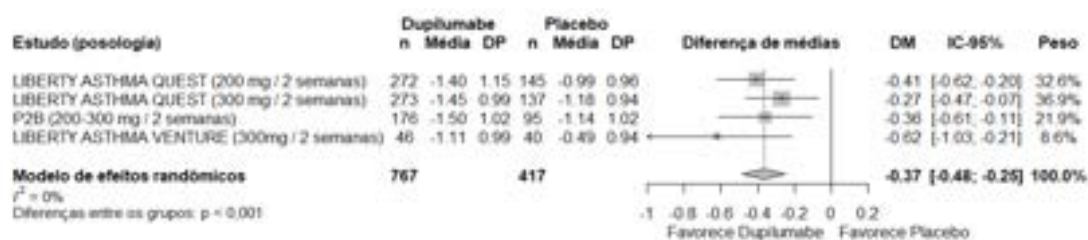
Valores apresentados em média dos mínimos quadrados (IC95%).

ACQ-5, *Asthma Control Questionnaire* 5-item; ACQ-7-IA, *Asthma Control Questionnaire* 7-item; NA, não se aplica.

Fonte: Elaboração própria.

Foi realizada metanálise de pares para estimar o efeito de dupilumabe combinando os grupos de 200 e 300 mg a cada duas semanas. Em comparação a placebo, dupilumabe reduziu o escore ACQ-5 em -0,37 pontos (IC 95% -0,48 a -0,25; Figura 12). A certeza da evidência foi classificada como alta. (Tabela 26).

**Figura 12: Controle da doença: dupilumabe em comparação a placebo.**



Nota: No estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE o controle da doença foi avaliado com o instrumento ACQ-7-IA também tendo sido obtido resultados significativos e com semelhante magnitude de efeito ao observado nos estudos envolvendo população adulta e que utilizaram o questionário ACQ-5.

DM: diferença de médias; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Fonte: elaboração própria.

Também foi identificada análise do controle da doença nos pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST<sup>60</sup> estratificados de acordo com o nível de IgE na linha de base. Após 24 e 52 semanas de tratamento, os grupos que receberam dupilumabe 200 ou 300 mg a cada duas semanas apresentaram, em geral, melhor controle da doença em comparação a placebo (Tabela 16). Novamente, é observada melhora no controle da doença em pacientes com asma grave de fenótipo alérgico independente dos níveis de IgE.

**Tabela 16: Controle da doença (mensurada por meio do escore ACQ-5) em pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST,<sup>60</sup> estratificados de acordo com o nível de IgE na linha de base.**

	Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas		Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	
	Diferença média dos mínimos quadrados (IC 95%)	Valor-p	Diferença média dos mínimos quadrados (IC 95%)	Valor-p
<b>IgE &lt; 100 UI/mL</b>				
Semana 24	-0,52 (-0,81 a -0,23)	0,0005	-0,24 (-0,54 a 0,06)	0,11
Semana 52	-0,47 (-0,78 a -0,16)	0,003	-0,47 (-0,78 a -0,15)	0,004
<b>IgE 100 a &lt; 500 UI/mL</b>				
Semana 24	-0,28 (-0,53 a -0,04)	0,03	-0,29 (-0,53 a -0,05)	0,02
Semana 52	-0,44 (-0,68 a -0,19)	0,0005	-0,35 (-0,58 a -0,12)	0,003
<b>IgE ≥ 500 UI/mL</b>				
Semana 24	-0,53 (-0,86 a -0,21)	0,001	-0,22 (-0,54 a 0,10)	0,19
Semana 52	-0,57 (-0,89 a -0,25)	0,0006	-0,09 (-0,42 a 0,23)	0,57

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; IgE: imunoglobulina E.

Fonte: adaptado de Carr et al., 2019.<sup>88</sup>

### 5.3.2.7. **IgE total**

O desfecho de níveis séricos de IgE foi avaliado em quatro estudos envolvendo 1.701 pacientes com asma grave e fenótipo alérgico (dupilumabe  $n = 1.123$ ; placebo  $n$

= 578). No estudo LIBERTY ASTHMA QUEST,<sup>60</sup> após 52 semanas, em pacientes tratados com dupilumabe 200 mg a cada duas semanas, a mediana do nível de IgE foi 89,80 UI/mL (IC 95% 75,19 a 106,13), em comparação a 342,48 UI/mL (IC 95% 273,68 a 405,98) no placebo correspondente. Em pacientes tratados com dupilumabe 300 mg a cada duas semanas, a mediana do nível de IgE foi 84,68 UI/mL (IC 95% 72,24 a 98,60), em comparação a 279,15 UI/mL (IC 95% 220,96 a 363,21) no placebo correspondente. No estudo P2B,<sup>46</sup> foi observada uma mediana de redução de -152 UI/mL (-178 a -119) em comparação ao placebo, enquanto o estudo LIBERTY ASTHMA VENTURE<sup>46</sup> identificou uma mediana de redução de -189 (-269 a -111) em comparação ao placebo. Por fim, o tratamento com dupilumabe reduziu o nível sérico de IgE em 78,8% em crianças com asma moderada a grave com fenótipo alérgico no estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE<sup>70</sup> (Tabela 17).

**Tabela 17: Modificações nos níveis séricos de IgE, em comparação ao placebo, em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico tratados com dupilumabe.**

	LIBERTY ASTHMA QUEST (NCT02414854)		P2B (NCT01854047)	LIBERTY ASTHMA VENTURE (NCT02528214)	LIBERTY ASTHMA VOYAGE (NCT02948959)
<b>Dose</b>	200 mg	300 mg	200/300 mg	300 mg	100/200 mg
<b>IgE (UI/mL)</b>	89,90 (75,19 a 106,13) <sup>a</sup>	84,68 (72,24 a 98,60) <sup>a</sup>	-152 (-178 a -119)	-189 (-269 a -111)	-78,8% <sup>b</sup>
<b>Direção do efeito</b>	A evidência sugere que dupilumabe reduz a concentração de IgE sérica em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico.				

Valores apresentados em mediana de modificações (IC95%).

<sup>a</sup> Valores séricos de IgE apresentados em mediana (IC95%) no grupo dupilumabe.

<sup>b</sup> Valores séricos de IgE apresentados em percentual de modificação.

IgE: Imunoglobulina E.

Fonte: elaboração própria.

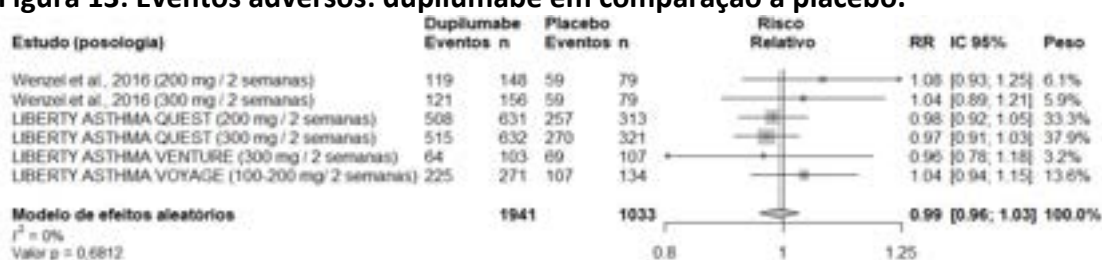
### 5.3.2.8. *Segurança do tratamento com dupilumabe*

Entende-se que a taxa de eventos adversos independe dos níveis basais de IgE. Assim, para esse desfecho, foi realizada metanálise sumarizando as taxas da população total dos estudos identificados em revisão sistemática que avaliaram dupilumabe. A descrição completa desses estudos está apresentada no Apêndice 1.

Dessa forma, foram incluídos quatro estudos, com 2.974 pacientes (1.941 tratados com dupilumabe e 1.033 com placebo). Não foi observada diferença

significativa entre dupilumabe e placebo (RR 0,99; IC 95% 0,96 a 1,03; Figura 13). A qualidade da evidência foi classificada como alta.

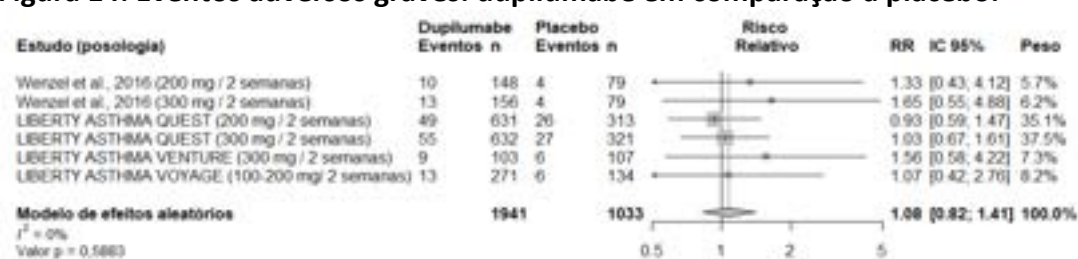
**Figura 13: Eventos adversos: dupilumabe em comparação a placebo.**



Fonte: elaboração própria.

Para eventos adversos graves, foi realizada metanálise sumarizando as taxas da população total dos estudos identificados em revisão sistemática que avaliaram dupilumabe em posologia indicada em bula. Dessa forma, foram incluídos quatro estudos, totalizando 2.974 pacientes (1.941 tratados com dupilumabe e 1.033 com placebo). Não foi observada diferença significativa entre dupilumabe e placebo (RR 1,08; IC 95% 0,82 a 1,41; Figura 14). A qualidade da evidência foi classificada como moderada devido a imprecisão.

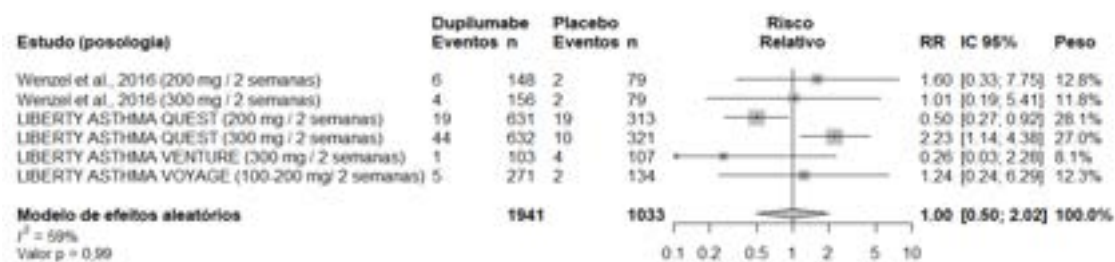
**Figura 14: Eventos adversos graves: dupilumabe em comparação a placebo.**



Fonte: elaboração própria.

Para o desfecho de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos, foi realizada metanálise sumarizando as taxas da população total dos estudos identificados em revisão sistemática que avaliaram dupilumabe em posologia indicada em bula. Dessa forma, foram incluídos quatro estudos, totalizando 2.974 pacientes (1.941 tratados com dupilumabe e 1.033 com placebo). Não foi observada diferença significativa entre dupilumabe e placebo (RR 1,00; IC 95% 0,50 a 2,02; Figura 15). A qualidade da evidência foi classificada como moderada devido a imprecisão.

**Figura 15: Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos: dupilumabe em comparação a placebo.**



Fonte: elaboração própria.

### 5.3.3. Descrição dos estudos sobre a eficácia e segurança de dupilumabe em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico

Abaixo, descreveremos em maiores detalhes os estudos, bem como as publicações vinculadas a eles, que apresentam os dados de eficácia e segurança de dupilumabe em pacientes com asma com fenótipo alérgico.

#### 5.3.3.1. **Estudo LIBERTY ASTHMA QUEST**

A publicação de Corren e colaboradores, uma análise post-hoc do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST avaliou o efeito de dupilumabe 200 mg e 300 mg a cada duas semanas comparado a placebo em pacientes com asma moderada a grave, não controlada, com e sem evidência de fenótipo alérgico.<sup>60</sup> Nesta publicação, 1.083 (57% da amostra total do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST) apresentaram critérios compatíveis com asma com fenótipo alérgico e foram incluídos no relato. Os pacientes com asma com fenótipo alérgico eram mais jovens, com início dos sintomas mais precoce, possuíam mais comorbidades atópicas, apresentaram menos exacerbações no ano anterior ao início do estudo e maiores níveis de VEF1 pré-broncodilatador em comparação aos pacientes sem diagnóstico de asma com fenótipo alérgico (Tabela 18).

**Tabela 18: Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo LIBERTY ASTHMA QUEST, estratificados de acordo com o fenótipo de asma com fenótipo alérgico.**

	Pacientes com asma com fenótipo alérgico (n = 1.083)				Pacientes sem asma com fenótipo alérgico (n = 819)			
	Placebo 1,14 mL (n = 183)	Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas (n = 360)	Placebo 2,0 mL (n = 179)	Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas (n = 361)	Placebo 1,14 mL (n = 134)	Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas (n = 271)	Placebo 2,0 mL (n = 142)	Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas (n = 272)
<b>Idade (anos)</b>	44,0 ± 16,8	45,5 ± 16,0	44,1 ± 14,9	43,9 ± 15,8	54,0 ± 11,8	51,0 ± 13,7	53,2 ± 12,8	52,7 ± 13,6
<b>Sexo feminino</b>	101 (55,2)	196 (54,4)	114 (63,7)	216 (59,8)	97 (72,4)	191 (70,5)	104 (73,2)	178 (65,4)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,3 ± 7,35	28,47 ± 6,35	28,78 ± 6,88	28,91 ± 6,9	30,39 ± 7,09	29,82 ± 6,67	29,76 ± 7,02	29,27 ± 6,37
<b>Idade no momento do início dos sintomas de asma</b>	20,9 (17,9)	23,0 (19,5)	20,9 (16,9)	20,8 (17,8)	35,9 (17,3)	32,5 (17,3)	35,7 (17,4)	34,2 (18,8)
<b>Comorbidade atópica<sup>a</sup></b>	176 (96,2)	337 (93,6)	173 (96,6)	354 (98,)	90 (67,2)	172 (63,5)	93 (65,5)	170 (62,5)
Dermatite atópica	21 (11,5)	48 (13,3)	32 (17,9)	42 (11,6)	14 (10,4)	13 (4,8)	6 (4,2)	20 (7,4)
Rinite alérgica	142 (77,6)	265 (73,6)	140 (78,2)	284 (78,7)	79 (59)	156 (57,6)	85 (59,9)	154 (56,6)
Alergia alimentar	21 (11,5)	35 (9,7)	25 (14,0)	32 (8,9)	7 (5,2)	13 (4,8)	11 (7,7)	15 (5,5)
Urticária	13 (7,1)	16 (4,4)	9 (5,0)	22 (6,1)	6 (4,5)	14 (5,2)	6 (4,2)	8 (2,9)
<b>Histórico de tabagismo</b>	27 (14,8)	75 (20,8)	38 (21,2)	67 (18,6)	32 (23,9)	51 (18,8)	29 (20,4)	49 (18,0)
<b>Número de exacerbações graves no ano anterior ao estudo</b>	1,89 ± 1,48	1,98 ± 2,99	2,22 ± 1,99	1,79 ± 1,33	2,32 ± 1,68	2,18 ± 2,16	2,43 ± 2,17	2,33 ± 2,35
<b>VEF1 pré-broncodilatador (L)</b>	1,84 ± 0,64	1,85 ± 0,64	1,84 ± 0,61	1,88 ± 0,58	1,66 ± 0,55	1,70 ± 0,58	1,64 ± 0,49	1,66 ± 0,61
<b>Escore ACQ-5</b>	2,69 ± 0,69	2,73 ± 0,82	2,73 ± 0,76	2,74 ± 0,78	2,75 ± 0,77	2,80 ± 0,77	2,81 ± 0,79	2,80 ± 0,74
<b>IgE no soro (UI/mL)<sup>b</sup></b>	337 (147,0- 629,0); 183	304 (137,0-835,5); 360	315 (142,0- 763,0); 179	326 (152,0-762,0); 361	60 (24,0- 147,0); 131	63 (24,0-135,0); 264	67 (24,0- 154,0); 139	64 (24,0-150,0); 265
<b>FeNO (ppb)<sup>b</sup></b>	27 (15,0- 50,0); 180	25 (16,0-45,0); 358	30 (17,5- 53,0); 176	24 (14,0-42,0); 358	24 (14,0- 42,0); 131	22 (13,0-36,0); 266	22,5 (13,5- 39,5); 140	24 (14,0-43,0); 269
<b>TARC no soro (pg/mL)<sup>b</sup></b>	307 (218,0- 508,0); 179	351 (224,5- 478,5); 360	313 (206,0- 525,0); 179	317 (198,0- 456,0); 357	284 (196,0- 421,0); 130	265 (187,5- 402,5); 264	281,5 (186,0- 449,0); 140	276 (178,0- 386,0); 265



	290		260		250		270	
<b>Contagem de eosinófilos no sangue (células/<math>\mu</math>L)<sup>b</sup></b>	(150,0-490,0);	240 (120,0-470,0); 359	(160,0-440,0);	240 (140,0-430,0); 361	(130,0-470,0);	250 (120,00-460,0); 271	(120,0-470,0);	270 (130,0-510,0); 272
	183		179		134		141	

Dados são expressos como n de pacientes (%) ou média  $\pm$  desvio padrão.

<sup>a</sup> Comorbidade atópica foi definida pela presença de: dermatite atópica, conjuntivite alérgica, rinite alérgica, esofagite eosinofílica, alergia alimentar ou urticária.

<sup>b</sup> Dados apresentados em mediana, (intervalo interquartil) e número de pacientes.

ACQ-5: *Asthma Control Questionnaire*, versão de cinco perguntas; FeNO: fração exalada de óxido nítrico; IgE: imunoglobulina E; IMC: índice de massa corporal; TARC: timo e quimiocina regulada por ativação; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Fonte: adaptada de Corren e colaboradores, 2020.<sup>60</sup>

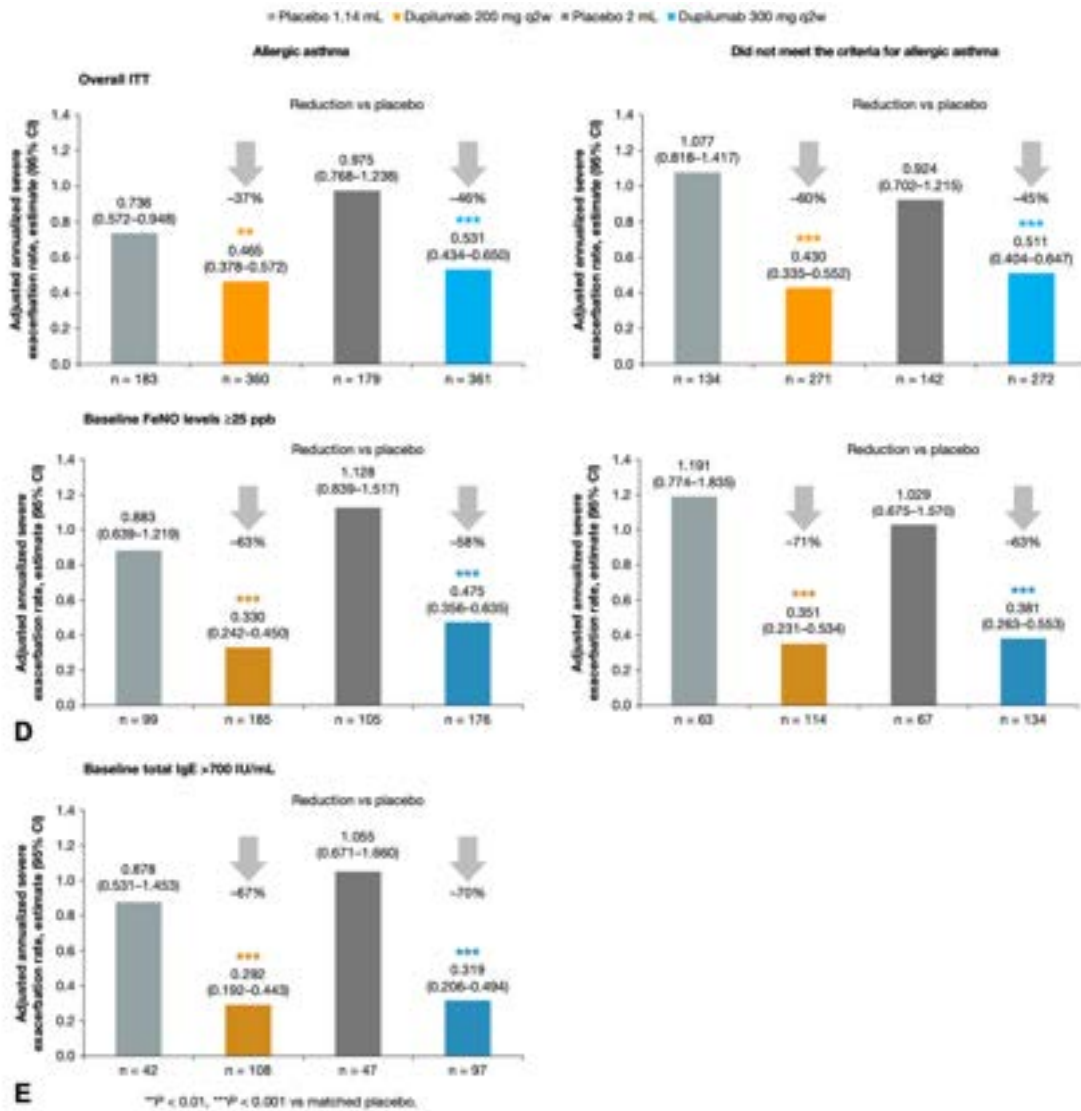
Dentre os pacientes com asma com fenótipo alérgico, o uso de dupilumabe 200 e 300 mg a cada duas semanas reduziu a taxa anualizada de exacerbações graves em 36,9% (IC 95% 13,4 a 54,0;  $p = 0,004$ ) e 45,5% (IC 95% 26,0 a 59,9;  $p < 0,001$ ), respectivamente, em comparação ao grupo placebo. Em pacientes sem asma com fenótipo alérgico também houve redução significativa de 60% (IC 95% 42,7% a 72,1;  $p < 0,001$ ) no grupo que fez uso de dupilumabe 200 mg a cada duas semanas e de 44,6% (IC 95% 21,5 a 60,9;  $p < 0,001$ ) no grupo que fez uso de dupilumabe 300 mg a cada duas semanas. Também foi observado benefício em pacientes com IgE > 700 UI/mL, com redução de 67% e 70% com o uso de dupilumabe 200 e 300 mg a cada duas semanas, respectivamente, comparado ao placebo ( $p < 0,001$ ; Figura 16).

Em relação aos parâmetros de função pulmonar, o uso de dupilumabe melhorou significativamente os níveis de VEF1 na semana 12 nos pacientes com asma com fenótipo alérgico (200 mg: aumento de 0,13 L; IC 95% 0,05 a 0,20;  $p < 0,001$ ; 300 mg: aumento de 0,14 L; IC 95% 0,09 a 0,23;  $p < 0,001$ ) alcançando uma melhora significativa tanto numérica quanto em relação à diferença mínima clinicamente importante;<sup>93</sup> e nos pacientes sem asma com fenótipo alérgico (200 mg: diferença de média dos mínimos quadrados = 0,14 L; IC 95% 0,07 a 0,22;  $p < 0,001$ ; 300 mg: diferença de média dos mínimos quadrados = 0,09 L; IC 95% 0,01 a 0,16;  $p < 0,02$ ) em comparação aos grupos placebo correspondentes. (Figura 17).

O controle de asma, avaliado por meio do instrumento ACQ-5 na semana 24, também apresentou melhora em pacientes com diagnóstico de asma com fenótipo alérgico que fizeram uso de dupilumabe (200 mg: -0,28; IC 95% -0,46 a -0,11;  $p < 0,01$ ; 300 mg: -0,26; IC 95% -0,44 a -0,08;  $p < 0,01$ ). Dentre os pacientes que não apresentaram asma com fenótipo alérgico, também houve melhora do escore (200 mg: -0,44; IC 95% -0,65 a -0,22;  $p < 0,0001$ ; -0,08; IC 95% -0,29 a 0,12;  $p = 0,43$ ; Figura 18).

O uso de dupilumabe 200 e 300 mg a cada duas semanas esteve associado com redução nos níveis totais de IgE já a partir da semana 12, primeiro momento avaliado (Figura 19). A redução se manteve durante todo o período do estudo. Aqueles que apresentaram IgE para aeroalérgenos específicos também apresentaram redução da IgE para os oito subtipos testados em comparação ao grupo placebo.

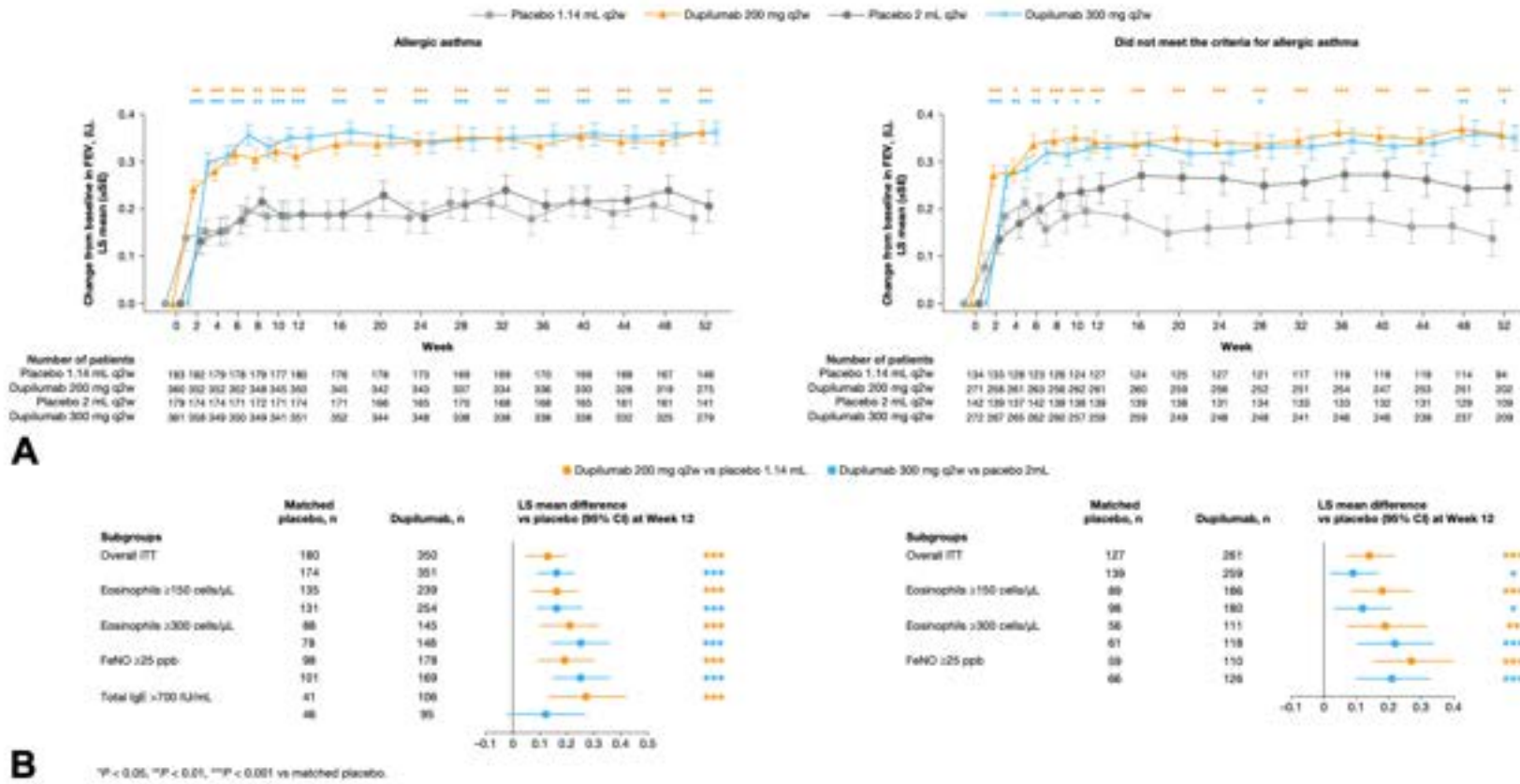
Figura 16: Taxa anualizada de exacerbações em pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST, estratificados de acordo com o fenótipo de asma alérgica.



A) População da análise por intenção de tratar; B) Pacientes com contagem de eosinófilos  $\geq 150$  células/ $\mu$ L; C) Pacientes com contagem de eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu$ L; D) Pacientes com FeNO  $\geq 25$  ppb; E) Pacientes com IgE > 700 UI/mL.

Fonte: adaptada de Corren e colaboradores, 2020.<sup>60</sup>

Figura 17: VEF1 em pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST, estratificados de acordo com o fenótipo de asma alérgica.

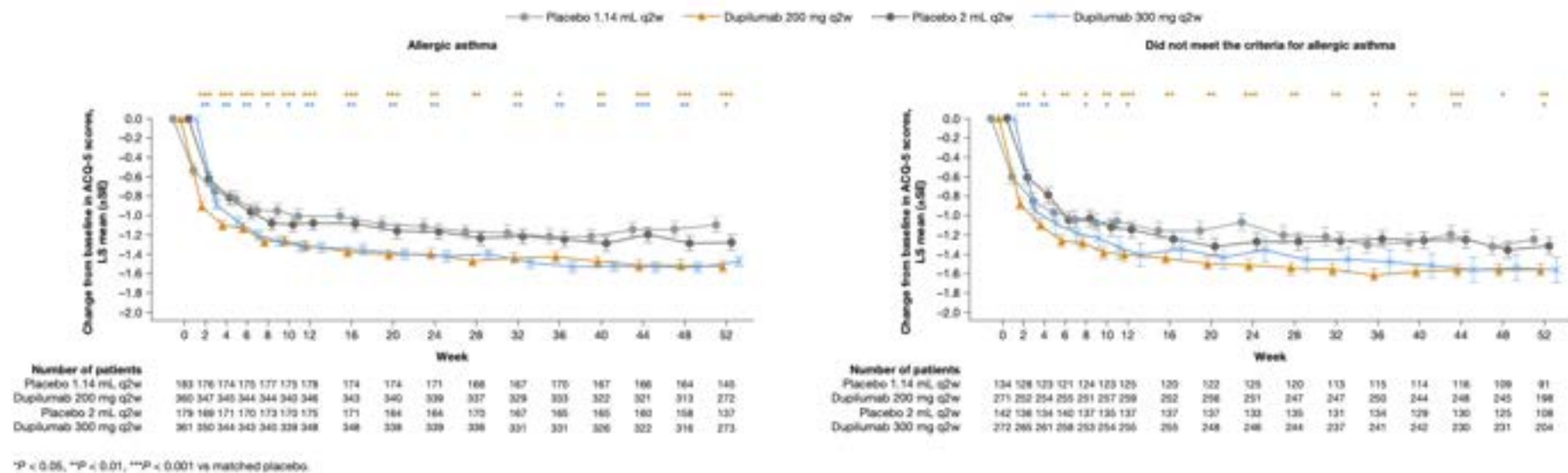


A) População da análise por intenção de tratar; B) Magnitude do efeito na semana 12 de acordo com os níveis de eosinófilos, FeNO e IgE na linha de base.

FeNO: fração exalada de óxido nítrico; IgE: imunoglobulina E.

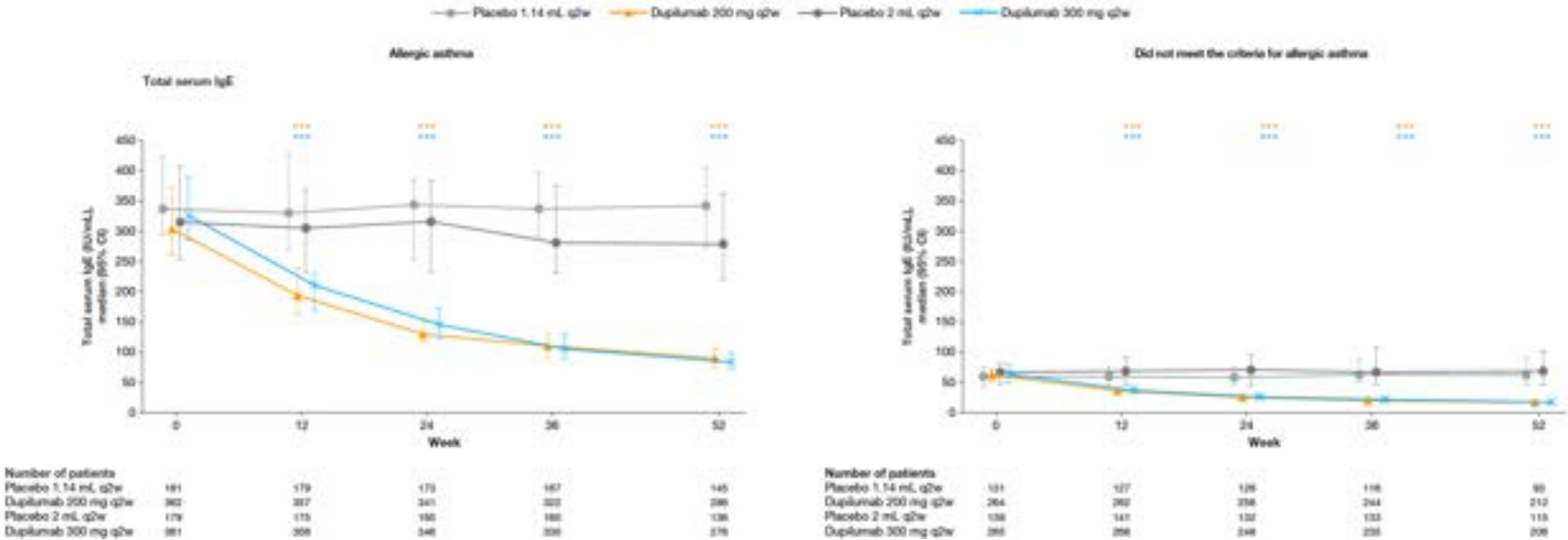
Fonte: adaptada de Corren e colaboradores, 2020.<sup>60</sup>

Figura 18: Controle da doença (mensurada por meio do escore ACQ-5) em pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST, estratificados de acordo com o fenótipo de asma alérgica.



ACQ-5: *Asthma Control Questionnaire*, versão de cinco perguntas.  
 Fonte: adaptada de Corren e colaboradores, 2020.<sup>60</sup>

Figura 19: Níveis de IgE em pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST, estratificados de acordo com o fenótipo de asma alérgica.



IgE: imunoglobulina E.

Fonte: adaptada de Corren e colaboradores, 2020.<sup>60</sup>

Considerando o subgrupo de pacientes com fenótipo alérgico incluído no estudo LIBERTY ASTHMA QUEST, em resumo de congresso, Corren e colaboradores avaliaram a efetividade de dupilumabe de acordo com o tipo de IgE específico apresentado pelos pacientes.<sup>85</sup> Dupilumabe reduziu significativamente a taxa de exacerbações graves em pacientes com asma com fenótipo alérgico de 33 a 51% em comparação a placebo, independentemente do tipo de IgE para aeroalérgeno específico presente (Tabela 19).

**Tabela 19: Taxa anualizada de exacerbações em pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST com asma com fenótipo alérgico, estratificados de acordo com o IgE para aeroalérgeno presente.**

	Placebo 1,14 e 2,0 mL	Dupilumabe 200 e 300 mg a cada duas semanas	Redução (%)
<b>Combinação de fungos</b>	n = 122	n = 212	
	0,795 (0,575 a 1,0099)	0,505 (0,379 a 0,671)	-37%
<b>Combinação de ácaros</b>	n = 252	n = 514	
	0,744 (0,596 a 0,927)	0,497 (0,415 a 0,595)	-33%
<b>Caspa de gatos</b>	n = 180	n = 365	
	0,572 (0,426 a 0,767)	0,378 (0,295 a 0,485)	-34%
<b>Caspa de cachorros</b>	n = 195	n = 392	
	0,713 (0,542 a 0,936)	0,413 (0,326 a 0,523)	-42%
<b>Barata alemã</b>	n = 104	n = 213	
	0,841 (0,606 a 1,168)	0,414 (0,314 a 0,547)	-51%

Fonte: adaptado de Corren e colaboradores, 2020.<sup>85</sup>

Também em resumo de congresso, Castro e colaboradores<sup>86</sup> apresentaram dados sobre parâmetros de função pulmonar nos pacientes com asma com fenótipo alérgico do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST (Tabela 20). Pacientes que receberam dupilumabe 200 ou 300 mg a cada duas semanas apresentaram melhora de parâmetros de função pulmonar (VEF1, CVF, FEF25-75% e razão VEF1/CVF) avaliados na semana 12 (resultados em diferença na média dos mínimos quadrados em relação à linha de base). Todas as mudanças foram estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ), com exceção da razão VEF1/CVF para o grupo dupilumabe 200 mg ( $p = 0,35$ ). As melhoras observadas se mantiveram nas avaliações da semana 52 ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 20: Função pulmonar em pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST com asma com fenótipo alérgico.**

	Placebo 1,14 mL (n = 183)	Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas (n = 360)	Placebo 2,0 mL (n = 179)	Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas (n = 361)
<b>VEF1 pré-broncodilatador (L)</b>				
Linha de base	183	360	179	361
Média (DP)	1,84 (0,64)	1,85 (0,64)	1,84 (0,61)	1,88 (0,58)
Mudança em relação a linha de base na semana 12	n = 180	n = 350	n = 174	n = 351
Média dos mínimos quadrados (EP)	0,18 (0,03)	0,31 (0,02)	0,19 (0,03)	0,35 (0,02)
Diferença da média dos mínimos quadrados <i>versus</i> placebo (IC 95%)	-	0,13 (0,05 a 0,20)	-	0,16 (0,09 a 0,23)
Valor-p	-	0,0006	-	< 0,0001
Mudança em relação a linha de base na semana 52, n	146	275	141	279
Média dos mínimos quadrados (EP)	0,18 (0,03)	0,36 (0,02)	0,21 (0,03)	0,36 (0,02)
Diferença da média dos mínimos quadrados <i>versus</i> placebo (IC 95%)	-	0,18 (0,10 a 0,26)	-	0,15 (0,08 a 0,23)
Valor-p	-	< 0,0001	-	0,0001
<b>VEF1 pós-broncodilatador (L)</b>				
Linha de base, n	183	360	179	361
Média (DP)	2,27 (0,75)	2,23 (0,79)	2,24 (0,72)	2,29 (0,71)
Mudança em relação a linha de base na semana 12, n	179	247	172	354
Média dos mínimos quadrados (EP)	-0,01 (0,03)	0,13 (0,02)	0,03 (0,03)	0,13 (0,02)
Diferença da média dos mínimos quadrados <i>versus</i> placebo (IC 95%)	-	0,13 (0,07 a 0,20)	-	0,11 (0,04 a 0,17)
Valor-p	-	< 0,0001	-	0,0008
Mudança em relação a linha de base na semana 52, n	146	284	144	285
Média dos mínimos quadrados (EP)	-0,03 (0,03)	0,15 (0,02)	0,00 (0,03)	0,13 (0,02)
Diferença da média dos mínimos quadrados <i>versus</i> placebo (IC 95%)	-	0,17 (0,11 a 0,24)	-	0,14 (0,07 a 0,20)
Valor-p	-	< 0,0001	-	< 0,0001
<b>FEF<sub>25-75</sub> pré-broncodilatador (L/s)</b>				
Linha de base, n	183	360	179	361



Média (DP)	1,14 (0,64)	1,18 (0,66)	1,15 (0,66)	1,20 (0,59)
Mudança em relação a linha de base na semana 12, n	180	350	174	351
Média dos mínimos quadrados (EP)	0,20 (0,04)	0,34 (0,03)	0,19 (0,04)	0,41 (0,03)
Diferença da média dos mínimos quadrados <i>versus</i> placebo (IC 95%)	-	0,14 (0,05 a 0,23)	-	0,22 (0,13 a 0,32)
Valor-p	-	0,0028	-	< 0,0001
Mudança em relação a linha de base na semana 52, n	146	275	141	279
Média dos mínimos quadrados (EP)	0,22 (0,04)	0,43 (0,03)	0,24 (0,04)	0,43 (0,03)
Diferença da média dos mínimos quadrados <i>versus</i> placebo (IC 95%)	-	0,21 (0,11 a 0,31)	-	0,19 (0,08 a 0,29)
Valor-p	-	< 0,0001	-	0,0004
<b>CVF pré-broncodilatador (L)</b>				
Linha de base, n	183	360	179	361
Média (DP)	2,93 (0,92)	2,90 (0,90)	2,92 (0,86)	2,94 (0,85)
Mudança em relação a linha de base na semana 12, n	180	350	174	351
Média dos mínimos quadrados (EP)	0,16 (0,03)	0,31 (0,02)	0,21 (0,03)	0,32 (0,02)
Diferença da média dos mínimos quadrados <i>versus</i> placebo (IC 95%)	-	0,15 (0,07 a 0,23)	-	0,11 (0,03 a 0,19)
Valor-p	-	0,0002	-	0,0059
Mudança em relação a linha de base na semana 52, n	146	275	141	279
Média dos mínimos quadrados (EP)	0,15 (0,04)	0,34 (0,03)	0,19 (0,04)	0,33 (0,03)
Diferença da média dos mínimos quadrados <i>versus</i> placebo (IC 95%)	-	0,19 (0,10 a 0,27)	-	0,14 (0,05 a 0,22)
Valor-p	-	< 0,0001	-	0,0017
<b>Razão VEF1/CVF pré-broncodilatador (%)</b>				
Linha de base, n	183	360	179	361
Média (DP)	62,69 (10,72)	63,91 (11,06)	62,80 (10,65)	63,99 (10,79)
Mudança em relação a linha de base na semana 12, n	180	350	174	351
Média dos mínimos quadrados (EP)	2,50 (0,49)	3,05 (0,36)	1,66 (0,50)	4,43 (0,36)
Diferença da média dos mínimos quadrados <i>versus</i> placebo (IC 95%)	-	0,56 (-0,61 a 1,73)	-	2,78 (1,60 a 3,96)
Valor-p	-	0,3513	-	< 0,0001
Mudança em relação a linha de base na semana 52, n	146	275	141	279

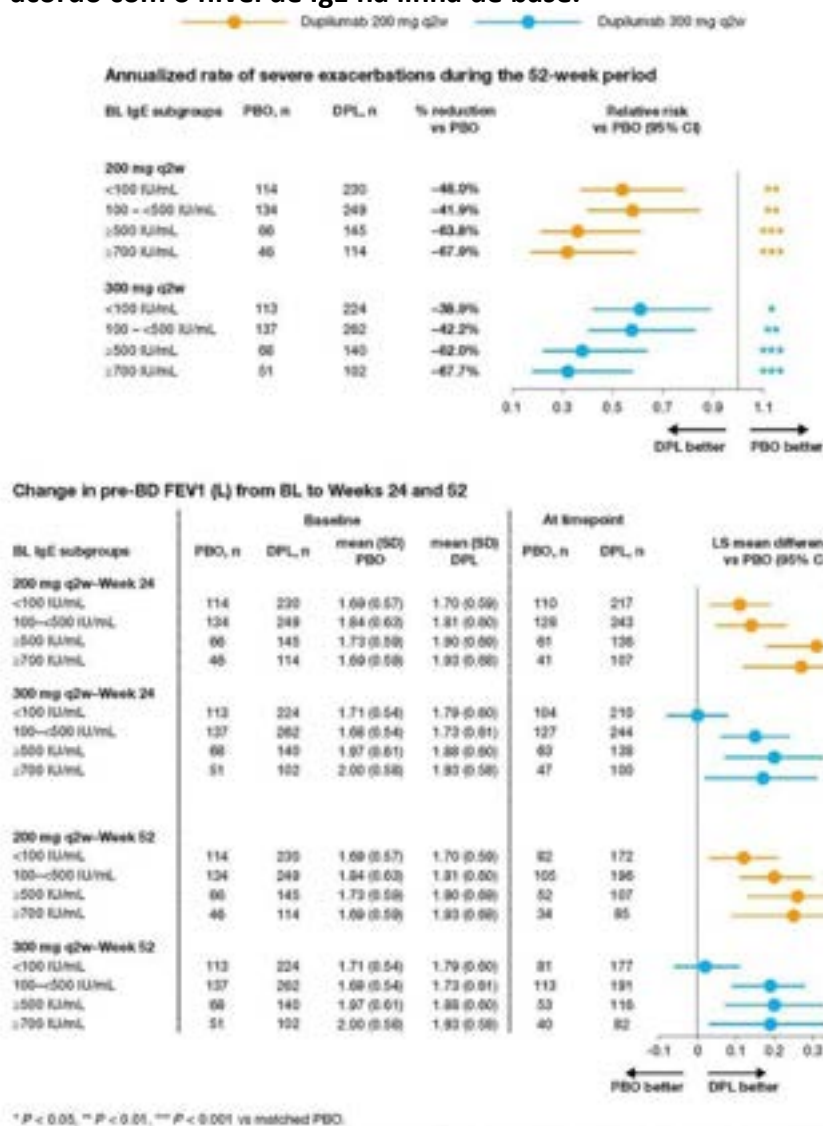
Média dos mínimos quadrados (EP)	2,71 (0,53)	4,04 (0,38)	2,06 (0,54)	4,61 (0,38)
Diferença da média dos mínimos quadrados <i>versus</i> placebo (IC 95%)	-	1,33 (0,07 a 2,58)	-	2,55 (1,28 a 3,82)
Valor-p	-	0,0391	-	< 0,0001

CVF: capacidade vital forçada; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; FEF: fluxo expiratório forçado; IC95%: Intervalo de confiança de 95%; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Fonte: adaptado de Castro e colaboradores, 2019. <sup>86</sup>

Em resumo de congresso, Carr e colaboradores<sup>87</sup> reportaram análise *post-hoc* estratificando os pacientes com asma com fenótipo alérgico do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST de acordo com o nível de IgE na linha de base (< 100 UI/mL, 100 a 500 UI/mL, ≥ 500 UI/mL e ≥ 700 UI/mL). O grupo que recebeu dupilumabe apresentou taxa anualizada de exacerbações significativamente menor que o grupo placebo em todos os subgrupos (de -38,9% a -67,9%; p <0,005) e melhora significativa nos níveis de VEF1 pré-broncodilatadores nas semanas 24 e 52 em todos os subgrupos (de 0,11 a 0,31 L; p <0,05). A exceção foi o grupo IgE < 100 UI/mL no braço do estudo que recebeu dupilumabe 300 mg (Figura 20) para o desfecho de função pulmonar.

**Figura 20: Taxa anualizada de exacerbações e VEF 1 em pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST com asma com fenótipo alérgico, estratificados de acordo com o nível de IgE na linha de base.**



VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.  
 Fonte: adaptado de Carr e colaboradores, 2019.<sup>87</sup>

Em outro resumo de congresso, Carr e colaboradores<sup>88</sup> estratificaram os pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST de acordo com os níveis de IgE na linha de base usando as categorias de < 100 UI/mL, 100 a 500 UI/mL e ≥ 500 UI/mL e avaliaram o controle da doença por meio do instrumento ACQ-5. O uso de dupilumabe reduziu significativamente os escores de ACQ-5 em todos os subgrupos, com exceção dos grupos que receberam 300 mg e possuíam níveis de IgE < 100 ou ≥ 500 UI/mL na semana 24 e ≥ 500 UI/mL na semana 52, prejudicado possivelmente pelo pequeno tamanho dos subgrupos (Tabela 21).

Em suma, observa-se que o tratamento com dupilumabe não é impactado pelos níveis de IgE em pacientes com asma grave de fenótipo alérgico.

**Tabela 21: Controle da doença (mensurada por meio do escore ACQ-5) em pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST, estratificados de acordo com o nível de IgE na linha de base.**

	Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas		Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	
	Diferença média dos mínimos quadrados (IC 95%)	Valor-p	Diferença média dos mínimos quadrados (IC 95%)	Valor-p
<b>IgE &lt; 100 UI/mL</b>				
Semana 24	-0,52 (-0,81 a -0,23)	0,0005	-0,24 (-0,54 a 0,06)	0,11
Semana 52	-0,47 (-0,78 a -0,16)	0,003	-0,47 (-0,78 a -0,15)	0,004
<b>IgE 100 a &lt; 500 UI/mL</b>				
Semana 24	-0,28 (-0,53 a -0,04)	0,03	-0,29 (-0,53 a -0,05)	0,02
Semana 52	-0,44 (-0,68 a -0,19)	0,0005	-0,35 (-0,58 a -0,12)	0,003
<b>IgE ≥ 500 UI/mL</b>				
Semana 24	-0,53 (-0,86 a -0,21)	0,001	-0,22 (-0,54 a 0,10)	0,19
Semana 52	-0,57 (-0,89 a -0,25)	0,0006	-0,09 (-0,42 a 0,23)	0,57

ACQ-5: *Asthma Control Questionnaire*, versão de cinco perguntas; IC95%: intervalo de confiança de 95%; IgE: imunoglobulina E.

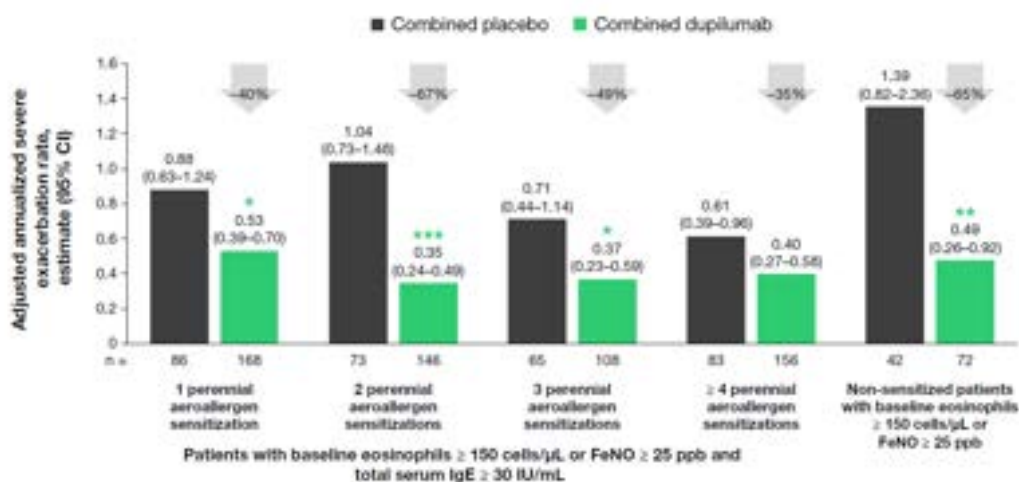
Fonte: adaptado de Carr e colaboradores, 2019.<sup>88</sup>

A publicação adicional de Corren e colaboradores (2023)<sup>90</sup> investigou o quanto o número de aeroalérgenos perenes afeta a eficácia do dupilumabe em pacientes com asma moderada a grave, que participaram do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST, com fenótipo inflamatório tipo 2 (definido como ≥ 150 eosinófilos/μL ou FeNO ≥ 25 ppb) e com fenótipo alérgico com sensibilidade a 1, 2, 3 ou ≥ 4 aeroalérgenos perenes (descritos nas publicações anteriores) na linha de base. Nesta publicação, 885 participantes do estudo Quest (47%) tinham fenótipo tipo 2 e foram considerados com fenótipo alérgico por uma IgE sérica total ≥ 30 UI/mL e sensibilidade a ao menos um aeroalérgeno perene: 254 participantes (29%) tinham sensibilidade para um alérgeno,

219 (25%) para 2 alérgenos, 173 (20%) para 3 alérgenos, e 239 (27%) para 4 ou mais alérgenos. Entre os participantes, 114 (6% da população total) foram caracterizados como asma tipo 2 mas sem fenótipo alérgico.

O tratamento com dupilumabe, em comparação ao placebo, reduziu a taxa de exacerbação grave da doença em pacientes com asma tipo 2 e sensíveis a aeroalérgenos nos subgrupos de números de alérgenos avaliados. A redução na taxa de exacerbação foi de 41% (RR 0,59 [0,38 a 0,92];  $p = 0,02$ ), 67% (RR 0,33 [0,20 a 0,52];  $p < 0,0001$ ), 49% (RR 0,51 [0,29 a 0,90];  $p = 0,02$ ), 35% (RR 0,65 [0,39 a 1,07];  $p = 0,09$ ) nos subgrupos de pacientes com sensibilidade a 1, 2, 3, e  $\geq 4$  alérgenos, respectivamente (Figura 21). Ademais, pacientes com inflamação tipo 2 sem sensibilidade a alérgenos e tratados com dupilumabe apresentaram redução de 65% nas exacerbações comparado ao placebo (0,35 [0,17 a 0,70];  $p = 0,003$ ).

**Figura 21: Taxa anualizada ajustada de exacerbações graves da asma de acordo com o número de alérgenos sensíveis.**



\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  versus placebo.

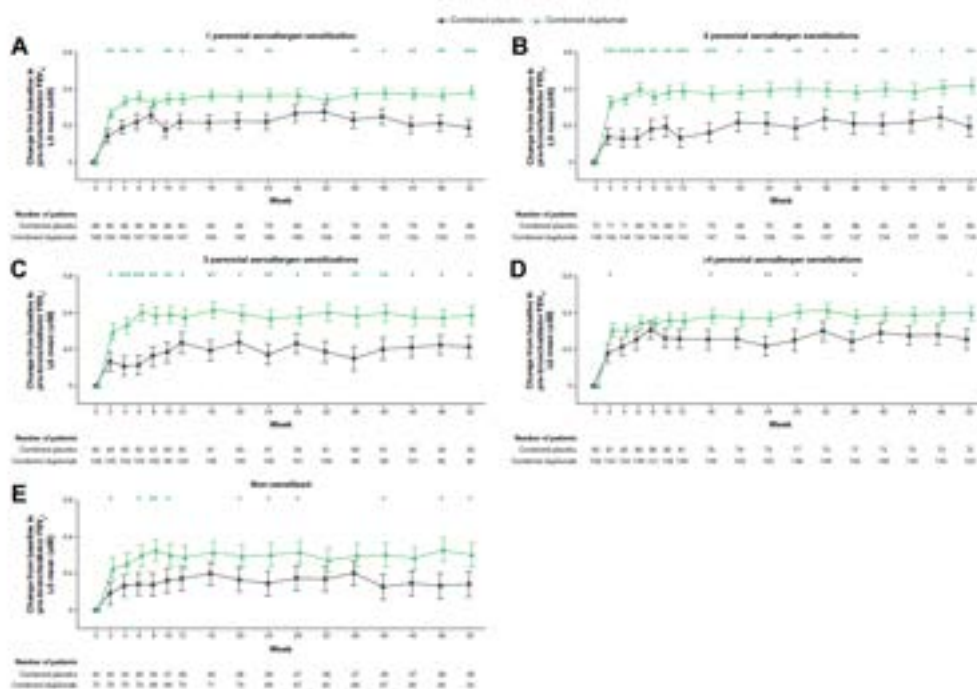
CI: intervalo de confiança; FeNO, fração de óxido nítrico exalado; IgE, Imunoglobulina E; IU, unidades internacionais; ppb, partes por bilhão.

Fonte: Adaptado de Corren e colaboradores, 2023.<sup>90</sup>

Melhora em VEF-1 pré-broncodilatador foi observada de forma consistente nos pacientes com asma tipo 2 independentemente do número de alérgenos após tratamento com dupilumabe em comparação ao placebo. A média dos mínimos quadrados (IC95%) em comparação ao placebo nos pacientes com sensibilidade a 1, 2, 3 ou  $\geq 4$  alérgenos no grupo dupilumabe foi de 0,19 L (0,09 a 0,30;  $p = 0,0004$ ), 0,23 L (0,09 a 0,36;  $p = 0,001$ ), 0,17 L (0,03 a 0,31;  $p = 0,01$ ) e 0,14 L (0,02 a 0,26;  $p = 0,02$ ) na

semana 52 em comparação a linha de base, respectivamente. Além disso, pacientes com asma tipo 2 sem fenótipo alérgico também apresentaram melhora em VEF-1 em comparação ao placebo após tratamento com dupilumabe (0,16 L [0,004 a 0,32];  $p = 0,04$ ). (Figura 22). Importante notar que a melhora em relação ao tratamento com dupilumabe foi observada em 2 semanas após o início do tratamento e manteve-se consistente ao longo do curso da intervenção.

**Figura 22: Modificações nos níveis de VEF-1 (L) após tratamento com dupilumabe ou placebo de acordo com o número de alérgenos sensíveis.**



\*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*  $p < 0,001$  versus placebo.

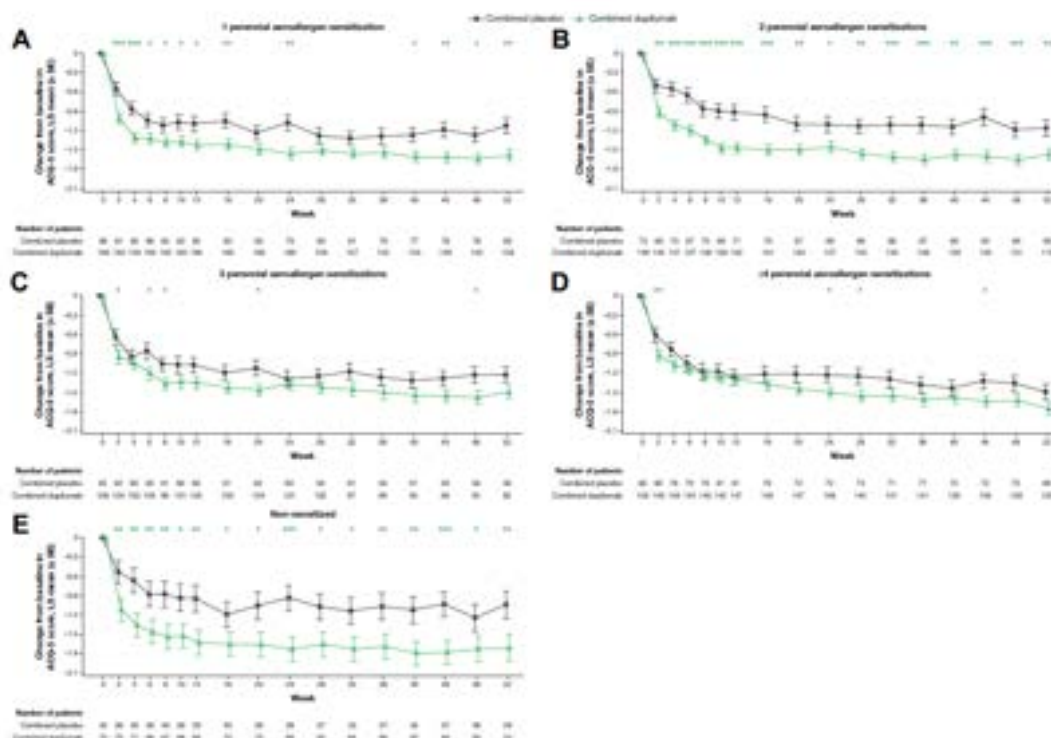
Abreviações: CI, intervalo de confiança; FeNO, fração de óxido nítrico exalado; FEV-1, volume expiratório forçado em 1 segundo; IgE, Imunoglobulina E; IU, unidades internacionais; ppb, partes por bilhão.

Fonte: Adaptado de Corren e colaboradores, 2023.<sup>90</sup>

A melhora numérica no controle de sintomas da asma, avaliada através do escore do ACQ-5, foi observada nos pacientes do grupo dupilumabe em comparação ao placebo nas primeiras avaliações em 2 semanas e manteve-se consistente ao longo da intervenção independentemente da sensibilidade ao número de alérgenos. Na semana 52, a redução média [IC95%] no escore de ACQ-5 em pacientes com sensibilidade a 1, 2, 3,  $\geq 4$  alérgenos perenes foi de -0,43 (-0,70 a -0,16;  $p = 0,001$ ), -0,41 (-0,71 a -0,12;  $p = 0,006$ ), -0,27 (-0,58 a 0,03;  $p = 0,07$ ) e -0,26 (-0,53 a 0,01;  $p = 0,05$ ), respectivamente. Ademais pacientes sem fenótipo alérgico também

apresentaram melhora no escore de ACQ-5 em -0,68 (-1,16 a -0,19;  $p = 0,007$ ) (Figura 23).

**Figura 23: Modificações no escore de ACQ-5 após tratamento com dupilumabe ou de acordo com o número de alérgenos sensíveisis.**



\*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*  $p < 0,001$  versus placebo.

ACQ-5, Questionário de controle da asma de 5 itens; CI, intervalo de confiança; FeNO, fração de óxido nítrico exalado; FEV-1, volume expiratório forçado em 1 segundo; IgE, Imunoglobulina E; IU, unidades internacionais; ppb, partes por bilhão.

Fonte: Adaptado de Corren e colaboradores, 2023.<sup>90</sup>

De forma semelhante, a recente publicação de Rabe e colaboradores (2023)<sup>94</sup> realizou uma reanálise dos pacientes com asma com inflamação tipo 2 do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST considerando a classificação do GINA, com e sem evidência de fenótipo alérgico.

Dos 1.902 pacientes randomizados no estudo LIBERTY ASTHMA QUEST, 1.083 (56,9%) preenchem os critérios para asma com fenótipo alérgico. Nessa população, a taxa anualizada de exacerbação grave de asma e VEF-1 pré-broncodilatador reduziram após tratamento com dupilumabe em comparação ao placebo. O tratamento com dupilumabe foi eficaz em modificar todos os desfechos avaliados, sobretudo taxa de exacerbação e níveis de VEF-1, em todos os subgrupos de pacientes com asma grave de fenótipo alérgico analisados.

Importante salientar que o estudo de Rabe e colaboradores utilizou critérios diferentes dos atualmente em prática no Brasil, incluindo o uso de FeNO na definição de asma inflamatória, teste que não está disponível no SUS. Contudo, houve consistência nos resultados em pacientes com ou sem asma com fenótipo alérgico, e independente de critérios utilizados, reforçando o seu papel no tratamento de asma com endotipo inflamatório do tipo 2.

#### 5.3.3.2. ***Estudos P2B e LIBERTY ASTHMA VENTURE***

A publicação de Brusselle e colaboradores (2023)<sup>46</sup> apresenta uma análise *post-hoc* dos estudos P2B (NCT01854047) e LIBERTY ASTHMA VENTURE (NCT02528214) sobre os desfechos de eficácia do tratamento com dupilumabe. Dessa forma, descrevemos ambos os estudos conjuntamente; digno de nota, as análises apresentadas na seção 5.3.2 individualizam os resultados de cada estudo na metanálise realizada.

Para facilitar a descrição, estamos nos referindo ao estudo com registro no Clinicaltrials.gov NCT01854047 como estudo P2B (Phase IIb). Estudo consiste em um ECR pivotal de fase IIb, duplo-cego, controlado por placebo e de grupos paralelos, multicêntrico (174 centros em 16 países), que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança de diferentes doses de dupilumabe em pacientes com asma persistente e uso de doses médias a altas de corticosteroides inalatórios associados a LABA. O desenho do estudo foi constituído por três períodos: inicialmente, um período de 14 a 21 dias de triagem; seguido por um período de tratamento randomizado de 24 semanas; e por fim, um período de acompanhamento pós-tratamento de 16 semanas. Os pacientes foram randomizados na proporção 1:1:1:1 para os seguintes grupos: dupilumabe 200 mg a cada quatro semanas, dupilumabe 300 mg a cada quatro semanas, dupilumabe 200 mg a cada duas semanas, dupilumabe 300 mg a cada duas semanas, ou placebo. Digno de nota, foram considerados apenas os dados de pacientes utilizando dupilumabe a cada 2 semanas (seja na dosagem de 200mg ou de 300mg, sendo apresentados os resultados combinados para esses grupos).

O estudo LIBERTY ASTHMA VENTURE foi um ECR de fase 3, duplo-cego, controlado por placebo conduzido em adolescentes e adultos com asma grave em manutenção de corticosteroides orais. Neste estudo, os pacientes foram



randomizados 1:1 para receber dupilumabe 300 mg (n = 103) a cada duas semanas ou placebo (n = 107) durante 24 semanas. A dose de corticosteroides orais foi ajustada a cada 4 semanas, entre a semana 4 e a semana 20, de acordo com o algoritmo pré-especificado em protocolo. Para este estudo, foram recrutados adolescentes e adultos com diagnóstico de asma por período superior a 12 meses confirmado por médico com base nas diretrizes do GINA 2014: tratamento regular com corticosteroide oral nos 6 meses anteriores ao estudo (5 a 35 mg de prednisona ou equivalente), altas doses de corticosteroides inalatórios em combinação com até dois controladores  $\geq 3$  meses, VEF1 pré-broncodilatador  $\leq 80\%$  do previsto na linha de base ( $\leq 90\%$  para adolescentes), e reversibilidade  $\geq 12\%$  e 200 mL em VEF1.

Para esta análise *post-hoc*, os pacientes foram categorizados de acordo com os critérios para asma com fenótipo alérgico adotado pelos médicos para determinar elegibilidade para terapia imunobiológica com omalizumabe: IgE total  $\geq 30$  UI/mL e nível  $\geq 0.35$  Uk/L de IgE específico para ao menos um aeroalérgeno perene. Os alérgenos perenes analisados em ambos os estudos foram: *Alternaria tenuis/alternata*, *Cladosporium herbarum/hormodendrum*, *Aspergillus fumigatus*, *caspa de gato e cachorro*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, barata oriental, barata germânica (apenas no estudo P2B).

Ao todo, 271 pacientes com asma com fenótipo alérgico (dupilumabe: n = 176; placebo: n = 95) e 194 pacientes com asma sem fenótipo alérgico (dupilumabe: n = 131; placebo: n = 63) do estudo P2B, e 86 pacientes com asma com fenótipo alérgico (dupilumabe: n = 46; placebo: n = 40) e 124 sem fenótipo alérgico (dupilumabe: n = 57; placebo: n = 67) do estudo LIBERTY ASTHMA VENTURE foram incluídos na análise. Foi observada uma tendência aos pacientes com asma com fenótipo alérgico serem mais jovens e apresentarem início de asma em idade inferior aos pacientes sem o fenótipo alérgico da asma. Ademais, a taxa de condições médicas atópicas foram maiores em pacientes com asma com fenótipo alérgico (Tabela 22).

**Tabela 22: Características basais de pacientes com e sem critério de elegibilidade para asma com fenótipo alérgico nos estudos P2B e LIBERTY ASTHMA VENTURE.**

Características basais	Fase 2b (24 semanas)				Fase 3 LIBERTY ASTHMA VENTURE (24 semanas)			
	Asma com fenótipo alérgico		Sem critério para asma alérgica		Asma com fenótipo alérgico		Sem critério para asma alérgica	
	Placebo (n=95)	Dupilumabe (n=176)	Placebo (n=63)	Dupilumabe (n=131)	Placebo (n=40)	Dupilumabe 300mg a cada 2 semanas (n=46)	Placebo (n=67)	Dupilumabe 300mg a cada 2 semanas (n=57)
Idade (anos), média (DP)	47,6 (12,5)	46,6 (13,5)	51 (13)	52,7 (11,4)	46,5 (14,5)	47,7 (14,5)	53,3 (11,1)	55,3 (9,3)
Sexo feminino, n (%)	56 (58,9)	105 (59,7)	48 (76,2)	94 (71,8)	20 (50)	29 (63)	45 (67,2)	33 (5,16)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), média (DP)	29 (6,86)	29,69 (6,12)	29,37 (5,65)	29,51 (6,15)	29,11 (5,9)	29,81 (6,66)	30,16 (6,07)	28,13 (5,16)
Idade início da asma (anos), média (DP)	21,6 (16,9)	21,9 (18,1)	35,2 (16,8)	34 (15,1)	24,9 (16,8)	24,2 (19,3)	35,5 (14,9)	36,9 (16,6)
Use de altas doses de corticosteroides inalatórios, n (%)	43 (45,7)	85 (49,4)	34 (55,7)	69 (55,2)	40 (100)	46 (100)	67 (100)	57 (100)
Condição atópica em curso, n(%) (auto reportado)	75 (79,8)	131 (75,3)	38 (63,3)	91 (70,5)	37 (92,5)	44 (95,7)	40 (59,7)	30 (52,6)
Dermatite atópica	9 (9,6)	11 (6,3)	3 (5)	9 (7)	7 (17,5)	6 (13)	1 (1,15)	2 (3,5)
Rinite alérgica	66 (70,2)	114 (65,5)	33 (55)	73 (56,6)	26 (65)	30 (65,2)	35 (52,2)	26 (45,6)
Alergia alimentar	13 (13,8)	20 (11,5)	2 (3,3)	8 (6,2)	6 (15)	5 (10,9)	4 (6)	4 (7)
Urticária	6 (6,4)	12 (1,65)	2 (3,3)	5 (3,9)	2 (5)	3 (6,5)	2 (3)	2 (3,5)
Exacerbação grave de asma no último ano, média (DP)	1,89 (1,32)	2,05 (1,65)	2,84 (3,10)	2,21 (2,26)	2,43 (2,36)	2,5 (2,55)	2,01 (2,16)	1,61 (1,51)
Pré-broncodilatador VEF1 (L), média (DP)	1,90 (0,58)	1,90 (0,57)	1,71 (0,49)	1,72 (0,45)	1,62 (0,66)	1,59 (0,46)	1,63 (0,58)	1,49 (0,58)
VEF1 percentual predito (%)	61,22 (10,48)	60,88 (10,77)	60,56 (11,13)	61,14 (10,58)	49,9 (15,82)	52,83 (13,61)	54,36 (14,59)	50,68 (16,57)
Razão VEF1/CVF (%), média (DP)	64,07 (9,48)	65,20 (9,49)	64,12 (10,51)	63,33 (9,75)	58,26 (13,02)	61,43 (9,78)	58,91 (10,23)	56,71 (11,41)
Dose de corticosteroides orais diária na visita 1 (mg/d), média (DP)	-	-	-	-	11,76 (5,77)	11,79 (5,91)	11,87 (6,21)	11,79 (6,83)
Dose de corticosteroides orais otimizada na linha de base (mg/d), média (DP)	-	-	-	-	12,31 (6,66)	10,71 (5,62)	11,42 (6,11)	10,79 (6,16)
Score ACQ-5, média (DP) <sup>a</sup>	2,62 (0,80)	2,73 (0,82)	2,79 (0,78)	2,82 (0,83)	2,52 (1,13)	2,4 (1,22)	2,62 (1,07)	2,43 (1,26)

<b>Escore AQLQ, média (DP)<sup>b</sup></b>	4,24 (1,11)	4,10 (1,13)	3,93 (1,07)	3,79 (1,12)	4,34 (1,16)	4,35 (1,21)	4,30 (1,10)	4,40 (1,26)
<b>Contagem sanguínea de eosinófilos (GIGA/L), mediana (Q1-Q3)</b>	0,260 (0,160 – 0,410)	0,250 (0,170 – 0,405)	0,240 (0,15- 0,44)	0,28 (0,16 – 0,51)	0,265 (0,11- 0,565)	0,240 (0,17-0,35)	0,22 (0,12 – 0,41)	0,35 (0,15 – 0,56)
<b>FeNO (ppb), mediana (Q1-Q3)</b>	32 (16 – 49)	27,5 (16 – 53)	24,5 (16 – 42)	30 (15 – 47)	30 (21 – 55)	23 (13 – 39)	23,5 (14,5 – 57,5)	36,5 (17,5 – 54,5)
<b>IgE total sérica (UI/mL), mediana (Q1-Q3)</b>	302 (138 – 523)	293 (129,5 – 646)	94,5 (31 – 216)	90 (25 – 178)	340 (187 – 820)	305 (150 – 941)	68 (23 – 164)	131 (48 – 244)
<b>TARC sérica (pg/mL), mediana (Q1-Q3)</b>	377,28 (267,87 – 577,82)	423,31 (305,64- 641,77)	330,58 (228,79 – 502,92)	402,64 (282,77- 598,68)	291 (161 – 550)	234,5 (134 – 475)	281,5 (170 – 402)	275 (232 – 448)

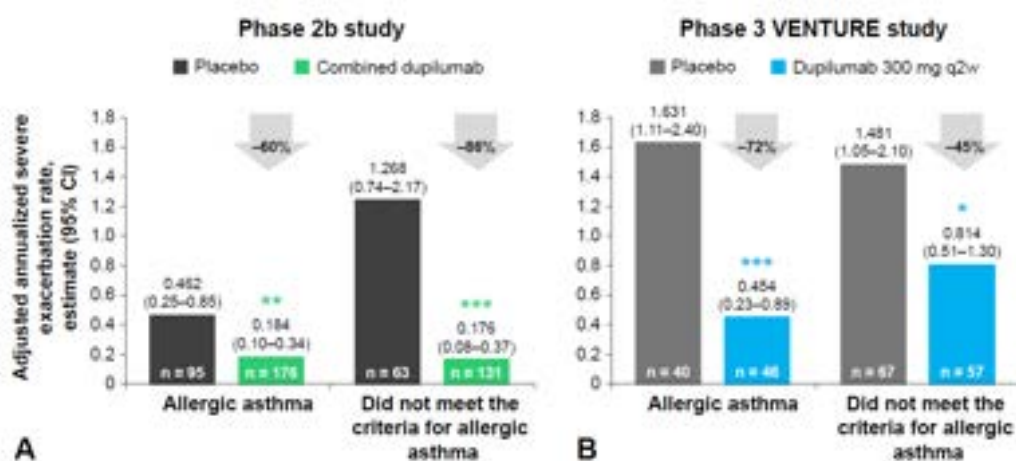
<sup>a</sup>. Escore ACQ-5 varia entre 0 (totalmente controlada) e 6 (gravemente não controlada).

<sup>b</sup>. Escore AQLQ(S) é pontuado em escala likert de 7 pontos, sendo 7 ¼ nada prejudicado e 1 ¼ gravemente prejudicado.

ACQ-5: Questionário de controle de asma-5; AQLQ: Questionário de qualidade de vida com asma; IMC: índice de massa corporal; FeNO: fração exalada de óxido nítrico; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; DP: desvio padrão; TARC: SD: desvio padrão; TARC: quimiocina regulada por ativação e timo. Fonte: adaptado de Brusselle e colaboradores, 2023.<sup>46</sup>

Em relação ao desfecho de taxa anualizada de exacerbação grave, menores taxas foram observadas nos grupos tratados com dupilumabe em comparação ao placebo (Figura 24). Em pacientes com asma com fenótipo alérgico, foi observada uma redução de 62% em comparação ao placebo (razão de risco: 0,38; IC95%: 0,21 a 0,77;  $p = 0,0063$ ) no estudo P2B, e redução de 72% (razão de risco: 0,28; IC95%: 0,13 a 0,58;  $p = 0,0008$ ) no estudo LIBERTY ASTHMA VENTURE; em pacientes sem evidência de fenótipo alérgico, a redução foi de 86% (razão de risco: 0,14; IC95%: 0,06 a 0,34;  $p < 0,001$ ) e 45% (razão de risco: 0,55; IC95%: 0,31 a 0,96;  $p = 0,03$ ), respectivamente.

**Figura 24: Taxa anualizada de exacerbações graves ao longo do tempo em (A) estudo P2B, e (B) estudo LIBERTY ASTHMA VENTURE em pacientes com asma moderada a grave com e sem fenótipo alérgico.**



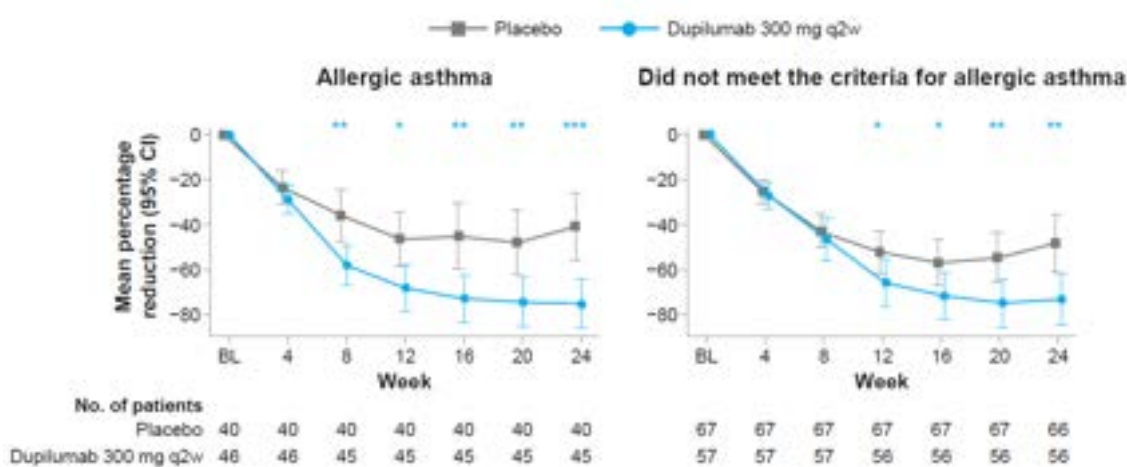
\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  versus placebo. CI, intervalo de confiança; q2w, a cada duas semanas.

Fonte: adaptado de Brusselle e colaboradores, 2023.<sup>46</sup>

Dupilumabe reduziu a utilização de corticosteroides orais após 24 semanas de tratamento em comparação ao placebo em pacientes com asma com fenótipo alérgico (média dos mínimos quadrados [erro padrão]) (dupilumabe: 73,1% [7,4]; placebo: 40,6% [7,2];  $p = 0,0007$ ) e sem o fenótipo alérgico (dupilumabe: 69,3% [6,7%]; placebo: 41,8% [6,1];  $p = 0,0015$ ). Ressalta-se que, diferenças significativas foram evidenciadas a partir da semana 12 em ambos os grupos com e sem o fenótipo de alergia da asma moderada a grave. Reduções significativas no uso de corticosteroides orais a partir da linha de base foram observadas nos pacientes com asma com fenótipo alérgico (média dos mínimos quadrados versus placebo [IC95%]: 3,87 [1,65 a 6,09] mg/d;  $p = 0,0006$ ) e em pacientes sem evidências de asma com fenótipo alérgico (média dos mínimos

quadrados [IC95%]: 2,27 [0,26 a 4,28] mg/d;  $p = 0,02$ ). (Figura 25). Ademais, a proporção de pacientes que alcançaram ao menos 50% de redução no uso de corticosteroides orais, reduções < 5 mg/d, possibilidade máxima de redução definido em protocolo, e não necessitando mais de corticosteroides orais em pacientes tratados com dupilumabe ocorreu de modo independente da presença ou ausência do fenótipo alérgico da asma.

**Figura 25: Percentual de redução no uso de corticosteroides orais a partir da linha de base no período de desenvolvimento do estudo ASTHMA LIBERTY VENTURE em pacientes com asma grave dependentes de corticosteroides orais com e sem fenótipo alérgico.**

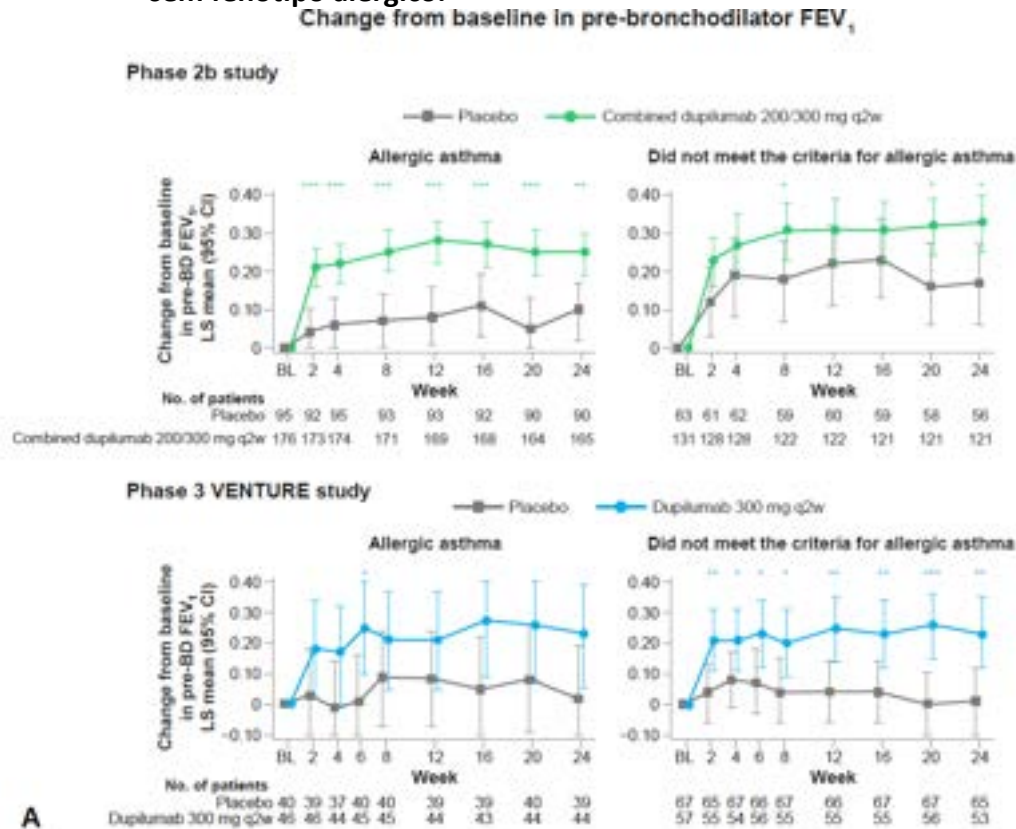


\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  versus placebo. BL, linha de base; CI, intervalo de confiança; q2w, a cada duas semanas.

Fonte: adaptado de Brusselle e colaboradores, 2023.<sup>46</sup>

No estudo P2B, uma melhora significativa nos valores de VEF-1 pré-broncodilatador em comparação ao placebo ocorreu em pacientes com asma com fenótipo alérgico em 2 semanas (média dos mínimos quadrados [IC95%]: 0,18 L [0,10 a 0,26];  $p < 0,001$ ) que foi sustentada até a semana 24 (média dos mínimos quadrados [IC95%]: 0,15 L [0,06 a 0,254];  $p < 0,0011$ ) (Figura 26). A diferença entre os grupos de intervenção em pacientes sem asma com fenótipo alérgico foi de 0,16 L (0,04 a 0,28) ( $p = 0,01$ ) na semana 24. Ao final do estudo LIBERTY ASTHMA VENTURE, dupilumabe melhorou VEF-1 pré-broncodilatador (versus placebo: média dos mínimos quadrados: 0,20 [IC95%: -0,02 a 0,43;  $p = 0,07$ ) em pacientes com asma com fenótipo alérgico, sendo observado um padrão similar de melhora no grupo sem asma com fenótipo alérgico (média dos mínimos quadrados [IC95%]: 0,22 L [0,07 a 0,37];  $p = 0,004$ ).

**Figura 26: Diferenças a partir da linha de base no VEF-1 durante o período de estudo P2B e LIBERTY ASTHMA VENTURE em pacientes com asma grave com e sem fenótipo alérgico.**

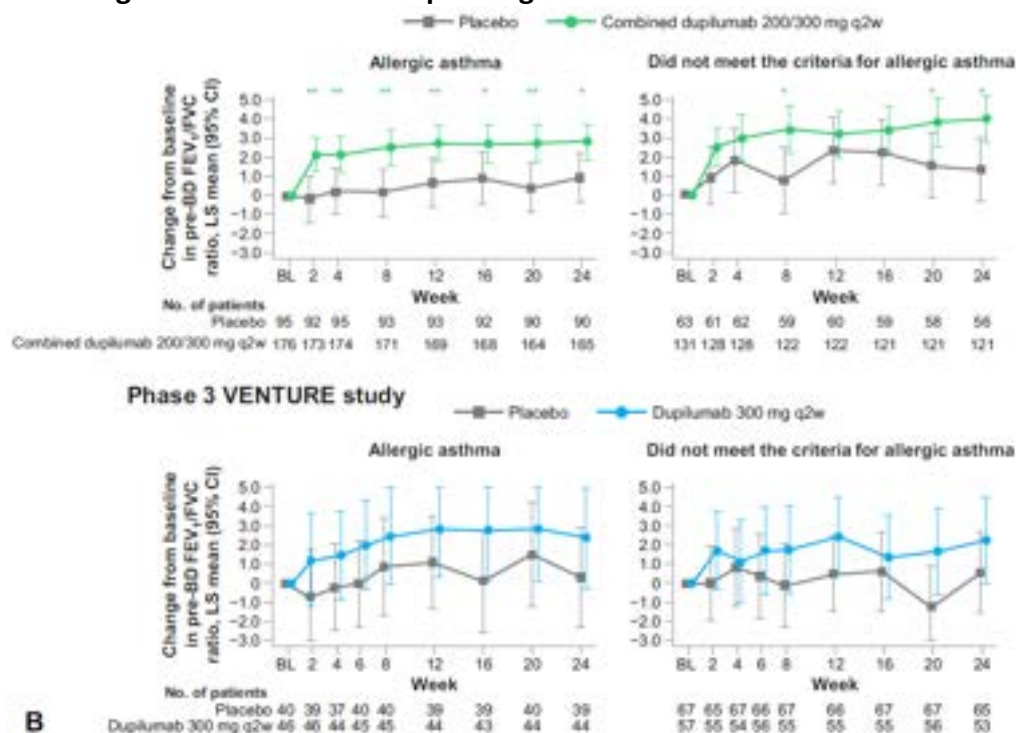


\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001 versus placebo. BL, linha de base; CI, intervalo de confiança; q2w, a cada duas semanas.

Fonte: adaptado de Brusselle e colaboradores, 2023.<sup>46</sup>

No estudo P2B, uma grande melhora na razão VEF-1:CVF foi observada no grupo dupilumabe em comparação ao placebo em pacientes com asma com fenótipo alérgico na semana 2, sendo sustentada até a semana 24 (média dos mínimos quadrados [IC95%]: 1,89 % [0,36 a 3,43]; p = 0,0159). O grupo de asma grave sem fenótipo alérgico apresentou os maiores valores de diferença entre os grupos de intervenção (média dos mínimos quadrados [IC95%]: 2,66 % [0,64 a 4,67]; p = 0,01). No estudo LIBERTY ASTHMA VENTURE a diferença entre os grupos de intervenção na razão VEF-1:CVF pré-broncodilatador, apesar de não significativa, foi observada em todos os grupos de asma grave dependentes de corticosteroides orais independente da presença do fenótipo alérgico (Figura 27).

**Figura 27: Diferenças a partir da linha de base na razão VEF-1: CVF durante o período de estudo P2B e LIBERTY ASTHMA VENTURE em pacientes com asma grave com e sem fenótipo alérgico.**



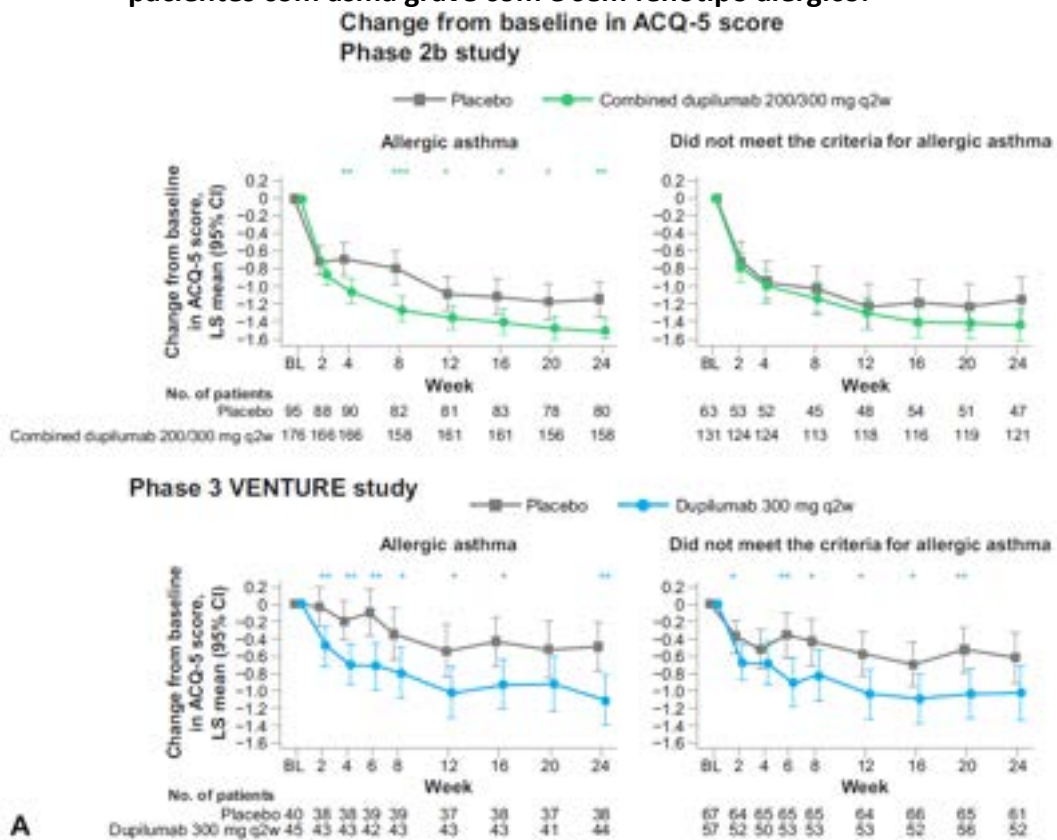
\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001 versus placebo. BL, linha de base; CI, intervalo de confiança; q2w, a cada duas semanas.

Fonte: adaptado de Brusselle e colaboradores, 2023.<sup>46</sup>

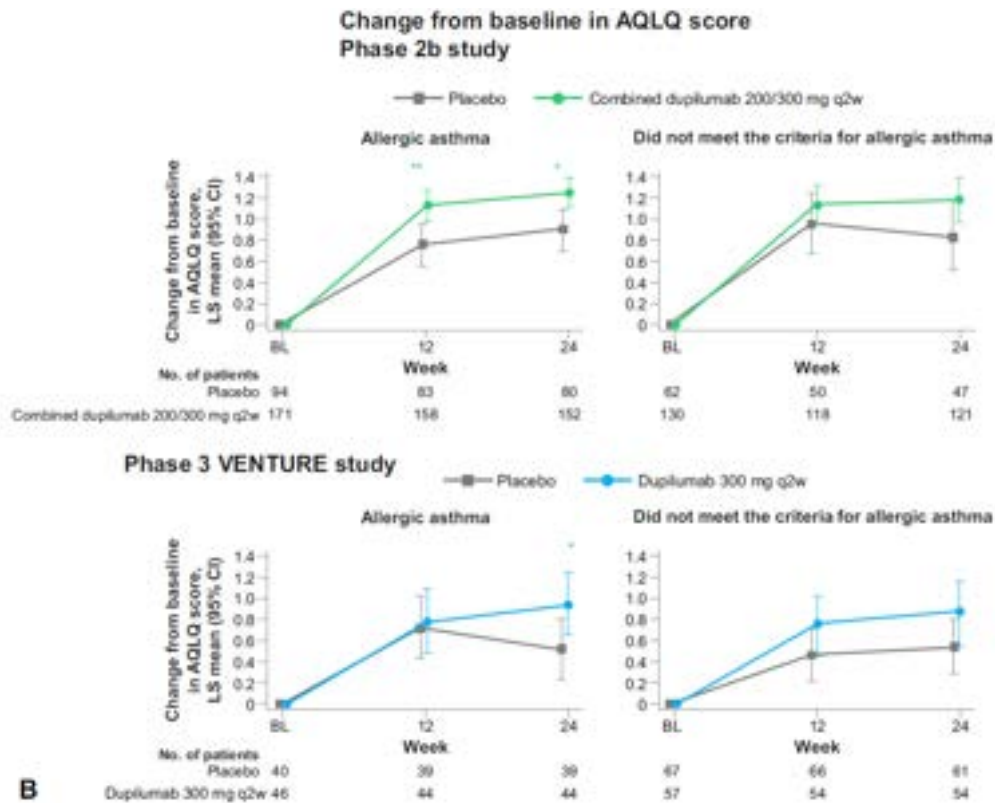
Em relação aos sintomas da doença, uma melhora importante no escore ACQ-5 no grupo dupilumabe em comparação ao placebo foi observada no estudo P2B (média dos mínimos quadrados [IC95%]: -0,35 [-0,60 a -0,11]; p = 0,0045) em pacientes com asma com fenótipo alérgico e em pacientes com asma grave sem fenótipo alérgico (média dos mínimos quadrados [IC95%]: -0,29 [-0,60 a 0,30; p = 0,07). No estudo LIBERTY ASTHMA VENTURE, pacientes com asma com fenótipo alérgico tratados com dupilumabe apresentaram melhora importante nas modificações de ACQ-5 a partir da linha de base em comparação ao placebo (média dos mínimos quadrados [IC95%]: -0,61 [-1,01 a -0,22]; p = 0,0029), assim como os pacientes com asma grave sem fenótipo alérgico (média dos mínimos quadrados [IC95%]: -0,40 [-0,83 a 0,02]; p = 0,06). (Figura 28A). De modo similar, uma melhora importante foi observada a partir da linha de base na qualidade de vida, avaliada através do AQLQ, em pacientes com asma com fenótipo alérgico tratados com dupilumabe em comparação ao placebo nos estudos P2B (média dos mínimos quadrados [IC95%]: 0,34 [0,08 a 0,61]; p = 0,01) e

LIBERTY ASTHMA VENTURE (média dos mínimos quadrados [IC95%]: 0,43; [0,04 a 0,81]). O mesmo padrão foi observado nos pacientes com asma grave sem fenótipo alérgico tratados com dupilumabe em comparação ao placebo nos estudos P2B (média dos mínimos quadrados [IC95%]: 0,35 [-0,01 a 0,71];  $p = 0,05$ ) e LIBERTY ASTHMA VENTURE (média dos mínimos quadrados [IC95%]: 0,34 [-0,03 a 0,70];  $p = 0,07$ ) (Figura 28B).

**Figura 28: Diferenças a partir da linha de base no escore de ACQ-5 (A) e AQLQ (B) durante o período de estudo P2B e LIBERTY ASTHMA VENTURE em pacientes com asma grave com e sem fenótipo alérgico.**





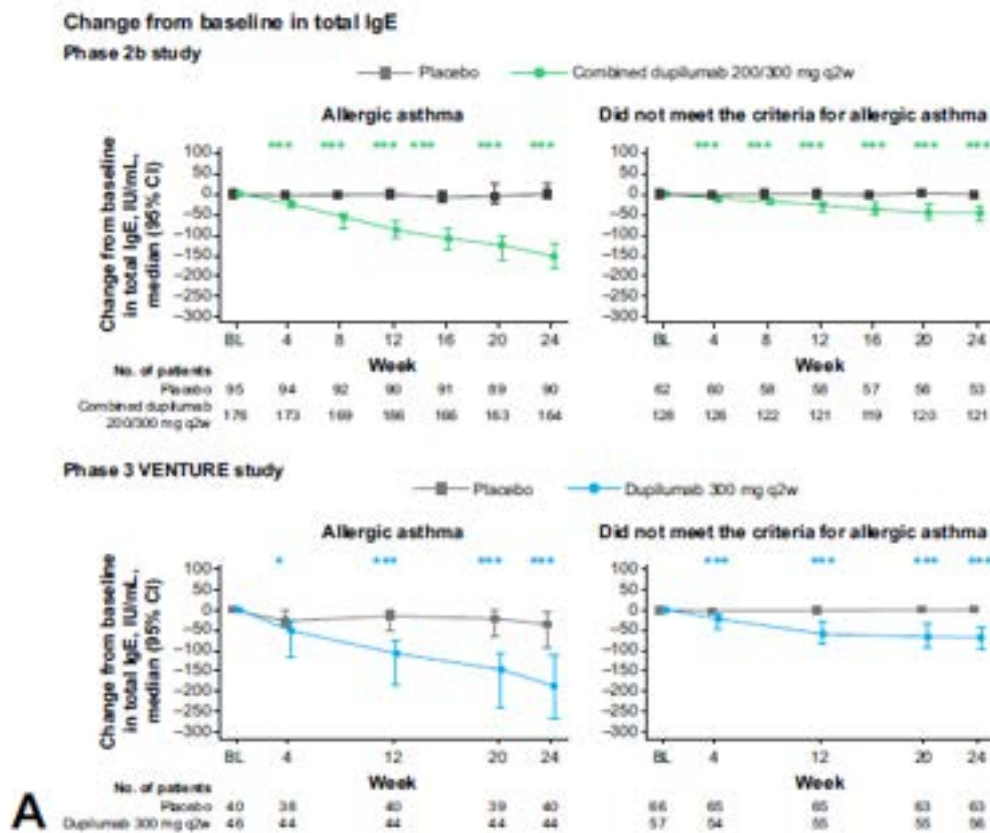


\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001 versus placebo. BL, linha de base; CI, intervalo de confiança; q2w, a cada duas semanas.

Fonte: adaptado de Brusselle e colaboradores, 2023.<sup>46</sup>

O tratamento com dupilumabe também reduziu os níveis de IgE total a partir da linha de base em pacientes com e sem fenótipo alérgico, ocorrendo de modo similar dos valores de mudanças para pacientes com fenótipo alérgico (modificações em mediana [IC95%]) (P2B: -152 UI/mL [-178 a -119]; LIBERTY ASTHMA VENTURE: -189 UI/mL [-269 a -111]) e pacientes sem asma com fenótipo alérgico (P2B: -45 UI/mL [-63 a -9]; LIBERTY ASTHMA VENTURE: -67,5 UI/mL [-100 a -42]) (p<0,001 para todas as comparações) (Figura 29).

**Figura 29: Diferenças a partir da linha de base nos níveis de IgE totais durante o período de estudo P2B e LIBERTY ASTHMA VENTURE em pacientes com asma grave com e sem fenótipo alérgico.**



\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  versus placebo. BL, linha de base; CI, intervalo de confiança; q2w, a cada duas semanas.

Fonte: adaptado de Brusselle e colaboradores, 2023.<sup>46</sup>

Adicionalmente, o estudo P2B teve dados adicionais reportados na forma de resumo em dois congressos, publicados por Maspero e colaboradores<sup>83</sup> e por Quirce e colaboradores.<sup>84</sup>

Maspero e colaboradores<sup>83</sup> reportaram análise post-hoc estratificando a população de acordo com o histórico de alergia, definido como a presença de  $\geq 2$  anticorpos IgE aeroalérgeno-específicos na linha de base.

Para essa análise, foram considerados os grupos placebo, dupilumabe 200 mg a cada duas semanas e dupilumabe 300 mg a cada duas semanas (posologias que mostraram maior efetividade nas análises principais do estudo). Na semana 12, pacientes que fizeram uso de dupilumabe 200 mg ou 300 mg a cada duas semanas apresentaram melhora nos níveis de VEF1 em comparação a placebo ( $p < 0,05$ ), independentemente da presença de alergia (Tabela 23). A taxa de exacerbações graves

foi menor em pacientes com atopia que receberam dupilumabe 200 mg ou 300 mg em comparação ao placebo (redução de 59,1% e 77,5%, respectivamente;  $p < 0,05$ ).

**Tabela 23: VEF1 em pacientes do estudo NCT01854047, estratificados de acordo com a presença de alergia.**

VEF1 (L)	Pacientes com alergia			Pacientes sem alergia		
	Placebo (n = 115)	Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas (n = 90)	Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas (n = 119)	Placebo (n = 43)	Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas (n = 54)	Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas (n = 34)
Linha de base (média ± DP)	1,87 ± 0,59	1,83 ± 0,52	1,90 ± 0,57	1,69 ± 0,39	1,73 ± 0,55	1,68 ± 0,37
Semana 12 (média ± EP)	0,11 ± 0,04	0,28 ± 0,04	0,28 ± 0,03	0,18 ± 0,06	0,38 ± 0,05	0,36 ± 0,07
Diferença da média (IC 95%)	-	0,17 (0,06 a 0,27)	0,17 (0,07 a 0,27)	-	0,20 (0,04 a 0,36)	0,18 (0,00 a 0,36)
p (versus placebo)	-	0,0017	0,0007	-	0,0168	0,0482

DP: desvio padrão; EP: erro padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Fonte: adaptado de Maspero e colaboradores, 2016.<sup>83</sup>

Quirce e colaboradores (2023)<sup>84</sup> avaliaram a eficácia de dupilumabe em 271 pacientes com asma moderada a grave e fenótipo alérgico e 194 pacientes sem fenótipo alérgico oriundos do estudo P2B. O tratamento com dupilumabe melhorou VEF-1 pré-broncodilatador após 24 semanas (média dos mínimos quadrados [IC95%]) em comparação ao placebo na dose de 200 mg (0,12 L [0 a 0,24]) e na dose de 300 mg (0,16 [0,06 a 0,27]) administrados a cada 2 semanas. O tratamento com dupilumabe 200 mg reduziu a taxa de exacerbações graves em 43% ( $p = 0,17$ ), enquanto o tratamento com dupilumabe 300 mg reduziu em 66% ( $p < 0,05$ ) a taxa de exacerbações graves de asma em comparação ao placebo.

#### 5.3.3.3. **Estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE**

A publicação de Papadopoulos e colaboradores (2023)<sup>70</sup> realizou uma sub-análise sobre a eficácia e segurança do tratamento de dupilumabe em crianças com asma tipo 2 moderada a grave, não controlada, com e sem fenótipo alérgico do estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE (NCT02948959). O estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE foi um

ECR duplo cego controlado por placebo, de 52 semanas, realizado para avaliar a eficácia e segurança de dupilumabe em crianças com idade entre 6 e 11 anos com asma, não controlada, moderada a grave. Os pacientes elegíveis foram randomizados a receber dupilumabe subcutâneo ou placebo pareado por volume, com doses administradas a cada 2 semanas, dependendo do peso corporal: àqueles pacientes com peso corporal  $\leq$  30 kg no momento da randomização receberam dupilumabe 100 mg ou placebo, enquanto àqueles com peso acima de 30 kg receberam dupilumabe 200 mg ou placebo.

Para esta sub-análise, a asma tipo 2 foi definida por eosinófilos na linha de base  $\geq$  150 células/ $\mu$ L ou FeNo  $\geq$  20 ppb, apenas eosinófilos na linha de base  $\geq$  150 células/ $\mu$ L, ou apenas FeNo  $\geq$  20 ppb na linha de base. Ainda, pacientes foram estratificados de acordo com a presença ou ausência de critérios para o fenótipo alérgico através de definições funcionais que pudessem ser adotadas na prática clínica: IgE total  $\geq$  30 UI/mL e IgE específico para ao menos um alérgeno perene  $\geq$  0,35 Uk/L. Foram avaliadas as sensibilizações para os seguintes alérgenos perenes: *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Alternaria tenuis/alternata*, *Cladosporium herbarum*, caspa de gato e cachorro, barata alemã, e *Aspergillus fumigatus*. O desfecho primário avaliado foi a taxa anualizada de exacerbações graves (exacerbação grave sendo definida como: a) uso de corticosteroides sistêmicos por  $\geq$  3 dias; b) hospitalização ou ida à emergência devido a asma, necessitando de corticosteroides sistêmicos). Os desfechos secundários foram: modificações a partir da linha de base no valor absoluto e predito do VEF-1 pré-broncodilatador e modificações nos sintomas da asma avaliados através do questionário ACQ-7-IA.

O diagnóstico de asma tipo 2 foi identificado em 350 pacientes randomizados no estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE, dos quais 261 (75%) atenderam ao critério para asma com fenótipo alérgico (dupilumabe: n = 180; placebo: n = 81) enquanto 89 pacientes foram classificados como asma tipo 2 sem fenótipo alérgico (dupilumabe: n = 56; placebo: n = 33). As características iniciais dos grupos estão apresentadas na Tabela 24, sem diferença entre os grupos com exceção dos níveis séricos de IgE.

**Tabela 24: Características basais dos pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE com asma tipo 2, com e sem evidência de fenótipo alérgico.**

Características	Asma tipo 2 com evidência de fenótipo alérgico		Asma tipo 2 sem evidência de fenótipo alérgico	
	Placebo	Dupilumabe	Placebo	Dupilumabe
<b>Características</b>	N = 81	N = 180	N = 33	N = 56
<b>Mediana de idade (mínimo – máximo), anos</b>	9 (6 – 11)	9 (6 – 11)	8 (6 – 11)	9 (6 – 11)
<b>Sexo masculino, n (%)</b>	59 (72,8)	118 (65,6)	19 (57,6)	34 (60,7)
<b>Raça</b>				
<b>Branco</b>	69 (85,2)	155 (86,1)	33 (100)	53 (94,6)
<b>Negro/afrodescendente</b>	5 (6,2)	9 (5)	0 (0)	0 (0)
<b>Asiático</b>	0 (0)	2 (1,1)	0 (0)	0 (0)
<b>Nativo americano ou do Alasca</b>	0 (0)	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)
<b>Nativo do Havaí ou outra ilha do pacífico</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Outro</b>	7 (8,6)	13 (7,2)	0 (0)	3 (5,4)
<b>Etnia</b>				
<b>Hispanico ou latino</b>	37 (45,7)	76 (42,2)	14 (42,4)	28 (50)
<b>Não hispanico ou latino</b>	44 (54,3)	104 (57,8)	19 (57,6)	28 (50)
<b>IMC, média (DP), kg/m<sup>2</sup></b>	18,70 (3,36)	18,66 (3,62)	19,81 (5,05)	18,41 (3,17)
<b>Idade de início da asma, média (DP), anos</b>	3,8 (2,7)	3,2 (2,5)	3,8 (2,4)	3,3 (2,5)
<b>Número de exacerbações no ano passado, média (DP)</b>	2,10 (1,26)	2,64 (2,79)	2,36 (2,12)	2,52 (1,73)
<b>VEF-1 pré-broncodilatador, média (DP), L</b>	1,54 (0,46)	1,48 (0,39)	1,49 (0,45)	1,47 (0,38)
<b>PpVEF-1 pré-broncodilatador, média (DP), %</b>	78,62 (14,97)	76,67 (14,56)	77,73 (13,51)	80,84 (13,42)
<b>Escore em ACQ-7-IA, média (DP)</b>	2,10 (0,73)	2,17 (0,74)	2,15 (0,85)	2,06 (0,57)
<b>Contagem de eosinófilos sanguíneos, mediana (Q1-Q3), células/μL</b>	490 (320 – 710)	575 (360 – 800)	360 (210 – 470)	290 (185 – 605)
<b>FeNO, mediana (Q1-Q3), ppb</b>	25 (16 – 39)	29,5 (17 – 47)	14,5 (9 – 20)	13 (8 – 23)
<b>IgE total, mediana (Q1-Q3), UI/mL</b>	569 (270 - 1013)	680 (348 – 1462,5)	69,5 (26,5 – 312,5)	113,5 (32 – 286)

Asma tipo 2 definido como pacientes com asma com eosinófilos sanguíneos  $\geq 150$  células/ $\mu\text{L}$  ou FeNO  $\geq 20$  ppb na linha de base.

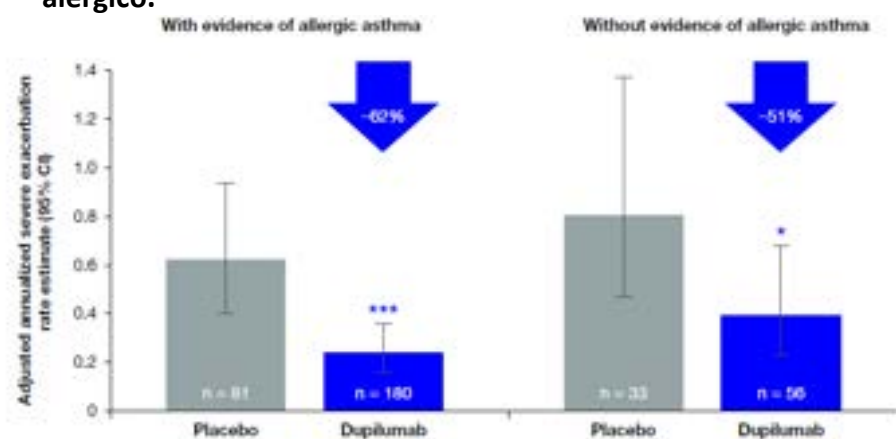
O fenótipo alérgico é definido como pacientes com asma e IgE total sérica  $\geq 30$  UI/mL e IgE específica  $\geq 0,35$  U<sub>k</sub>/L a  $\geq 1$  aeroalergeno perene na linha de base.

ACQ-7-IA: Questionário de controle de asma em 7 itens versão entrevistador-administrador; BMI: índice de massa corporal; FeNO: fração exalada de óxido nítrico; ppb: partes por bilhão; ppFEV-1: percentual do predito de volume expiratório forçado em 1 segundo; SD: desvio padrão.

Fonte: Adaptado de Papadopoulos e colaboradores, 2023.<sup>70</sup>

De forma geral, o tratamento com dupilumabe foi efetivo em reduzir a taxa anualizada de exacerbações em pacientes com asma tipo 2 moderada a grave independentemente da presença de fenótipo alérgico. No subgrupo de asma com fenótipo alérgico, a taxa anualizada ajustada de exacerbações graves foi de 0,24 (IC95%: 0,16 a 0,36) no grupo dupilumabe em comparação ao grupo placebo de 0,62 (IC95%: 0,40 a 0,94) (redução do risco relativo versus placebo de 62% [IC95%: 39 a 76];  $p < 0,0001$ ). No subgrupo com asma tipo 2 sem fenótipo alérgico, a taxa anualizada ajustada de exacerbações graves foi de 0,39 (IC95%: 0,23 a 0,68) e 0,80 (IC95%: 0,47 a 1,37) para dupilumabe e placebo, respectivamente, indicando uma redução no risco relativo de 51% (IC95%: 0 a 76;  $p = 0,04$ ) (Figura 30).

**Figura 30: Efeitos de dupilumabe na taxa anualizada de exacerbações graves em pacientes pediátricos com asma tipo 2 com e sem presença de fenótipo alérgico.**

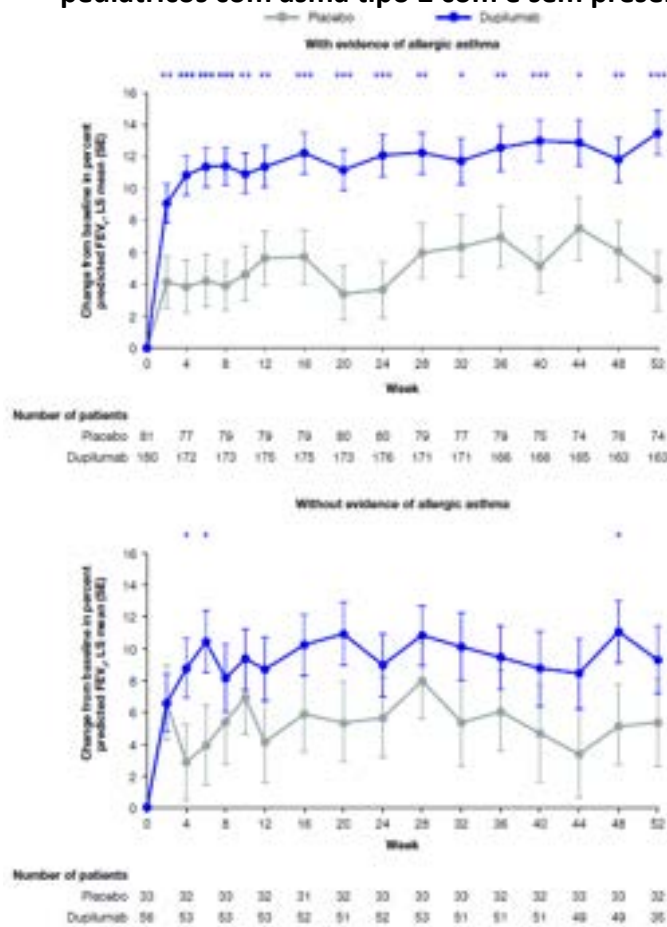


\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  versus placebo.

Fonte: adaptado de Papadopoulos e colaboradores, 2023.<sup>70</sup>

Em pacientes com asma tipo 2 e presença de fenótipo alérgico, melhoras significativas foram observadas no percentual predito de VEF-1 no tratamento com dupilumabe em comparação ao placebo na semana 2, persistindo durante as 52 semanas de tratamento, com uma diferença em comparação ao placebo em média dos mínimos quadrados (IC95%) de 5,71 (2,02 a 9,39;  $p = 0,003$ ) e 9,27 (5,16 a 13,37;  $p < 0,0001$ ) nas semanas 12 e 52, respectivamente. No subgrupo de asma tipo 2 sem presença de fenótipo alérgico, melhoras nos valores de percentual predito de VEF-1 foram observadas no grupo dupilumabe em comparação ao placebo (média dos mínimos quadrados [IC95%]) de 4,53 (-1,30 a 10,35;  $p = 0,12$ ) e 3,93 (-2,41 a 10,26;  $p = 0,22$ ) nas semanas 12 e 52, respectivamente (Figura 31).

**Figura 31: Efeitos de dupilumabe no percentual predito de VEF-1 em pacientes pediátricos com asma tipo 2 com e sem presença de fenótipo alérgico.**

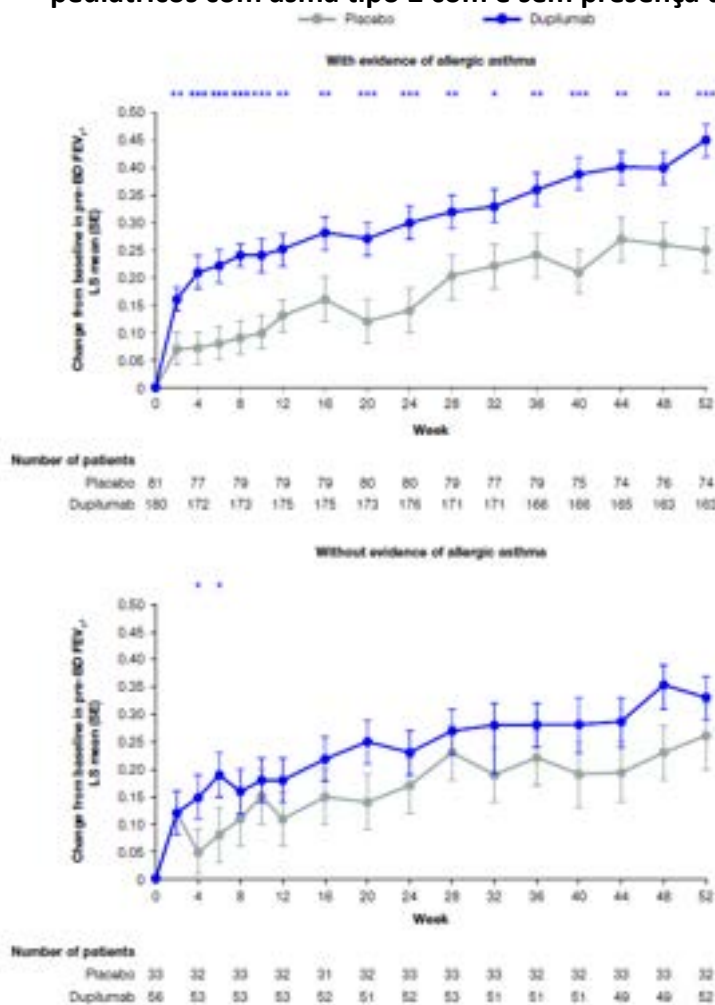


\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  versus placebo.

Fonte: adaptado de Papadopoulos e colaboradores, 2023.<sup>70</sup>

No subgrupo de asma tipo 2 com fenótipo alérgico, a média dos mínimos quadrados (IC95%) de melhora nos níveis de VEF-1 pré-broncodilatador em comparação ao placebo foi de 0,10 L (0,03 a 0,17;  $p = 0,003$ ) na semana 2, com aumento para 0,12 L (0,04 a 0,19;  $p = 0,002$ ) na semana 12, e 0,20 L (0,12 a 0,29;  $p < 0,001$ ) na semana 52. No grupo de asma tipo 2 sem fenótipo alérgico, os achados no desfecho de VEF-1 apresentaram menor magnitude de melhora em comparação ao grupo de asma com fenótipo alérgico, com média dos mínimos quadrados (IC95%) de diferença em relação ao placebo de -0,002 L (-0,10 a 0,10;  $p = 0,98$ ) na semana 2, uma melhora de 0,07 L (-0,04 a 0,18;  $p = 0,18$ ) na semana 12, e de 0,07 L (-0,06 a 0,21;  $p = 0,26$ ) na semana 52 (Figura 32).

**Figura 32: Efeitos de dupilumabe no percentual predito de VEF-1 em pacientes pediátricos com asma tipo 2 com e sem presença de fenótipo alérgico.**



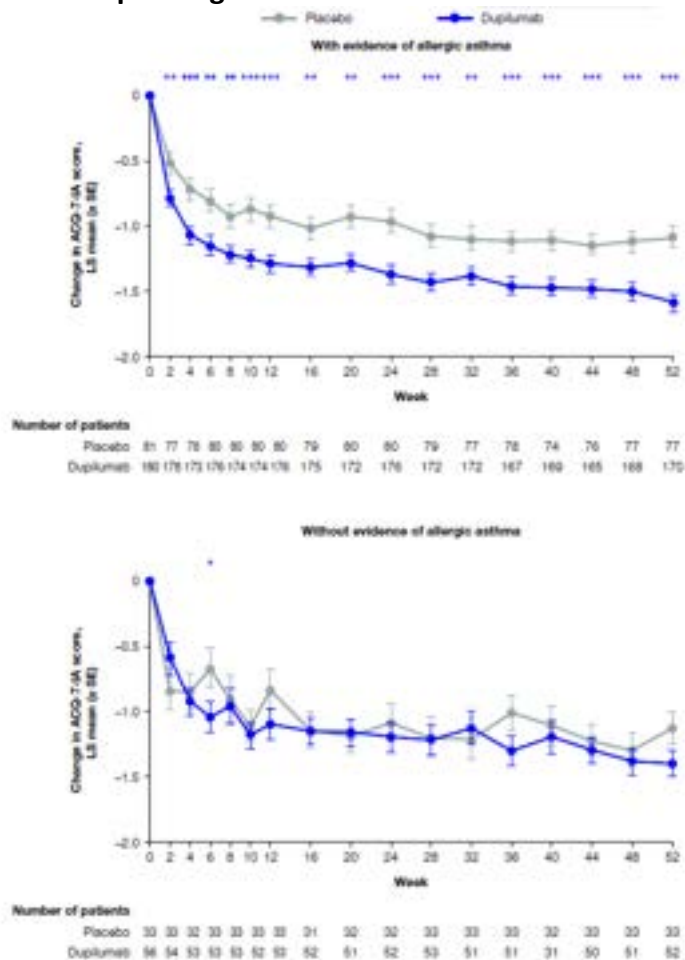
\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  versus placebo.

Fonte: adaptado de Papadopoulos e colaboradores, 2023.<sup>70</sup>

O controle de sintomas da doença, avaliado através do questionário ACQ-7-IA, apresentou melhora nos seus escores no tratamento com dupilumabe no grupo com asma tipo 2 de fenótipo alérgico, sendo identificada uma rápida melhora nas semanas iniciais de tratamento que foram sustentadas ao longo do período do estudo. Na semana 24, a média dos mínimos quadrados (IC95%) em comparação ao placebo foi de -0,41 (-0,61 a -0,22;  $p < 0,0001$ ); enquanto no subgrupo de asma tipo 2 sem fenótipo alérgico, diferenças mínimas foram observadas em comparação ao placebo na média dos mínimos quadrados (-0,12; IC95%: -0,47 a -0,24;  $p = 0,52$ ) na semana 24 (Figura 33).



**Figura 33: Efeitos de dupilumabe no controle da doença avaliado pelo escore de ACQ-7-IA em pacientes pediátricos com asma tipo 2 com e sem presença de fenótipo alérgico.**



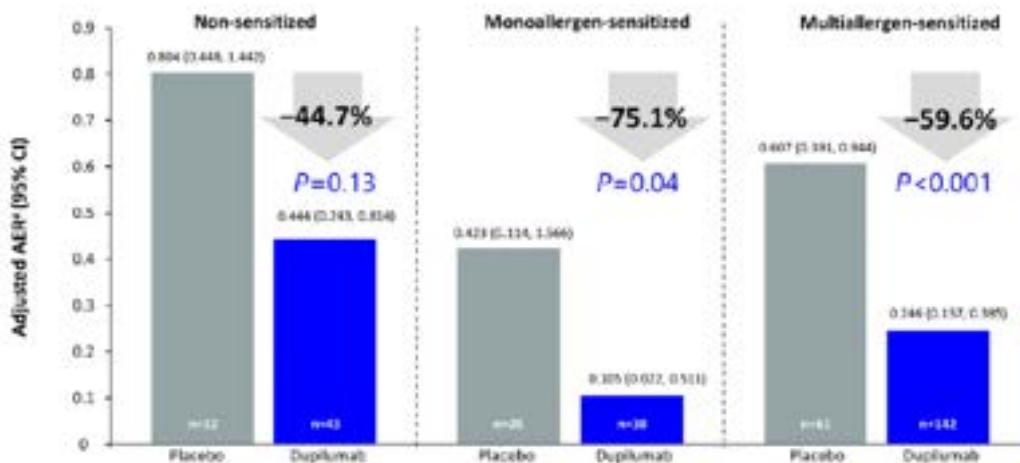
\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001 versus placebo.  
 Fonte: adaptado de Papadopoulos e colaboradores, 2023.<sup>70</sup>

O dupilumabe foi eficaz em reduzir os níveis de IgE ao longo do tempo nos pacientes com asma tipo 2, independente da presença de fenótipo alérgico. A mediana da redução na concentração sérica de IgE nos pacientes com asma com fenótipo alérgico foi de 78,8% na semana 52, e de 0,9% de aumento nos pacientes do grupo placebo (p < 0,0001). Em pacientes sem fenótipo alérgico, mesmo com os níveis basais de IgE muito baixos, a mediana de redução da imunoglobulina foi de 77,8% ao longo das 52 semanas de tratamento no grupo dupilumabe, enquanto foi observado um aumento de 7,8% nos pacientes do grupo controle (p < 0,0001). Sobre o perfil de segurança, dupilumabe foi bem tolerado com um perfil de eventos adversos aceitáveis.

Em resumo de congresso, Phipatanakul e colaboradores (2023) compararam a eficácia do dupilumabe em relação ao placebo em pacientes do estudo LIBERTY

ASTHMA VOYAGE com asma tipo 2 sem sensibilidade a alérgenos, sensibilidade a um alérgeno (mono), ou sensibilidade a múltiplos alérgenos. Dupilumabe, em comparação ao placebo, reduziu a taxa de exacerbações de asma em 75,1% ( $p = 0,04$ ) e 59,6 ( $p < 0,001$ ) nos grupos mono e multisensibilidade a alérgenos, com redução de 44,7% ( $p = 0,13$ ) no grupo sem sensibilidade. Além disso, a média dos mínimos quadrados de melhora no percentual predito de VEF-1 pré-broncodilatador foi de 9% (IC95%: 4 a 14,1;  $p < 0,001$ ) no grupo multi e de 10,1% (IC95%: 4,2 a 16,1;  $p = 0,001$ ) no grupo mono (Figura 34).

**Figura 34: Taxa anualizada ajustada de exacerbações de asma em pacientes com asma tipo 2 sem sensibilidade, com sensibilidade a um (mono) ou a multialérgenos após tratamento com dupilumabe em comparação ao placebo.**



Fonte: Adaptado de Phipatanakul e colaboradores, 2023.<sup>91</sup>

#### **5.3.4. Evidências complementares de estudo de extensão**

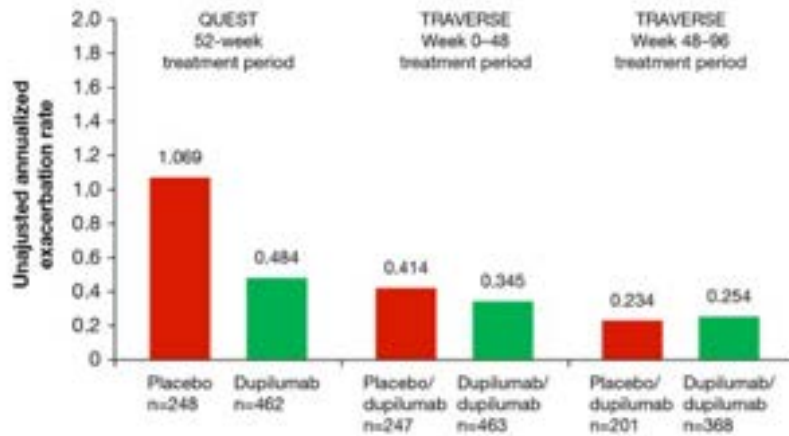
Neste tópico apresentamos evidências de publicações que não preenchem os critérios de inclusão da revisão sistemática mas que são importantes para complementar a informação sobre o efeito de dupilumabe no tratamento de pacientes com asma grave com fenótipo alérgico.

O estudo de extensão TRAVERSE (NCT02134028), aberto e de braço único, avaliou a eficácia e segurança de dupilumabe a longo prazo. Em análise *post hoc* deste estudo, apresentada por Sher e colaboradores (2023),<sup>95</sup> foram avaliados pacientes não dependentes de corticosteroide oral que participaram do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST (NCT02414854) e do estudo P2B (NCT01854047). A população desta subanálise incluiu pacientes com asma tipo 2, com ou sem asma com fenótipo alérgico (fenótipo alérgico definido como IgE sérico  $\geq 30$  IU/mL e IgE  $\geq 0,35$  kU/L para  $\geq 1$  aeroalérgeno).

Foram analisados 969 pacientes com asma tipo 2 e fenótipo alérgico (710 do estudo QUEST; 259 do Phase 2b), 710 com asma tipo 2 e sem fenótipo alérgico (517 do estudo QUEST; 193 do Phase 2b), e 194 sem asma tipo 2 e fenótipo alérgico (155 do estudo QUEST; 39 do Phase 2b).

Em relação à taxa de exacerbação, verificou-se no estudo TRAVERSE a manutenção da redução de exacerbações verificada nos estudos originais. Para os pacientes com asma tipo 2 e fenótipo alérgico, entre a semana 0 e 48 do TRAVERSE, a taxa de exacerbação nos pacientes que recebiam placebo no estudo QUEST e passaram a receber dupilumabe na extensão (placebo/dupilumabe) foi de 0,414, enquanto que a taxa de exacerbação para pacientes que receberam dupilumabe desde o QUEST (dupilumabe/dupilumabe) foi de 0,345. Entre a semana 48 e 96 do TRAVERSE a taxa de exacerbação de pacientes originalmente do QUEST para o grupo placebo/dupilumabe foi de 0,234, e de 0,254 para o grupo dupilumabe/dupilumabe (Figura 35).

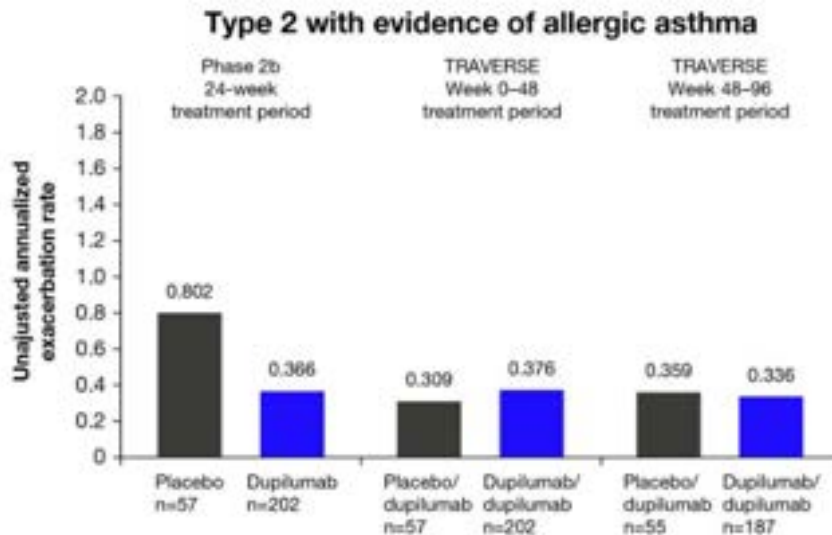
**Figura 35: Taxa de exacerbação do estudo TRAVERSE em pacientes com asma tipo 2 e fenótipo alérgico originalmente incluídos no estudo LIBERTY ASTHMA QUEST.**



Fonte: Sher e colaboradores, 2023.<sup>95</sup>

Entre os pacientes originalmente no P2B as taxas de exacerbação para o grupo placebo/dupilumabe e dupilumabe/dupilumabe foram de 0,309 e 0,376, respectivamente, nas semanas 0 a 48; e de 0,359 e de 0,336 entre as semanas 48 a 96 (Figura 36).

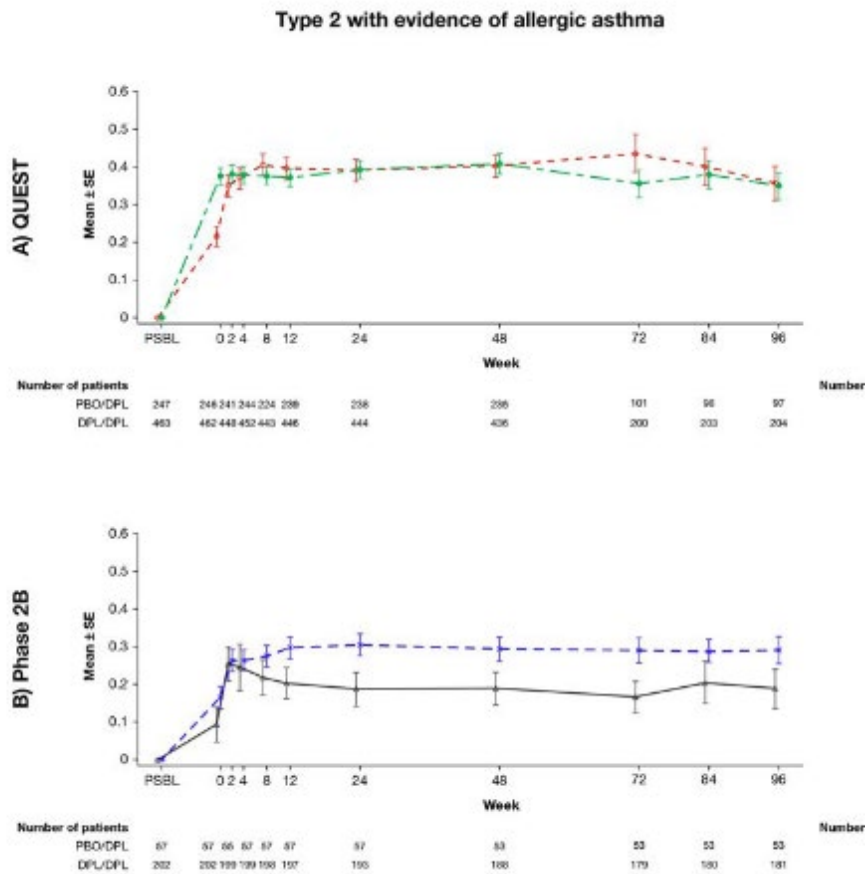
**Figura 36: Taxa de exacerbação do estudo TRAVERSE em pacientes com asma tipo 2 e fenótipo alérgico originalmente incluídos no P2B.**



Fonte: Sher e colaboradores, 2023.<sup>95</sup>

Em relação ao desfecho de VEF1 pré-broncodilatador, a melhora alcançada no estudo original foi mantida no TRAVERSE na população com asma tipo 2 e fenótipo alérgico (Figura 37).

**Figura 37: Volume expiratório forçado do estudo TRAVERSE em pacientes com asma tipo 2 e com fenótipo alérgico originalmente incluídos no estudo QUEST (A) e no estudo Fase 2b (B).**



PSBL : linha de base do estudo original, *parent-study baseline*.

Fonte: Sher e colaboradores, 2023.<sup>95</sup>

Também verificou-se manutenção da resposta de dupilumabe no controle da asma pelo ACQ-5, sendo que a melhora alcançada no TRAVERSE excedeu a diferença mínima clinicamente importante. Assim como no desfecho de VEF1, pacientes que receberam placebo no estudo original e passaram a receber dupilumabe na extensão mostraram rápida melhora, sustentada até a semana 48.

### **5.3.5. Eficácia e segurança de dupilumabe em pacientes com asma grave**

As evidências relacionadas a eficácia e segurança do dupilumabe em pacientes com asma grave estão descritas brevemente na presente seção, sendo a descrição detalhada apresentada no Apêndice 1. Em especial, uma vez que o perfil de segurança do dupilumabe independe do fenótipo da asma, apresentamos os dados referentes às publicações originais avaliando o dupilumabe, que incluía pacientes com endotipo de inflamação do tipo 2, tanto com fenótipo alérgico quanto com fenótipo eosinofílico.

Foram identificados 6 estudos, reportados em 12 publicações que avaliaram desfechos de eficácia e segurança do uso de dupilumabe em pacientes com asma grave. Dentre os desfechos avaliados nos estudos, incluímos os de maior relevância clínica, como: exacerbação da doença, hospitalização por asma, uso de corticosteroide oral, função pulmonar (avaliada pelo VEF1), qualidade de vida, controle da doença e eventos adversos. Os estudos reportaram dados de população com asma grave, incluindo algumas subpopulações. A posologia de dupilumabe utilizada nos estudos incluía 100, 200 ou 300 mg a cada duas semanas e 200mg ou 300mg a cada quatro semanas, além de 200 mg a cada 2 semanas com dose de ataque de 400 mg e dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas com dose de ataque de 600 mg.

Na Tabela 25, apresentamos as principais características e resultados dos estudos de asma grave e suas subpopulações. O estudo de Wenzel et al., 2013<sup>22</sup> (NCT01312961) avaliou evidências de eficácia e segurança do uso de dupilumabe em pacientes adultos com asma persistente moderada a grave e níveis elevados de eosinófilos. O estudo de Wenzel et al., 2016<sup>96</sup> (NCT01854047) apresenta dados de eficácia e segurança do uso de dupilumabe em pacientes com asma persistente e uso de doses médias a altas de corticosteroides inalatórios associados a LABA. O estudo LIBERTY ASTHMA QUEST, reportado em 5 publicações, incluindo os artigos de Castro e colaboradores<sup>97</sup> (2018) e de Maspero et al., 2021,<sup>98</sup> e os resumos de congressos de Carr et al., 2019a<sup>87</sup>, Carr et al., 2019b,<sup>88</sup> e Sher et al., 2022<sup>99</sup> descreveram desfechos de eficácia e segurança nas seguintes populações: pacientes com asma não controlada moderada a grave (adolescentes e adultos); pacientes com asma não controlada moderada a grave estratificados pelo nível de IgE na linha de base (< 100 UI/mL, 100 a 500 UI/mL, ≥ 500 UI/mL e ≥ 700 UI/mL); e pacientes com asma não controlada

moderada a grave estratificados pelo nível de IgE na linha de base < 100 UI/mL, 100 a 500 UI/mL e  $\geq$  500 UI/mL). O estudo LIBERTY ASTHMA VENTURE<sup>100</sup> apresenta resultados de eficácia e segurança do uso de dupilumabe em pacientes com asma grave dependentes de corticosteroide oral, independente da contagem de eosinófilos na linha de base, incluindo adolescentes e adultos. O estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE foi reportado em 3 artigos, Bacharier et al., 2021,<sup>101</sup> Fiocchi et al., 2023<sup>102</sup> e Bacharier et al., 2023,<sup>103</sup> nos quais foram descritos desfechos de eficácia e segurança do uso de dupilumabe em pacientes de 6 a 11 anos com asma moderada a grave, estratificados por endotipo inflamatório tipo 2 e níveis de eosinófilos  $\geq$ 300 células/m<sup>3</sup>. Por fim, o estudo reportado na forma de resumo de congresso de Zhang et al., 2023<sup>104</sup> (NCT03782532) descreveu a eficácia e segurança do uso de dupilumabe em pacientes asiáticos com asma grave. O comparador foi o placebo em todos os estudos. As intervenções tiveram duração entre 12 e 52 semanas.

**Tabela 25: Descrição sumarizadas das principais características e resultados dos estudos referentes ao uso de dupilumabe em pacientes com asma grave.**

<b>Publicação (Estudo)</b>	<b>População</b>	<b>Intervenção/Comparador</b>	<b>Tempo de tratamento</b>	<b>Principais resultados</b>
<b>Wenzel et al., 2013 (NCT01312961)</b>	Adultos com asma persistente moderada a grave e níveis elevados de eosinófilos	I: Dupilumabe (300 mg) (n=52); C: Placebo (n=52).	12 semanas	<p>O uso de dupilumabe foi associado a uma redução relativa de 87% na proporção de pacientes com <b>exacerbação da asma</b> durante o período de intervenção (OR: 0,08; IC 95% 0,02 a 0,28; p &lt; 0,001).</p> <p>O <b>tempo para uma exacerbação da asma</b> foi mais longo no grupo dupilumabe (HR 0,10; IC 95% 0,03 a 0,34; p &lt; 0,001).</p> <p>Dupilumabe foi associado com aumento significativo da <b>função pulmonar</b> em comparação com a linha de base a partir da semana 2, sustentado até semana 12.</p> <p>Os pacientes em uso de dupilumabe apresentaram redução nos <b>escores de sintomas de asma</b> no período da manhã, redução no uso de corticosteroides orais e melhora no <b>escore ACQ-5</b> na semana 12 em comparação com linha de base.</p> <p><b>Eventos adversos</b> foram reportados por uma proporção semelhantes de pacientes nos dois grupos do estudo (77% no grupo placebo e 81% no grupo dupilumabe).</p>
<b>Wenzel et al., 2016 (NCT01854047)</b>	Pacientes com asma persistente e uso de doses médias a altas de corticosteroides inalatórios associados a LABA	I: Dupilumabe 200 mg a cada 4 semanas (n=154); Dupilumabe 300 mg a cada 4 semanas (n=157); Dupilumabe 200 mg a cada 2 semanas (n=150); Dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas (n=157); C: Placebo (n=158).	24 semanas	<p>O uso de dupilumabe a cada duas semanas resultou na redução da <b>taxa anual de exacerbações graves</b> e no <b>tempo para a primeira exacerbação grave</b> comparado ao placebo após 24 semanas de tratamento.</p> <p>Os <b>escores ACQ-5 e AQLQ</b> melhoraram no grupo de pacientes recebendo dupilumabe a cada 2 semanas ao longo do período de tratamento.</p>



				<p>Os <b>sintomas de asma matinais e noturnos</b> reduziram nos pacientes que receberam dupilumabe a cada 2 semanas e dupilumabe 300mg a cada 4 semanas.</p> <p>As taxas de <b>eventos adversos</b> foram semelhantes entre os grupos (entre 75% e 83% nos grupos dupilumabe e 75% no grupo placebo).</p>
<b>Castro et al., 2018 (LIBERTY ASTHMA QUEST)</b>	Pacientes com asma não-controlada moderada a grave (adolescentes e adultos)	I: Dupilumabe 200 mg a cada duas Semanas (com dose de ataque de 400 mg) (n=631); Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas (com dose de ataque de 600 mg) (n=633); C: Placebo 1,14mL (n=317); Placebo 2mL (n=321).	52 semanas	<p>O grupo dupilumabe apresentou redução de 47,7% na <b>taxa anual ajustada de exacerbações graves de asma</b> comparado ao placebo (p &lt; 0,001).</p> <p>A <b>taxa de eventos de exacerbação graves</b> que resultam em hospitalização ou visita à emergência durante o período de intervenção foi 46,8% menor nos pacientes que receberam dupilumabe comparado a placebo (RR 0,532; IC 95% 0,347 a 0,816).</p> <p>No <b>VEF1</b>, observou-se diferença nos grupos dupilumabe em comparação ao placebo em 52 semanas: 0,20 L [IC 95% 0,14 a 0,25] com a dose mais baixa de dupilumabe; e 0,13 L [IC 95% 0,08 a 0,19] com a dose mais alta de dupilumabe.</p> <p>Os <b>escores do ACQ-5</b> melhoraram com uso de dupilumabe comparado ao placebo, apresentando resultado desde a semana 2 até a semana 52 da intervenção.</p> <p>O uso de dupilumabe mostrou benefícios sobre o placebo em relação ao <b>escore AQLQ</b>, aos <b>questionários de sintomas de asma matinal e noturno</b>, e ao <b>PFE matinal e noturno</b>.</p> <p>A incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos de intervenção (81,0% nos grupos dupilumabe combinados e 83,1% nos grupos placebo combinados).</p>
<b>Carr et al., 2019a (LIBERTY ASTHMA QUEST)</b>	Pacientes com asma não-controlada	I: Dupilumabe 200 mg a cada 2 semanas (com	52 semanas	<p>O grupo que recebeu dupilumabe apresentou <b>taxa anualizada de exacerbações</b> significativamente menor que o grupo placebo em todos os subgrupos (de -38,9% a -67,9%; p &lt;0,005) e</p>

	moderada a grave estratificados pelo nível de IgE na linha de base (< 100 UI/mL, 100 a 500 UI/mL, ≥ 500 UI/mL e ≥ 700 UI/mL)	dose de ataque de 400 mg) (n=738); Dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas (com dose de ataque de 600 mg) (n=728); C: Placebo 1,14mL (n=360); Placebo 2mL (n=369).		melhora significativa <b>nos níveis de VEF1</b> pré-broncodilatadores nas semanas 24 e 52 em todos os subgrupos (média da diferença dos mínimos quadrados de 0,11 a 0,31 L; p <0,05).
<b>Carr et al., 2019b (LIBERTY ASTHMA QUEST)</b>	Pacientes com asma não-controlada moderada a grave estratificados pelo nível de IgE na linha de base < 100 UI/mL, 100 a 500 UI/mL e ≥ 500 UI/mL)	I: Dupilumabe 200 mg a cada 2 semanas (com dose de ataque de 400 mg) (n=147); Dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas (com dose de ataque de 600 mg) (n=140); C:Placebo 1,14mL (n=74); Placebo 2mL (n=72).	52 semanas	O uso de dupilumabe reduziu significativamente os <b>escores de ACQ-5</b> em todos os subgrupos, com exceção dos grupos que receberam 300 mg e possuíam níveis de IgE < 100 ou ≥ 500 UI/mL na semana 24 e ≥ 500 UI/mL na semana 52
<b>Maspero et al., 2021<sup>98</sup> (LIBERTY ASTHMA QUEST)</b>	Pacientes adolescentes com asma não-controlada moderada a grave	I: Dupilumabe 200 mg a cada duas Semanas (com dose de ataque de 400 mg) (n=631); Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas (com dose de ataque de 600 mg) (n=633); C: Placebo 1,14mL (n=317); Placebo 2mL (n=321).	52 semanas	O uso de dupilumabe comparado com o placebo melhorou o <b>VEF1 pré-broncodilatador e pós-broncodilatador</b> na população do estudo e na subpopulação de adolescentes com biomarcadores de asma tipo 2. A <b>taxa anualizada de exacerbações graves</b> não ajustada foi numericamente menos nos grupos que receberam dupilumabe. O tratamento com dupilumabe resultou em menores níveis de <b>IgE total</b> comparado ao placebo. Além disso, o uso de dupilumabe melhorou os <b>escores de ACQ-5 e o AQLQ</b> na semana 52.

				De forma geral, o dupilumabe foi bem tolerado e apresentou um perfil de segurança consistente com outros estudos.
<b>Sher et al., 2022<sup>99</sup></b> <b>(LIBERTY ASTHMA QUEST)</b>	Pacientes adolescentes com asma não-controlada moderada a grave	I: Dupilumabe 200 mg a cada duas Semanas (com dose de ataque de 400 mg) (n=631); Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas (com dose de ataque de 600 mg) (n=633); C: Placebo 1,14mL (n=317); Placebo 2mL (n=321).	52 semanas	No <b>AQLQ</b> , uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com dupilumabe em comparação com o placebo, apresentaram escore de 6/7 em itens relacionados à limitação de atividades extenuantes (47,9% comparado a 37,6%; p=0,0013), moderadas (56,9% comparado a 45,0%; p=0,0002) e relacionadas ao trabalho (61,8% comparado a 50,5%; p=0,0002) na semana 52.
<b>Rabe et al., 2018</b> <b>(LIBERTY ASTHMA VENTURE)<sup>100</sup></b>	Pacientes com asma grave dependentes de corticosteroide oral, independente da contagem de eosinófilos na linha de base (adolescentes e adultos)	I: Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas (com dose de ataque de 600 mg no dia 1) (n=103); C: Placebo (n=107).	24 semanas	No grupo dupilumabe, 52% dos pacientes <b>interromperam o uso de corticosteroides orais</b> na semana 24, em comparação com 29% no grupo placebo. O tratamento com dupilumabe resultou em uma <b>taxa de exacerbações de asma</b> 59% (IC 95%: 37 a 74) menor que o tratamento com placebo. O <b>VEF1</b> foi maior no grupo dupilumabe comparado ao placebo na semana 24 (DM 0,22 L; IC 95% 0,09 a 0,34). A diferença média dos mínimos quadrados entre o grupo dupilumabe e o grupo placebo na mudança do <b>escore ACQ-5</b> a partir da linha de base foi -0,47 (IC 95% -0,76 a -0,18). A <b>incidência de eventos adversos</b> durante o período do estudo foi semelhante entre os dois grupos (62% no grupo dupilumabe e 64% no grupo placebo).
<b>Bacharier et al., 2021<sup>101</sup></b>	Pacientes de 6 a 11 anos com asma moderada a grave,	I: Dupilumabe 100 mg ou 200 mg a cada duas semanas (n= 273;	52 semanas	A <b>taxa anualizada de exacerbações graves de asma</b> ajustada na população com fenótipo inflamatório tipo 2 foi menor no grupo dupilumabe, onde a redução de RR foi de 59,3% [IC95%: 39,5 a

<b>(LIBERTY ASTHMA VOYAGE)</b>	estratificados por fenótipo inflamatório tipo 2 e contagem de eosinófilos $\geq 300$ células/mm <sup>3</sup>	C: Placebo (n=135).		72,6], p<0,001). Dentre os pacientes com contagem de eosinófilos $\geq 300$ células/mm <sup>3</sup> , a redução de RR no grupo dupilumabe foi de 64,7% [IC95%: 43,8 a 77,8], p<0,001). Na população com fenótipo tipo 2, a diferença média na <b>ppVEF1</b> entre o grupo dupilumabe e placebo foi de 5,2 pontos percentuais (IC95%: 2,1 a 8,3; p<0,001). Da mesma forma, nos pacientes com contagem de eosinófilos $\geq 300$ células/mm <sup>3</sup> , observou-se melhora nesta variável com o uso de dupilumabe. Em ambas as populações, houve melhora significativa no <b>escore ACQ-7-IA</b> nas semanas 24 e 52. A frequências de <b>eventos adversos</b> durante as 52 semanas de tratamento foram semelhantes entre os grupos (83,0% no grupo dupilumabe e 79,9% no grupo placebo).
<b>Fiocchi et al., 2023<sup>102</sup> (LIBERTY ASTHMA VOYAGE)</b>	Pacientes de 6 a 11 anos com asma moderada a grave, estratificados por fenótipo inflamatório tipo 2 e contagem de eosinófilos $\geq 300$ células/mm <sup>3</sup>	I: Dupilumabe 100 mg ou 200 mg a cada duas semanas (n= 273; C: Placebo (n=135).	52 semanas	O <b>escore ACQ-7-IA</b> melhorou nos pacientes com fenótipo tipo 2 que utilizaram dupilumabe até a semana 52 de tratamento (DM: -0,44 [IC95%: -0,59 A -0,30], p<0,001). No grupo com contagem de eosinófilos $\geq 300$ células/mm <sup>3</sup> observou-se uma melhora nesse escore nos pacientes que receberam dupilumabe na semana 24. Uma maior proporção de pacientes que recebeu dupilumabe apresentou melhora no escore ACQ-7-IA na semana 24 e na semana 52. Os pacientes que utilizavam dupilumabe apresentaram melhora na <b>qualidade de vida (PACQLQ)</b> comparado aos pacientes que receberam placebo em ambas as populações.
<b>Bacharier et al., 2023<sup>103</sup> (LIBERTY ASTHMA VOYAGE)</b>	Pacientes de 6 a 11 anos com asma moderada a grave com fenótipo inflamatório tipo 2	I: Dupilumabe 100 mg ou 200 mg a cada duas semanas (n= 236); C: Placebo (n=114).	52 semanas	O uso de dupilumabe melhorou a <b>VEF1pp pré-broncodilatador</b> comparado ao placebo (7,9 pontos percentuais [IC95%: 4,36 A 11,22], P<0,001) e a <b>VEF1 pré-broncodilatador</b> em 0,17L (IC95%: 0,09 a 0,24, p<0,001) na semana 52. A proporção de pacientes que demonstraram ppVEF1 $\geq 80\%$ na semana 52 foi de

		<p>77,2% no grupo dupilumabe comparado com 66,1% no grupo placebo. Na <b>VEF1 pós-broncodilatação</b>, o uso de dupilumabe melhorou em 0,09L (IC95%: 0,02 a 0,16, p&lt;0,001) comparado ao placebo e a medida de VEF1pp pós-broncodilatador melhorou em 4,37 pontos percentuais (IC95%: 0,95 a 7,78, p&lt;0,001) na semana 52, sendo que 86,8% dos pacientes que receberam dupilumabe e 78,7% dos pacientes que receberam placebo apresentaram VEF1pp <sup>3</sup>80% na semana 52. A <b>CVF e a CVFpp pré-broncodilatador</b> e pós-broncodilatador aumentaram com o uso de dupilumabe comparado ao placebo na semana 52.</p>
<p><b>Zhang et al., 2023<sup>104</sup> (NCT03782532)</b></p>	<p>Pacientes com 12 anos ou mais, com asma não controlada (China e Índia)</p> <p>I: Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas (com dose de ataque de 400 mg) ou 300 mg a cada duas semanas (com dose de ataque de 600 mg) (n=205); C: Placebo (n=209).</p>	<p>O tratamento com dupilumabe aumentou significativamente o <b>FEV1 pré- broncodilatador</b> na semana 12 em comparação com o placebo (alteração da média de mínimos quadrados [IC 95%]: 0,31 [0,23, 0,39] L; p &lt; 0,0001) e reduziu o escore <b>ACQ-5</b> na semana 24 em comparação com o placebo (alteração da média de mínimos quadrados [IC 95%]: -0,20 [-0,35, -0,05] L; p = 0,0097). Houve uma redução relativa de 62% na <b>taxa anualizada de exacerbação grave</b> durante o período de tratamento no grupo dupilumabe em comparação com o placebo (p = 0,002). No desfecho de segurança, a proporção de participantes que apresentaram <b>eventos adversos</b> emergentes do tratamento foi semelhante entre os grupos.</p>

24 semanas

ACQ-5: *Asthma Control Questionnaire*, versão de cinco perguntas; AQLQ: *Asthma Quality of Life Questionnaire*; FVC: capacidade vital força; HR: *hazars ratio*; OR: razão de chances; PEF: pico de fluxo expiratório; RQLQ(S)+12: *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire +12*; VEF1: volume expiratório forçado em 1 segundo; pp: percentual predito.

#### **5.4. Risco de viés dos estudos incluídos**

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos, realizada de acordo com a ferramenta RoB 2.0,<sup>81</sup> é apresentada na Figura 38. Foram avaliados os desfechos de maior relevância clínica, sempre que disponíveis nos estudos: taxa anual de exacerbação da doença, hospitalização por asma, função pulmonar (avaliada pelo VEF1), redução do uso de corticosteroides orais, controle da doença, sintomas da asma, qualidade de vida e eventos adversos.

Em geral, os estudos apresentaram metodologia robusta e foram bem conduzidos. Os domínios referentes ao processo de randomização e alocação sigilosa, desvios da intervenção pretendida, mensuração do desfecho e relato seletivo de desfecho foram julgados como baixo risco de viés para todos os desfechos e estudos avaliados. Entretanto, três estudos apresentaram limitações referentes a perda de pacientes e falta de dados. No estudo de Wenzel e colaboradores (2013), houve 13% de perdas no grupo dupilumabe e 33% no grupo placebo. No estudo de Wenzel e colaboradores (2016), as perdas variaram entre 5,1% e 12,3% e, no estudo LIBERTY ASTHMA QUEST, as perdas variaram entre 10,9% e 13,4%. Apesar de serem planejadas em alguns desses estudos, análises de sensibilidade para avaliar o impacto dessas perdas nos desfechos avaliados não foram apresentadas. Assim, o risco de viés para esses estudos foi classificado como “Algumas preocupações” para o domínio referente a vieses decorrentes de dados faltantes. Os estudos LIBERTY ASTHMA VENTURE e LIBERTY ASTHMA VOYAGE foram considerados com baixo risco de viés em todos os domínios analisados.

**Figura 38: Avaliação da qualidade dos estudos incluídos para avaliar a eficácia e segurança de dupilumabe.**

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	P2B	+	+	-	+	+	-
	Wenzel et al., 2016	+	+	-	+	+	-
	ASTHMA LIBERTY QUEST	+	+	-	+	+	-
	ASTHMA LIBERTY VENTURE	+	+	+	+	+	+
	ASTHMA LIBERTY VOYAGE	+	+	+	+	+	+

Círculos verdes representam baixo risco de viés, círculos amarelos moderado risco de viés.

D1: Viés sobre o processo de randomização; D2: Viés sobre desvios das intervenções pretendidas; D3: viés sobre dados faltantes; D4: Viés sobre a mensuração do desfecho; D5: viés sobre a seleção do resultado relatado.

Fonte: elaboração própria.

## **5.5. Avaliação da certeza da evidência**

A avaliação da qualidade da evidência de acordo com o sistema GRADE é apresentada na Tabela 26. Em geral, para todos os desfechos, a evidência não apresentou limitações relacionadas ao risco de viés, inconsistência e viés de publicação. Os desfechos de uso de corticosteroide oral, eventos adversos graves e descontinuação do tratamento por eventos adversos apresentaram resultados imprecisos devido ao pequeno tamanho amostral para o desfecho de uso de corticosteroide oral, e a amplitude do IC 95% sugerindo distintos cenários no tratamento com dupilumabe.



**Tabela 26: Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE, para comparação dupilumabe e placebo no tratamento de asma grave com fenótipo alérgico.**

n de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade da evidência	Sumário da evidência
<b>Exacerbação da doença</b>							
1.701 pacientes (4 estudos)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Em comparação a placebo, dupilumabe reduziu o risco de exacerbações em 52% (RR 0,48; IC 95% 0,37 a 0,62). Em relação à taxa anual de exacerbações da doença, dupilumabe apresentou uma taxa média 0,37 menor do que placebo (IC 95% -0,49 a -0,24).
<b>Uso de corticosteroide oral</b>							
86 pacientes (1 estudo)	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	Dupilumabe esteve associado a uma redução na dose de corticosteroides orais em 32,5% (IC 95% 13,8 a 51,2) a mais do que placebo. Reduções absolutas no uso de corticosteroides orais foram observadas após a intervenção com dupilumabe (média dos mínimos quadrados: 3,87 [IC95%: 1,65 a 6,09] mg/dia; p = 0,0006) em comparação ao placebo.
<b>Função pulmonar (VEF1, L)</b>							
1.459 pacientes (4 estudos)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Dupilumabe esteve associado a um aumento médio no VEF1 de 0,16 L a mais que placebo (IC 95% 0,12 a 0,20).
<b>Qualidade de vida (AQLQ)</b>							
357 pacientes (2 estudos)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Dupilumabe esteve associado a um aumento médio na qualidade de vida de 0,36 a mais que placebo (IC 95% 0,14 a 0,59).
<b>Controle da doença (ACQ-5)</b>							
1.184 pacientes (3 estudos)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Em comparação a placebo, dupilumabe reduziu o escore em 0,37 pontos (IC 95% -0,48 a -0,25).
<b>IgE total</b>							
1.184 pacientes (3 estudos)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Pacientes tratados com dupilumabe reduziram consistentemente os níveis séricos de IgE em comparação ao grupo placebo.
<b>Eventos adversos</b>							
2.974 pacientes (4 estudos)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Não foi observada diferença significativa entre dupilumabe e placebo (RR 0,99; IC 95% 0,96 a 1,03).

<b>Eventos adversos graves</b>							
2.974 pacientes (4 estudos)	não grave	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	⊕⊕⊕ MODERADA	Não foi observada diferença significativa entre dupilumabe e placebo (RR 1,08; IC 95% 0,82 a 1,41).
<b>Descontinuação do tratamento por eventos adversos</b>							
2.974 pacientes (4 estudos)	não grave	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	⊕⊕⊕ MODERADA	Não foi observada diferença significativa entre dupilumabe e placebo (RR 1,00; IC 95% 0,50 a 2,02).

<sup>a</sup> Pequeno tamanho amostral.

<sup>b</sup> Intervalo de confiança amplo.

ACQ-5: Asthma Control Questionnaire, versão de cinco perguntas; IgE: imunoglobulina E; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Fonte: elaboração própria.

## 6. EVIDÊNCIAS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA DO DUPILUMABE EM COMPARAÇÃO AO OMALIZUMABE

### 6.1. Objetivo

O objetivo deste capítulo é apresentar a comparação dos dados de eficácia e segurança de dupilumabe em relação ao omalizumabe. Como não foram identificados estudos comparando diretamente as duas medicações em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico, foi utilizada metodologia de metanálise indireta para a estimativa dos resultados.

### 6.2. Metodologia

#### 6.2.1.1. *Identificação e seleção de estudos, extração e análise dos dados, avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência*

Os estudos foram identificados por processo de revisão sistemática da literatura. Foram conduzidas duas revisões, uma para cada medicamento de interesse em comparação ao placebo. Sendo a revisão de dupilumabe descrita neste relatório (seção 5) e a de omalizumabe descrita no Apêndice 2. A seguir, são detalhadas as metodologias utilizadas para conduzir a metanálise em rede e a avaliação da qualidade da evidência resultante das comparações indiretas.

#### 6.2.1.2. *Metanálise indireta: Metanálise em rede da evidência para eficácia e segurança de dupilumabe vs omalizumabe*

Para os desfechos homogêneos entre os estudos avaliando dupilumabe e omalizumabe, foi realizada metanálise de comparações indiretas para a comparação simultânea desses tratamentos, seguindo abordagem frequentista. Esses desfechos foram: exacerbação da doença, função pulmonar (avaliada pelo VEF1) e descontinuação do tratamento por eventos adversos.

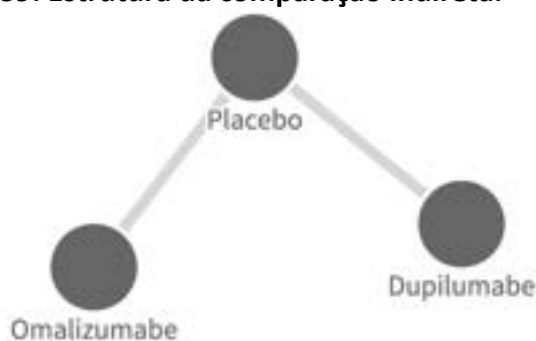
Para desfechos contínuos, a medida de efeito utilizada foi a diferença absoluta entre as médias quando todos os estudos incluídos realizaram a avaliação do desfecho

com o mesmo instrumento ou a diferença padronizada entre as médias quando os estudos incluídos realizaram a avaliação do desfecho com instrumentos distintos. Para desfechos binários, a medida de efeito utilizada foi o RR. As estimativas são apresentadas em conjunto com o IC 95%.

Uma vez que apenas o estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE avaliou crianças com idade entre 6 e 11 anos (não havendo nenhum estudo com omalizumabe correspondente), realizamos análise de sensibilidade desconsiderando esse estudo para os desfechos de eficácia (VEF1 e taxa de exacerbação).

As metanálises foram realizadas com o modelo de efeitos aleatórios, utilizando o método do inverso da variância. Para ordenar os tratamentos avaliados em cada rede, foi estimado o P-score, equivalente frequentistas ao SUCRA (área sob a curva de classificação cumulativa - *Surface Under the Cumulative Curve*), com interpretação semelhante.<sup>105</sup> O P-score é baseado na estimativa ponto e no erro padrão de cada estimativa incluída na metanálise de rede, e mensura a magnitude da certeza de que um tratamento é melhor que outro, fazendo uma média para todos os tratamentos de interesse que estão sendo comparados. Um valor de P-score é atribuído para cada tratamento de interesse; esse escore varia de 0 a 1 e valores próximos de 1 indicam superioridade do tratamento em avaliação.<sup>106</sup> As análises foram realizadas no software R versão 4.2.2, utilizando o pacote Netmeta versão 2.7-0.

**Figura 39: Estrutura da comparação indireta.**



Fonte: elaboração própria.

De forma a permitir a reprodutibilidade das análises, apresentamos no Quadro 1 a rotina da análise dos dados, e nas Tabela 27, Tabela 28 e Tabela 29, os dados extraídos dos estudos utilizados para cada desfecho.

### Quadro 1: Rotina utilizada na análise de dados.

```

### Instalar pacotes ###
install.packages("meta")
install.packages("netmeta")

### Carregar pacotes ###
library(meta)
library(netmeta)

##NMA Exacerbação
exacerbacao_nma1<- netmeta (TE, seTE, treat1, treat2, studlab = studlab,
                           data = exacerbacao, sm="RR", comb.fixed = F,
                           reference.group = "Controle") # NMA

exacerbacao_nma1
exacerbacao_nma$pval.random # Valor-p
netrank(exacerbacao_nma, small.values = "good") # Ranking
exacerbacao_league <- netleague(exacerbacao_nma, comb.fixed = F,
                                digits = 2, bracket = "(", separator = " a ") # League table

```

Exemplo do script utilizado para o desfecho primário (exacerbação da doença), para os demais desfechos pressupõe-se o mesmo formato.

Fonte: elaboração própria.

**Tabela 27: Tabela de entrada de dados para análise de comparação indireta para o desfecho exacerbação da doença em pacientes com asma com fenótipo alérgico.**

Estudo	tto1	tto2	TE	seTE	ni	nc
<b>Bardelas et al., 2012</b>	Omalizumabe	Controle	-0,46203546	0,4521	136	135
<b>EXACT</b>	Omalizumabe	Controle	-0,314710745	0,2643	157	171
<b>EXTRA</b>	Omalizumabe	Controle	-0,287682072	0,1048	427	421
<b>INNOVATE</b>	Omalizumabe	Controle	-0,215671536	0,1509	209	210
<b>SOLAR</b>	Omalizumabe	Controle	-0,470003629	0,2021	209	196
<b>LIBERTY ASTHMA QUEST (200 mg / 2 semanas)</b>	Dupilumabe	Controle	-0,460449416	0,1626	360	183
<b>LIBERTY ASTHMA QUEST (300 mg / 2 semanas)</b>	Dupilumabe	Controle	-0,606969484	0,1535	361	179
<b>P2B</b>	Dupilumabe	Controle	-0,9206	0,3314	176	95
<b>LIBERTY ASTHMA VENTURE</b>	Dupilumabe	Controle	-1,2801	0,3724	46	40
<b>LIBERTY ASTHMA VOYAGE</b>	Dupilumabe	Controle	-0,9676	0,2380	180	81

Tto1: nome do grupo 1; Tto2: nome do grupo 2; TE: Treatment effect, corresponde ao log do risco relativo; seTE: erro padrão em log; Ni: número total de participantes no grupo 1; nc: número total de participantes no grupo 2.

Fonte: elaboração própria.

**Tabela 28: Tabela de entrada de dados para análise de comparação indireta para o desfecho VEF-1 em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico.**

Estudo	tto1	tto2	DM	EP	ni	nc
EXACT	Omalizumabe	Controle	0,081	0,030542986	157	171
INNOVATE	Omalizumabe	Controle	0,094	0,036454256	209	210
Ohta et al., 2009	Omalizumabe	Controle	0,063	0,02939804	151	164
SOLAR	Omalizumabe	Controle	0,073	0,034048507	209	196
LIBERTY ASTHMA QUEST (200mg / 2 semanas)	Dupilumabe	Controle	0,13	0,04	275	146
LIBERTY ASTHMA QUEST (300 mg / 2 semanas)	Dupilumabe	Controle	0,16	0,04	279	141
P2B	Dupilumabe	Controle	0,15	0,045918367	176	95
LIBERTY ASTHMA VENTURE	Dupilumabe	Controle	0,21	0,086734694	46	40
LIBERTY ASTHMA VOYAGE	Dupilumabe	Controle	0,2	0,051020408	180	81

Tto1: nome do grupo 1; Tto2: nome do grupo 2; DM: diferença de médias; EP: erro padrão; Ni: número total de participantes no grupo 1; nc: número total de participantes no grupo 2.

Fonte: elaboração própria.

**Tabela 29: Tabela de entrada de dados para análise de comparação indireta para o desfecho descontinuação por eventos adversos em pacientes com asma moderada a grave.**

Estudo	tto1	tto2	TE	seTE	ni	nc
Wenzel et al., 2016 (200 mg / 2 semanas)	Dupilumabe	Controle	0,470004	0,805193	148	79
Wenzel et al., 2016 (300 mg / 2 semanas)	Dupilumabe	Controle	0,00995	0,854332	156	79
LIBERTY ASTHMA QUEST (200 mg / 2 semanas)	Dupilumabe	Controle	-0,69315	0,312743	631	313
LIBERTY ASTHMA QUEST (300 mg / 2 semanas)	Dupilumabe	Controle	0,802002	0,343373	632	321
LIBERTY ASTHMA VENTURE (300 mg / 2 semanas)	Dupilumabe	Controle	-1,34707	1,104779	103	107
LIBERTY ASTHMA VOYAGE	Dupilumabe	Controle	0,215111	0,487996	271	134
Buhl et al., 2002 (ext. de Solèr et al., 2001)	Omalizumabe	Controle	1,50604	1,546517	254	229
Busse et al., 2001	Omalizumabe	Controle	1,567607	1,546736	268	257
EXACT	Omalizumabe	Controle	1,18403	1,149398	157	171
EXTRA	Omalizumabe	Controle	0,355825	0,385606	428	420
Holgate et al., 2004	Omalizumabe	Controle	-1,65803	1,543955	126	120
INNOVATE	Omalizumabe	Controle	0,978403	0,576722	245	237
Ohta et al., 2009	Omalizumabe	Controle	-0,07156	0,544797	151	164
Soler et al., 2001	Omalizumabe	Controle	-2,40521	1,47462	274	272

Tto1: nome do grupo 1; Tto2: nome do grupo 2; TE: Treatment effect, corresponde ao log do risco relativo; seTE: erro padrão em log; Ni: número total de participantes no grupo 1; nc: número total de participantes no grupo 2.

Fonte: elaboração própria.

### 6.2.2. Avaliação da qualidade da evidência

Para os desfechos metanalisados, a qualidade da evidência foi avaliada com a metodologia GRADE adaptada para metanálise em rede.<sup>107</sup> O GRADE atualmente é o

método mais aceito para a avaliação da qualidade do conjunto da evidência. De acordo com essa metodologia, são avaliadas as evidências direta, indireta e proveniente da rede. Os domínios avaliados incluem risco de viés (nesse caso, com dados oriundos do RoB 2.0), inconsistência, evidência indireta, viés de publicação, imprecisão, incoerência e intransitividade (que pode ser definida como a falta de similaridade clínica e epidemiológica entre os estudos incluídos em uma metanálise em rede).

### **6.3. Resultados**

#### **6.3.1. Seleção e inclusão de estudos na metanálise**

Foram identificados quatro estudos principais avaliando dupilumabe em comparação ao placebo avaliando os desfechos de eficácia e segurança na população de asma grave com fenótipo alérgico.

Na revisão de omalizumabe (Apêndice 2) foram considerados 8 estudos de comparação omalizumabe versus placebo.<sup>71-78</sup> Importante salientar que – para permitir adequada comparabilidade e assim diminuir a intransitividade da análise – consideramos apenas os estudos com mascaramento adequado e cujo tratamento usual consistisse em corticosteroides inalatórios em associação a beta-2 agonistas de longa duração, padrão atual no SUS. Alguns estudos com omalizumabe possuíam aproximadamente 20 anos de publicação, sendo conduzidos em um momento no qual o uso de beta-2 agonistas de longa duração não consistia em cuidados usuais. Em relação ao mascaramento, uma vez que o diagnóstico da exacerbação é clínico, há importante viés sistemático, com a definição de desfecho (e consequente prescrição de corticosteroides orais) ser maior em pacientes cuja equipe e avaliadores de desfechos tem a ciência de que estão no grupo controle. Essa definição foi realizada *priori*, tendo sido anteriormente utilizada no processo de avaliação do Rol da ANS.<sup>108</sup>

As principais características dos estudos incluídos nessa metanálise em rede são apresentadas na Tabela 30.

**Tabela 30: Características dos pacientes com asma grave com fenótipo alérgico incluídos nos estudos elegíveis para a metanálise em rede.**

	Estudo	N de pacientes (intervenção/placebo)	Seguimento (semanas)	Posologia	Idade, anos (DP)	IgE (UI/mL)	Desfechos considerados
<b>Dupilumabe</b>	P2B <sup>46</sup> (NCT01854047)	176/95	24 semanas	200-300 mg / 2 semanas	D: 46,6 (13,5) P: 47,6 (12,5)	D: 293 (129,5 a 646) P: 302 (138 a 523)	Exacerbação da doença, função pulmonar
	LIBERTY ASTHMA QUEST <sup>60</sup> (NCT02414854)	360/183	52 semanas	200 mg / 2 semanas	D: 45,5 (16,0) P: 44,0 (16,8)	D: 304 (137 a 835) P: 337 (147 a 629)	Exacerbação da doença, função pulmonar, segurança
		361/179		300 mg / 2 semanas	D: 43,9 (15,8) P: 44,1 (14,9)	D: 326 (152 a 762) P: 315 (142 A 763)	
	LIBERTY ASTHMA VENTURE <sup>46</sup> (NCT02528214)	46/40	24 semanas	300 mg/ 2 semanas	D: 47,7 (14,5) P: 46,5 (14,5)	D: 305 (150 a 941) P: 340 (187 a 820)	Exacerbação da doença, função pulmonar, segurança
	Wenzel et al., 2016 <sup>96</sup> (NCT01854047)	150/79	24 semanas	200 mg / 2 semanas	D: 51,0 (13,4) P: 49,0 (12,7)	D: 416,20 (607,07) P: 419,31 (736,6)	Segurança do tratamento
		157/79		300 mg / 2 semanas	D: 47,5 (12,4) P: 49,0 (12,7)	D: 367,83 (555,50) P: 419,31 (736,6)	Segurança do tratamento
LIBERTY ASTHMA VOYAGE <sup>70</sup> (NCT02948959)	180/81	52 semanas	100-200 mg/ 2 semanas	D: 9 (6 a 11) P: 9 (6 a 11)	D: 680 (348 a 1462,5) P: 569 (270 a 1013)	Exacerbação da doença, função pulmonar, segurança	
<b>Omalizumabe</b>	Bardelas et al., 2012 <sup>110</sup>	136/135	24 semanas	150 mg a 300mg a cada quatro semanas/ 225 mg a 375 mg a cada duas semanas	O: 41,9 ±14,6 P: 40,7 ± 14,9	O: 183,6 ± 126,1 C: 180,5 ± 135,3	Função pulmonar, segurança
	EXACT <sup>73</sup>	157/171	24 semanas	225 mg a 375 mg a cada duas semanas	O: 36 ±14,7 P: 38,1 ± 15,1	O: 196,3 ± 160,2 P: 199,7 ± 168,3	Exacerbação, função pulmonar, segurança
	EXTRA <sup>74</sup>	427/421	48 semanas	150 mg a 300mg a cada quatro semanas/ 225 mg a 375 mg a cada duas semanas	O: 43,7 ±14,3 P: 45,3 ± 13,9	O: 178,7 ± 134,5 P: 175,1 ± 133,7	Exacerbação, qualidade de vida, sintomas da doença, segurança
	INNOVATE <sup>76</sup>	209/210	28 semanas	150mg a 300mg a cada 4 semanas	O: 43,4 ± 13,29 P: 43,3 ± 13,49	O: 197,6 ± 145,2 (21 a 607)	Exacerbação, qualidade de vida,



						P: 189,6 ± 153,1 (22 a 632)	função pulmonar, segurança
SOLAR <sup>111</sup>	209/196	28 semanas	150mg a 300mg a cada 4 semanas	O: 38,3 ± 14,73 P: 38,5 ± 14,72		NR	Exacerbação, qualidade de vida, função pulmonar, segurança
Ohta et al., 2009 <sup>78</sup>	151/164	16 semanas	150 mg a 300mg a cada quatro semanas/ 225 mg a 375 mg a cada duas semanas	O: 48,8 ± 14,88 P: 49,2 ± 14,42		O: 261,4 ± 165,3 P: 246,7 ± 157,7	Exacerbação, qualidade de vida e sintomas da doença
Buhl et al., 2002 <sup>a71</sup> (estudo de extensão de Sòler et al., 2001)	254/229	52 semanas	150mg a 300mg a cada 4 semanas/ 225mg a 375mg a cada 2 semanas	O :40 (12 a 76) P : 39 (12 a 72)		O: 223,1 (21 a 785) P: 205,6 (22 a 814)	Exacerbação, sintomas da doença, função pulmonar, segurança
Busse et al., 2001 <sup>a72</sup>	268/257	52 semanas	150 mg a 300mg a cada quatro semanas/ 225 mg a 375 mg a cada duas semanas	O: 39,3 (12 a 73); P: 39 (12 a 74)		O: 172,5 (20 a 860) P: 186,3 (21 a 702)	Exacerbação, sintomas da doença, função pulmonar, qualidade de vida, segurança
Holgate et al., 2004 <sup>a75</sup>	126/120	32 semanas	150 mg a 300mg a cada quatro semanas/ 225 mg a 375 mg a cada duas semanas	O: 40,5 (12 a 71) P: 41,1 (12 a 75)		O: 265,7 ± 190,2 P: 266,8 ± 218,0	Exacerbação, sintomas da doença, função pulmonar, qualidade de vida, segurança

<sup>a</sup> Dados de idade apresentados como mediana (IC95%). Dados de IgE estão apresentados como média ± DP ou mediana (IC95%).

DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; NR: Não reportado.

De acordo com os dados disponíveis, foi realizada metanálise em rede para os desfechos: exacerbação da doença, função pulmonar (avaliada pelo VEF1) e descontinuação por eventos adversos. Não foi possível realizar metanálise de comparações indiretas para os desfechos qualidade de vida e controle da doença, pois foram avaliados com diferentes instrumentos entre os tratamentos e sem dados disponíveis para realizar os ajustes necessários. Além disso, não foi realizada metanálise em rede para os desfechos eventos adversos e eventos adversos graves, visto que os estudos dos diferentes medicamentos utilizaram definições distintas para esses desfechos.

Todo o processo de avaliação da qualidade dos estudos individuais e da certeza da evidência seguiram a mesma metodologia utilizada na revisão sistemática de dupilumabe, estando descrita em detalhes no Apêndice 1. Em relação à qualidade da evidência, as principais limitações observadas foram: evidência indireta de omalizumabe, pois utilizaram uma faixa estreita de dosagem basal de IgE, e risco de viés, uma vez que os estudos possuem potencialmente relato seletivo de desfechos, além dos estudos, em sua maioria, possuírem perdas de seguimento não adequadamente descritas. Para minimizar riscos de vieses dos estudos de omalizumabe, consideramos na análise apenas os estudos que foram controlados por placebo. Além disso, para a análise de efetividade (exacerbações e VEF1) não consideramos os estudos com omalizumabe cujo tratamento de manutenção consistia em ICS, sem LABA, uma vez que essa não é a população-alvo atualmente preconizada para o uso de omalizumabe.

### **6.3.2. Eficácia e segurança de dupilumabe vs omalizumabe**

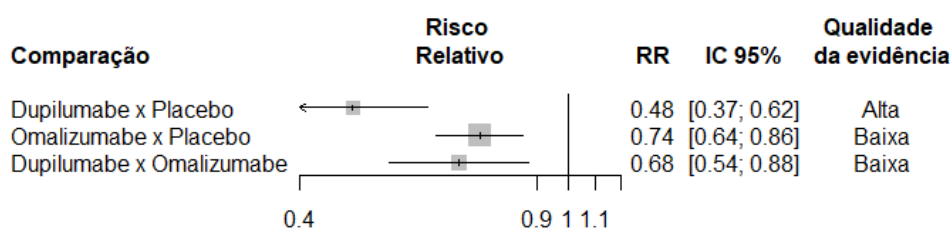
A seguir são descritos os principais desfechos de eficácia e segurança de dupilumabe em comparação ao omalizumabe. Os desfechos estão apresentados por tópico, de forma a resumir a evidência identificada na literatura e as metanálises indiretas realizadas neste relatório. Nas figuras das metanálises optamos por apresentar os resultados das metanálises diretas nas comparações de omalizumabe e dupilumabe em relação ao placebo.

### 6.3.3. Exarcebação da doença

Para o desfecho exarcebação da doença, foram incluídos na metanálise em rede nove estudos, totalizando 3.972 pacientes.<sup>46,70,73,74,76,97,112,113</sup> Desses, quatro estudos avaliaram o uso de dupilumabe e cinco avaliaram o uso de omalizumabe. No total, 1.123 pacientes receberam dupilumabe, 2.261 omalizumabe e 2.289 placebo.

Considerando a população com asma com fenótipo alérgico, em comparação a placebo, dupilumabe reduziu a taxa de exarcebações da doença em 52% (RR 0,48; IC 95% 0,37 a 0,62; qualidade da evidência alta) e omalizumabe em 26% (RR 0,74; IC 95% 0,64 a 0,86; qualidade da evidência baixa). Dupilumabe reduz a taxa de exarcebações da doença em 32% em comparação a omalizumabe (RR 0,68; IC 95% 0,54 a 0,88; p=0,001; qualidade da evidência baixa, devido a risco de viés e evidência indireta em omalizumabe, Figura 40). De acordo com o P-score, dupilumabe foi classificado como o tratamento com maior benefício, seguido de omalizumabe e placebo (Tabela 31). Em análise de sensibilidade, desconsiderando o estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE, os resultados foram consistentes, com dupilumabe reduzindo o risco de exarcebação em 28% (RR 0,72; IC 95% 0,56 a 0,92; p=0,009).

**Figura 40: Resultados da metanálise em rede para o desfecho exarcebação da doença na comparação dupilumabe em relação ao omalizumabe.**



Resultados da metanálise de comparação indireta para dupilumabe vs. omalizumabe e das metanálises diretas para dupilumabe e omalizumabe vs placebo.

Fonte: elaboração própria.

**Tabela 31: P-score para o desfecho exarcebação da doença.**

	P-score
<b>Dupilumabe</b>	0.9996
<b>Omalizumabe</b>	0.5004
<b>Placebo</b>	0.0000

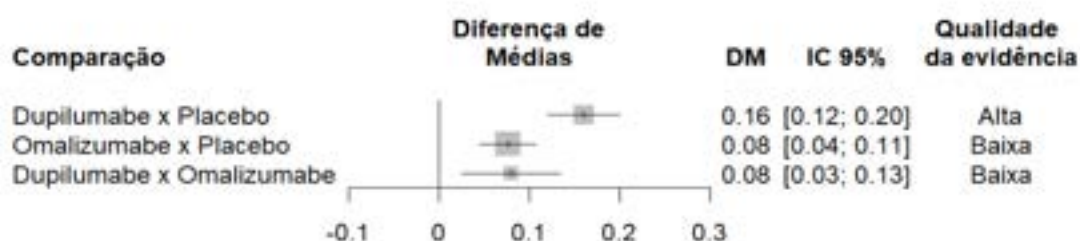
Fonte: elaboração própria.

#### 6.3.4. Função pulmonar (VEF1)

Para o desfecho função pulmonar, avaliado pelo VEF1, foram incluídos na metanálise em rede oito estudos, totalizando 2.926 pacientes.<sup>46,70,73,76,78,97,113</sup> Desses, quatro avaliaram o uso de dupilumabe e quatro avaliaram o uso de omalizumabe. No total, 956 pacientes receberam dupilumabe, 726 omalizumabe e 1.244 placebo.

Em comparação a placebo, dupilumabe aumentou o VEF1 em 0,16 L (IC 95% 0,12 a 0,20; qualidade da evidência alta) e omalizumabe em 0,08 L (IC 95% 0,04 a 0,11; qualidade da evidência baixa). Dupilumabe apresentou aumento significativo no VEF1 em relação ao omalizumabe (DM 0,08 (IC 95% 0,03 a 0,13; p = 0,001; qualidade da evidência baixa devido a devido a risco de viés e evidência indireta em omalizumabe, Figura 41). De acordo com o P-score, dupilumabe foi classificado como o tratamento com maior benefício, seguido de omalizumabe e placebo (Tabela 32). Em análise de sensibilidade, desconsiderando o estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE, os resultados foram consistentes, com dupilumabe aumentando o VEF1 em 0,07L (IC 95% 0,02 a 0, 13; p = 0,008).

**Figura 41: Resultados da metanálise em rede para o desfecho função pulmonar (VEF1) na comparação dupilumabe em relação ao omalizumabe.**



Resultados da metanálise de comparação indireta para dupilumabe vs. omalizumabe e das metanálises diretas para dupilumabe e omalizumabe vs placebo.

Fonte: elaboração própria.

**Tabela 32: P-score para o desfecho função pulmonar.**

Tratamento	P-score
Dupilumabe	0.9996
Omalizumabe	0.5004
Placebo	0.0000

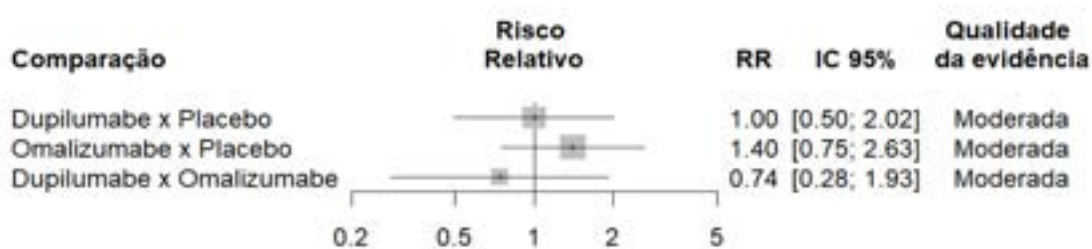
Fonte: elaboração própria.

### 6.3.5. Descontinuação por eventos adversos

Para o desfecho descontinuação por eventos adversos, foram incluídos na metanálise em rede 12 estudos, descritos em 14 artigos, totalizando 6.747 pacientes. Desses, quatro avaliaram o uso de dupilumabe e oito avaliaram o uso de omalizumabe.<sup>71-78,96,97,113-115</sup> Nessa análise consideramos todos os estudos que avaliaram o dupilumabe para asma na dose atualmente recomendada, não se limitando à população com asma com fenótipo alérgico. No total, 1.941 pacientes receberam dupilumabe, 1.903 omalizumabe e 2.903 placebo.

Numericamente, omalizumabe aumentou o risco de descontinuação em 40% em comparação a placebo (RR 1,40; IC 95% 0,75 a 2,63; qualidade da evidência moderada devido a imprecisão); dupilumabe teve o mesmo risco em comparação a placebo (RR 1,00; IC 95% 0,50 a 2,02; qualidade da evidência moderada) e reduziu o risco em 26% em comparação a omalizumabe (RR 0,74; IC 95% 0,28 a 1,93; qualidade da evidência moderada devido a imprecisão de omalizumabe); entretanto, esses resultados não foram estatisticamente significativos (Figura 42). De acordo com o P-score, omalizumabe foi classificado como o tratamento com maior risco de descontinuação por eventos adversos, seguido de dupilumabe e placebo (Tabela 33).

**Figura 42: Resultados da metanálise em rede para o desfecho descontinuação devido a eventos adversos na comparação dupilumabe em relação ao omalizumabe.**



Resultados da metanálise de comparação indireta para dupilumabe vs. omalizumabe e das metanálises diretas para dupilumabe e omalizumabe vs placebo.

Fonte: elaboração própria.

**Tabela 33: P-score para o desfecho descontinuação devido a eventos adversos.**

	P-score
<b>Controle</b>	0.6719
<b>Dupilumabe</b>	0.6055
<b>Omalizumabe</b>	0.2226

Fonte: elaboração própria.

#### **6.4. Avaliação da certeza da evidência**

A Tabela 34 apresenta a avaliação da certeza da evidência através da abordagem GRADE para metanálises em rede. O desfecho de exacerbação da doença e o desfecho de VEF-1 apresentaram baixa certeza da evidência, uma vez que os ensaios clínicos randomizados que compõe a evidência de omalizumabe apresentaram alto risco de viés para estes desfechos. Também foi identificada evidência indireta no conjunto de publicações de omalizumabe, uma vez que os estudos de omalizumabe utilizaram uma faixa estreita de dosagem basal de IgE para a elegibilidade dos pacientes. Ressalta-se que não foram realizadas novas penalizações por intransitividade considerando que a elegibilidade dos pacientes com diferenças nos níveis séricos de IgE já ocorreu no domínio de evidência indireta. O desfecho descontinuação do tratamento por eventos adversos teve certeza da evidência moderada por penalização no domínio de imprecisão.

**Tabela 34: Avaliação da qualidade da evidência para a efetividade e segurança de dupilumabe em comparação a omalizumabe, de acordo com a metodologia GRADE para metanálises em rede.**

Intervenções	Efeitos absolutos antecipados (IC 95%) <sup>a</sup>		Efeitos relativos (IC 95%)	Participantes (estudos)	Certeza geral da evidência (GRADE)	Ranking
	Risco com placebo	Risco com intervenções				
<b>Exacerbação grave de asma</b>						
Dupilumabe	-	-	RR 0,51 (95%CI: 0,42 a 0,61)	1701 (4 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	1 – p-score= 0,9996
Omalizumabe	-	-	RR 0,74 (95%CI: 0,64 a 0,86)	3972 (5 ECRs)	⊕⊕○○ BAIXA <sup>a,b</sup>	2 – p-score = 0,5004
Placebo	-	-	-	-	-	3 – p-score = 0,0000
<b>Função pulmonar (avaliado por níveis de VEF-1)</b>						
Dupilumabe	DM 0,16 mais (de 0,12 mais a 0,2 mais)		DM 0,16 L (IC 95%: 0,12 a 0,2)	1459 (4 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	1 – p-score = 0,9996
Omalizumabe	DM 0,08 L mais (de 0,05 mais a 0,11 mais)		DM 0,08 L (IC 95%: 0,05 a 0,11)	1467 (4 ECRs)	⊕⊕○○ BAIXA <sup>a,b</sup>	2 – p-score = 0,5004
Placebo	-	-	-	-	-	3 – p-score = 0,0000
<b>Descontinuação do tratamento por eventos adversos</b>						
Dupilumabe	38 por 1.000	1 mais por 1.000 (de 17 menos a 35 mais)	RR 1,02 (IC 95%: 0,54 a 1,92)	2974 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERADO	2 – p-score = 0,6055
Omalizumabe	16 por 1.000	6 mais por 1.000 (de 5 menos a 29 mais)	RR 1,38 (IC 95%: 0,68 a 2,80)	3773 (8 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERADO	3 – p-score = 0,2226
Placebo	-	-	-	-	-	1 – p-score = 0,6719

<sup>a</sup> Os estudos, em geral, possuem perdas não adequadamente descritas e é elevado o risco de relato seletivo de desfecho. Apesar de estarmos considerando somente estudos controlados por placebo, o risco de viés residual permanece.

<sup>b</sup> Os estudos avaliados incluíram pacientes com níveis de IgE entre 30 e 700 UI/mL, não abrangendo pacientes com níveis maiores de IgE.

Fonte: elaboração própria

## **7. ANÁLISE DO CUSTO DE OMALIZUMABE**

O omalizumabe foi incorporado no SUS, tendo sua compra pactuada como 1B, correspondendo a compras realizadas pelas Secretarias Estaduais de Saúde, com repasse de valores pelo governo federal, conforme tabela SIGTAP.

O procedimento atual cuja codificação é “06.04.84.001-2 - OMALIZUMABE 150MG SOLUÇÃO INJETÁVEL”, possui valor unitário de R\$ 1.835,20 e quantidade máxima de 12 (correspondendo a 12 frascos de 150mg).<sup>116</sup>

### **7.1. Perspectivas de custos em análises econômicas em saúde**

Em relação aos custos, podem ser consideradas duas perspectivas:

- A perspectiva do Ministério da Saúde, que corresponde ao valor repassado pelo governo federal aos estados;
- A perspectiva do SUS, que corresponde ao custo efetivamente gasto com a aquisição do omalizumabe. Caso o valor de aquisição seja superior ao repasse, há gasto de recursos adicionais destinado às Secretarias Estaduais de Saúde; caso o valor de aquisição seja inferior ao repasse, haverá superávit, permitindo que as Secretarias Estaduais usem esse recurso adicional em outras iniciativas em saúde.

A análise de custos está sendo realizada na perspectiva do SUS – ou seja – considerando valores efetivamente praticados de omalizumabe junto às compras públicas.

### **7.2. Metodologia**

De forma a identificar os custos relacionados ao omalizumabe, realizamos busca no Banco de Preços em Saúde (BPS) e no Painel de Preços do Ministério da Gestão e da Inovação em Serviços Públicos.<sup>117,118</sup> Sobre esse aspecto, o Painel de Preços e o BPS devem ser consideradas fontes de informação complementares. O BPS, por ser mais



antigo, tem sido historicamente utilizada com maior frequência em avaliações da CONITEC. Contudo, o preenchimento é voluntário e muitas vezes a data de registro é posterior à data de compra.

O Painel de Preços entrou em operação em 2019, com o objetivo de promover maior transparência à gestão pública, de forma a operacionalizar necessidades da Instrução Normativa número 1 de 10 de janeiro de 2019.<sup>119</sup> Há, dessa forma, o registro de forma automatizada de informações de compras, desde que não esteja submetido a sigilo, e que possua termo de contrato (de acordo com o parágrafo quarto, do artigo número 62 da lei 8666/93: "*É dispensável o 'termo de contrato' e facultada a substituição prevista neste artigo, a critério da Administração e independentemente de seu valor, nos casos de compra com entrega imediata e integral dos bens adquiridos, dos quais não resultem obrigações futuras, inclusive assistência técnica.*"). Nesse contexto, o Painel de Preços tende a captar de uma forma mais confiável as compras públicas realizadas. Contudo, algumas vezes, compras de medicamentos não possuem termo de contrato, dessa forma a BPS pode complementar essa fonte.

A busca foi realizada no dia 26 de março de 2024. Consideramos de interesse todos os registros de preço relacionado a compras do omalizumabe na apresentação de 150mg, realizadas a partir de 01 de abril de 2023, correspondendo ao valor regulado pela CMED no período de 01 de abril de 2023 até 31 de março de 2024.

Como mencionado anteriormente, o omalizumabe possui apresentações de forma de frasco-ampola e seringa preenchida; de forma a simplificar e padronizar o documento, estamos usando o termo "frasco" ao longo do documento.

Não consideramos custos relacionados à apresentação de 75 mg, uma vez que essa apresentação não está incorporada no SUS. Também não consideramos compras praticadas antes de abril de 2023 devido à defasagem dos valores permitidos a serem praticados.

Realizamos também ajuste de acordo com o ICMS de compra de cada unidade da federação. Consideramos as alíquotas estaduais conforme estabelecido em dezembro de 2023. Para compras pelo Ministério da Saúde, consideramos ICMS de 18%. Excluimos registros de compras acima do PMVG uma vez que consideramos os mesmos irregulares.

Na Tabela 35 apresentamos a alíquota, os estados que a praticam, e o PMVG conforme cada alíquota de ICMS.

**Tabela 35: Preço máximo de venda ao governo (PMVG) conforme alíquota estadual de ICMS, referente ao ano de 2023.**

<b>Alíquota</b>	<b>PMVG</b>	<b>Estados</b>
<b>17%</b>	R\$ 2.123,12	ES, GO, MT, MS, RS, SC
<b>17,50%</b>	R\$ 2.135,99	RO
<b>18%</b>	R\$ 2.149,00	AP, CE, DF, MG, PB, PE, SP
<b>19%</b>	R\$ 2.175,53	AC, AL, BA, PA, PR, SE
<b>20%</b>	R\$ 2.202,73	AM, MA, RJ, RN, RR, TO
<b>21%</b>	R\$ 2.230,61	PI

Nota: não considera o reajuste de 4,5% praticado a partir de abril de 2024

Fonte: CMED. 5 de dezembro de 2023

### **7.3. Resultados**

Não identificamos compras no Banco de Preço em Saúde; contudo, identificamos 31 compras no Painel de Preços, totalizando 5.406 frascos de 150mg, com valor total de R\$ 11.387.715,63. Destas, excluimos um registro, com compra de 15 frascos pelo estado de São Paulo, a um preço de R\$ 3.300,00 a unidade, superior ao PMVG.

Dessa forma, consideramos 30 registros de preços de contratos para análise, com o total de 5.391 frascos. As compras foram realizadas por entes estaduais em 57% (n=17) das vezes, municipais em 13,3% (n=4) e federais (incluindo forças armadas) em 30% das vezes (n=9).

Desses contratos, o preço mediano foi de R\$ 2.149,00 (correspondendo ao PMVG 18% de 2023). O preço máximo praticado foi de R\$ 2.202,75 (correspondendo ao PMVG 20%, praticado junto ao estado do Rio de Janeiro). O preço mínimo praticado foi de R\$ 1.901,79 (correspondendo a um desconto de 10,42% em relação ao PMVG 17%, praticado junto ao estado do Mato Grosso). O valor total de compras nesses registros foi de R\$ 11.338.215,63, correspondendo a R\$ 2.013,17 por frasco. Em todos os registros, o valor praticado é superior ao valor atualmente coberto pela tabela SIGTAP.

Em relação ao preço PMVG (ajustado para cada alíquota), o desconto médio praticado foi de 2,91%. Dos 30 registros de compras, 16 foram realizados com base no PMVG, e 14 tiveram algum desconto frente ao PMVG, este variando de 0,05 a 10,42%.

Considerando o PMVG 18% vigente a partir de 01 abril de 2024, de R\$ 2.245,72, e aplicando o desconto médio praticado de 2,91% sobre o PMVG, temos um valor projetado de R\$ 2.180,33 por frasco de omalizumabe 150mg, considerando ICMS de 18%.

Os dados da análise estão sumarizados na Tabela 36.

**Tabela 36: Análise de valores de compras de omalizumabe.**

<b>Item</b>	<b>Valor</b>
<b>Contratos</b>	30
<b>Frascos adquiridos</b>	5.391
<b>Valor total de compra</b>	R\$ 11.338.215,63
<b>Entre responsável pela compra</b>	
<b>Municipal</b>	4 (13,3%)
<b>Estadual</b>	17 (56,7%)
<b>Federal</b>	9 (30%)
<b>Valores por frasco</b>	
<b>Valor mediano (contrato)</b>	R\$ 2.149,00
<b>Valor mínimo</b>	R\$ 1.901,79
<b>Valor máximo</b>	R\$ 2.202,75
<b>Valor médio</b>	R\$ 2.013,17
<b>Desconto médio em relação ao PMVG</b>	2,91%
<b>PMVG 18% (vigente a partir de abril de 2024)</b>	R\$ 2.245,72
<b>Preço projetado (a partir de abril de 2024)</b>	R\$ 2.180,33

Fonte: Elaboração própria

Os dados brutos dos registros de preços, assim como as análises realizadas, estão apresentados na planilha “Preco\_omalizumabe”, do arquivo “Analise\_economica.xlsx”, enviado na presente submissão.

## 8. ANÁLISE DAS APACs DO COMPARADOR (OMALIZUAMBE)

A fim de verificar o consumo real de omalizumabe no SUS, realizamos a análise das Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APACs) de medicamentos disponíveis no Sistema de Informação Ambulatorial (SIA), do DATASUS. Além do consumo de omalizumabe, essa análise fornece dados para estimar a projeção de pacientes em tratamento para asma grave com fenótipo alérgico, e a proporção de pacientes que utilizarão diferentes posologias de dupilumabe, considerando peso e idade. Esses dados serão utilizados na análise de custo-minimização e do impacto orçamentário do presente dossiê.

### 8.1. Metodologia

A Tabela 37 apresenta as principais características da análise realizada. A questão norteadora da pesquisa foi: Qual é o padrão de uso do omalizumabe no SUS em relação ao número de pacientes em uso, número médio mensal de frascos utilizados e características gerais da população?

**Tabela 37: Análise de APACs de omalizumabe**

<b>Questão de pesquisa</b>	Qual é o padrão de uso do omalizumabe no SUS em relação a: número de pacientes em uso, número médio mensal de frascos utilizados, e características gerais da população?
<b>Método de análise</b>	Análise descritiva (médias e frequências) de pacientes únicos, considerando a última APAC registrada para cada paciente.
<b>Fonte de dados</b>	DATASUS - SIA, APACs de omalizumabe
<b>Período avaliado</b>	janeiro de 2022 a dezembro de 2023

Fonte: elaboração própria.

Foram incluídas APACs emitidas no período entre janeiro de 2022 e dezembro de 2023, selecionadas pelo código SIGTAP do omalizumabe: “06.04.84.001-2 - OMALIZUMABE 150MG SOLUÇÃO INJETÁVEL”. A definição de cada paciente foi possível a partir do código criptografado do Cartão Nacional de Saúde (variável AP\_CNSPCN). A

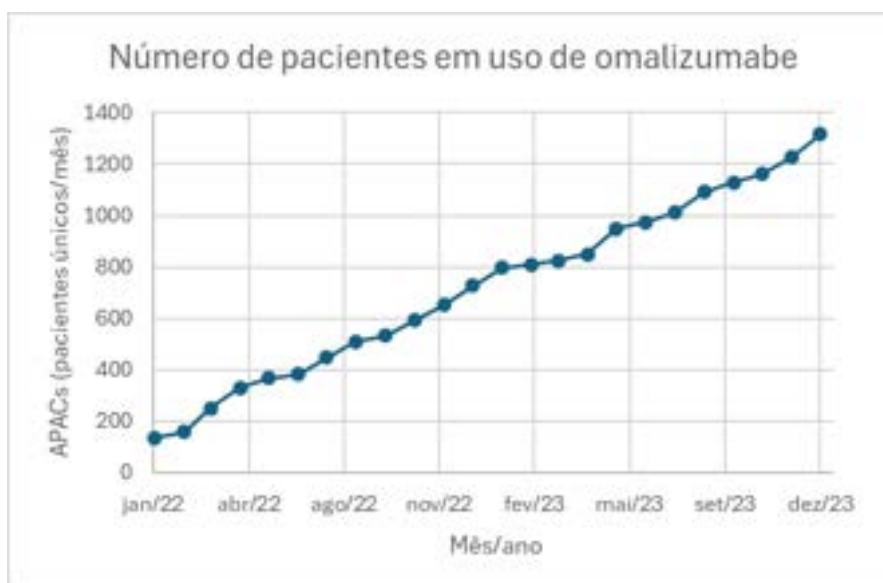
obtenção de dados foi realizada por meio do Software R, com a análise descritiva de dados sendo realizada através do Microsoft Excel.

## 8.2. Resultados

Inicialmente, foram identificadas 17.292 APACs com registro de uso de omalizumabe no período avaliado, foram excluídas 81 duplicatas (mesmo paciente em um mesmo mês), resultando em 17.211 APACs, distribuídas entre 2.089 pacientes únicos.

A utilização de omalizumabe foi verificada para cada mês do período analisado, sendo que em janeiro de 2022 havia 134 pacientes em uso da medicação, e em dezembro de 2023, 1.316 pacientes. A utilização do omalizumabe está representada na Figura 43, que demonstra o crescimento da adoção com o passar do tempo.

**Figura 43: Curva de adoção do omalizumabe no SUS.**



Fonte: elaboração própria, a partir de dados do SIA (DATASUS).

A partir da análise das APACs foi estabelecido o perfil de pacientes em uso de omalizumabe em relação ao sexo, idade, peso e uso de frascos (Tabela 38). As três primeiras informações foram coletadas diretamente, pois são preenchidas na APAC. O

número de frascos utilizados pelos pacientes foi calculado a partir do valor da APAC, levando em consideração o valor de reembolso do omalizumabe de R\$ 1.835,20. Cada APAC permite dispensar até 12 frascos, sendo o número máximo de frascos utilizados durante o período de um mês (considerando dose máxima, 600mg a cada 14 dias, com administração por três vezes no mês correspondente, por exemplo, dias 1, 15 e 29).

**Tabela 38: Análise de pacientes únicos em uso de omalizumabe entre janeiro de 2022 a dezembro de 2023.**

<b>Categoria</b>	<b>Variável</b>	<b>Valor</b>	<b>Proporção</b>
<b>N</b>	Pacientes	2.089	100%
<b>Sexo</b>	M	665	31,8%
	F	1.424	68,2%
<b>Idade</b>	6 - 11	170	8,1%
	12 - 17	164	7,9%
	18+	1.755	84,0%
	Média	46,0	
	DP	20,8	
<b>Peso</b>	N (válidos)	2.039	
	Média	69,2	
	DP	19,1	
<b>Frascos (omalizumabe)</b>	N (válidos)	1.708	
	Média	3,4	
	DP	2,2	
	1	270	15,8%
	2	524	30,7%
	3	247	14,5%
	4	320	18,7%
	5	10	0,6%
	6	170	10,0%
	7	9	0,5%
	8	135	7,9%
	9	3	0,2%
	10	2	0,1%
11	0	0,0%	
12	18	1,1%	

Fonte: elaboração própria.

Foram identificados 170 pacientes entre 6 e 11 anos e 1.919 pacientes com 12 anos ou mais. Entre os pacientes entre 6 e 11 anos, 70 tem menos de 30 kg (os dados de três crianças foram excluídos por registro de peso com implausibilidade biológica). Na Tabela 39 apresentamos a distribuição da população, em uso de omalizumabe no

período de janeiro de 2022 a dezembro de 2023, levando em consideração a posologia de dupilumabe indicada em bula.

**Tabela 39: População conforme faixas posológicas para dupilumabe.**

<b>Faixa etária</b>	<b>Posologia</b>	<b>N (%)<sup>a</sup></b>
<b>Adultos e adolescentes</b>	dose inicial de 600 mg, seguida de 300 mg a cada 14 dias, ou dose inicial de 400 mg, seguida de 200 mg a cada 14 dias	1.919 (92,0%)
<b>Crianças (6-11 anos) entre 15kg e 30kg</b>	300 mg a cada 4 semanas	70 (3,4%)
<b>Crianças (6-11 anos) com ≥30kg</b>	200 mg a cada 2 semanas	97 (4,7%)

<sup>a</sup> Dados de APACs para três crianças foram excluídos devido a implausibilidade de valores apresentados para peso.

Fonte: elaboração própria.

Os dados brutos das APACs, assim como as análises realizadas, estão apresentados na planilha “Análise\_APACs\_omalizumabe”, do arquivo “Análise\_economica.xlsx”, enviado na presente submissão.

## **9. AVALIAÇÃO DA CUSTO-MINIMIZAÇÃO**

A presente avaliação econômica tem como objetivo avaliar a custo-minimização do dupilumabe, em comparação ao omalizumabe, por paciente, no contexto do SUS. Para o desenvolvimento do estudo de avaliação econômica foram utilizadas as recomendações contidas na diretriz de avaliação econômica do Ministério da Saúde.<sup>120</sup>

### **9.1. Racional clínico e econômico para a análise de custo-minimização**

Atualmente, o omalizumabe é o único imunobiológico disponível no SUS para o tratamento de pacientes com asma grave com fenótipo alérgico, e apresenta restrições de uso significativas, baseadas no peso corporal do paciente e nos níveis séricos de IgE. Essas limitações excluem aproximadamente 17% dos pacientes que necessitam de tratamento.

Pelo omalizumabe ser o único tratamento disponível, há uma restrição nas opções para todos os pacientes que potencialmente se beneficiariam do uso de imunobiológicos. Nesse sentido, a incorporação do dupilumabe visa complementar o arsenal terapêutico da asma grave com fenótipo alérgico, pois apresenta um mecanismo de ação alternativo, possibilitando aos médicos a seleção da melhor opção terapêutica para cada paciente, considerando as características de cada caso.

Conforme descrito na avaliação da literatura, não identificamos estudos que comparam diretamente o dupilumabe frente ao omalizumabe. Na metanálise indireta realizada, o uso de dupilumabe foi identificado benefício superior ao omalizumabe nos desfechos de eficácia, o que permite uma análise de custo-efetividade, devido a sua superioridade.

Uma vez que o preço proposto pela Sanofi para incorporação visa promover uma economia ao SUS (inferior ao custo com omalizumabe), a informação a ser apresentada em uma análise de custo-efetividade é limitada, uma vez que a resposta antecipada é uma dominância forte, com incremento no benefício e redução no custo do tratamento.

Frente a um cenário de maior eficácia de dupilumabe – mesmo com esse dado vindo a partir de metanálise em rede desenvolvida para o presente dossiê – há uma



grande segurança que o dupilumabe não é inferior à alternativa atualmente disponível. A análise de custo-efetividade seria a mais adequada em um contexto no qual o custo do dupilumabe fosse superior, de forma a identificar qual é a razão de custo-efetividade incremental do dupilumabe frente ao omalizumabe, com a finalidade avaliar se a mesma é custo-efetiva ou não. Uma vez que além de possuir maior efetividade, seu custo é inferior, o que implicaria em dominância forte em uma teórica análise de custo-efetividade. De forma conservadora, optamos por utilizar uma análise de custo-minimização, a qual não capta os benefícios adicionais do dupilumabe; entretanto, fornece uma resposta mais pragmática e simplifica o processo de tomada de decisão.

Importante salientar que a adoção desse modelo não capta diferentes benefícios para o dupilumabe, que promove ganhos tanto do cunho financeiro para o sistema quanto de saúde pelo usuário do SUS. No cenário de custos, potenciais ganhos são relacionados a: a) menor número de consultas clínicas e visitas à emergência; b) menor custo com hospitalizações; c) menor uso de medicamentos para exacerbação, como corticosteroides orais. Esses custos muitas vezes pairam sobre as Secretarias Municipais de Saúde, afetando, assim, também o orçamento da saúde a nível municipal.

## 9.2. Metodologia

### 9.2.1. Questão de pesquisa

A questão de pesquisa está definida como: “Qual é a diferença no custo de tratamento com dupilumabe, em relação a omalizumabe, por paciente com asma grave com fenótipo alérgico?”. A questão de pesquisa está estruturada na Tabela 40.

**Tabela 40: Componentes da questão de pesquisa.**

<b>P (população)</b>	Pacientes com asma grave com fenótipo T2 alto alérgico, com IgE $\geq$ 30 UI/mL, sem controle adequado com tratamento otimizado com corticoides inalatórios + LABA, apresentando pelo menos uma exacerbação no ano anterior ou uso contínuo de corticosteroides orais
<b>I (intervenção)</b>	Dupilumabe
<b>C (comparação)</b>	Omalizumabe
<b>O (desfechos)</b>	Diferença de custos

Fonte: elaboração própria.

### 9.2.2. População em estudo

A população definida foi de pacientes com asma grave com fenótipo alérgico, com idade a partir de seis anos, com IgE total  $\geq 30$  UI/mL, sem controle adequado com tratamento otimizado corticoides inalatórios + LABA, apresentando pelo menos uma exacerbação no ano anterior ou uso contínuo de corticosteroides orais. A população está de acordo com a proposta de incorporação, em linha com a atualmente atendida pelo omalizumabe conforme PCDT.<sup>10</sup>

### 9.2.3. Intervenção

Consiste no uso de dupilumabe, conforme posologia preconizada em bula, de acordo com peso e idade, representado na Tabela 41. A distribuição de peso e idade foi estimada com base em registros de APACs, conforme apresentado na seção 8 do presente documento.

**Tabela 41: Posologia do dupilumabe para o tratamento da asma grave com fenótipo alérgico.**

Idade	Peso	Dose inicial	Doses subsequentes	Periodicidade
6 a 11 anos	15 - 30 kg	300 mg	300 mg	4 semanas
6 a 11 anos	$\geq 30$ kg	200 mg	200 mg	2 semanas
<b><math>\geq 12</math> anos, sem comorbidades</b>	--	400 mg	200 mg	2 semanas
<b><math>\geq 12</math> anos, em uso de corticosteroide oral ou com comorbidades<sup>a</sup></b>	--	600 mg	300 mg	2 semanas

<sup>a</sup> pacientes dermatite atópica moderada a grave como comorbidade ou adultos com rinosinusite crônica grave com pólipos nasais.

Fonte: Adaptado de bula Dupixent®

### 9.2.4. Comparador

Omalizumabe, com posologia conforme peso e IgE basal, de acordo com indicação em bula. A posologia do omalizumabe é complexa, uma vez que a mesma depende da dosagem de IgE basal e do peso do paciente. Assim, a dose pode variar de 75mg a cada quatro semanas até 600mg a cada duas semanas, ou seja, dose 16 vezes maior, implicando em diferença de custos da mesma magnitude. As doses são

apresentadas na Tabela 42. O consumo médio de omalizumabe foi estimada com base em registros de APACs, conforme apresentado na seção 8 do presente documento.

**Tabela 42: Dose de omalizumabe conforme peso e IgE basal**

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

Doses em miligramas. Posologia segue recomendação de bula.

NA: Não aplicável.

Fonte: Adaptado de bula Xolair<sup>®121</sup>

### 9.2.5. Estrutura do modelo

O modelo consiste em análise de custo-minimização, considerando o custo anual de tratamento (duração de 52,18 semanas) num horizonte temporal de 20 anos. Apesar das diretrizes adotadas pelo Ministério da Saúde não definirem horizonte temporal claro para análise de custo-minimização, optamos por 20 anos uma vez que consideramos que o uso dos imunobiológicos são contínuos, sem critérios objetivos para interrupção definidos no PCDT vigente.

Para a intervenção, o paciente inicia com o uso de dupilumabe, sendo utilizado dose inicial de 400 mg (duas injeções de 200 mg) ou 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguidas da dose de 200 mg ou 300 mg, a cada duas semanas, para pacientes acima de 12 anos. Para crianças entre 6 e 11 anos a dose recomendada não inclui a dose inicial, sendo de 300 mg a cada 4 semanas para pacientes entre 15 e 30 kg e de 200 mg a cada 2 duas semanas para pacientes acima de 30 kg. A estimativa da proporção de uso de doses de 200 mg ou 300 mg na população entre 6 e 11 anos foi realizada com base nas análises das APACs de omalizumabe, descritas neste relatório na seção 8.2.

Como comparador, consideramos o uso do omalizumabe, com dose média conforme análise das APACs, conforme descrição neste relatório na seção 8.2.

Foi utilizada a perspectiva do pagador público (SUS) na análise, considerando o custo real de aquisição do medicamento, conforme análise apresentada na seção 7.3. Uma vez que o tratamento com os imunobiológicos é contínuo, e há diferença de custo entre os anos, assumimos um horizonte temporal de 20 anos. O desfecho avaliado foi a diferença monetária em reais entre os tratamentos, sendo aplicada taxa de desconto de 5% ao ano, seguindo as orientações da Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil.<sup>120</sup> Os principais componentes do modelo são apresentados na Tabela 43.

**Tabela 43: Descrição sumarizada do modelo.**

<b>Componente</b>	<b>Descrição</b>
<b>Tipo de avaliação econômica</b>	Custo-minimização
<b>Questão de pesquisa</b>	Qual é a diferença no custo de tratamento com dupilumabe, em relação a omalizumabe, por paciente com asma grave com fenótipo alérgico
<b>População</b>	Pacientes com asma grave, com fenótipo alérgico, sem controle adequado com tratamento otimizado com corticoides inalatórios + LABA, apresentando pelo menos uma exacerbação no ano anterior ou uso contínuo de corticosteroides orais
<b>Intervenção</b>	Dupilumabe
<b>Comparador</b>	Omalizumabe
<b>Desfecho</b>	Diferença de custos em reais
<b>Horizonte temporal</b>	20 anos
<b>Perspectiva</b>	SUS
<b>Taxa de desconto</b>	5% para custos

Fonte: elaboração própria.

#### **9.2.6. Parâmetros**

Os parâmetros de custo para omalizumabe foram baseados nas análises realizadas no Painel de Preços, que representa os custos do SUS com a sua aquisição atualmente, conforme apresentado na seção 7.3, sendo esse estimado em R\$ 2.180,33, correspondendo ao preço estimado para 2024 para o PMVG com 18% de ICMS,

considerando que em 2023 o desconto médio sobre o PMVG foi de 2,91%. Essa estimativa busca padronizar todos os preços para o PMVG 18%, geralmente utilizado como referência nas análises.

Uma vez que o consumo do omalizumabe é variável de acordo com o peso e IgE, optamos por utilizar o consumo médio mensal por paciente, de acordo com as APACs de omalizumabe, conforme apresentado na seção 8.2, sendo esse valor equivalente a 3,4 frascos de omalizumabe por mês (40,85 frascos por ano). Essa estimativa é semelhante a estudo de simulação prévio (3,58 frascos a cada 4 semanas), com dados nacionais, utilizado para a estimativa de custos na saúde suplementar.<sup>12</sup>

O custo de administração foi baseado na tabela SIGTAP, combinando os valores de reembolso do código 03.01.10.001-2 (administração de medicamentos na atenção especializada) e 03.01.01.004-8 (consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada, exceto médico), totalizando R\$ 6,93.<sup>116</sup>

Uma vez que o dupilumabe possui custo de acordo com peso e idade da população, e considerando que os pacientes candidatos ao uso do dupilumabe são semelhantes àqueles em uso do omalizumabe, com base nas APACs analisadas conforme apresentado previamente na seção 8.2, assumimos que 92% dos pacientes consistirão de adultos e adolescentes, 3,4% de crianças (entre 6 e 11 anos) com peso entre 15 e 30kg, e 4,7% de crianças com peso maior ou igual a 30kg.

Na Tabela 44 resumamos os parâmetros utilizados na análise.

**Tabela 44: Parâmetros clínicos e econômicos utilizados no modelo.**

Parâmetro	Valor	Fonte
Custo omalizumabe (frasco com 150 mg)	R\$ 2.180,33	Painel de preços, ajustado para CMED 2024
Custo dupilumabe (apresentação com duas seringas preenchidas com 200mg ou 300mg)	R\$ 6.400,00	Preço proposto para incorporação
Custo com administração de medicamentos	R\$ 6,93	SIGTAP
Dose média mensal com omalizumabe	3,40	SIA
Proporção de pacientes utilizando omalizumabe a cada 2 semanas	28%	Magro 2022 <sup>12</sup>
Proporção: adultos e adolescentes (≥12 anos)	92,0%	SIA
Proporção: crianças (6 a 11 anos) com peso entre 15 e 30 kg	3,4%	SIA
Proporção: crianças (6 a 11 anos) com peso ≥30 kg	4,7%	SIA
Duração do ano (em semanas)	52,18	Assumido 365,25 dias

Fonte: elaboração própria.

### 9.2.7. Análise de sensibilidade

Realizamos análises de sensibilidade determinísticas de forma a quantificar o efeito das incertezas nas diferenças de custo entre as terapias com omalizumabe e com dupilumabe.

Consideramos para análise de sensibilidade o preço praticado na compra de omalizumabe em 2023 (sem considerar reajuste CMED de 4,5%) e com o PMVG 18%. Também realizamos análise considerando cenários alternativos referentes ao custo de administração dos medicamentos: a) uso do fator de correção de 2,8 vezes na tabela SIGTAP para estimar o custo de administração do medicamento, de forma análoga ao realizado em recentes processos de avaliações pela CONITEC;<sup>122-125</sup> b) proporção de pacientes utilizando omalizumabe a cada 2 semanas de 10 a 50%; c) ausência dos custos de administração.

Além disso realizamos análises considerando variação em componentes do modelo: a) taxa de desconto, de 0% a 10%; b) horizonte temporal de 10 e de 30 anos. Os cenários considerados na análise de sensibilidade estão apresentados na Tabela 45.

**Tabela 45: Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade.**

Parâmetro	Valor no cenário base	Análise de sensibilidade
Preço omalizumabe (frasco 150mg)	R\$ 2.180,33	Preço praticado 2023: R\$ 2.103,17 PMVG 18%: R\$ 2.245,72
Administração de medicamentos	R\$ 6,93	Cenário com fator de ajuste: R\$ 19,40 Cenário desconsiderando custos: R\$ 0,00
Proporção de pacientes em uso de omalizumabe a cada 2 semanas <sup>a</sup>	28%	10% a 50%
Horizonte temporal	20 anos	10 anos e 30 anos
Taxa de desconto	5%	0% a 10%

<sup>a</sup> A implicação desse parâmetro é limitada ao custo de administração.

Fonte: elaboração própria.

## 9.3. Resultados

### 9.3.1. Custos anuais de tratamento

O custo de tratamento anual médio com omalizumabe foi estimado em R\$ 89.192,47 por paciente. Para dupilumabe, o custo médio de tratamento no primeiro ano foi estimado em R\$ 85.206,53; a partir do segundo ano, o custo foi estimado em R\$

82.262,71. Assim, o custo anual médio de tratamento com dupilumabe no primeiro ano é 4,5% inferior e no segundo ano é 7,8% inferior ao custo do tratamento com omalizumabe (Tabela 46 e Figura 44)

**Tabela 46: Custo anual de tratamento com imunobiológicos para pacientes com asma com fenótipo alérgico.**

Faixa etária	Posologia	%	Custo ano 1	Custo ano 2+
<b><u>Dupilumabe</u></b>				
Adultos e adolescentes	400/600 + 200/300 q2w	92,0%	R\$ 86.866,51	R\$ 83.666,51
Crianças (6-11a) entre 15kg e 30kg	300 qw4	4,7%	R\$ 83.666,51	R\$ 83.666,51
Crianças (6-11a) com >=30kg	200 q2w	3,4%	R\$ 41.833,26	R\$ 41.833,26
<b>Média (dupilumabe)</b>			<b>R\$ 85.206,53</b>	<b>R\$ 82.262,71</b>
<b><u>Omalizumabe</u></b>				
<b>Média (omalizumabe)</b>			<b>R\$ 89.192,47</b>	<b>R\$ 89.192,47</b>

fr: frascos; q2w: a cada 2 semanas; q4w: a cada 4 semanas

Fonte: elaboração própria

**Figura 44: Custo anual de tratamento com imunobiológicos para pacientes com asma com fenótipo alérgico.**



Fonte: elaboração própria

### 9.3.2. Análise de custo-minimização

Considerando o horizonte temporal de 20 anos e taxa de desconto de 5%, o custo de tratamento com dupilumabe é de R\$ 1.079.377,80 enquanto o custo com omalizumabe é R\$ 1.167.122,15; assim, o custo com dupilumabe é R\$ 87.734,35 inferior ao custo com omalizumabe (Figura 45). Desconsiderando a taxa de desconto (diferença monetária bruta), a economia seria de R\$ 135.651,43.

**Figura 45: Custo de tratamento com imunobiológicos para asma com fenótipo alérgico.**



Fonte: elaboração própria



### 9.3.3. Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade mostrou economia importante em todos os cenários com o uso de dupilumabe. Os resultados são apresentados na Tabela 47.

**Tabela 47: Custo-minimização - análise de sensibilidade**

<b>Cenário</b>	<b>Diferença com dupilumabe</b>
<b>Cenário base</b>	<b>-R\$ 87.734,35</b>
<b>Taxa de desconto: 0%</b>	<b>-R\$ 135.651,43</b>
<b>Taxa de desconto: 10%</b>	<b>-R\$ 61.952,85</b>
<b>Horizonte temporal: 10 anos</b>	<b>-R\$ 53.241,46</b>
<b>Horizonte temporal: 30 anos</b>	<b>-R\$ 108.909,99</b>
<b>Proporção de uso de omalizumabe a cada 2 semanas:</b> <b>10%</b>	<b>-R\$ 87.521,43</b>
<b>Proporção de uso de omalizumabe a cada 2 semanas:</b> <b>50%</b>	<b>-R\$ 87.994,59</b>
<b>Preço omalizumabe - PMVG 18%</b>	<b>-R\$ 122.694,14</b>
<b>Preço omalizumabe - Valor praticado 2023</b>	<b>-R\$ 46.489,76</b>
<b>Desconsiderando custos de administração</b>	<b>-R\$ 88.546,34</b>
<b>Fator de correção 2,8x para custos de administração</b>	<b>-R\$ 86.272,75</b>

Fonte: elaboração própria

## 10. ANÁLISE DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A avaliação do impacto orçamentário (AIO) pode ser definida como a avaliação das consequências financeiras advindas da adoção de uma nova tecnologia em saúde, dentro de um determinado cenário de saúde com recursos finitos. Esse tipo de estudo é relevante para o planejamento orçamentário quando da incorporação de uma nova tecnologia no sistema de saúde. Para tanto, integra os seguintes elementos:

- O gasto atual com uma dada condição de saúde;
- A fração de indivíduos elegíveis para a nova intervenção;
- Os custos diretos da nova intervenção;
- Potenciais economias associadas ao uso da intervenção;
- O grau de inserção (velocidade de adoção) da tecnologia após sua incorporação.

Para o desenvolvimento da análise do impacto orçamentário, foram utilizadas as recomendações contidas na Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil e do *report* da ISPOR sobre princípios de boas práticas em avaliação do impacto orçamentário.<sup>126,127</sup>

Do ponto de vista técnico, os custos considerados foram apenas àqueles decorrentes do tratamento com imunobiológico e sua administração. Essa abordagem é conservadora ao ponto que não capta economias adicionais para o SUS com o uso de dupilumabe, em especial relacionados a: a) menor número de consultas clínicas e visitas à emergência; b) menor custo com hospitalizações; c) menor uso de medicamentos para exacerbação, como corticosteroides orais; d) economia com tratamentos para comorbidades frequentemente presentes – para as quais o dupilumabe é efetivo – como dermatite atópica e rinosinusite crônica com pólipos nasais.<sup>53–55</sup> Esses custos muitas vezes pairam sobre as Secretarias Municipais de Saúde, afetando, assim, também o orçamento da saúde a nível municipal.

Dessa forma, na presente análise tentamos estimar as consequências financeiras no SUS com a inclusão do dupilumabe como alternativa ao omalizumabe no tratamento da asma grave com fenótipo alérgico. Assim, nos propomos a responder à seguinte

pergunta: "Qual é o impacto orçamentário no SUS com a incorporação do dupilumabe para o tratamento da asma grave com fenótipo alérgico?"

## **10.1. Metodologia**

### **10.1.1. Descrição do modelo**

Utilizamos a perspectiva do SUS para estimar os custos diretos da incorporação do dupilumabe no tratamento da asma grave com fenótipo alérgico, entre os anos de 2025 e 2029. O escopo do presente estudo de impacto orçamentário e os principais pressupostos adotados na sua realização são apresentados na Tabela 48.

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

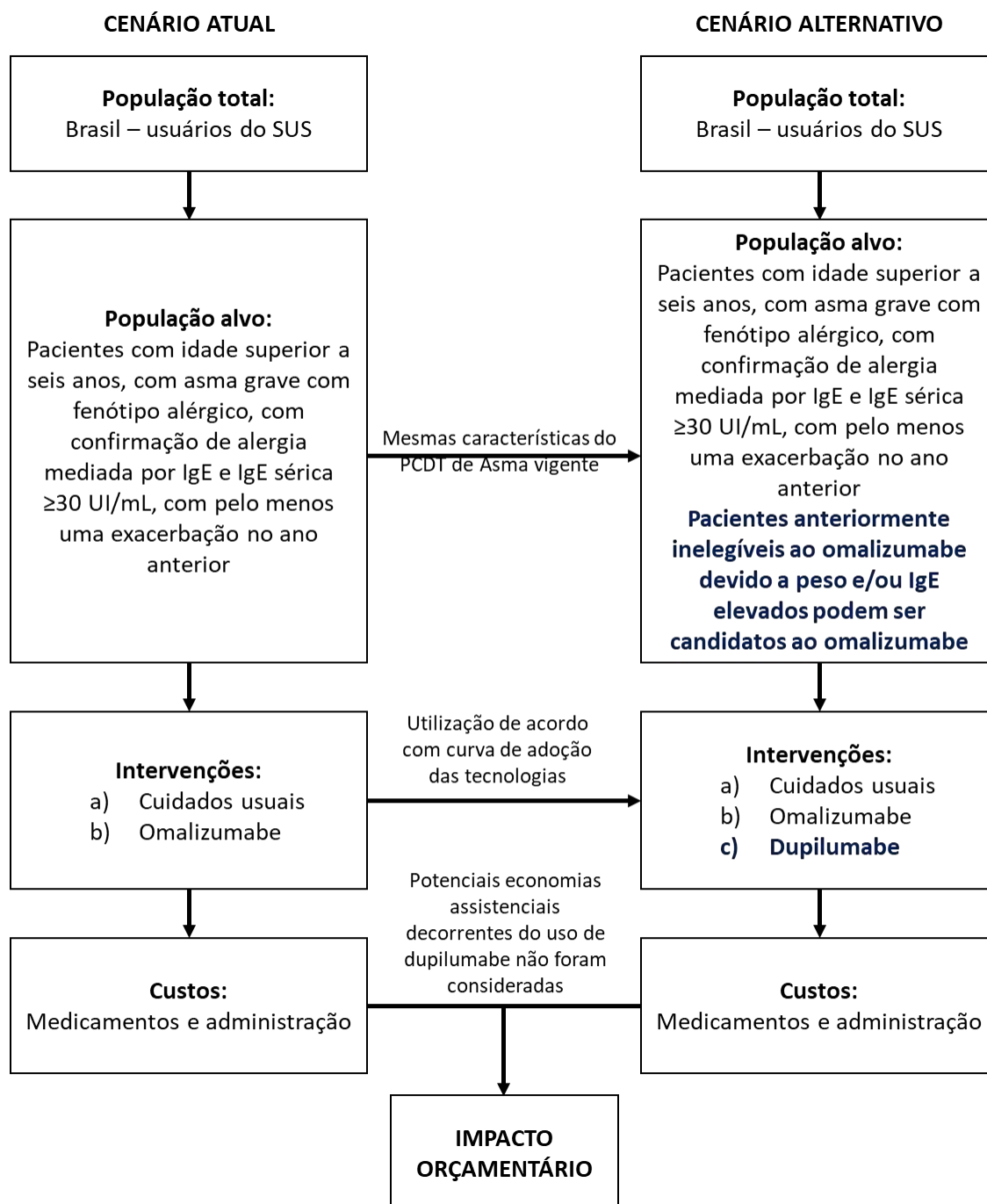
Dado que cerca de 17% dos pacientes com asma grave com fenótipo alérgico são inelegíveis ao omalizumabe devido à restrições decorrentes de peso e IgE basal conforme bula, há aumento da população elegível, a qual foi contabilizada no cenário alternativo. A estrutura da análise do impacto orçamentário é representada na Figura 46.

**Tabela 48: Definições e pressupostos para o estudo do impacto orçamentário da incorporação do dupilumabe**

Definição ou Pressuposto	Descrição	Comentários
<b>Perspectiva da análise</b>	SUS	---
<b>Custos incluídos</b>	Custos diretos com o dupilumabe e omalizumabe, e sua administração.	Os custos seguem a perspectiva do pagador frente apenas a tecnologia. Conservador, uma vez que não considera economias adicionais para o SUS com o uso de dupilumabe.
<b>Horizonte temporal</b>	5 anos.	Projeções para os anos de 2025 a 2029, relatadas ano a ano.
<b>Comparadores</b>	Cenário atual: custos dispendidos com omalizumabe Cenário alternativo: custos dispendidos em cenário no qual há também o dupilumabe incorporado.	---
<b>População-alvo</b>	Pacientes a partir de seis anos, com da asma grave com fenótipo T2 alto alérgica, não controlada apesar do uso de corticosteroide inalatório associado a $\beta$ 2 agonista de longa duração, que satisfaçam os seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pelo menos, uma exacerbação grave no ano anterior com necessidade de curso de corticoide oral;</li> <li>• Confirmação de alergia mediada por IgE por meio de teste cutâneo ou IgE específica positiva para, pelo menos, um aeroalérgeno;</li> <li>• IgE sérica igual ou superior a 30 UI/mL;</li> </ul>	A indicação proposta consiste na atual indicação do omalizumabe conforme PCDT vigente. A ampliação da população alvo ocorre devido a impossibilidade de pacientes com peso e IgE elevados utilizarem o omalizumabe por restrições posológicas.
<b>Método de cálculo</b>	Planilha eletrônica para cálculos (Microsoft Excel).	—
<b>Fontes de informações</b>	Bases de dados disponíveis publicamente. Dados publicados na literatura científica.	Fontes de informações para cada parâmetro descritas na seção específica dos parâmetros
<b>Apresentação de resultados</b>	Impacto orçamentário apresentado em valor absoluto para cada ano e para o combinado dos 5 anos pós-cobertura. Apresentados valores para os subgrupos de pacientes elegíveis a omalizumabe e a dupilumabe, ou elegíveis somente a dupilumabe.	Utilizado valor monetário corrente, sem aplicação de taxa de desconto ou de correção por inflação.
<b>Análises de sensibilidade</b>	Análise de sensibilidade determinística considerando: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diferentes preços de referência para omalizumabe;</li> <li>• Diferentes taxas de adoção da tecnologia ao longo do tempo;</li> <li>• Diferentes proporções de pacientes inelegíveis a omalizumabe.</li> </ul>	---

Fonte: elaboração própria.

**Figura 46: Estrutura da análise do impacto orçamentário**



Fonte: elaboração própria.

### 10.1.2. Parâmetros do modelo

Com base na análise de custo-minimização, o custo de tratamento anual médio com omalizumabe foi estimado em R\$ 89.192,47 por paciente; para dupilumabe, o custo médio de tratamento no primeiro ano foi estimado em R\$ 85.206,53 e em R\$ 82.262,71 a partir do segundo ano (seção 9.3.1). O custo anual do tratamento com omalizumabe

teve como base o preço projetado para 2024 de R\$ 2.180,33 conforme apresentado na seção 7.3.

Com base em estudo de simulação realizado no contexto brasileiro, estimamos que 16,6% dos pacientes com asma grave com fenótipo alérgico sejam inelegíveis ao omalizumabe.<sup>12</sup>

A projeção de pacientes foi realizada com base na análise de APACs, conforme apresentado na seção 8 do presente documento e descrito no tópico subsequente (seção 10.1.3). No total, esperamos que a população inicial de pacientes elegíveis a omalizumabe ou a dupilumabe no início do ano 1 seja de 1.875 pacientes, com um incremento mensal de 49,28 pacientes elegíveis a omalizumabe ou a dupilumabe, e de 12,92 pacientes elegíveis somente a dupilumabe.

Em relação aos pacientes elegíveis somente a dupilumabe, assumimos que todos eles usarão o medicamento; entre os pacientes elegíveis a dupilumabe e a omalizumabe, assumimos que 50% dos pacientes utilizarão dupilumabe no ano 1, apresentando incremento linear de 10% ao ano, atingindo 90% no ano 5. Essa curva de adoção é justificada com base na maior efetividade e menor preço do omalizumabe.

Os parâmetros utilizados na análise do impacto orçamentário estão sumarizados na Tabela 49.

**Tabela 49: Parâmetros da análise de impacto orçamentário.**

<b>Parâmetro</b>	<b>Valor</b>	<b>Fonte</b>
<b>Custo anual de tratamento</b>		
Omalizumabe	R\$ 89.192,47	Seção 9.3.1
Dupilumabe (ano 1)	R\$ 85.206,53	Seção 9.3.1
Dupilumabe (ano 2+)	R\$ 82.262,71	Seção 9.3.1
Proporção de pacientes inelegíveis ao omalizumabe	16,6%	Magro 2022
<b>Projeção de pacientes</b>		
Elegíveis a omalizumabe no início de janeiro de 2025	1.875	Seção 10.1.3
Novos pacientes/mês (elegíveis a dupilumabe ou a omalizumabe)	49,28	Seção 10.1.3
Novos pacientes/mês (elegíveis somente a dupilumabe)		Seção 10.1.3
Participação de mercado (dupilumabe)	Ano 1: 50%; Ano 5: 90%	Assumido

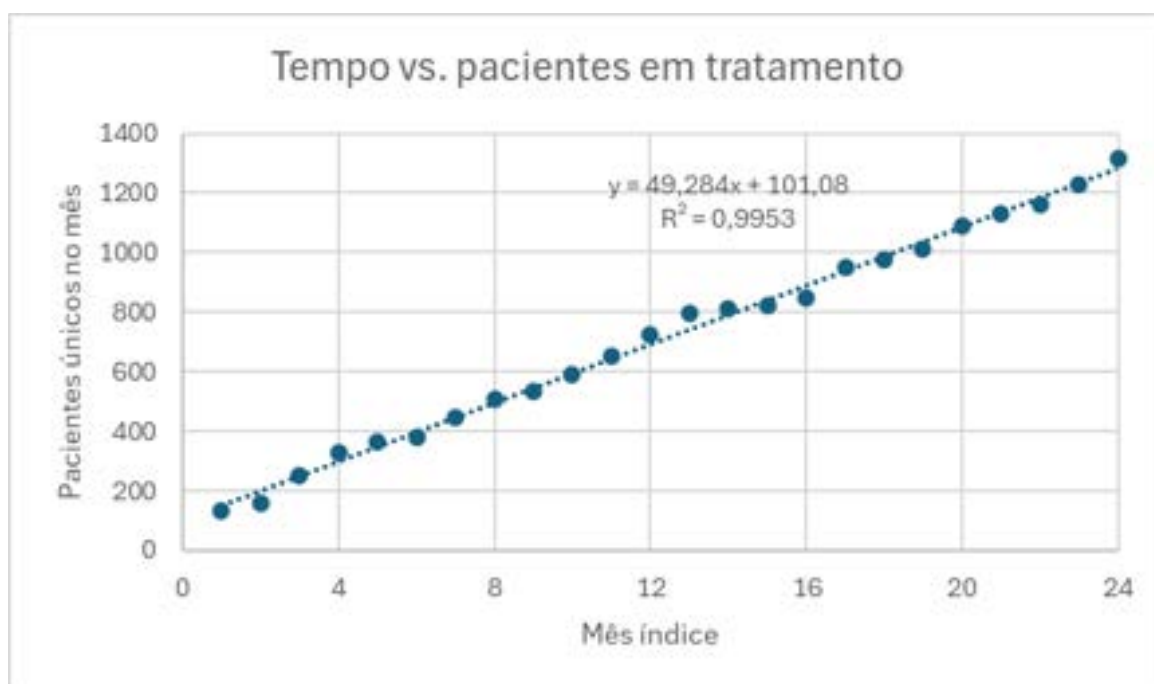
Fonte: elaboração própria.

### 10.1.3. Projeção da população alvo

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

Conforme apresentado na seção 8.2, em janeiro de 2022 havia 134 pacientes em uso da medicação, com esse número atingindo 1.316 pacientes em dezembro de 2023 (Figura 43). Análise de regressão linear, apresenta forte correlação entre tempo e número de pacientes em uso do medicamento ( $r = 0,99$ ) (Figura 47). O número projetado de pacientes acrescidos a cada mês foi de 49,28.

**Figura 47: Análise de regressão linear do número de pacientes em uso de omalizumabe.**



Mês índice corresponde sequencialmente ao número do mês a partir de janeiro de 2022 até dezembro de 2024.

Fonte: elaboração própria.

Com base em simulação realizada por Magro e colaboradores, estima-se que 16,6% dos pacientes com asma grave com fenótipo alérgico não sejam elegíveis ao omalizumabe, assim, teríamos um incremento de 19,9% na população alvo. Esse acréscimo de 19,9% representa o ajuste necessário para compensar a redução inicial de

16,6% e restabelecer o número original de pacientes. O cálculo é feito com base na fórmula  $(1/(1-0,166))$ , resultando nesse percentual específico, e refere-se aos pacientes que seriam elegíveis apenas para o tratamento com dupilumabe. Esclarecendo, no estudo de simulação original, de um total de 5.000 pacientes, 4.170 eram elegíveis a omalizumabe e a dupilumabe, e 830 pacientes eram elegíveis a dupilumabe somente; assim, 830 pacientes corresponde a 16,6% da população total (5.000 pacientes), mas corresponde a um acréscimo de 19,9% sobre a população elegível a omalizumabe e a dupilumabe (4.130).<sup>12</sup>

Dessa forma, além dos 49,28 novos pacientes mensais elegíveis tanto para dupilumabe quanto para omalizumabe, haverá um acréscimo de 9,81 pacientes exclusivamente elegíveis a dupilumabe, representando 19,9% de 49,28.

Importante destacar também que alguns pacientes poderiam ter sido anteriormente avaliados para o uso de omalizumabe, mas não o utilizaram devido a restrições indicadas na bula do medicamento. Assumindo que o incremento de pacientes siga linearmente espera-se que até o final de dezembro de 2024, haja um total acumulado de 1.875 pacientes. Considerando que um número ainda maior poderia ser elegível somente ao dupilumabe, estimamos que até o final de 2024, 373 pacientes com asma grave com fenótipo alérgico, que inicialmente seriam candidatos ao omalizumabe (mas foram considerados inelegíveis devido a restrições de peso e/ou níveis elevados de IgE) poderiam iniciar tratamento com dupilumabe. Assumimos que 50% desses pacientes (187 pacientes) retornem ao sistema de saúde para receberem dupilumabe ao longo dos 60 meses (5 anos) projetados para a análise do impacto orçamentário, resultando em um adicional de 3,11 pacientes por mês. Acrescendo essa estimativa de 3,11 aos 9,81 pacientes/mês anteriormente estimados, temos 12,92 novos pacientes elegíveis somente ao dupilumabe a cada mês.

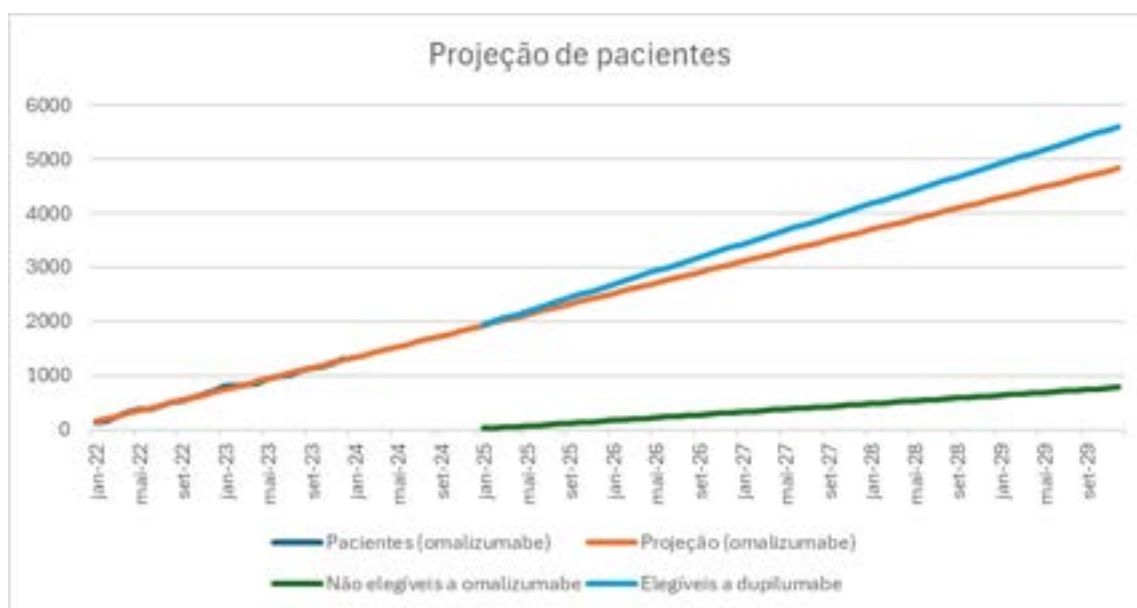
A projeção de pacientes é apresentada na Figura 48, mostrando o crescimento mensal do número de pacientes elegíveis ao omalizumabe em 49,28, enquanto os pacientes elegíveis ao dupilumabe aumentam em 62,2 por mês (a população exclusivamente elegível ao dupilumabe apresenta um crescimento de 12,92 pacientes por mês). É relevante destacar que estes números representam o incremento líquido de



pacientes por mês, ou seja, o aumento real pode ser maior, considerando eventuais descontinuações de tratamento.

Essas estimativas, com sua respectiva memória de cálculo, estão apresentadas em detalhe na aba “Projecao\_pacientes” do arquivo “Analise\_economica.xlsx”, enviado na presente submissão.

**Figura 48: Projeção do número de pacientes elegíveis à omalizumabe e dupilumabe.**



Fonte: elaboração própria.

Uma vez que o número de pacientes é calculado mensalmente, de forma a simplificar a análise calculamos o número médio mensal de pacientes em tratamento a cada ano (correspondente à média do número de pacientes entre janeiro e dezembro de cada ano). Assim, apresentamos a projeção desse quantitativo de pacientes na Tabela 50.

**Tabela 50: População anual projetada para a análise do impacto orçamentário.**

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

Fonte: elaboração própria.

#### 10.1.4. Análise de sensibilidade

Realizamos análises de sensibilidade determinísticas considerando as variáveis de maior incerteza no modelo: a) participação de mercado do dupilumabe; b) proporção de pacientes inelegíveis a omalizumabe; c) proporção de pacientes antigos inelegíveis a omalizumabe que passarão a utilizar dupilumabe; d) custo de tratamento com omalizumabe. As análises planejadas estão apresentadas na Tabela 51.

**Tabela 51: Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade.**

Parâmetro	Valor no cenário base	Análise de sensibilidade
Participação de mercado do dupilumabe	50% (ano 1) a 90 % (ano 5)	Alta: 60% (ano 1) a 100% (ano 5) Baixa: 40% (ano 1) a 80% (ano 5) Substituição completa (100%)
Pacientes inelegíveis ao omalizumabe	16,6%	Variação de 10% (14,9% e 18,3%)
Tratamento de pacientes antigos inelegíveis a omalizumabe	50%	25% e 75%
Custo anual de tratamento com omalizumabe	R\$ 89.192,47	Preço praticado 2023: R\$ 86.040,50 PMVG 18%: R\$ 91.864,15

<sup>a</sup> A implicação desse parâmetro é limitada ao custo de administração

Fonte: elaboração própria

Além disso realizamos análise considerando substituição completa do omalizumabe pelo dupilumabe considerando apenas os pacientes elegíveis a ambos, de forma a quantificar o impacto nos pacientes que se espera receber o tratamento com omalizumabe.

## 10.2. Resultados

### 10.2.1. Cenário base

#### 10.2.1.1. *Pacientes elegíveis a dupilumabe e a omalizumabe*

A Tabela 52 apresenta os custos dos cenários atual e alternativos, resultando na avaliação do impacto orçamentário com a cobertura do dupilumabe no tratamento da asma grave com fenótipo alérgico, considerando a população atualmente candidata ao uso de omalizumabe. Importante salientar que não há aumento do tamanho da

população alvo nesse cenário, com o dupilumabe vindo atender os pacientes já elegíveis ao omalizumabe no atual PCDT.

Nessa análise, há 2.196 pacientes em tratamento no ano 1 e 4.561 pacientes em tratamento no ano 5. O custo no cenário atual gira em torno de R\$ 1,51 bilhão em cinco anos, passando a ser de R\$ 1,43 bilhão com a incorporação do dupilumabe, gerando uma economia de aproximadamente R\$ 4,4 milhões no ano 1 e de R\$ 74 milhões em cinco anos. Isso deve-se ao menor custo de tratamento do dupilumabe em comparação ao omalizumabe.

#### 10.2.1.2. ***Pacientes elegíveis a dupilumabe somente***

A Tabela 53 apresenta os custos dos cenários atual e alternativos, resultando na avaliação do impacto orçamentário com a incorporação do dupilumabe no tratamento da asma grave com fenótipo alérgico, considerando a população atualmente não elegível para omalizumabe conforme bula. A dose preconizada para omalizumabe leva em consideração IgE e peso, não estando disponível dados de efetividade e segurança para pacientes com uma relação de IgE e peso elevados, o que corresponde a 16,6% conforme publicação de Magro e colaboradores.<sup>12</sup> Nesse caso, diferentemente da população anterior, há aumento do tamanho da população alvo a imunobiológicos, resultando em custos adicionais.

Enquanto no cenário atual não há custos com imunobiológicos, no cenário alternativo o custo é de aproximadamente 7,2 milhões no ano 1 e de 164,2 milhões em cinco anos. Em contraste, em média, teremos 84 novos pacientes em tratamento no ano 1 e 704 no ano 5.

#### 10.2.1.3. ***População total***

A Tabela 54 compila, de forma resumida, o impacto orçamentário com a junção das duas populações anteriormente descritas: a) candidatos a omalizumabe e dupilumabe; b) candidatos somente a dupilumabe. No total, estimamos que 1.182 pacientes utilizarão dupilumabe no primeiro ano e 4.809 no quinto ano.

Os custos no cenário atual estão estimados em R\$ 195,8 milhões no ano 1 e em R\$ 1,51 bilhão em cinco anos. No cenário alternativo, com a incorporação do dupilumabe, os custos são R\$ 198,6 milhões e R\$ 1,6 bilhão no ano 1 e em cinco anos respectivamente. Dessa forma, há um incremento no custo para o SUS de R\$ 2,8 milhões no ano 1 e de R\$ 90,2 milhões em cinco anos.

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

**Tabela 52: Avaliação do impacto orçamentário – Pacientes elegíveis a dupilumabe e a omalizumabe**

	2025	2026	2027	2028	2029	2025 - 2029
<b><i>Cenário atual</i></b>						
Pacientes em uso de omalizumabe	2.196	2.787	3.378	3.970	4.561	
Pacientes em uso de dupilumabe	0	0	0	0	0	
Total de pacientes em tratamento	2.196	2.787	3.378	3.970	4.561	
Custo omalizumabe (R\$)	195.834.779	248.583.829	301.332.879	354.081.929	406.830.979	1.506.664.395
Custo dupilumabe (R\$)	0	0	0	0	0	0
Custo cenário atual (R\$)	195.834.779	248.583.829	301.332.879	354.081.929	406.830.979	1.506.664.395
<b><i>Cenário alternativo</i></b>						
Participação de mercado (dupilumabe)	50%	60%	70%	80%	90%	
Pacientes em uso de omalizumabe	1.098	1.115	1.014	794	456	
Pacientes em uso de dupilumabe	1.098	1.672	2.365	3.176	4.105	
Total de pacientes em tratamento	2.196	2.787	3.378	3.970	4.561	
Custo omalizumabe (R\$)	97.917.389	99.433.532	90.399.864	70.816.386	40.683.098	399.250.268
Custo dupilumabe (R\$)	93.541.533	139.253.096	196.583.837	263.644.726	340.435.763	1.033.458.955
Custo cenário alternativo (R\$)	191.458.922	238.686.628	286.983.701	334.461.112	381.118.861	1.432.709.223
<b><i>Diferença cenários</i></b>						
Pacientes em tratamento	0	0	0	0	0	
Custo (R\$) - impacto orçamentário	<b>-4.375.856</b>	<b>-9.897.201</b>	<b>-14.349.178</b>	<b>-19.620.817</b>	<b>-25.712.118</b>	<b>-73.955.172</b>

Fonte: elaboração própria.

**Tabela 53: Avaliação do impacto orçamentário – Pacientes elegíveis a dupilumabe somente.**

	2025	2026	2027	2028	2029	2025 - 2029
<b><i>Cenário atual</i></b>						
Pacientes em uso de omalizumabe	0	0	0	0	0	
Pacientes em uso de dupilumabe	0	0	0	0	0	
Total de pacientes em tratamento	0	0	0	0	0	
Custo omalizumabe (R\$)	0	0	0	0	0	0
Custo dupilumabe (R\$)	0	0	0	0	0	0
Custo cenário atual (R\$)	0	0	0	0	0	0
<b><i>Cenário alternativo</i></b>						
Participação de mercado (dupilumabe)	0%	0%	0%	0%	0%	
Pacientes em uso de omalizumabe	0	0	0	0	0	
Pacientes em uso de dupilumabe	84	239	394	549	704	
Total de pacientes em tratamento	84	239	394	549	704	
Custo omalizumabe (R\$)	0	0	0	0	0	0
Custo dupilumabe (R\$)	7.155.651	20.118.862	32.872.885	45.626.908	58.380.932	164.155.239
Custo cenário alternativo (R\$)	7.155.651	20.118.862	32.872.885	45.626.908	58.380.932	164.155.239
<b><i>Diferença cenários</i></b>						
Pacientes em tratamento	<b>84</b>	<b>239</b>	<b>394</b>	<b>549</b>	<b>704</b>	
Custo (R\$) - impacto orçamentário	<b>7.155.651</b>	<b>20.118.862</b>	<b>32.872.885</b>	<b>45.626.908</b>	<b>58.380.932</b>	<b>164.155.239</b>

Fonte: elaboração própria.

**Tabela 54: Avaliação do impacto orçamentário – População total.**

	2025	2026	2027	2028	2029	2025 - 2029
<b><i>Cenário atual</i></b>						
Pacientes em uso de omalizumabe	2.196	2.787	3.378	3.970	4.561	
Pacientes em uso de dupilumabe	0	0	0	0	0	
<b>Total de pacientes em tratamento</b>	<b>2.196</b>	<b>2.787</b>	<b>3.378</b>	<b>3.970</b>	<b>4.561</b>	
<b>Custo omalizumabe (R\$)</b>	<b>195.834.779</b>	<b>248.583.829</b>	<b>301.332.879</b>	<b>354.081.929</b>	<b>406.830.979</b>	<b>1.506.664.395</b>
<b>Custo dupilumabe (R\$)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Custo cenário atual (R\$)</b>	<b>195.834.779</b>	<b>248.583.829</b>	<b>301.332.879</b>	<b>354.081.929</b>	<b>406.830.979</b>	<b>1.506.664.395</b>
<b><i>Cenário alternativo</i></b>						
<b>Participação de mercado (dupilumabe)</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	
Pacientes em uso de omalizumabe	1.098	1.115	1.014	794	456	
Pacientes em uso de dupilumabe	1.182	1.911	2.759	3.725	4.809	
<b>Total de pacientes em tratamento</b>	<b>2.280</b>	<b>3.026</b>	<b>3.773</b>	<b>4.519</b>	<b>5.265</b>	
<b>Custo omalizumabe (R\$)</b>	<b>97.917.389</b>	<b>99.433.532</b>	<b>90.399.864</b>	<b>70.816.386</b>	<b>40.683.098</b>	<b>399.250.268</b>
<b>Custo dupilumabe (R\$)</b>	<b>100.697.184</b>	<b>159.371.958</b>	<b>229.456.722</b>	<b>309.271.634</b>	<b>398.816.695</b>	<b>1.197.614.194</b>
<b>Custo cenário alternativo (R\$)</b>	<b>198.614.573</b>	<b>258.805.490</b>	<b>319.856.586</b>	<b>380.088.020</b>	<b>439.499.793</b>	<b>1.596.864.462</b>
<b><i>Diferença cenários</i></b>						
<b>Pacientes em tratamento</b>	<b>84</b>	<b>239</b>	<b>394</b>	<b>549</b>	<b>704</b>	
<b>Custo (R\$) - impacto orçamentário</b>	<b>2.779.795</b>	<b>10.221.661</b>	<b>18.523.707</b>	<b>26.006.091</b>	<b>32.668.813</b>	<b>90.200.067</b>

Fonte: elaboração própria.

### 10.2.2. Análise de sensibilidade

Na Tabela 55 apresentamos o resultado da análise de sensibilidade determinística. Os cenários avaliados, considerando a população total, variaram de R\$ 57 milhões a R\$ 129,3 milhões, com destaque para o cenário que possui substituição total do omalizumabe pelo dupilumabe, que apresenta impacto orçamentário de R\$ 60,5 milhões.

Considerando apenas a substituição nos pacientes que iriam utilizar o omalizumabe (desconsiderando a população atual não atendida pelo omalizumabe) haveria economia de aproximadamente R\$ 103,6 milhões.

**Tabela 55: Custo-minimização - análise de sensibilidade**

Cenário	Impacto orçamentário
Cenário base	R\$ 90.200.067
<b>Participação de mercado do dupilumabe</b>	
Alta: 60% (ano 1) a 100% (ano 5)	R\$ 100.563.263
Baixa: 40% (ano 1) a 80% (ano 5)	R\$ 79.836.871
Substituição completa (100%)	R\$ 60.523.282
Substituição completa (apenas nos elegíveis a ambos os medicamentos)	<b>-R\$ 103.631.957</b>
Pacientes inelegíveis ao omalizumabe: 14,9%	R\$ 70.901.309
Pacientes inelegíveis ao omalizumabe: 18,3%	R\$ 110.282.675
Considerando apenas pacientes elegíveis ao omalizumabe	<b>-R\$ 73.955.172</b>
Tratamento de pacientes antigos inelegíveis a omalizumabe: 25%	R\$ 70.439.807
Tratamento de pacientes antigos inelegíveis a omalizumabe: 75%	R\$ 109.960.327
Preço omalizumabe - PMVG 18%	R\$ 57.028.479
Preço omalizumabe - Valor praticado 2023	R\$ 129.334.985

Fonte: elaboração própria.



## 11.RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS

Em diversas agências de ATS internacionais, o dupilumabe já recebeu aprovação de uso para asma grave com inflamação tipo 2, a qual inclui asma grave com fenótipo alérgico, conforme informações detalhadas na Tabela 56. Importante salientar que a maioria das agências considera a classificação de asma grave diferente da utilizada atualmente no PCDT, provendo recomendações para asma com inflamação do tipo 2, sem necessariamente diferenciar os seus fenótipos.

No Brasil, desde novembro de 2022 a ANS recomenda dupilumabe para o tratamento da asma grave com inflamação do tipo 2, com fenótipo alérgico.<sup>108</sup> Digno de nota, uma vez que na saúde suplementar brasileira o preço de análise utilizado é o preço de referência CMED, a análise de custo-utilidade mostrou dominância estendida, qualificando a tecnologia como custo-efetiva. O preço CMED de referência na saúde suplementar é atualmente R\$ 9.851,82, 54% superior à proposta para incorporação no SUS, o que a torna uma tecnologia *cost-saving*, com maior benefício e menor custo.

**Tabela 56: Recomendações de agências internacionais.**

Agência (país)	Recomendação e critérios para uso de dupilumabe para asma grave com fenótipo alérgico
ANS (Brasil) <sup>108</sup>	Dupilumabe possui cobertura obrigatória para o tratamento complementar da asma alérgica grave, quando preenchidos todos os seguintes critérios: a. asma não controlada, apesar do uso de corticoide inalatório associado a beta 2 agonista de longa duração; e b. evidência de sensibilização a pelo menos um aeroalérgeno perene documentada por teste cutâneo de puntura ou dosagem de IgE sérica específica in vitro; e c. IgE sérica total, antes do início do tratamento, maior ou igual a 30 UI/ml; e d. uso contínuo de corticoide oral para controle da asma nos últimos 6 meses ou 3 ou mais exacerbações asmáticas necessitando de tratamento com corticoide oral no último ano. <b>Data de aprovação:</b> Novembro de 2022.
NICE (Reino Unido) <sup>128</sup>	Dupilumabe é recomendado como uma opção de tratamento adicional de manutenção para asma grave com inflamação tipo 2 que não é controlada adequadamente em pacientes a partir de 12 anos, apesar do tratamento de manutenção com altas doses de corticosteroides inalados e outro tratamento de manutenção, somente se: a. a dose utilizada for de 400mg inicialmente e depois 200mg a cada duas semanas; b. o paciente concordou e seguiu um plano de tratamento padrão otimizado; c. o paciente apresenta contagem sanguínea de eosinófilos de 150 células/microlitro ou mais e óxido nítrico exalado fracionado de 25ppm ou mais, e teve pelo menos 4 ou mais exacerbações nos 12 meses anteriores;

---

	d. o paciente não é elegível para mepolizumabe, reslizumabe ou benralizumabe, ou tem asma que não respondeu adequadamente a essas terapias biológicas. <b>Data de aprovação:</b> Dezembro de 2021
<b>SMC (Escócia)<sup>129</sup></b>	Dupilumabe é recomendado para adultos e adolescentes a partir de 12 anos como tratamento adicional de manutenção para asma grave com inflamação do tipo 2, caracterizada por aumento de eosinófilos no sangue e/ou aumento da fração exalada de óxido nítrico (FeNO), que não são adequadamente controlados com altas doses de corticosteroides inalados associados a outro medicamento para tratamento de manutenção. <b>Data de aprovação:</b> Abril de 2021
<b>CADTH (Canadá)<sup>130</sup></b>	Dupilumabe é recomendado para tratamento adicional de manutenção para pacientes de 6 anos ou mais com asma grave do tipo 2/fenótipo eosinofílico ou dependentes de corticosteroides orais. <b>Data de aprovação:</b> Janeiro de 2023
<b>PBAC (Austrália)<sup>131</sup></b>	Dupilumabe é recomendado para tratamento de asma eosinofílica ou alérgica não controlada, ambas com ou sem dependência de corticosteroide oral. <sup>132</sup> <b>Data de aprovação:</b> Novembro de 2020
<b>SNS (Espanha)<sup>133</sup></b>	Dupilumabe é recomendado para o tratamento da asma grave associada à inflamação tipo 2 para adultos e adolescentes sem controle adequado da doença com altas doses de corticosteroides inalatórios e um segundo medicamento de manutenção. <b>Data de aprovação:</b> Fevereiro de 2020
<b>HAS (França)<sup>134</sup></b>	Dupilumabe é recomendado para o tratamento da asma grave associada à inflamação tipo 2 para adultos e adolescentes sem controle adequado da doença com altas doses de corticosteroides inalatórios e um segundo medicamento de manutenção. O comitê considerou que o dupilumabe adiciona valor clínico frente aos demais imunobiológicos disponíveis. <b>Data de aprovação:</b> Dezembro de 2019

ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar; CADTH: Canada's Drug and Health Technology Agency; HAS: Haute Autorité de Santé; FeNO: fração exalada de óxido nítrico; NICE: Health and Care Excellence; SMC: Scottish Medicines Consortium; SNS: Sistema Nacional de Salud;  
Fonte: elaboração própria.

## 12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A asma é uma condição complexa, que apresenta uma diversidade de fenótipos e endotipos, refletindo sua heterogeneidade e complexidade. O endotipo de inflamação tipo 2, alvo do medicamento dupilumabe, abrange os fenótipos eosinofílico e alérgico. Como discutimos na seção inicial do presente dossiê de solicitação de incorporação, pacientes com asma grave com fenótipo alérgico apresentam importante necessidade não atendida, uma vez que cerca de 17% dos pacientes com essa condição não são elegíveis ao omalizumabe.<sup>12</sup> Adicionalmente, o dupilumabe apresenta importantes vantagens sobre o tratamento disponível, incluindo maior efetividade (com maior redução no risco de exacerbação e de VEF1), efeito mais duradouro na manutenção dos níveis de VEF1, e menor risco de apresentar reação anafilática grave.

Em relação à síntese de evidência, apresentamos de forma detalhada e atualizada informações sobre eficácia e segurança do dupilumabe no tratamento específico da asma com endotipo de inflamação tipo 2 e fenótipo alérgico. Nessa população, o dupilumabe demonstrou redução significativa de 52% no risco de exacerbações (RR 0,48 [IC 95% 0,37 a 0,62]), com alta certeza da evidência. O uso de dupilumabe também esteve associado a aumento do VEF1 em 0,16 L (IC95%: 0,12 a 0,20; alta certeza da evidência). Além disso, o dupilumabe apresentou resultados significativos para melhora na qualidade de vida, avaliada através do instrumento AQLQ, e no controle da doença, avaliada pelos instrumentos ACQ-5 e ACQ-7. Ademais, não esteve associado a aumento relevante de eventos adversos.

Os estudos sobre o dupilumabe foram metodologicamente rigorosos, e com baixo risco de viés, resultando em uma classificação da qualidade da evidência como moderada a alta de acordo com o GRADE. Apesar dos estudos consistirem em análises *post hoc*, a análise foi bastante consistente entre os quatro estudos originais analisados, reforçando nossa confiança do benefício substancial do dupilumabe nessa população. Sobre esse fato, o dupilumabe se mostrou bastante efetivo para o tratamento do endotipo de inflamação tipo 2, com fenótipo alérgico.

Além da revisão sistemática do medicamento proposto para incorporação, realizamos revisão sistemática para o omalizumabe, o medicamento atualmente

disponível para tratamento da asma grave com fenótipo alérgico no SUS. Na ausência de estudos que comparassem diretamente essas duas terapias, procedemos com a realização de metanálise em rede para avaliar a efetividade comparativa dos medicamentos. Essa metanálise em rede para comparação de dupilumabe ao omalizumabe foi realizada em três desfechos: exacerbação da doença, função pulmonar (avaliada pelo VEF1) e descontinuação do tratamento por eventos adversos. Dupilumabe apresentou resultados significativamente melhores nos dois desfechos de eficácia, sem diferença significativa no desfecho de segurança. Com uso de dupilumabe verificou-se redução da taxa de exacerbações da doença em 31% em comparação a omalizumabe (RR 0,69; IC 95% 0,54 a 0,88; p=0,001). Apresentou aumento significativo no VEF1 em relação ao omalizumabe, com DM 0,08 L (IC 95% 0,03 a 0,13; p = 0,001). Ademais, apresentou redução – porém não significativa – no risco de descontinuação por eventos adversos em 26% em comparação a omalizumabe (RR 0,74; IC 95% 0,28 a 1,93). Além disso, os estudos avaliando o dupilumabe em relação ao placebo são mais recentes e robustos do que os estudos avaliando o omalizumabe em relação ao placebo; dessa forma há uma alta certeza na evidência apresentada para o dupilumabe enquanto a certeza para o omalizumabe é baixa.

Do ponto de vista farmacoeconômico, o dupilumabe apresenta vantagens importantes para o sistema. Atualmente, o custo do omalizumabe para o SUS é próximo ao PMVG 18%, com um desconto médio de 2,91% sobre o mesmo. Dessa forma, estimamos um custo anual médio em torno em R\$ 89.192,47 por paciente. No preço proposto para incorporação de dupilumabe esse valor é de R\$ 85.206,53 no primeiro ano e de R\$ 82.262,71 a partir do segundo ano, economia de 4,5% e de 7,8% respectivamente. Considerando o horizonte temporal de 20 anos e taxa de desconto de 5%, o custo com dupilumabe é R\$ 87.734,35 inferior ao custo com omalizumabe; desconsiderando a taxa de desconto (diferença monetária bruta), a economia seria de R\$ 135.651,43.

Sobre a avaliação econômica desenvolvemos modelo de custo-minimização, consistente para a avaliação do dupilumabe no tratamento de asma grave com fenótipo alérgico no SUS. O fato do dupilumabe ser mais efetivo e com custo inferior ao omalizumabe levaria a uma resposta de dominância forte em uma análise de custo-

utilidade tradicional. De forma conservadora, optamos por utilizar uma análise de custo-minimização, a qual não capta os benefícios adicionais do dupilumabe; entretanto, fornece uma resposta mais pragmática, simplificando o processo de tomada de decisão. Ademais, utilizamos dados estimados a partir de fontes robustas, como o preço derivado de 30 processos de compras por diferentes entes do SUS, e análise de APACs de todos os pacientes que receberam omalizumabe pelo SUS em 2022 e 2023.

Também é importante destacar que há maior previsibilidade de custos com dupilumabe, uma vez que o mesmo independe de peso e IgE basal; isso é particularmente relevante no tratamento da asma grave uma vez que os imunobiológicos são diretamente adquiridos pelos estados. Digno de nota, o custo médio de R\$ 89.192,47 reais é estimado com base no uso de 3,4 ampolas por mês. Importante ressaltar que este custo anual de tratamento com omalizumabe pode ser significativamente maior a depender dos níveis de IgE e peso corpóreo. No caso de um paciente que utilize a dose de 600mg a cada 2 semanas, o custo estimado seria de R\$ 227.713,34, correspondendo a 2,5 vezes o custo médio de tratamento. Esses dados estão em linha com o avaliado na saúde suplementar.<sup>12</sup>

Na avaliação do impacto orçamentário mostramos que o menor custo de tratamento com dupilumabe parcialmente compensa o maior quantitativo de pacientes a ser tratado devido a inelegibilidade do omalizumabe. Como discutido ao longo do dossiê, aproximadamente 17% dos pacientes com asma grave com fenótipo alérgico não são candidatos ao uso do omalizumabe devido a restrições em bula. Considerando apenas o tratamento dos pacientes elegíveis a omalizumabe e a dupilumabe, haveria economia de aproximadamente R\$ 74 milhões em cinco anos para o SUS. O tratamento de pacientes inelegíveis ao omalizumabe resulta em um incremento no custo para o SUS de R\$ 2,8 milhões no ano 1 e de R\$ 90,2 milhões em cinco anos. Em contraste, o número de pacientes tratados também seria maior, com um acréscimo de 704 pacientes ao longo de cinco anos. Essa abordagem é conservadora ao ponto que não capta economias adicionais para o SUS com o uso de dupilumabe, em especial relacionados a: a) menor número de consultas clínicas e visitas à emergência; b) menor custo com hospitalizações; c) menor uso de medicamentos para exacerbação, como corticosteroides orais; d) economia com tratamentos para comorbidades

frequentemente presentes – para as quais o dupilumabe é efetivo – como dermatite atópica e rinossinusite crônica com pólipos nasais.<sup>53–55</sup> Esses custos muitas vezes pairam sobre as Secretarias Municipais de Saúde, afetando, assim, também o orçamento da saúde a nível municipal.

Atualmente o dupilumabe está coberto nos principais sistemas de saúde, obtendo recomendação positiva de diferentes agências, como NICE, CADTH, SMC, PBS e HAS. O dupilumabe possui cobertura obrigatória na saúde suplementar para o tratamento de pacientes com asma grave com fenótipo alérgico desde novembro de 2022. A incorporação do dupilumabe no SUS também auxiliará a diminuir lacunas assistenciais entre o setor público e privado no Brasil.

Isto posto, o dupilumabe consiste em uma alternativa terapêutica para incorporação no SUS. Sua eficácia superior no tratamento da asma grave com fenótipo alérgico, soma-se ao fato de proporcionar uma opção terapêutica para pacientes ineligiáveis ao tratamento com omalizumabe. Assim, a incorporação de dupilumabe irá ampliar o acesso a terapias inovadoras e melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes com asma grave com fenótipo alérgico.

### 13.REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Fontana: GINA; 2023.
2. Zeiger RS, Schatz M, Li Q, Chen W, Khatry DB, Gossage D, et al. High blood eosinophil count is a risk factor for future asthma exacerbations in adult persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(6):741–50.
3. Suruki RY, Daugherty JB, Boudiaf N, Albers FC. The frequency of asthma exacerbations and healthcare utilization in patients with asthma from the UK and USA. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):74.
4. Davis J, Trudo F, Siddall J, Small M. Burden of asthma among patients adherent to ICS/LABA: A real-world study. *J Asthma*. 2019;56(3):332–40.
5. Fundação Oswaldo Cruz. Painel de Indicadores de Saúde [Internet]. Pesquisa Nacional de Saúde. 2021 [capturado em 22 jan. 2024]. Disponível em: <https://www.pns.icict.fiocruz.br/painel-de-indicadores-mobile-desktop/>.
6. Blakey J, Chung LP, McDonald VM, Ruane L, Gornall J, Barton C, et al. Oral corticosteroids stewardship for asthma in adults and adolescents: A position paper from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Respirology*. 2021;26(12):1112–30.
7. Bleecker ER, Menzies-Gow AN, Price DB, Bourdin A, Sweet S, Martin AL, et al. Systematic literature review of systemic corticosteroid use for asthma management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(3):276–93.
8. Canonica GW, Colombo GL, Bruno GM, Di Matteo S, Martinotti C, Blasi F, et al. Shadow cost of oral corticosteroids-related adverse events: A pharmaco-economic evaluation applied to real-life data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry. *World Allergy Organ J*. 2019;12(1):100007.
9. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respiratory Medicine*. 2009;103(7):975–94.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Asma [Internet]. Brasília: CONITEC; 2023 [capturado em 28 fev. 2024]. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/20230331\\_relatorio\\_pcdt\\_asma\\_cp04.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/20230331_relatorio_pcdt_asma_cp04.pdf).
11. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Rol de procedimentos e eventos em saúde 2021: anexo II diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na saúde suplementar. Brasília: ANS; 2021.
12. Magro F, Barbosa A, Taminato A, Migliavaca C, Federico P, Tebyriçá R, et al. Cost comparison of dupilumab and omalizumab for the treatment of severe allergic asthma patients from the Brazilian private healthcare system perspective. *JBES*. 2022;14(3):247–52.
13. Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma exacerbations: pathogenesis, prevention, and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):918–27.
14. McDonald VM, Hiles SA, Jones KA, Clark VL, Yorke J. Health-related quality of life burden in severe asthma. *Med J Aust* [Internet]. 2018 [capturado em 5 mar. 2024];209(S2). Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.5694/mja18.00207>.

15. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, Lynd L, Alasaly K, Swiston J, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2009;9(1):24.
16. Reis AP dos, Machado JAN. Biomarcadores e imunobiológicos na asma. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(4):405–15.
17. Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM de, Caçado JED, Rubin, Cerci Neto A, Cardoso AP, et al. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - 2020. *J Bras Pneumol*. 2020;46(supl 1):e20190307.
18. Canonica GW, Diamant Z, Dahlén S-E. Type 2 inflammation and the evolving profile of uncontrolled persistent asthma. *Eur Med J*. 2018;3(4):24–33.
19. Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S, et al. Revisiting type 2-high and type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(2):161–75.
20. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35–50.
21. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009;360(10):973–84.
22. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2455–66.
23. Muraro A, Lemanske RF, Hellings PW, Akdis CA, Bieber T, Casale TB, et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1347–58.
24. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1088–98.
25. Fajt ML, Gelhaus SL, Freeman B, Uvalle CE, Trudeau JB, Holguin F, et al. Prostaglandin D<sub>2</sub> pathway upregulation: relation to asthma severity, control, and TH2 inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(6):1504–12.
26. Israel E, Reddel HK. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med*. 2017;377(10):965–76.
27. Kuo C-HS, Pavlidis S, Loza M, Baribaud F, Rowe A, Pandis I, et al. A transcriptome-driven analysis of epithelial brushings and bronchial biopsies to define asthma phenotypes in U-BIOPRED. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(4):443–55.
28. Modena BD, Tedrow JR, Milosevic J, Bleecker ER, Meyers DA, Wu W, et al. Gene expression in relation to exhaled nitric oxide identifies novel asthma phenotypes with unique biomolecular pathways. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(12):1363–72.
29. Lai CKW, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009;64(6):476–83.



30. 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.
31. Strachan D, Rutter C, Morales E, Pérez-Fernández V, Mortimer K. Asthma Deaths [Internet]. *The Global Asthma Report 2022*. Fontana; 2022 [capturado em 6 mar. 2024]. Disponível em: <http://globalasthmareport.org/burden/deaths.php>.
32. Marques CPC, Bloise RF, Lopes LBM, Godói LF, Souza PRPD, Rosa IMS, et al. Epidemiologia da Asma no Brasil, no período de 2016 a 2020. *RSD*. 2022;11(8):e5211828825.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Mortalidade – desde 1996 pela CID-10 [Internet]. *Datasus.saude.gov.br*. Brasília; 2023 [capturado em 31 mar. 2024]. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/mortalidade-desde-1996-pela-cid-10>.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Produção Hospitalar (SIH/SUS) [Internet]. *Datasus.saude.gov.br*. Brasília; 2023 [capturado em 13 mar. 2024]. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/aceso-a-informacao/producao-hospitalar-sih-sus/>.
35. Forno E, Brandenburg DD, Castro-Rodriguez JA, Celis-Preciado CA, Holguin F, Licskai C, et al. Asthma in the americas: an update: a joint perspective from the Brazilian Thoracic Society, Canadian Thoracic Society, Latin American Thoracic Society, and American Thoracic Society. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19(4):525–35.
36. Boulet L-P. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J*. 2009;33(4):897–906.
37. Dixon AE, Kaminsky DA, Holbrook JT, Wise RA, Shade DM, Irvin CG. Allergic rhinitis and sinusitis in asthma: differential effects on symptoms and pulmonary function. *Chest*. 2006;130(2):429–35.
38. Kwah JH, Peters AT. Asthma in adults: principles of treatment. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(6):396–402.
39. Wandalsen GF, Sano F, Falcão ACAM, Machado AS, Serpa FS, Rizzo JÂ, et al. Guia para o manejo da asma grave 2019 – Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2019;3(4):337–62.
40. Levy ML, Bacharier LB, Bateman E, Boulet L-P, Brightling C, Buhl R, et al. Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2023;33(1):7.
41. Ponte EV, Souza-Machado A. Severe asthma in Brazil: from diagnosis to treatment. *J Bras Pneumol*. 2021;47(6):e20210386.
42. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Portaria conjunta SAES/SECTICS nº 32, de 20 de dezembro de 2023. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. *Diário Oficial da União*. 2023;243(Seção 1):168.
43. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dupixent [bula do profissional] [Internet]. Consultas - Bulário eletrônico. Brasília; 2023 [capturado em 1 abr. 2024]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/1324521>.

44. Volmer T, Effenberger T, Trautner C, Buhl R. Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side-effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. *Eur Respir J*. 2018;52(4):1800703.
45. Voorham J, Xu X, Price DB, Golam S, Davis J, Zhi Jie Ling J, et al. Healthcare resource utilization and costs associated with incremental systemic corticosteroid exposure in asthma. *Allergy*. 2019;74(2):273–83.
46. Brusselle G, Quirce S, Papi A, Kuna P, Chipps BE, Hanania NA, et al. Dupilumab efficacy in patients with uncontrolled or oral corticosteroid-dependent allergic and nonallergic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(3):873-884.e11.
47. Aguado C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract*. 2017;3(1):1.
48. Carvalho-Pinto RM de, Cukier A, Angelini L, Antonangelo L, Mauad T, Dolhnikoff M, et al. Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population. *Respir Med*. 2012;106(1):47–56.
49. Costa E, Caetano R, Werneck GL, Bregman M, Araújo DV, Rufino R. Estimativa de custo da asma em tratamento ambulatorial: estudo com dados de mundo real. *Rev saúde pública*. 2018;52:27.
50. Chiarella SE. Immunobiologic treatments for severe asthma, atopic dermatitis, and chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(6):485–9.
51. Harb H, Chatila T. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(1):5–14.
52. Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R, de Blasio F, Vatrella A, Pelaia G. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1753466618810192.
53. Micheletto C, Visconti M, Trevisan F, Tognella S, Bertacco S, Dal Negro RW. The prevalence of nasal polyps and the corresponding urinary LTE4 levels in severe compared to mild and moderate asthma. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2010;42(3):120–4.
54. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *European Respiratory Journal*. 2015;46(5):1308–21.
55. Maio S, Baldacci S, Bresciani M, Simoni M, Latorre M, Murgia N, et al. RItA: The Italian severe/uncontrolled asthma registry. *Allergy*. 2018;73(3):683–95.
56. Novartis Biociências SA. Xolair®: [bula do profissional] [Internet]. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília; 2021 [capturado em 28 nov. 2021]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=xolair>.
57. Su N, Zhi L, Liu F, Wang Y, Zhang Q, Liu X, et al. Real-world safety and effectiveness of omalizumab in moderate to severe allergic asthma patients in China: a post-authorization study. *J Asthma Allergy*. 2023;Volume 16:625–36.
58. Braunstahl G-J, Chen C-W, Maykut R, Georgiou P, Peachey G, Bruce J. The eXpeRIence registry: The ‘real-world’ effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med*. 2013;107(8):1141–51.
59. Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, Kostikas K, Jaumont X, Pfister P, et al. Real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a meta-analysis of observational studies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(7):2702–14.

60. Corren J, Castro M, O’Riordan T, Hanania NA, Pavord ID, Quirce S, et al. Dupilumab efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(2):516–26.
61. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Important Safety Information & Indications [Internet]. XOLAIR® (omalizumab). East Hanover; 2024 [capturado em 14 mar. 2024]. Disponível em: <https://www.xolair.com/important-safety-information.html>.
62. Kim HL, Leigh R, Becker A. Omalizumab: practical considerations regarding the risk of anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):32.
63. Li L, Wang Z, Cui L, Xu Y, Guan K, Zhao B. Anaphylactic risk related to omalizumab, benralizumab, reslizumab, mepolizumab, and dupilumab. *Clin Transl Allergy*. 2021;11(4):e12038.
64. Li L, Wang Z, Cui L, Xu Y, Guan K, Zhao B. Anaphylactic risk related to omalizumab, benralizumab, reslizumab, mepolizumab, and dupilumab. *Clin Transl Allergy*. 2021;11(4):e12038.
65. Bian S, Zhang P, Li L, Wang Z, Cui L, Xu Y, et al. Anaphylaxis Associated With Allergen Specific Immunotherapy, Omalizumab, and Dupilumab: A Real World Study Based on the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Front Pharmacol*. 2021;12:767999.
66. Vatrella A, Fabozzi I, Calabrese C, Maselli R, Pelaia G. Dupilumab: a novel treatment for asthma. *J Asthma Allergy*. 2014;7:123–30.
67. Pelaia C, Vatrella A, Gallelli L, Terracciano R, Navalesi P, Maselli R, et al. Dupilumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(12):1565–72.
68. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Listas de preços de medicamentos [Internet]. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Brasília; 2024 [capturado em 18 abr. 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>.
69. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Diretrizes metodológicas: revisão sistemática com meta-análise em rede. Brasília: MS; 2023.
70. Papadopoulos NG, Szeffler SJ, Bacharier LB, Maspero JF, Domingo C, Fiocchi A, et al. Assessment of dupilumab in children with moderate-to-severe type 2 asthma with or without evidence of allergic asthma. *Allergy*. 2023;78(8):2157–67.
71. Buhl R, Solèr M, Matz J, Townley R, O’Brien J, Noga O, et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Eur Respir J*. 2002;20(1):73–8.
72. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(2):184–90.
73. Busse W, Spector S, Rosén K, Wang Y, Alpan O. High eosinophil count: a potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):485-486.e11.
74. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy. *Ann Intern Med*. 2011;154(9):573–82.

75. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(4):632–8.
76. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005;60(3):309–16.
77. Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. 2001;18(2):254–61.
78. Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto M, Group on behalf of the 1304 S. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology*. 2009;14(8):1156–65.
79. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
80. Rohatgi A. WebPlotDigitizer: extract data from plots, images, and maps [Internet]. San Francisco, California, USA; 2022 [capturado em 8 jan. 2024]. Disponível em: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer/>.
81. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
82. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401–6.
83. Maspero J, Gawchik SM, Zhang B, Pirozzi G, Staudinger H, Evans RR, et al. Dupilumab improves lung function and reduces severe exacerbations in patients with uncontrolled persistent asthma with and without history of atopy. *Allergy*. 2016;71:530–.
84. Quirce S, Kuna P, Hanania NA, Blaiss M, Msihid J, Jacob-Nara JA, et al. Efficacy of dupilumab in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma with and without an allergic phenotype: phase 2b dose-ranging study. *Allergy*. 2021;76(S110):10–1.
85. Corren J, Jackson DJ, Casale TB, Daizadeh N, Djandji M, O'Riordan T, et al. Dupilumab reduces severe exacerbations in patients with uncontrolled, moderate-to-severe allergic (atopic) asthma regardless of presence of perennial aeroallergen-specific IgE: LIBERTY ASTHMA QUEST. *Allergy*. 2020;75(SUPPL 109):39–40.
86. Castro M, Corren J, Casale TB, Quirce S, Rice MS, Deniz Y, et al. Dupilumab effect on lung function in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma with an allergic phenotype. *Eur Respir J*. 2019;54(suppl 63):PA540.
87. Carr W, Jackson DJ, Corren J, Bergmann K-C, Rice MS, Deniz Y, et al. Dupilumab efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma by immunoglobulin e levels at baseline. *Eur Respir J*. 2019;54(suppl 63):PA536.
88. Carr W, Corren J, Rice M, Deniz Y, Rowe P, Teper A, et al. P223 dupilumab improved asthma control across baseline immunoglobulin e levels: liberty asthma quest study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(5):S39–40.

89. Bourdin A, Virchow JC, Papi A, Lugogo NL, Bardin P, Antila M, et al. Dupilumab efficacy in subgroups of type 2 asthma with high-dose inhaled corticosteroids at baseline. *Respir Med.* 2022;202:106938.
90. Corren J, Jackson DJ, Casale TB, Borish L, Rabe KF, Busse WW, et al. Dupilumab efficacy in patients with uncontrolled moderate-to-severe type 2 asthma regardless of perennial aeroallergen sensitization. *J Asthma Allergy.* 2023;16:249–60.
91. Phipatanakul W, Papadopoulos NG, Hernandez-Trujillo V, Hamelmann E, Zeiger RS, Ducharme FM, et al. Dupilumab efficacy in VOYAGE pediatric patients with uncontrolled, moderate-to-severe type 2 inflammatory asthma by allergen sensitization status. *Allergy.* 2023;78(S111):5–6.
92. Donohue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD.* 2005;2(1):111–24.
93. Bonini M, Di Paolo M, Bagnasco D, Baiardini I, Braido F, Caminati M, et al. Minimal clinically important difference for asthma endpoints: an expert consensus report. *Eur Respir Rev.* 2020;29(156):190137.
94. Rabe KF, FitzGerald JM, Bateman ED, Castro M, Pavord ID, Maspero JF, et al. Dupilumab is effective in patients with moderate-to-severe uncontrolled gina-defined type 2 asthma irrespective of an allergic asthma phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(11):2916-2924.e4.
95. Sher LD, Corren J, Pavord ID, Daizadeh N, Altincatal A, Soler X, et al. Dupilumab long-term efficacy in patients with non-OCS-dependent asthma with and without evidence of allergic asthma. *J Asthma.* 2023;60(9):1767–74.
96. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta$ 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet.* 2016;388(10039):31–44.
97. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2486–96.
98. Maspero JF, FitzGerald JM, Pavord ID, Rice MS, Maroni J, Rowe PJ, et al. Dupilumab efficacy in adolescents with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: LIBERTY ASTHMA QUEST. *Allergy.* 2021;76(8):2621–4.
99. Sher L, Taillé C, Cohn L, Quirce S, Daizadeh N, Pandit-Abid N, et al. Posb359 effect of dupilumab on physical and work-related activity in patients with moderate-to-severe asthma: LIBERTY ASTHMA QUEST. *Value Health.* 2022;25(1):S230.
100. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2475–85.
101. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, Fiocchi AG, Gagnon R, De Mir I, et al. Dupilumab in children with uncontrolled moderate-to-severe asthma. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2230–40.
102. Fiocchi AG, Phipatanakul W, Zeiger RS, Durrani SR, Cole J, Msihid J, et al. Dupilumab leads to better-controlled asthma and quality of life in children: the VOYAGE study. *Eur Respir J.* 2023;62(5):2300558.

103. Bacharier LB, Guilbert TW, Katelaris CH, Deschildre A, Phipatanakul W, Liu D, et al. Dupilumab improves lung function parameters in pediatric type 2 asthma: VOYAGE study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;S2213219823013521.
104. Zhang. [No title found]. Em: C31 BIOLOGICS WANT TO RULE THE (ASTHMA) WORLD. American Thoracic Society; 2023.
105. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JPA. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(2):163–71.
106. Rücker G, Schwarzer G. Resolve conflicting rankings of outcomes in network meta-analysis: Partial ordering of treatments. *Res Synth Methods.* 2017;8(4):526–36.
107. Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, Siemieniuk RA, Furukawa TA, Rochwerg B, et al. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2018;93:36–44.
108. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução normativa ANS nº 550, de 4 de novembro de 2022. Altera a Resolução Normativa - RN nº 465, de 24 de fevereiro de 2021, que dispõe sobre o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde no âmbito da Saúde Suplementar, para regulamentar a cobertura obrigatória do medicamento imunobiológico Dupilumabe, para o tratamento da asma grave com inflamação do tipo 2, com fenótipo alérgico; e dos medicamentos antineoplásicos orais Niraparibe, para a terapia de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado (Estágios III e IV - FIGO) de alto grau, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina; Axitinibe, em combinação com Pembrolizumabe, para o tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma de células renais (CCR) avançado ou metastático, com risco prognóstico IMDC intermediário ou desfavorável; e Levomalato de cabozantinibe, em combinação com Nivolumabe, para tratamento de primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células renais (CCR) avançado, em cumprimento ao disposto nos parágrafos 4º, 7º e 8º do art. 10 da Lei nº 9.656/1998. *Diário Oficial da União.* 2022;212(Seção 1):114.
109. Akenroye AT, Segal JB, Zhou G, Foer D, Li L, Alexander GC, et al. Comparative effectiveness of omalizumab, mepolizumab, and dupilumab in asthma: a target trial emulation. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(5):1269–76.
110. Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. *J Asthma.* 2012;49(2):144–52.
111. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet L-P, Hedgecock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy.* 2004;59(7):709–17.
112. Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. *J Asthma.* 2012;49(2):144–52.

113. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet L-P, Hedgecock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*. 2004;59(7):709–17.
114. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and safety of Dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475–85.
115. Lanier BQ, Corren J, Lumry W, Liu J, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2003;91(2):154–9.
116. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Datasus. Brasília; 2024 [capturado em 26 mar. 2024]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0604840012/03/2024>.
117. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde [Internet]. BPS. 2023 [capturado em 21 abr. 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos/banco-de-precos>.
118. Brasil. Ministério da Gestão e da Inovação em Serviços Públicos. Painel de Preços [Internet]. Brasília; 2024 [capturado em 26 mar. 2024]. Disponível em: <https://paineldepacos.planejamento.gov.br/>.
119. Brasil. Ministério da Economia. Instrução normativa nº 1, de 10 de janeiro de 2019 (atualizada) - (revogada pela in nº 20, de 2022) [Internet]. Portal de Compras do Governo Federal. Brasília; 2022 [capturado em 30 mar. 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/compras/pt-br/aceso-a-informacao/legislacao/instrucoes-normativas-revogadas/instrucao-normativa-no-1-de-10-de-janeiro-de-2019-atualizada>.
120. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. 2. ed. Brasília: MS; 2014.
121. Novartis Biociências SA. Xolair [bula do profissional] [Internet]. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2023 [capturado em 28 fev. 2024]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=xolair>.
122. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Alfaepoetina para o tratamento de pacientes com doença falciforme apresentando declínio da função renal e piora dos níveis de hemoglobina [Internet]. Brasília: CONITEC; 2024 [capturado em 19 abr. 2024]. Report No.: 874. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/alfaepoetina-para-o-tratamento-de-pacientes-com-doenca-falciforme-apresentando-declinio-da-funcao-renal-e-piora-dos-niveis-de-hemoglobina.pdf>.
123. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Ablação térmica para o tratamento do câncer de cólon e reto com metástase hepática irrissecável ou ressecável com alto risco cirúrgico [Internet]. Brasília: CONITEC; 2024 [capturado em 19 abr. 2024]. Report No.: 881. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/ablacao-termica-para-o-tratamento-do-cancer-de-colon-e-reto-com-metastase-hepatica-irrissecavel-ou-ressecavel-com-alto-risco-cirurgico.pdf>.

- br/midias/relatorios/2024/20240307\_Relatorio\_881\_abalao\_termica\_cancer\_colorretal\_metastase\_hepatica.pdf.
124. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Acetato de lanreotida e acetato de octreotida de liberação prolongada para o tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores endócrinos gastroenteropancreáticos funcionais [Internet]. Brasília: CONITEC; 2024 [capturado em 19 abr. 2024]. Report No.: 876. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/20240307\\_Relatorio\\_876\\_octreotidalanreotida\\_tne.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/20240307_Relatorio_876_octreotidalanreotida_tne.pdf).
  125. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Hidroxiureia para o tratamento de pacientes com doença falciforme (SS, Sbeta0 e SD Punjab), entre 9 e 24 meses de idade, sem sintomas e complicações [Internet]. Brasília: CONITEC; 2024 [capturado em 19 abr. 2024]. Report No.: 873. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/20240307\\_Relatorio\\_873\\_Hidroxiureia500mg\\_DOENA\\_FALCIFORME.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/20240307_Relatorio_873_Hidroxiureia500mg_DOENA_FALCIFORME.pdf).
  126. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value Health. 2014;17(1):5–14.
  127. Ferreira-Da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d’Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. Cad Saúde Pública. 2012;28(7):1223–38.
  128. National Institute for Health and Care Excellence. Dupilumab for treating severe asthma with type 2 inflammation [Internet]. NICE guideline. NICE; 2021 [capturado em 1 mar. 2024]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta751>.
  129. Scottish Medicines Consortium. dupilumab 200mg and 300mg solution for injection in pre-filled syringe and pen (Dupixent®) [Internet]. SMC; 2021 [capturado em 1 mar. 2024]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5871/dupilumab-dupixent-final-march-2021-amended-190321-for-website.pdf>.
  130. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH reimbursement recommendation: Dupilumab (Dupixent). Can J Med Technol. 2023;3(2):1–21.
  131. Australian Government Department of Health and Aged Care. Public summary document: dupilumab [Internet]. PBAC Meeting; 2021 [capturado em 5 mar. 2024]. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/files/dupilumab-asthma-psd-nov-2020.pdf>.
  132. Australian Government Department of Health and Aged Care. Dupilumab [Internet]. Medicine Status Website: pharmaceutical benefits scheme. 2022 [capturado em 5 mar. 2024]. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au:443/medicinesstatus/document/331.html>.
  133. España. Ministerio de Sanidad. Dupilumab [Internet]. Buscadores de medicamentos. Madrid; 2024 [capturado em 20 abr. 2024]. Disponível em:



<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=718735>.

134. France. Haute Autorité de Santé. Dupixent (dupilumab) [Internet]. Médicament. Paris; 2019 [capturado em 20 abr. 2024]. Disponível em: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3135568/fr/dupixent-dupilumab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3135568/fr/dupixent-dupilumab).

## **14.LISTA DE APÊNDICES**

Apêndice 1. Descrição dos estudos avaliando o dupilumabe no tratamento da asma grave

Apêndice 2. Revisão sistemática sobre a eficácia e segurança do omalizumabe no tratamento da asma grave com fenótipo alérgico

Apêndice 3. Descrição das revisões sistemáticas identificadas.

Apêndice 4. Lista de referências dos estudos excluídos avaliando dupilumabe

## **Apêndice 1. Descrição dos estudos avaliando o dupilumabe no tratamento da asma grave.**

### SUMÁRIO

1.	Descrição dos estudos referentes ao uso de dupilumabe para asma grave .....	2
1.1.	Wenzel et al. 2013 .....	2
1.2.	Wenzel et al. 2016 .....	11
1.3.	LIBERTY ASTHMA QUEST .....	24
1.4.	LIBERTY ASTHMA VENTURE.....	40
1.5.	LIBERTY ASTHMA VOYAGE.....	48
1.6.	Zhang et al., 2023 .....	62

## **1. Descrição dos estudos referentes ao uso de dupilimabe para asma grave**

Na presente seção estão descritos detalhadamente os estudos identificados na revisão sistemática de dupilumabe vs. placebo que avaliaram a eficácia e segurança do uso de dupilumabe em pacientes com asma grave.

Na seção 1.1 está descrito o estudo de Wenzel et al., 2013<sup>1</sup> (NCT01312961); na seção 1.2 descrevemos a publicação de Wenzel et al., 2016,<sup>2</sup> referente ao estudo NCT01854047; na seção 1.3 está descrito o estudo LIBERTY ASTHMA QUEST (NCT02414854) onde são reportados os artigos de Castro e colaboradores (2018)<sup>3</sup> e de Maspero et al., 2021,<sup>4</sup> e os resumos de congressos de Carr et al., 2019a,<sup>5</sup> Carr et al., 2019b,<sup>6</sup> e Sher et al., 2022;<sup>7</sup> na seção 1.4, está descrito o estudo LIBERTY ASTHMA VENTURE (NCT02528214);<sup>8</sup> na seção 1.5 está descrito o estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE (NCT02948959), reportado em 3 artigos, Bacharier et al., 2021,<sup>9</sup> Fiocchi et al., 2023<sup>10</sup> e Bacharier et al., 2023;<sup>11</sup> e na seção 1.6 está descrito o resumo de congresso de Zhang et al., 2023<sup>12</sup> (NCT03782532).

### **1.1. Wenzel et al. 2013**

O estudo de Wenzel e colaboradores (registro na plataforma ClínicaTrials.gov NCT01312961) é um ECR de fase IIa, duplo-cego, controlado por placebo e de grupos paralelos, multicêntrico (28 centros nos Estados Unidos da América), realizado entre março de 2011 e outubro de 2012, que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança de dupilumabe em adultos com asma persistente moderada a grave e níveis elevados de eosinófilos.<sup>1</sup>

Foram elegíveis os pacientes entre 18 e 65 anos que apresentavam asma persistente moderada a grave, contagem elevada de eosinófilos plasmáticos ( $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$ ) ou nível elevado de eosinófilos no escarro ( $\geq 3\%$ ) na triagem, e sintomas que não estavam bem controlados com o uso de corticosteroides inalatórios de dose média a alta em associação com LABA (fluticasona [ $\geq 250$   $\mu\text{g}$ ] e salmeterol [50  $\mu\text{g}$ ] duas vezes ao dia ou equivalentes). O diagnóstico de asma por pelo menos 12 meses foi substanciado pela reversibilidade do VEF1 durante a triagem ou anteriormente, ou por um teste de broncoprovocação com metacolina positivo dentro de 12 meses antes da triagem.

Quanto ao desenho do estudo, um período de triagem de duas semanas foi seguido por um período de intervenção de 12 semanas e um período de acompanhamento de oito

semanas (Figura 1A). Os pacientes foram randomizados na proporção 1:1 para receberem injeções subcutâneas de dupilumabe (300 mg) ou placebo, uma vez por semana por 12 semanas ou até que uma exacerbação de asma ocorresse. Além disso, os pacientes receberam, por quatro semanas, fluticasona (250 ou 500 µg) e salmeterol (50 µg) duas vezes ao dia (com base nas doses pré-estudo de corticosteroides inalatórios e LABA) por quatro semanas. Os pacientes foram instruídos a descontinuar os LABA na semana quatro e diminuir até interrupção dos corticosteroides inalatórios durante as semanas seis a nove.

Durante o estudo, uma exacerbação foi definida pelos investigadores como a ocorrência de qualquer um dos seguintes: redução de 30% em comparação à linha de base ou mais no pico de fluxo expiratório (PFE) matinal em dois dias consecutivos; pelo menos seis inalações adicionais em relação à linha de base de medicamentos de alívio (albuterol ou levalbuterol) em um período de 24 horas em dois dias consecutivos; necessidade de tratamento com corticosteroides sistêmicos; aumento de pelo menos quatro vezes na dose mais recentemente inalada de corticosteroides inalatórios; ou hospitalização por asma.

O desfecho primário de efetividade foi a ocorrência de exacerbação da doença durante o período de intervenção de 12 semanas. Os desfechos secundários foram: tempo até exacerbação da asma, VEF1, PFE matinal e noturno, escore ACQ-5, escores de sintomas matinais e noturnos de asma (variando de 0 a 4, com escores mais altos indicando sintomas mais graves), despertares noturnos, número de inalações de albuterol ou levalbuterol por dia. Os participantes também completaram os 22 itens do teste de desfecho sino-nasal. A segurança e a tolerabilidade foram avaliadas com base na incidência de eventos adversos e eventos adversos graves.

Cento e quatro pacientes (de 491 triados) foram randomizados, sendo 52 pacientes atribuídos a cada grupo de estudo (Figura 1B). Na linha de base, as características clínicas e demográficas foram semelhantes nos dois grupos, sem diferenças estatisticamente significativas exceto nível de eosinófilos no sangue (Tabela 1). Os níveis de IgE eram 694,7 UI/mL (DP 1.837,8) no grupo placebo e 657,7 UI/mL (DP 1.482,3) no grupo dupilumabe. O período de intervenção foi concluído por 87% dos pacientes do grupo dupilumabe e 67% dos pacientes do grupo placebo (Figura 1B). A principal causa de descontinuação do tratamento foi falta de eficácia, mais comum no grupo placebo (11 pacientes, 21%) do que no grupo dupilumabe (1 paciente, 2%).

Figura 1: Desenho do estudo e fluxograma de pacientes do estudo Wenzel et al., 2013.



A. Desenho do estudo. B. Número de pacientes avaliados na triagem, alocados aleatoriamente a um grupo de estudo e incluídos na análise.

Fonte: Wenzel e colaboradores, 2013.<sup>1</sup>

**Tabela 1: Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo de Wenzel et al., 2013.**

Característica	Placebo (n = 52)	Dupilumabe (n = 52)
<b>Idade (anos)</b>	41,6 ± 13,1	37,8 ± 13,2
<b>Sexo masculino</b>	26 (50)	26 (50)
<b>Raça/cor<sup>a</sup></b>		
Branca	38 (73)	45 (87)
Preta	9 (17)	5 (10)
Asiática	3 (6)	1 (2)
Outra	2 (4)	1 (2)
<b>Índice de massa corporal (kg/m<sup>2</sup>)<sup>b</sup></b>	31,7 ± 7,0	31,3 ± 8,0
≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	25 (48)	24 (46)
<b>Duração da asma (anos)</b>	26,9 ± 14,8	24,2 ± 12,6
<b>Número de exacerbações da asma nos 2 anos prévios</b>	1,4 ± 1,3	1,4 ± 1,0
<b>Terapia combinada com corticosteroides inalatórios e LABA<sup>c</sup></b>		
Alta dose	41 (79)	42 (81)
Média dose	11 (21)	10 (19)
<b>Eosinófilos no sangue (×10<sup>-9</sup>/L)</b>	0,47 ± 0,21	0,55 ± 0,19
<b>IgE (UI/mL)</b>	694,7 ± 1837,8	657,7 ± 1482,3
<b>VEF1 (L)</b>	2,54 ± 0,66	2,47 ± 0,65
<b>VEF1 (percentual do valor predito)</b>	72,0 ± 12,7	72,0 ± 12,6
<b>PFE (L/min)</b>		
Manhã	406,9 ± 110,7	393,0 ± 101,1
Noite	416,6 ± 116,8	414,6 ± 102,3
<b>Escore ACQ-5</b>	2,1 ± 0,5	2,1 ± 0,5
<b>Escore de sintomas da asma</b>		
Manhã	0,7 ± 0,6	0,8 ± 0,8
Noite	1,1 ± 0,7	0,9 ± 0,7
<b>Número de despertares por noite</b>	0,2 ± 0,5	0,4 ± 0,8
<b>Escore SNOT-22</b>	26,2 ± 15,6	30,9 ± 14,8
<b>Número de inalações de albuterol ou levalbuterol em 24 horas</b>	2,0 ± 1,8	2,2 ± 2,4
<b>FeNO (ppb)</b>	35,0 ± 27,1	37,6 ± 28,1
<b>TARC (pg/mL)</b>	470,5 ± 204,7	496,1 ± 342,4
<b>Eotaxina-3 (pg/mL)</b>	117,3 ± 349,2	75,4 ± 44,0

<sup>a</sup> Autorrelatada.

<sup>b</sup> O índice de massa corporal é o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros.

<sup>c</sup> A terapia combinada de altas doses foi definida como fluticasona (≥ 500 µg) e salmeterol (50 µg) duas vezes ao dia ou equivalente. A terapia combinada de dose média foi definida como fluticasona (250 a 499 µg) e salmeterol (50 µg) duas vezes ao dia ou o equivalente.

Dados são apresentados como n de pacientes (%) ou média ± DP.

ACQ-5: *Asthma Control Questionnaire*, versão de cinco perguntas; FeNO: fração exalada de óxido nítrico; IgE: imunoglobulina E; LABA: β<sub>2</sub>-agonista de longa duração; SNOT-22: teste de desfecho sino-nasal; PFE pico de fluxo expiratório; TARC timo e quimiocina regulada por ativação; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Fonte: adaptado de Wenzel e colaboradores, 2013.<sup>1</sup>

Em comparação com o placebo, a terapia com dupilumabe foi associada a uma redução relativa de 87% na proporção de pacientes com exacerbação da asma durante o período de intervenção de 12 semanas (razão de chances [OR - *odds ratio*] 0,08; IC 95% 0,02 a 0,28; p < 0,001; Tabela 2 e Figura 2A). Durante o estudo, exacerbações da asma ocorreram em 26 pacientes: 3 recebendo dupilumabe (6%) e 23 recebendo placebo (44%). Os eventos

mais frequentes qualificados como uma exacerbação de asma foram redução no PFE matinal e aumento do uso de medicação de alívio, cada um relatado em 2% e 19% dos pacientes nos grupos de dupilumabe e placebo, respectivamente (Tabela 2). Nenhum paciente foi hospitalizado por exacerbações de asma. O tempo para uma exacerbação da asma foi mais longo no grupo dupilumabe (HR 0,10; IC 95% 0,03 a 0,34;  $p < 0,001$ ; Figura 2B).

Para todos os desfechos secundários, as medições na semana 12 favoreceram o dupilumabe e as diferenças entre os grupos dupilumabe e placebo foram significativas, exceto para os desfechos PFE noturno, despertares noturnos e alguns itens do SNOT-22 (Tabela 2).

Em relação à função pulmonar, dupilumabe foi associado com aumento significativo (em comparação com a linha de base) no VEF1 a partir da semana 2, sustentado até semana 12 (Figura 2C), apesar da descontinuação de LABA e corticosteroides inalatórios (na semana 5, foi observado pequena diminuição do VEF1 coincidindo com a descontinuação de LABA). Melhoras semelhantes foram observadas no PFE matinal, mas a melhora no PFE noturno foi menor (Tabela 2).

Em comparação com a linha de base, os despertares noturnos permaneceram estáveis no grupo placebo até a semana 6 e aumentaram entre as semanas 6 e 12. Em contraste, no grupo tratado com dupilumabe, os despertares noturnos diminuíram a partir da primeira semana; a redução foi mantida até a semana 12 (Figura 2D). Em relação aos escores de sintomas de asma do período da manhã, a partir da linha de base, houve aumento (indicando piora dos sintomas) no grupo placebo e redução (indicando melhora dos sintomas) no grupo dupilumabe, sendo que neste grupo os escores permaneceram abaixo dos valores da linha de base durante todo o estudo. Padrão semelhante foi observado no período da noite, porém com maior variabilidade.

Na primeira semana de estudo, os dois grupos apresentaram melhora no escore ACQ-5, em comparação com a linha de base. Na semana 12, a mudança média no grupo placebo foi -0,27 e no grupo dupilumabe foi -1,00 ( $p = 0,001$ ).<sup>13</sup>

Em ambos os grupos houve uma redução inicial, em comparação com a linha de base, no uso de albuterol ou levalbuterol. Nas semanas posteriores, essa redução foi mantida no grupo dupilumabe e extinta no grupo placebo, cujas taxas de utilização desses medicamentos retornaram a patamares semelhantes ao da linha de base.

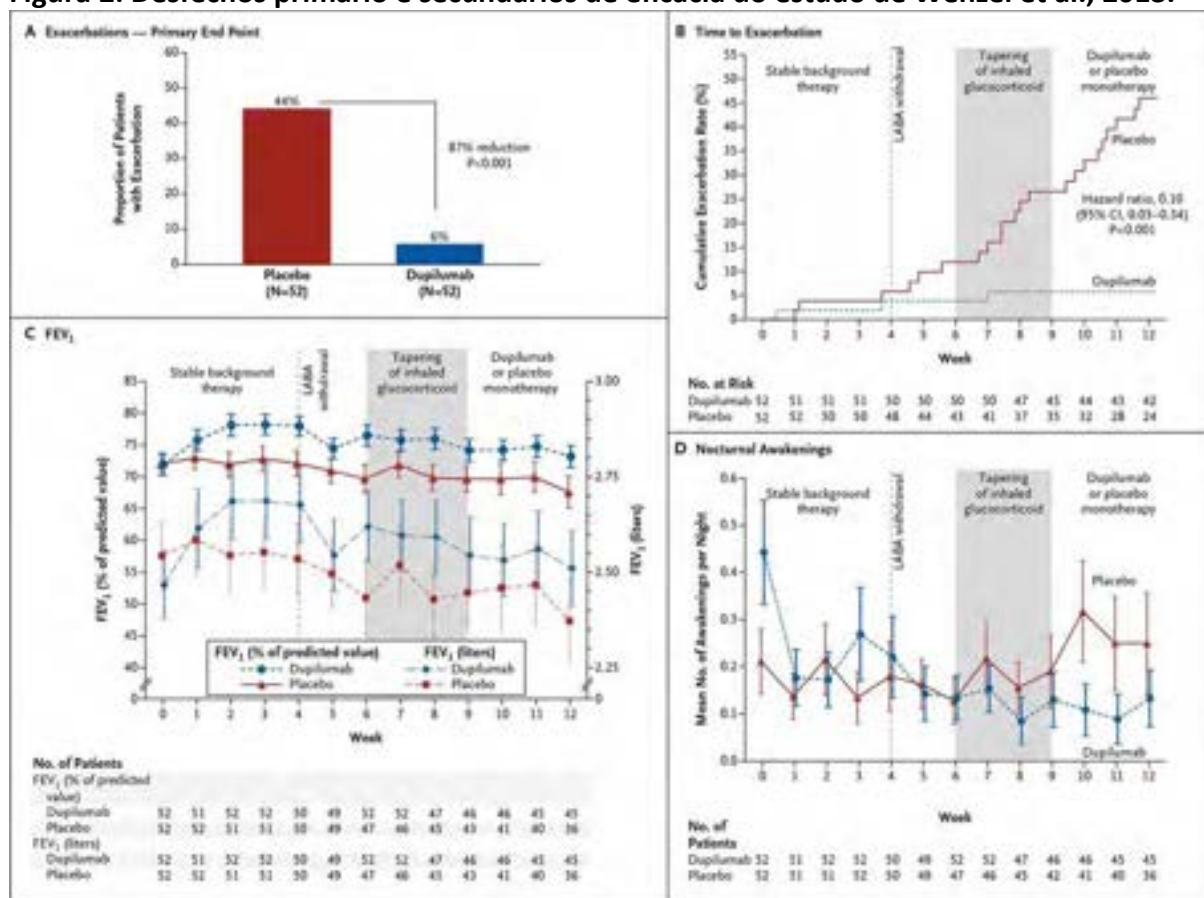
Na semana 12, dupilumabe foi superior a placebo ( $p < 0,001$ ) para os biomarcadores FeNO, TARC, eotaxina-3 e IgE. Os níveis de TARC, eotaxina-3 e IgE permaneceram inalterados



no grupo placebo; em contraste, no grupo dupilumabe, os níveis de TARC e eotaxina-3 diminuíram a partir da primeira semana e os níveis de IgE a partir da quarta semana. Após 12 semanas de tratamento, a variação nos níveis de IgE foi 5,5 UI/mL (DP 3,6) no grupo placebo e -36,8 UI/mL (DP 3,6) no grupo dupilumabe ( $p < 0,001$ ; Figura 2).

Para esse estudo, não foram identificadas análises avaliando a eficácia de dupilumabe especificamente no subgrupo de pacientes com asma grave com fenótipo alérgico incluídos no estudo. Ressalta-se que na linha de base, os níveis de IgE eram 694,7 (DP 1837,8) no grupo placebo e 657,7 (DP 1482,3) no grupo dupilumabe.

**Figura 2: Desfechos primário e secundários de eficácia do estudo de Wenzel et al., 2013.**



A. Exacerbações da asma. B. Tempo até exacerbação da asma. C. VEF1. D. Despertares noturnos.

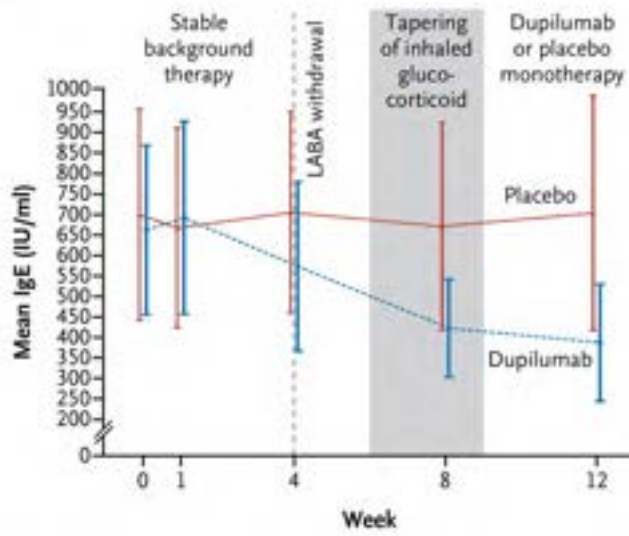
As barras representam EP.

EP: erro padrão; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Fonte: Wenzel e colaboradores, 2013.<sup>1</sup>

Figura 3: Níveis de IgE ao longo do estudo de Wenzel et al., 2013.

D IgE



No. of Patients		Week 0	Week 1	Week 4	Week 8	Week 12
Dupilumab		52	50	49	52	45
Placebo		52	52	50	47	44

Fonte: Wenzel e colaboradores, 2013.<sup>1</sup>

**Tabela 2: Desfechos primário e secundários de eficácia do estudo de Wenzel et al., 2013.**

Desfecho	Dupilumabe (n = 52)	Placebo (n = 52)	Dupilumabe versus. placebo (IC 95%)	Valor p
<b>Exacerbação da asma</b>	<b>3 (6)</b>	<b>23 (44)</b>	<b>OR 0,08 (0,02 a 0,28)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Redução ≥ 30% em comparação à linha de base no PFE matinal em dois dias consecutivos	1 (2)	10 (19) <sup>a</sup>	-	-
≥ 6 inalações adicionais em relação à linha de base de albuterol ou levalbuterol em um período de 24 horas em dois dias consecutivos	1 (2)	10 (19)	-	-
Tratamento com corticosteroide sistêmico	1 (2)	5 (10)	-	-
Aumento de ≥ 4 vezes da dose de corticosteroides inalatórios prévia	0	3 (6)	-	-
Hospitalização por asma	0	0	-	-
<b>Estimativa de Kaplan-Meier para a probabilidade de exacerbação da asma na semana 12 (IC 95%)</b>	<b>0,06 (0,00 a 0,12)</b>	<b>0,46 (0,32 a 0,60)</b>	<b>HR 0,10 (0,03 a 0,34)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>VEF1 (L)<sup>b</sup></b>	<b>0,05 ± 0,06</b>	<b>-0,22 ± 0,06</b>	<b>DM 0,27 (0,11 a 0,42)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>PFE matinal (L/min)<sup>b</sup></b>	<b>13,9 ± 8,8<sup>c</sup></b>	<b>-20,7 ± 9,1</b>	<b>DM 34,6 (10,6 a 58,5)</b>	<b>0,005</b>
<b>PFE noturno (L/min)<sup>b</sup></b>	<b>4,3 ± 8,5</b>	<b>-18,4 ± 8,9<sup>c</sup></b>	<b>DM 22,7 (-0,7 a 46,0)</b>	<b>0,06</b>
<b>Escore ACQ-5<sup>b</sup></b>	<b>-1,00 ± 0,16</b>	<b>-0,27 ± 0,16</b>	<b>DM -0,73 (-1,15 a -0,30)</b>	<b>0,001</b>
<b>Escore de sintomas de asma matinal<sup>b</sup></b>	<b>-0,4 ± 0,1</b>	<b>0,3 ± 0,1</b>	<b>DM -0,7 (-0,9 a -0,4)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Escore de sintomas de asma noturno<sup>b</sup></b>	<b>-0,6 ± 0,1</b>	<b>0,1 ± 0,1</b>	<b>DM -0,7 (-0,9 a -0,4)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Número de despertares noturnos<sup>b</sup></b>	<b>-0,2 ± 0,1</b>	<b>0,1 ± 0,1</b>	<b>DM -0,2 (-0,5 a 0,0)</b>	<b>0,05</b>
<b>Escore SNOT-22<sup>b</sup></b>	<b>-8,26 ± 2,20<sup>d</sup></b>	<b>0,23 ± 2,15<sup>c</sup></b>	<b>DM -8,49 (-13,96 a -3,03)</b>	<b>0,003</b>
<b>Número de inalações de albuterol ou levalbuterol no período de 24 horas<sup>b</sup></b>	<b>-1,3 ± 0,3<sup>d</sup></b>	<b>0,7 ± 0,3</b>	<b>DM -2,0 (-2,9 a -1,2)</b>	<b>&lt; 0,001</b>

<sup>a</sup> Quatro pacientes no grupo placebo preencheram os critérios para redução do PFE e início do tratamento com corticosteroide sistêmico, e um paciente no grupo placebo atendeu aos critérios para redução do PFE e inalações adicionais de albuterol ou levalbuterol.

<sup>b</sup> Mudança da linha de base até a semana 12.

<sup>c</sup> Dados de 51 pacientes com pelo menos uma avaliação pós-linha de base. <sup>d</sup> Dados de 50 pacientes com pelo menos uma avaliação pós-linha de base.

Dados são apresentados como n de pacientes (%) ou médias dos mínimos quadrados ± DP, a não ser quando indicado.

ACQ-5: *Asthma Control Questionnaire*, versão de cinco perguntas; DM: diferença de médias; HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; OR: razão de chances; PFE: pico de fluxo expiratório; SNOT-22: teste de desfecho sinusal; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Fonte: adaptado de Wenzel e colaboradores, 2013.<sup>1</sup>

Eventos adversos foram reportados por uma proporção semelhantes de pacientes nos dois grupos do estudo (77% no grupo placebo e 81% no grupo dupilumabe). Em geral, os eventos foram inespecíficos e de intensidade leve a moderada. Entre os eventos adversos mais comuns, reações no local da injeção, nasofaringite, náusea e dor de cabeça ocorreram mais frequentemente no grupo tratado com dupilumabe do que no grupo placebo. No grupo placebo, três eventos adversos levaram a descontinuação do tratamento: psoríase, exacerbação da asma e infecção do trato respiratório superior; no grupo dupilumabe, também três eventos adversos levaram a descontinuação do tratamento: piora de transtorno bipolar, aumento dos sintomas de asma e angioedema, considerado relacionado ao tratamento. Quatro pacientes (três no grupo placebo e um no grupo dupilumabe) apresentaram evento adverso grave, mas nenhum desses eventos foi considerado relacionado ao tratamento. Não houve óbitos durante o período do estudo e não foram observadas diferenças entre os grupos para os outros parâmetros de segurança. Na Tabela 3 é apresentada uma visão geral dos eventos adversos reportados e são identificados os eventos adversos mais comuns, que ocorreram em pelo menos três pacientes em cada um dos grupos do estudo.

**Tabela 3: Eventos adversos reportados no estudo de Wenzel et al., 2013.**

<b>Evento</b>	<b>Placebo (n = 52)</b>	<b>Dupilumabe (n = 52)</b>
<b>Eventos adversos</b>	<b>40 (77)</b>	<b>42 (81)</b>
<b>Eventos adversos graves</b>	<b>3 (6)</b>	<b>1 (2)</b>
<b>Descontinuação do estudo devido a evento adverso</b>	<b>3 (6)</b>	<b>3 (6)</b>
<b>Óbito</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Eventos adversos mais comuns</b>		
Reações no local da injeção <sup>a</sup>	<b>5 (10)</b>	<b>15 (29)</b>
Nasofaringite	<b>2 (4)</b>	<b>7 (13)</b>
Infecção do trato respiratório superior	<b>9 (17)</b>	<b>7 (13)</b>
Dor de cabeça	<b>3 (6)</b>	<b>6 (12)</b>
Náusea	<b>1 (2)</b>	<b>4 (8)</b>
Picada de artrópode	<b>0</b>	<b>3 (6)</b>
Espasmos musculares	<b>0</b>	<b>3 (6)</b>
Congestão nasal	<b>1 (2)</b>	<b>3 (6)</b>
Erupção cutânea	<b>1 (2)</b>	<b>3 (6)</b>
Infecção viral do trato respiratório superior	<b>0</b>	<b>3 (6)</b>
Urticária	<b>0</b>	<b>3 (6)</b>
Sinusite	<b>5 (10)</b>	<b>1 (2)</b>
Gastroenterite viral	<b>3 (6)</b>	<b>0</b>
Rinite sazonal	<b>3 (6)</b>	<b>0</b>

<sup>a</sup> Inclui eventos como dor, reação, eritema, erupção cutânea, hematoma, urticária, dermatite, inflamação, nódulo, prurido ou inchaço no local da injeção.

Dados são apresentados como n de pacientes (%).

Fonte: adaptado de Wenzel e colaboradores, 2013.<sup>1</sup>

## **1.2. Wenzel et al. 2016**

O estudo de Wenzel e colaboradores (registro na plataforma ClínicaTrials.gov NCT01854047) é um ECR pivotal de fase IIb, duplo-cego, controlado por placebo e de grupos paralelos, multicêntrico (174 centros em 16 países, sem incluir o Brasil), que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança de diferentes doses de dupilumabe em pacientes com asma persistente e uso de doses médias a altas de corticosteroides inalatórios associados a LABA.<sup>2</sup>

Foram elegíveis para o estudo pacientes adultos (com idade  $\geq 18$  anos) com diagnóstico de asma há 12 meses ou mais, com base nas Diretrizes de 2009 da GINA.<sup>14</sup> Os pacientes elegíveis deveriam estar em tratamento com corticosteroides inalatórios em dose média a alta (propionato de fluticasona  $\geq 250$   $\mu\text{g}$  duas vezes ao dia ou equivalente) associados a LABA com dose estável há pelo menos um mês antes da triagem.

O desenho do estudo foi constituído por três períodos: inicialmente, um período de 14 a 21 dias de triagem; seguido por um período de tratamento randomizado de 24 semanas; e, por fim, um período de acompanhamento pós-tratamento de 16 semanas. Os pacientes foram randomizados na proporção 1:1:1:1 para os seguintes grupos: dupilumabe 200 mg a cada quatro semanas, dupilumabe 300 mg a cada quatro semanas, dupilumabe 200 mg a cada duas semanas, dupilumabe 300 mg a cada duas semanas, ou placebo. Para garantir uma distribuição equilibrada da contagem de eosinófilos no sangue dos pacientes de todos os regimes de tratamento, a randomização foi estratificada de acordo com a contagem de eosinófilos, da seguinte forma:  $\geq 300$ , entre 200 e 299 e  $< 200$  células/ $\mu\text{L}$ . A randomização também foi estratificada por país.

Os pacientes receberam administrações subcutâneas mascaradas de dupilumabe 200 mg (a cada duas semanas ou a cada quatro semanas), com dose de ataque de 400 mg; dupilumabe 300 mg (a cada duas semanas ou a cada quatro semanas), com dose de ataque de 600 mg; ou placebo. Esse tratamento foi realizado por 24 semanas, seguido por um período de acompanhamento de 16 semanas para monitorar os pacientes. Durante esses dois períodos, os pacientes continuaram a terapia de base com corticosteroides inalatórios em associação com LABA em dose estável. Ao longo do estudo, e conforme necessário, os pacientes foram autorizados a administrar SABA (salbutamol ou levosalbutamol) como

medicamento de alívio para sintomas de asma. O uso de corticosteroides sistêmicos (orais ou injetáveis) não foi permitido durante o estudo, exceto em casos de exacerbação da doença.

Uma exacerbação grave foi definida como a ocorrência de qualquer um dos seguintes eventos: necessidade de tratamento com corticosteroides sistêmicos por no mínimo três dias, admissão hospitalar ou visita à emergência levando ao tratamento da asma com corticosteroides sistêmicos.

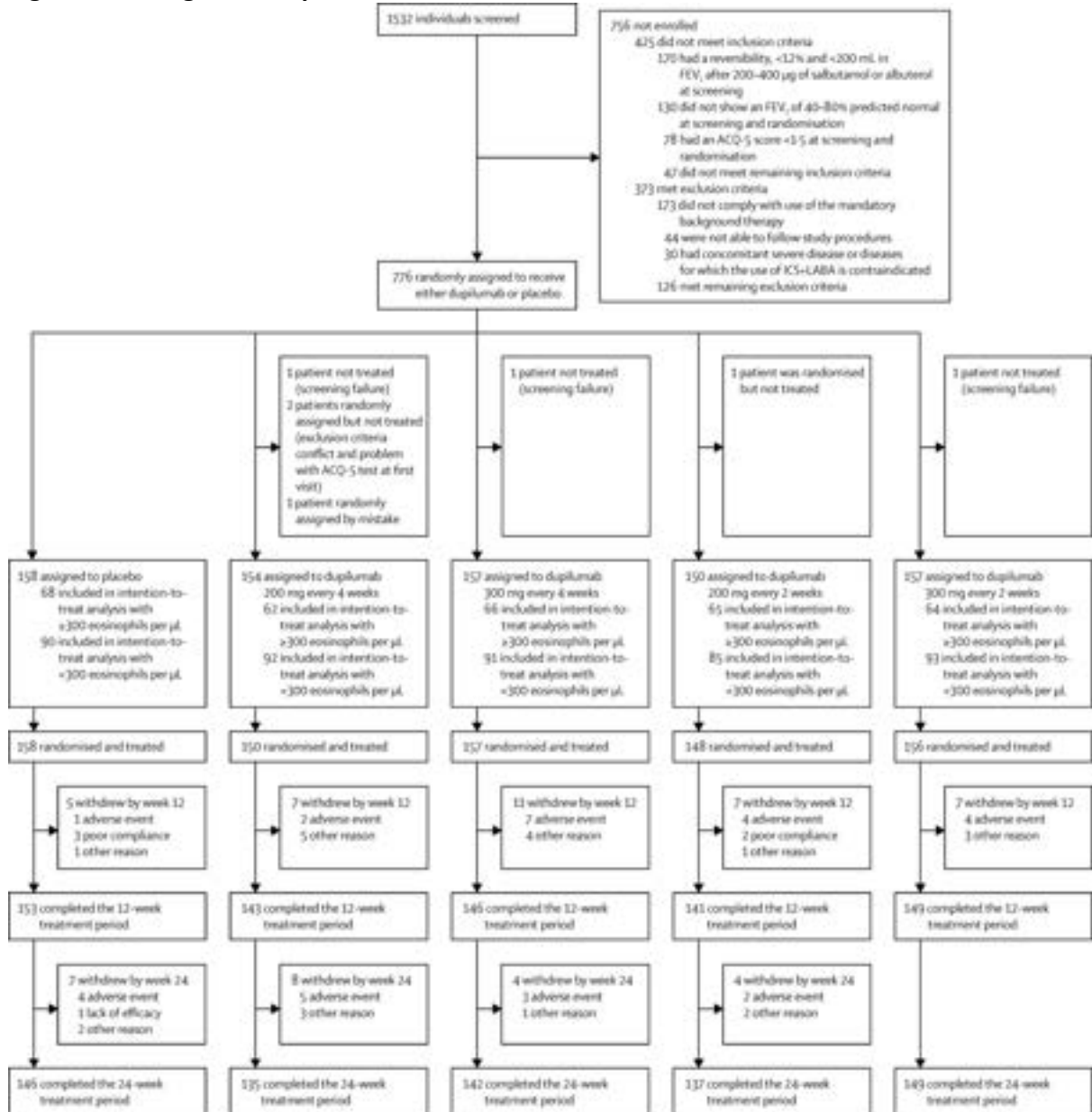
O desfecho primário de eficácia foi a variação no VEF1 (L) a partir da linha de base na semana 12, no subgrupo de pacientes com contagem de eosinófilos no sangue de pelo menos 300 células/ $\mu$ L na linha de base. Os desfechos secundários incluíram avaliações (para a população geral e para o subgrupo de pacientes com contagem de eosinófilos no sangue de pelo menos 300 células/ $\mu$ L na linha de base) dos seguintes parâmetros: variação a partir da linha de base do VEF1 (percentual do valor predito); taxa anual de exacerbações graves durante o estudo, incluído o período de acompanhamento; tempo até exacerbação grave; variação a partir da linha de base nos escores de sintomas de asma matinal e noturno; escore ACQ-5; escore *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ; é uma medida relatada pelo paciente do efeito da asma na qualidade de vida; um escore global é calculado variando de 0 a 7, com escores mais altos indicando melhor qualidade de vida) e número de inalações por dia de salbutamol ou levosalbutamol para alívio dos sintomas. Os desfechos de segurança, incluindo eventos adversos em geral, eventos adversos graves, sinais vitais, valores clínicos laboratoriais e resultados de eletrocardiograma também foram relatados desde a linha de base até a semana 40. As consultas para avaliações do estudo foram realizadas a cada duas semanas desde a linha de base até a semana 12, seguido por consultas a cada quatro semanas até a semana 24, e posteriormente a cada quatro semanas durante as 16 semanas do período de acompanhamento.

Foram triados 1.532 pacientes, dos quais 776 atenderam aos critérios de elegibilidade e foram randomizados da seguinte forma: 158 para o grupo placebo, 154 para o grupo dupilumabe 200 mg a cada quatro semanas, 157 para o grupo dupilumabe 300 mg a cada quatro semanas, 150 para o grupo dupilumabe 200 mg a cada duas semanas e 157 para o grupo dupilumabe 300 mg a cada duas semanas. Do total de pacientes randomizados, 769 (158 no grupo placebo e 611 nos grupos de dupilumabe) receberam pelo menos uma dose da medicação do estudo e, desses, 732 completaram o período de tratamento de 12 semanas (momento da avaliação do desfecho primário); 709 pacientes completaram o período de 24

semanas do estudo; e 689 completaram o período pós-tratamento de 16 semanas. No geral, 325 pacientes (42%) apresentaram, na linha de base, contagem de eosinófilos no sangue de pelo menos 300 células/ $\mu$ L e foram incluídos na população da análise primária. A Figura 4 ilustra o fluxograma de alocação, seguimento e análise dos pacientes.

As características dos pacientes na linha de base foram semelhantes entre os grupos de tratamento (Tabela 4). Os níveis de IgE eram 419,3 UI/mL (DP 736,3) no grupo placebo, 454,4 UI/mL (DP 817,5) no grupo dupilumabe 200 mg a cada 4 semanas, 517,1 UI/mL (DP 974,4) no grupo dupilumabe 300 mg a cada 4 semanas, 416,2 UI/mL (DP 607,1) no grupo dupilumabe 200 mg a cada 2 semanas e 367,8 UI/mL (DP 555,5) no grupo dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas.

Figura 4: Fluxograma de pacientes do estudo Wenzel et al., 2016.



Os pacientes triados (n = 1.532) podem ter sido contados mais de uma vez se fossem triados novamente. Se os pacientes não atenderam a mais de um critério de inclusão ou atenderam a mais de um critério de exclusão, podem ter sido contados em diferentes critérios. A população intenção de tratar foi definida como todos os pacientes randomizados, analisados de acordo com o grupo alocado por randomização, independente de terem recebido o tratamento ou não.

Fonte: Wenzel e colaboradores, 2016.<sup>2</sup>



**Tabela 4: Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo de Wenzel et al., 2016.**

Característica	Placebo (n = 158)	Dupilumabe 200 mg a cada 4 semanas (n = 154)	Dupilumabe 300 mg a cada 4 semanas (n = 157)	Dupilumabe 200 mg a cada 2 semanas (n = 150)	Dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas (n = 157)
<b>Idade (anos)</b>	49,0 ± 12,7	47,9 ± 13,1	47,9 ± 13,1	51,0 ± 13,4	47,5 ± 12,4
<b>Sexo masculino</b>	54 (34,2)	67 (43,5)	57 (36,3)	54 (36,0)	54 (34,4)
<b>Raça/cor</b>					
Branca	119 (75,3)	125 (81,2)	120 (76,4)	114 (76,0)	129 (82,2)
Preta	9 (5,7)	7 (4,5)	12 (7,6)	9 (6,0)	5 (3,2)
Asiática	25 (15,8)	20 (13,0)	23 (14,6)	25 (16,7)	22 (14,0)
Outros	5 (3,2)	2 (1,3)	2 (1,3)	2 (1,3)	1 (0,6)
<b>Índice de massa corporal (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,15 ± 6,39	29,61 ± 6,86	29,25 ± 6,24	29,72 ± 5,87	29,51 ± 6,37
≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	60 (38,0)	62 (40,3)	62 (39,5)	65 (43,3)	63 (40,1)
<b>Eosinófilos no sangue (células/μL)</b>	342,3 ± 300,0	382,0 ± 757,8	330,3 ± 270,8	361,1 ± 352,7	322,9 ± 245,1
<b>IgE (UI/mL)</b>	419,31 ± 736,3	454,36 ± 817,46	517,07 ± 974,39	416,21 ± 607,07	367,83 ± 555,50
<b>Duração da asma (anos)</b>	21,96 ± 16,46	23,77 ± 16,81	20,39 ± 14,24	23,95 ± 15,73	20,21 ± 13,43
<b>VEF1 (L)</b>	1,82 ± 0,55	1,88 ± 0,54	1,86 ± 0,57	1,79 ± 0,52	1,85 ± 0,53
<b>Número de exacerbações da asma no ano anterior</b>	2,27 ± 2,25	2,26 ± 2,82	2,08 ± 1,61	1,85 ± 1,43	2,37 ± 2,29
<b>Terapia combinada com corticosteroides inalatórios e LABA em alta dose</b>	77 (49,7)	70 (46,7)	83 (54,2)	75 (52,1)	79 (51,6)
<b>Escore ACQ-5</b>	2,69 ± 0,80	2,78 ± 0,84	2,70 ± 0,79	2,73 ± 0,82	2,80 ± 0,83
<b>Escore global AQLQ</b>	4,12 ± 1,10	4,00 ± 1,09	4,02 ± 1,01	4,03 ± 1,15	3,91 ± 1,13
<b>Escore de sintomas da asma</b>					
Manhã	1,17 ± 0,79	1,29 ± 0,82	1,33 ± 0,78	1,24 ± 0,81	1,25 ± 0,78
Noite	1,32 ± 0,81	1,47 ± 0,84	1,50 ± 0,74	1,42 ± 0,79	1,47 ± 0,85
<b>Número de inalações de albuterol ou salbutamol em 24 horas</b>	2,72 ± 2,73	3,01 ± 2,87	3,36 ± 3,43	2,98 ± 2,74	3,25 ± 3,15
<b>FeNO (ppb)</b>	38,95 ± 34,79	42,03 ± 38,85	38,13 ± 35,11	39,25 ± 36,67	37,16 ± 29,86
<b>Comorbidades</b>	119 (77,3)	115 (76,2)	125 (80,6)	118 (79,2)	113 (73,4)
Dermatite atópica	16 (10,4)	17 (11,3)	20 (12,9)	10 (6,7)	16 (10,4)
Rinite alérgica	102 (66,2)	102 (66,2)	99 (63,9)	99 (66,4)	94 (61,0)
Polipose nasal	18 (11,7)	21 (13,9)	31 (20,0)	25 (16,8)	30 (19,5)
<b>Histórico de tabagismo</b>	34 (21,5)	34 (22,2)	38 (24,2)	32 (21,3)	36 (22,9)

Dados são apresentados como n de pacientes (%) ou média ± DP. ACQ-5: *Asthma Control Questionnaire*, versão de cinco perguntas; AQLQ: *Asthma Quality of Life Questionnaire*; FeNO: fração exalada de óxido nítrico; IgE: imunoglobulina E; LABA: β<sub>2</sub>-agonista de longa duração; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Fonte: adaptado de Wenzel e colaboradores, 2016.<sup>2</sup>

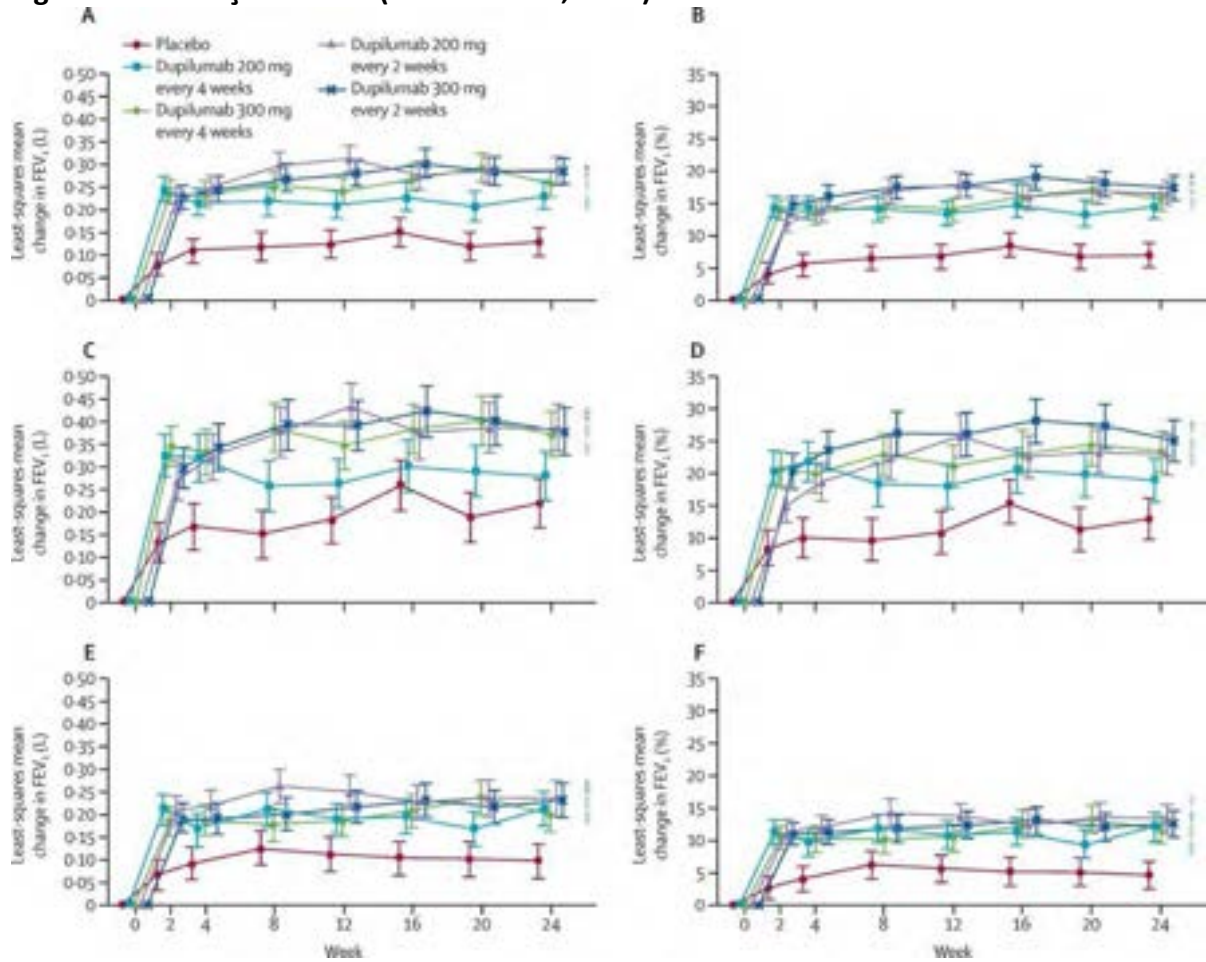
Após 12 semanas, considerando o subgrupo de pacientes com contagem de eosinófilos acima de 300 células/ $\mu$ L, todos os regimes de tratamento com dupilumabe, exceto o regime com dose de 200 mg a cada quatro semanas, apresentaram aumento significativo no VEF1 (L) a partir da linha de base, que variou de 0,35 L (EP 0,05) a 0,43 L (EP 0,05). Em comparação com placebo, esse aumento variou entre 0,17 L (IC 95% 0,03 a 0,32) e 0,26 L (IC 95% 0,11 a 0,40) entre as diferentes doses de dupilumabe (Figura 5). Os aumentos foram mantidos durante o período de tratamento de 24 semanas (Figura 5). Considerando a população geral do estudo e os subgrupos com contagem de eosinófilos no sangue abaixo de 300 células/ $\mu$ L, dupilumabe a cada duas semanas resultou em aumento significativo no VEF1 (L e percentual do valor predito) em comparação com placebo na semana 12, que se manteve até a semana 24 (Figura 5 e Tabela 5).

Durante o período de 24 semanas de tratamento, dupilumabe a cada duas semanas reduziu significativamente as taxas anuais de exacerbações graves da asma comparado ao placebo na população geral e nos subgrupos baseados na contagem de eosinófilos (Figura 6 e Tabela 5). Também na população geral e em ambos os subgrupos, dupilumabe a cada duas semanas retardou significativamente o tempo para a primeira exacerbação grave quando comparado ao placebo (Figura 7).

A melhora nos escores totais do ACQ-5 na semana 24 em relação à linha de base foram significativamente maiores em pacientes que receberam dupilumabe a cada duas semanas do que naqueles recebendo placebo (Tabela 5). Quanto ao escore AQLQ, os escores na semana 24 foram significativamente maiores nos pacientes que receberam dupilumabe a cada duas e a cada quatro semanas do que nos pacientes que receberam placebo, exceto para o regime de tratamento com dupilumabe 200 mg a cada quatro semanas (Tabela 5).

Os escores de sintomas de asma matinal e noturno na semana 24 melhoraram significativamente para os dois regimes de tratamento com dupilumabe administrados a cada duas semanas e para o regime de 300 mg de dupilumabe a cada quatro semanas (Tabela 5).

Figura 5: Mudança no VEF1 (Wenzel et al., 2016).



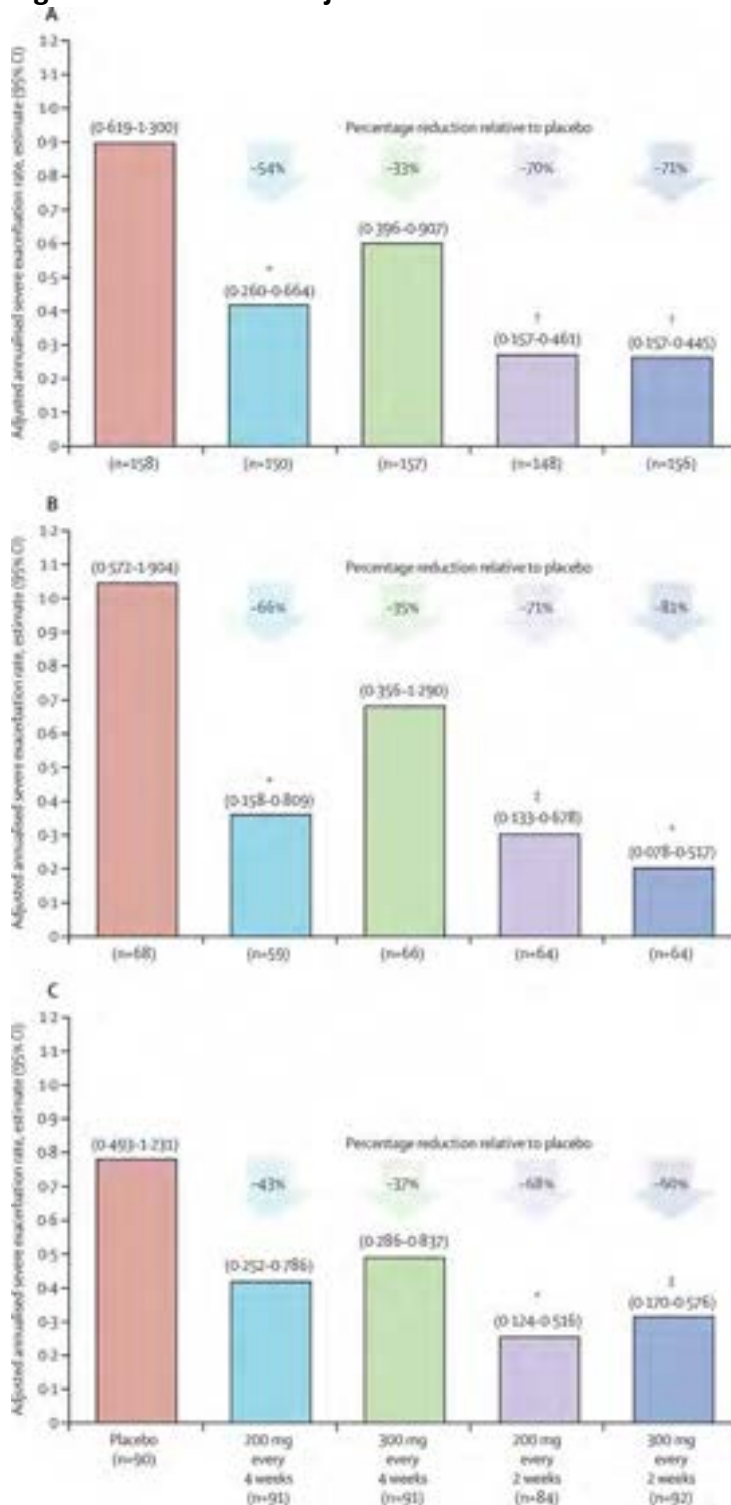
Painéis A, C e E apresentam VEF1 em L e painéis B, D e F apresentam VEF1 em percentual do valor predito. Painéis A e B apresentam dados da população geral do estudo, painéis C e D apresentam dados de pacientes com contagem de eosinófilos no sangue acima de 300 células/ $\mu$ L e painéis E e F apresentam dados de pacientes com contagem de eosinófilos no sangue inferior a 300 células/ $\mu$ L.

\*  $p < 0,001$ ; †  $p < 0,01$ ; ‡  $p < 0,05$ .

Barras de erro indicam erro padrão.

Fonte: Wenzel e colaboradores, 2016.<sup>2</sup>

Figura 6: Taxas anuais ajustadas de eventos de exacerbação grave (Wenzel et al., 2016).

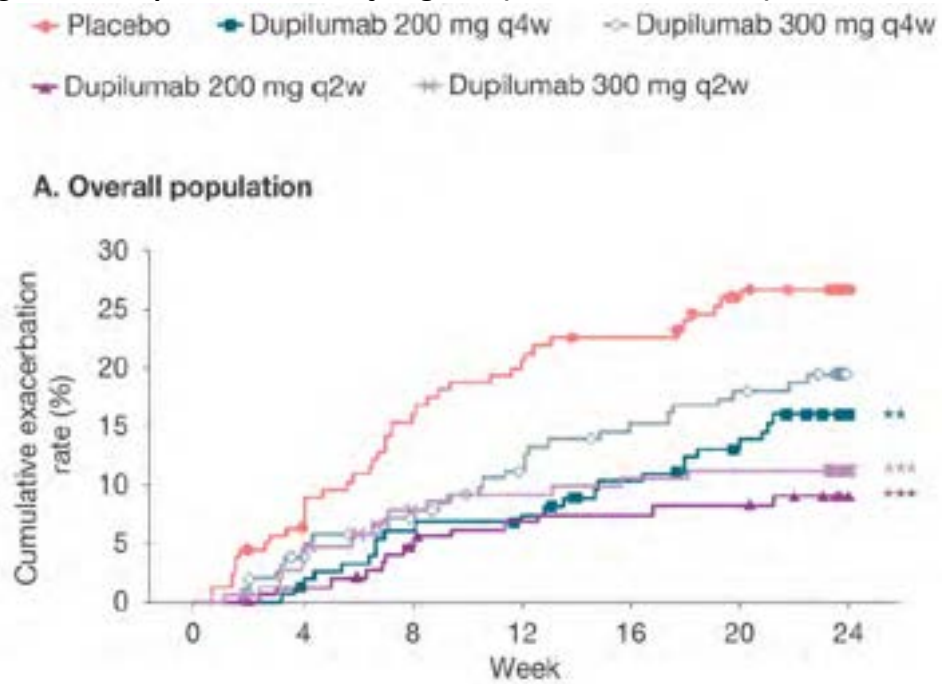


A. População geral do estudo. B. Pacientes com contagem de eosinófilos ≥ 300 células/μL. C. Pacientes com contagem de eosinófilos < 300 células/μL.

Os dados acima de cada barra representam IC 95%. \* p < 0,01; † p < 0,01; ‡ p < 0,05 (em comparação a placebo).

Fonte: Wenzel e colaboradores, 2016.<sup>2</sup>

Figura 7: Tempo até exacerbação grave (Wenzel et al., 2016).



Fonte: adaptada de Wenzel e colaboradores, 2016.<sup>2</sup>

**Tabela 5: Desfechos de eficácia do estudo de Wenzel et al., 2016 para a população geral do estudo.**

População e desfechos	Placebo (n = 158)	Dupilumabe 200mg a cada 4 semanas (n = 154)	Dupilumabe 300mg a cada 4 semanas (n = 157)	Dupilumabe 200mg a cada 2 semanas (n = 150)	Dupilumabe 300mg a cada 2 semanas (n = 157)
<b>VEF1 (L), mudança da linha de base até a semana 12</b>	n = 129 0,12 ± 0,03	n = 134 0,21 ± 0,03	n = 134 0,24 ± 0,03	n = 136 0,31 ± 0,03	n = 146 0,28 ± 0,03
Diferença em comparação ao placebo	-	0,10 (0,01 a 0,18) p = 0,0304	0,12 (0,04 a 0,21) p = 0,0048	0,20 (0,11 a 0,28) p < 0,0001	0,16 (0,08 a 0,25) p = 0,0002
<b>VEF1 (% do valor predito), mudança da linha de base até a semana 12</b>	n = 129 6,06 ± 1,89	n = 134 13,53 ± 1,90	n = 134 14,03 ± 1,86	n = 136 18,00 ± 1,89	n = 146 17,75 ± 1,84
Diferença em comparação ao placebo	-	7,47 (2,29 a 12,65) p = 0,0047	7,97 (2,85 a 13,09) p = 0,0023	11,94 (6,77 a 17,11) p < 0,0001	11,69 (6,59 a 16,80) p < 0,0001
<b>VEF1 (L), mudança da linha de base até a semana 24</b>	n = 125 0,13 ± 0,03	n = 126 0,23 ± 0,03	n = 132 0,26 ± 0,03	n = 135 0,29 ± 0,03	n = 143 0,28 ± 0,03
Diferença em comparação ao placebo	-	0,10 (0,01 a 0,19) p = 0,0218	0,13 (0,04 a 0,21) p = 0,0037	0,16 (0,07 a 0,24) p = 0,0005	0,16 (0,07 a 0,24) p = 0,0004
<b>VEF1 (% do valor predito), mudança da linha de base até a semana 24</b>	n = 125 7,01 ± 1,87	n = 126 14,52 ± 1,90	n = 132 15,68 ± 1,86	n = 135 16,62 ± 1,88	n = 143 17,34 ± 1,83
Diferença em comparação ao placebo	-	7,51 (2,35 a 12,67) p = 0,0044	8,67 (3,58 a 13,77) p = 0,0009	9,60 (4,47 a 14,74) p = 0,0003	10,33 (5,26 a 15,40) p < 0,0001
<b>Pacientes com ≥ 1 evento de exacerbação grave nas 24 semanas do período de tratamento</b>	41/158 (26%)	23/150 (15%)	29/157 (18%)	13/148 (9%)	17/156 (11%)
<b>Estimativa da taxa ajustada anualizada de eventos de exacerbação grave</b>	0,897 (0,619 a 1,300)	0,415 (0,260 a 0,664)	0,599 (0,396 a 0,907)	0,269 (0,157 a 0,461)	0,265 (0,157 a 0,445)
Redução do risco em comparação ao placebo <sup>a</sup>	-	53,7% (17,3 a 74,1) p = 0,0093	33,2% (-13,8 a 74,1) p = 0,1380	70,0% (43,5 a 84,1) p = 0,0002	70,5% (45,4 a 84,1) p = 0,0001
<b>Score ACQ-5, mudança da linha de base até a semana 24</b>	n = 127 -1,14 ± 0,08	n = 126 -1,32 ± 0,08	n = 132 -1,34 ± 0,08	n = 134 -1,49 ± 0,08	n = 145 -1,45 ± 0,08
Diferença em comparação ao placebo	-	-0,18 (-0,40 a 0,03)	-0,20 (-0,41 a 0,02)	-0,35 (-0,57 a -0,14)	-0,31 (-0,52 a -0,09)

Apêndice 1. Descrição dos estudos avaliando o dupilumabe no tratamento da asma grave

		p = 0,0992	p = 0,0724	p = 0,0015	p = 0,0049
<b>Escore AQLQ global, mudança da linha de base até a semana 24</b>	n = 127 0,88 ± 0,09	n = 127 1,12 ± 0,09	n = 132 1,18 ± 0,08	n = 132 1,20 ± 0,09	n = 141 1,24 ± 0,08
Diferença em comparação ao placebo	-	0,23 (-0,00 a 0,47) p = 0,0530	0,30 (0,07 a 0,53) p = 0,0120	0,31 (0,08 a 0,55) p = 0,0090	0,36 (0,12 a 0,59) p = 0,0027
<b>Escore de sintomas da asma - manhã, mudança da linha de base até a semana 24</b>	n = 132 -0,36 ± 0,05	n = 134 -0,53 ± 0,05	n = 135 -0,54 ± 0,05	n = 136 -0,57 ± 0,05	n = 145 -0,56 ± 0,05
Diferença em comparação ao placebo	-	-0,17 (-0,31 a -0,04) p = 0,0128	-0,18 (-0,31 a -0,04) p = 0,0093	-0,22 (-0,35 a -0,08) p = 0,0018	-0,20 (-0,33 a -0,07) p = 0,0030
<b>Escore de sintomas da asma - noite, mudança da linha de base até a semana 24</b>	n = 132 -0,39 ± 0,06	n = 135 -0,52 ± 0,06	n = 136 -0,59 ± 0,06	n = 136 -0,60 ± 0,06	n = 145 -0,61 ± 0,06
Diferença em comparação ao placebo	-	-0,14 (-0,29 a 0,02) p = 0,0832	-0,20 (-0,36 a -0,05) p = 0,0107	-0,21 (-0,37 a -0,06) p = 0,0077	-0,23 (-0,38 a -0,07) p = 0,0040

<sup>a</sup> Números negativos indicam aumento de risco.

Dados são apresentados como mudança média dos mínimos quadrados ± EP ou diferença média entre os grupos (IC 95%), a não ser quando indicado.

ACQ-5: *Asthma Control Questionnaire*, versão de cinco perguntas; AQLQ: *Asthma Quality of Life Questionnaire*; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Fonte: adaptado de Wenzel e colaboradores, 2016.<sup>2</sup>

Com relação aos desfechos de segurança (Tabela 6), as taxas de eventos adversos foram semelhantes entre todos os grupos (entre 75 e 83% nos grupos dupilumabe e 75% no grupo placebo). Eventos adversos que ocorreram em mais de 10% dos pacientes que receberam dupilumabe foram: infecção do trato respiratório superior (14% nos grupos dupilumabe e 18% no grupo placebo), eritema no local da injeção (13% nos grupos dupilumabe e 8% no grupo placebo), dor de cabeça (10% nos grupos dupilumabe e 13% no grupo placebo) e nasofaringite (10% nos grupos dupilumabe e 9% no grupo placebo). A incidência de eventos adversos graves também foi semelhante entre os grupos: reportados por 45 pacientes (7%) pacientes dos grupos dupilumabe e nove (6%) pacientes no grupo placebo. Dois pacientes do grupo dupilumabe 300 mg a cada quatro semanas foram a óbito durante o estudo devido a causas consideradas como não relacionadas ao medicamento - insuficiência cardíaca aguda e câncer gástrico metastático, pneumonia e cor pulmonale agudo.



**Tabela 6: Eventos adversos reportados no estudo de Wenzel et al., 2016.**

	Placebo (n = 158)	Dupilumabe 200 mg a cada quatro semanas (n = 150)	Dupilumabe 300 mg a cada quatro semanas (n = 157)	Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas (n = 148)	Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas (n = 156)	Dupilumabe, regimes de tratamento combinados (n = 611)
<b>Eventos adversos</b>	118 (75)	113 (75)	130 (83)	119 (80)	121 (78)	483 (79)
<b>Eventos adversos graves</b>	9 (6)	6 (4)	16 (10)	10 (7)	13 (8)	45 (7)
<b>Descontinuação do tratamento devido a evento adverso</b>	5 (3)	7 (5)	10 (6)	6 (4)	4 (3)	27 (4)
<b>Óbito</b>	0	0	2 (1)	0	0	2 (< 1)
<b>Evento adverso ocorrendo em ≥ 5% dos pacientes</b>						
Infecção do trato respiratório superior	28 (18)	22 (15)	19 (12)	22 (15)	20 (13)	83 (14)
Eritema no local da injeção	12 (8)	13 (9)	12 (8)	21 (14)	33 (21)	79 (13)
Dor de cabeça	20 (13)	9 (6)	19 (12)	17 (11)	17 (11)	62 (10)
Nasofaringite	15 (9)	9 (6)	19 (12)	15 (10)	16 (10)	59 (10)
Bronquite	16 (10)	10 (7)	11 (7)	11 (7)	19 (12)	51 (8)
Gripe (influenza)	5 (3)	10 (7)	13 (8)	6 (4)	9 (6)	38 (6)
Sinusite	11 (7)	12 (8)	13 (8)	5 (3)	6 (4)	36 (6)
<b>Evento adverso ocorrendo em ≥ 10% dos pacientes</b>						
Infecção do trato respiratório superior	56 (35)	49 (33)	64 (41)	49 (33)	54 (35)	216 (35)
Reações no local da injeção	21 (13)	19 (13)	21 (13)	29 (20)	41 (26)	110 (18)
Infecções bacterianas	3 (2)	0	2 (1)	1 (1)	2 (1)	5 (1)
Infecções virais de herpes	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (1)	3 (< 1)

Dados são apresentados como n de pacientes (%).

Fonte: adaptado de Wenzel e colaboradores, 2016.<sup>2</sup>

### **1.3. LIBERTY ASTHMA QUEST**

O estudo LIBERTY ASTHMA QUEST (NCT02414854) é um ensaio clínico randomizado de fase III, duplo-cego, controlado por placebo e de grupos paralelos, multicêntrico, que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança de dupilumabe em pacientes com asma não-controlada moderada a grave.<sup>3</sup> Digno de nota, esse estudo possuiu a participação de diversos centros brasileiros.

Pacientes com 12 anos de idade ou mais, com diagnóstico médico de asma persistente por 12 meses ou mais, de acordo com as diretrizes de 2014 da GINA<sup>15</sup>, eram elegíveis para participar do estudo se atendessem aos seguintes critérios principais: tratamento atual com dose média a alta de corticosteroide inalado (propionato de fluticasona  $\geq 500$   $\mu\text{g}$  por dia ou equivalente) em associação com até dois controladores (por exemplo, LABA ou antagonista do receptor de leucotrieno); VEF1 pré-broncodilatador de até 80% do valor predito (ou 90% do valor normal predito nos pacientes com 12 a 17 anos de idade); reversibilidade de VEF1 de pelo menos 12% e 200 mL; escore de 1,5 ou superior no ACQ-5; e piora da asma no ano anterior que tenha levado à hospitalização, atendimento médico de emergência, ou tratamento com corticosteroides por três ou mais dias. Os pacientes foram recrutados independentemente da contagem de eosinófilos no sangue ou do nível de biomarcadores de inflamação tipo 2.

O desenho do estudo foi constituído por três períodos: inicialmente, um período de triagem de aproximadamente quatro semanas; seguido por um período de tratamento randomizado por 52 semanas; e, por fim, um período de acompanhamento pós-tratamento de 12 semanas. Os pacientes foram randomizados (na proporção 2:2:1:1) para receber por 52 semanas dupilumabe subcutâneo na dose de 200 mg (com dose de ataque de 400 mg), dupilumabe 300 mg (com dose de ataque de 600 mg) a cada duas semanas ou volume correspondente de placebo (1,14 ou 2,00 mL, respectivamente). A randomização foi estratificada de acordo com a idade ( $< 18$  anos ou  $\geq 18$  anos), contagem de eosinófilos no sangue na triagem ( $< 300$  ou  $\geq 300$  células/ $\text{mm}^3$  ou  $\mu\text{L}$ ), dose de corticosteroide inalatório (média ou alta) e país.

Os medicamentos de controle da asma já utilizados pelos pacientes foram mantidos em dose estável ao longo do estudo, e registrados em um diário eletrônico pelos pacientes. O uso de LABA, antagonistas muscarínicos de longa duração, agentes antileucotrienos, e

metilxantinas foram permitidos. Ao longo do estudo, também era permitido aos pacientes o uso de SABA para o alívio de sintomas.

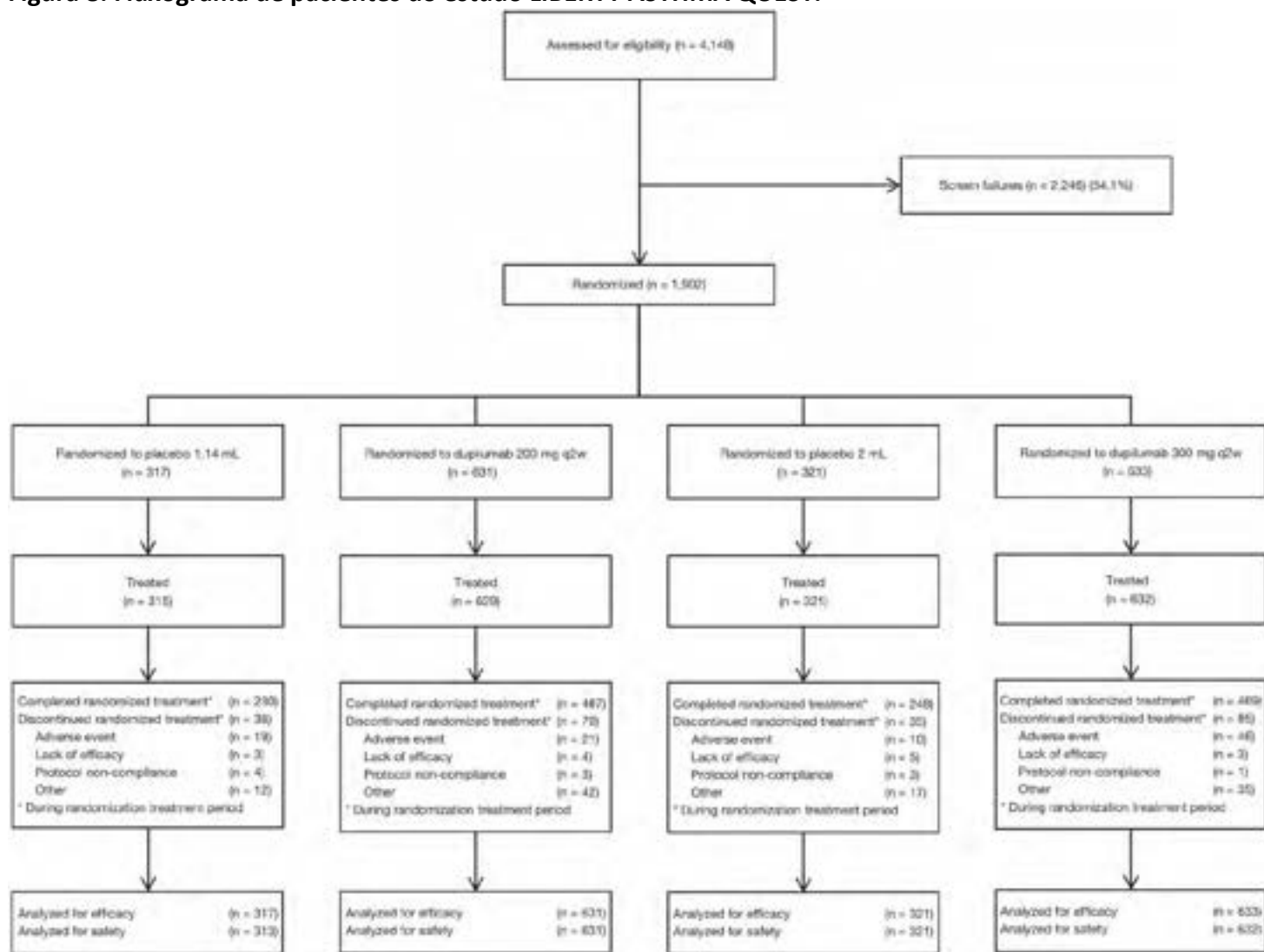
Exacerbação grave da asma foi definida como uma deterioração da asma levando ao tratamento por três dias ou mais com corticosteroides sistêmicos ou hospitalização ou visita à emergência que ocasionou tratamento com corticosteroides sistêmicos.

Os desfechos primários de eficácia foram a taxa anual de eventos de exacerbação grave (número de exacerbações graves por paciente-ano) durante o período de intervenção de 52 semanas e a mudança absoluta a partir da linha de base no VEF1 pré-broncodilatador na semana 12, considerando a população geral do estudo. Esses desfechos também foram incluídos como desfechos secundários para o subgrupo de pacientes com contagem de eosinófilos no sangue  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$ . Com relação aos desfechos de segurança, foi avaliada a incidência de eventos adversos e eventos adversos graves (considerando o período entre a primeira administração do medicamento até 98 dias após a última administração ou até que o paciente entrasse no estudo de extensão).

De maio de 2015 a setembro de 2016, um total de 1.902 foram randomizados da seguinte forma: 631 para o grupo dupilumabe 200 mg a cada duas semanas, 633 para o grupo dupilumabe 300 mg a cada duas semanas, 317 para o grupo placebo 1,14 mL e 321 para o grupo placebo 2 mL. No total, 1.897 pacientes receberam a intervenção atribuída. Todos os 1.902 pacientes randomizados foram incluídos na análise final (população intenção de tratar); desses, 1.434 completaram o período de intervenção de 52 semanas, 235 estavam com o tratamento em andamento e 228 haviam descontinuado a intervenção. A Figura 8 ilustra o fluxograma de alocação, seguimento e análise dos pacientes.

As características dos pacientes na linha de base foram semelhantes entre os quatro grupos (Tabela 7).

Figura 8: Fluxograma de pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST.



Fonte: Castro e colaboradores, 2018.<sup>3</sup>

**Tabela 7: Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo LIBERTY ASTHMA QUEST.**

Característica	Placebo 1,14 mL (n = 317)	Dupilumabe 200 mg (n = 631)	Placebo 2,00 mL (n = 321)	Dupilumabe 300 mg (n = 633)
<b>Idade (anos)</b>	48,2 ± 15,6	47,9 ± 15,3	48,2 ± 14,7	47,7 ± 15,6
<b>Sexo feminino</b>	198 (62,5)	387 (61,3)	218 (67,9)	394 (62,2)
<b>Índice de massa corporal (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,76 ± 7,25	29,05 ± 6,52	29,21 ± 6,95	29,07 ± 6,68
<b>VEF1 pré-broncodilatador (L)</b>	1,76 ± 0,61	1,78 ± 0,62	1,75 ± 0,57	1,78 ± 0,60
<b>VEF1 pré-broncodilatador (percentual do valor predito)</b>	58,43 ± 13,22	58,38 ± 13,52	58,35 ± 13,87	58,51 ± 13,52
<b>Reversibilidade do VEF1 (%)</b>	25,06 ± 18,76	27,39 ± 22,79	26,45 ± 17,65	25,73 ± 23,79
<b>Número de exacerbações da asma no ano anterior</b>	2,07 ± 1,58	2,07 ± 2,66	2,31 ± 2,07	2,02 ± 1,86
<b>Uso de corticosteroide inalado em altas doses</b>	172 (54,3)	317 (50,2)	167 (52,0)	323 (51,0)
<b>Escore ACQ-5</b>	2,71 ± 0,73	2,76 ± 0,80	2,77 ± 0,77	2,77 ± 0,76
<b>Escore global AQLQ</b>	4,26 ± 1,02	4,31 ± 1,08	4,30 ± 1,03	4,28 ± 1,05
<b>Escore de sintomas da asma</b>				
Manhã	1,16 ± 0,81	1,14 ± 0,85	1,12 ± 0,84	1,12 ± 0,87
Noite	1,27 ± 0,82	1,26 ± 0,85	1,23 ± 0,82	1,27 ± 0,84
<b>Comorbidades</b>				
Dermatite atópica	35 (11,0)	61 (9,7)	38 (11,8)	62 (9,8)
Rinite alérgica	221 (69,7)	421 (66,7)	225 (70,1)	438 (69,2)
Polipose nasal ou rinosinusite crônica	73 (23,0)	141 (22,3)	80 (24,9)	145 (22,9)
<b>Histórico de tabagismo</b>	59 (18,6)	126 (20,0)	67 (20,9)	116 (18,3)
<b>Eosinófilos no sangue (células/<math>\mu</math>L)</b>	370 ± 338	349 ± 345	391 ± 419	351 ± 369
<b>FeNO (ppb)</b>	34,47 ± 28,54	34,45 ± 34,91	38,39 ± 38,00	34,01 ± 29,74
<b>IgE total (UI/mL)</b>	394 ± 625	461 ± 818	448 ± 797	415 ± 701
	174,5 (1,0 a 5.000,0)	154,0 (1,0 a 5.000,0)	178,5 (3,0 a 5.000,0)	174,0 (1,0 a 5.000,0)
<b>Histórico de tabagismo</b>	59 (18,6)	126 (20,0)	67 (20,9)	116 (18,3)

Os intervalos de administração são todos de 2 semanas.

Dados são apresentados como n de pacientes (%), média ± DP ou mediana (amplitude).

ACQ-5: *Asthma Control Questionnaire*, versão de cinco perguntas; AQLQ: *Asthma Quality of Life Questionnaire*; FeNO: fração exalada de óxido nítrico; IgE: imunoglobulina E; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Fonte: adaptado de Castro e colaboradores, 2018.<sup>3</sup>

Na população por intenção de tratar (1.902 pacientes), durante o período de intervenção de 52 semanas, a taxa anual ajustada de exacerbações graves (Figura 9 e Tabela 8) de asma foi de 0,46 (IC 95% 0,39 a 0,53) no grupo dupilumabe 200 mg a cada duas semanas e 0,87 (IC 95% 0,72 a 1,05) no grupo placebo correspondente (taxa 47,7% menor com dupilumabe do que com placebo,  $p < 0,001$ ). A taxa foi 0,52 (IC 95% 0,45 a 0,61) no grupo dupilumabe 300 mg a cada duas semanas e 0,97 (IC 95% 0,81 a 1,16) entre aqueles atribuídos ao placebo correspondente (taxa 46,0% menor com dupilumabe do que com placebo,  $p < 0,001$ ).

A taxa de eventos de exacerbação graves que resultam em hospitalização ou visita à emergência durante o período de intervenção de 52 semanas foi de 0,035 (IC 95% 0,025 a 0,048) nos grupos de dupilumabe combinados, e 0,065 (IC 95% 0,047 a 0,090) nos grupos de placebo combinados, o que produziu uma taxa 46,8% menor com dupilumabe do que com o placebo para esse desfecho (RR 0,532; IC 95% 0,347 a 0,816).

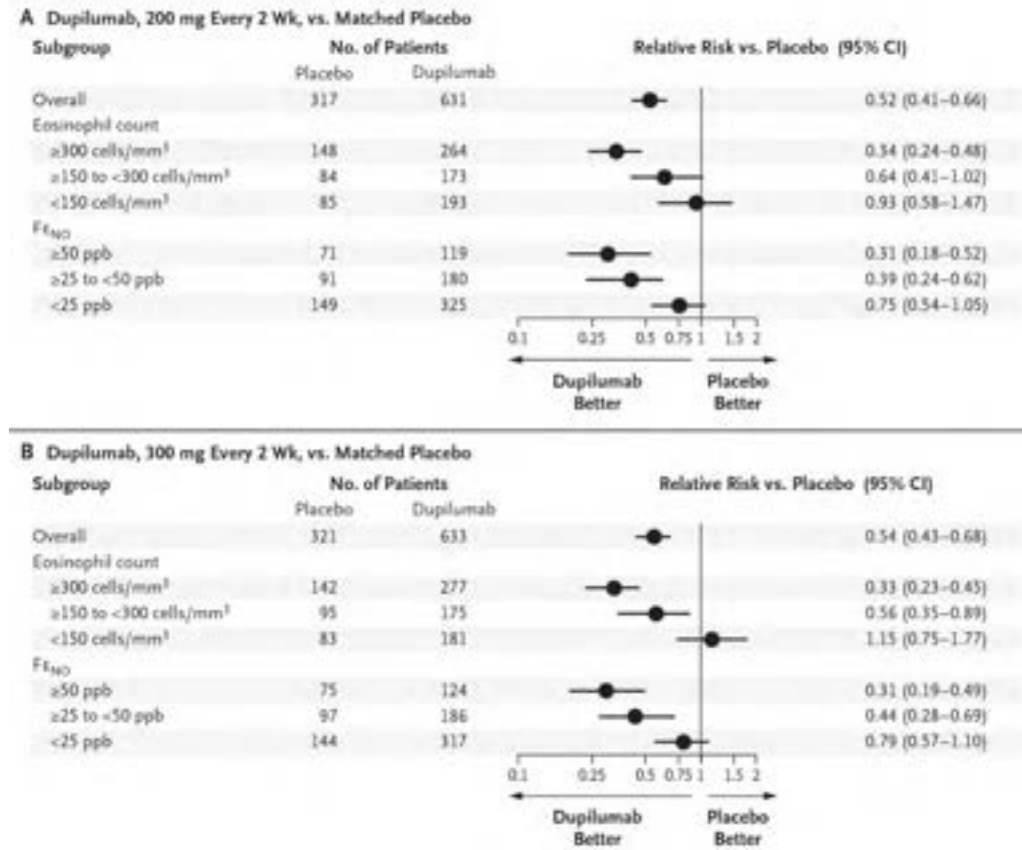
Quanto aos desfechos relacionados ao VEF1, a mudança a partir da linha de base no VEF1 pré-broncodilatador na semana 12 foi de 0,32 L no grupo dupilumabe 200 mg a cada duas semanas e 0,18 L no grupo placebo correspondente (diferença 0,14 L;  $p < 0,001$ ; Tabela 8); e 0,34 L no grupo dupilumabe 300 mg a cada duas semanas e 0,21 L com o placebo correspondente (diferença 0,13 L;  $p < 0,001$ ; Tabela 8). O benefício do tratamento com dupilumabe sobre o placebo correspondente com relação à mudança no VEF1 a partir da linha de base foi evidente desde a primeira avaliação, na semana 2, e se manteve ao longo das 52 semanas do período de intervenção (diferença em comparação ao placebo em 52 semanas: 0,20 L [IC 95% 0,14 a 0,25] com a dose mais baixa de dupilumabe; e 0,13 L [IC 95% 0,08 a 0,19] com a dose mais alta de dupilumabe; Figura 10).

Os escores do ACQ-5 foram mais baixos (indicando melhor controle da asma) com dupilumabe do que com placebo já na semana 2, e o efeito se manteve ao longo do período de intervenção de 52 semanas (Tabela 8). Da mesma forma, dupilumabe mostrou benefícios sobre o placebo em relação ao escore AQLQ, aos questionários de sintomas de asma matinal e noturno, e ao PFE matinal e noturno nas semanas 24 e 52 (Tabela 8).

Ao longo do período de intervenção, os pacientes que receberam dupilumabe tiveram maiores reduções no FeNO e nos níveis de IgE total (Tabela 8), periostina, eotaxina-3 e TARC do que pacientes que receberam o placebo correspondente. Elevações transitórias nas contagens de eosinófilos no sangue foram observadas em ambos os grupos de dupilumabe;

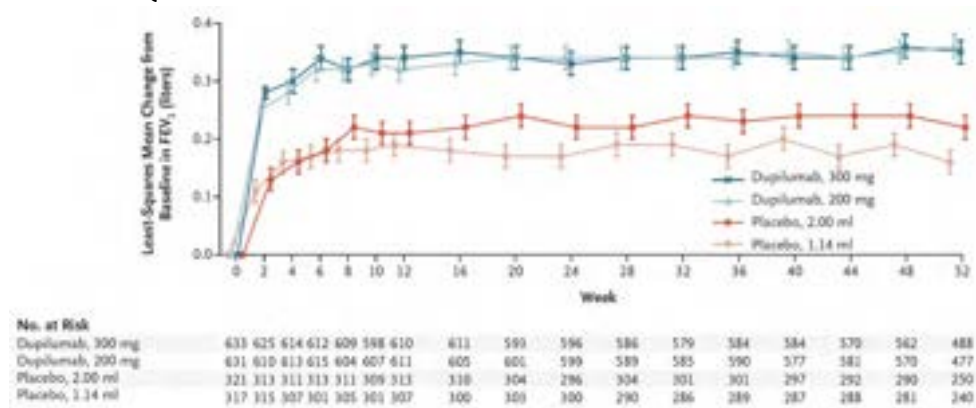
as contagens diminuíram para perto dos níveis basais na semana 52. Também foram observados aumentos transitórios nas concentrações séricas de proteína catiônica eosinofílica em todos os grupos de intervenção.

**Figura 9: Taxas anuais ajustadas de eventos de exacerbação (LIBERTY ASTHMA QUEST).**



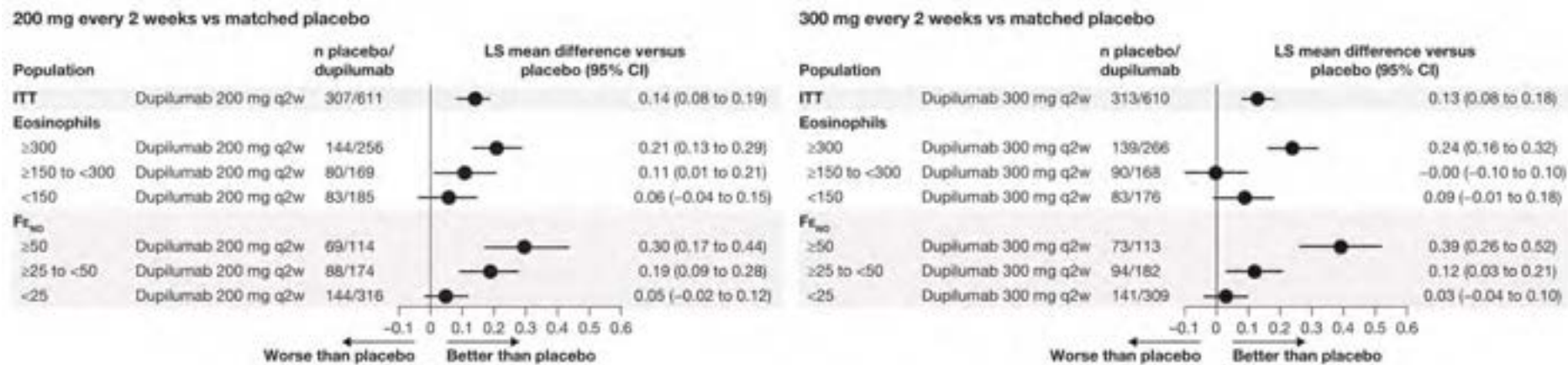
A. Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas em comparação com placebo em volume equivalente; B. Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas em comparação com placebo em volume equivalente. Fonte: Castro e colaboradores, 2018.<sup>3</sup>

**Figura 10: Mudança no VEF1 pré-broncodilatador em cada grupo do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST.**



p < 0,001 para as comparações de cada dose de dupilumabe com o placebo correspondente na semana 12. As barras representam o erro padrão. Fonte: Castro e colaboradores, 2018.<sup>3</sup>

Figura 11: Mudança no VEF1 pré-broncodilatador (LIBERTY ASTHMA QUEST).



Fonte: Castro e colaboradores, 2018.<sup>3</sup>



**Tabela 8: Desfechos de eficácia do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST.**

Desfecho	Placebo 1,14 mL (n = 317)	Dupilumabe 200mg a cada 2 semanas (n = 631)	Placebo 2,00 mL (n = 321)	Dupilumabe 300mg a cada 2 semanas (n = 633)
<b>Taxa anual ajustada de eventos de exacerbação grave</b>	0,871 (0,724 a 1,048)	0,456 (0,389 a 0,534)	0,970 (0,810 a 1,160)	0,524 (0,450 a 0,611)
RR em comparação a placebo correspondente	-	0,523 (0,413 a 0,662)	-	0,540 (0,430 a 0,680)
<b>VEF1 (L), mudança da linha de base até a semana 12</b>	0,18 ± 0,02	<b>0,32 ± 0,02</b>	0,21 ± 0,02	0,34 ± 0,02
Diferença em comparação ao placebo correspondente	-	0,14 (0,08 a 0,19)	-	0,13 (0,08 a 0,18)
<b>VEF1, mudança percentual da linha de base até a semana 12</b>	12,11 ± 1,56	21,34 ± 1,13	13,67 ± 1,56	23,08 ± 1,13
Diferença em comparação ao placebo correspondente	-	9,23 (5,54 a 12,92)	-	9,41 (5,74 a 13,07)
<b>PFE diurno (L/min), mudança da linha de base até a semana 24</b>	6,15 ± 3,49	28,19 ± 2,51	15,61 ± 3,47	25,01 ± 2,50
Diferença em comparação ao placebo correspondente	-	22,04 (13,70 a 30,38)	-	9,40 (1,11 a 17,68)
<b>PFE diurno (L/min), mudança da linha de base até a semana 52</b>	2,35 ± 3,94	28,97 ± 2,82	12,69 ± 3,91	26,00 ± 2,82
Diferença em comparação ao placebo correspondente	-	26,62 (17,20 a 36,04)	-	13,31 (3,94 a 22,67)
<b>PFE noturno (L/min), mudança da linha de base até a semana 24</b>	-2,86 ± 3,52	19,62 ± 2,53	8,14 ± 3,51	16,53 ± 2,52
Diferença em comparação ao placebo correspondente	-	22,48 (14,08 a 30,89)	-	8,39 (0,03 a 16,74)
<b>PFE noturno (L/min), mudança da linha de base até a semana 52</b>	-6,01 ± 3,96	17,50 ± 2,84	4,44 ± 3,95	15,34 ± 2,84
Diferença em comparação ao placebo correspondente	-	23,51 (14,04 a 32,99)	-	10,90 (1,47 a 20,32)
<b>Escore ACQ-5, mudança da linha de base até a semana 24</b>	-1,10 ± 0,06	-1,44 ± 0,04	-1,21 ± 0,06	-1,40 ± 0,04
Diferença em comparação ao placebo correspondente	-	-0,35 (-0,48 a -0,21)	-	-0,19 (-0,32 a -0,05)
<b>Escore ACQ-5, mudança da linha de base até a semana 52</b>	-1,15 ± 0,06	-1,54 ± 0,04	-1,30 ± 0,06	-1,52 ± 0,04
Diferença em comparação ao placebo correspondente	-	-0,39 (-0,53 a -0,25)	-	-0,22 (-0,36 a -0,08)
<b>Escore AQLQ global, mudança da linha de base até a semana 24</b>	0,94 ± 0,06	1,14 ± 0,04	1,00 ± 0,06	1,15 ± 0,04
Diferença em comparação ao placebo correspondente	-	0,20 (0,06 a 0,34)	-	0,15 (0,01 a 0,28)

Apêndice 1. Descrição dos estudos avaliando o dupilumabe no tratamento da asma grave

<b>Escore AQLQ global, mudança da linha de base até a semana 52</b>	0,99 ± 0,06	1,28 ± 0,04	1,03 ± 0,06	1,29 ± 0,04
Diferença em comparação ao placebo correspondente	-	0,29 (0,15 a 0,44)	-	0,26 (0,12 a 0,40)
<b>Escore de sintomas da asma - manhã, mudança da linha de base até a semana 24</b>	-0,33 ± 0,03	-0,52 ± 0,02	-0,37 ± 0,03	-0,49 ± 0,02
Diferença em comparação ao placebo correspondente	-	-0,19 (-0,27 a -0,11)	-	-0,12 (-0,20 a -0,04)
<b>Escore de sintomas da asma - manhã, mudança da linha de base até a semana 52</b>	-0,40 ± 0,04	-0,55 ± 0,03	-0,43 ± 0,04	-0,58 ± 0,03
Diferença em comparação ao placebo correspondente	-	-0,15 (-0,24 a -0,06)	-	-0,16 (-0,24 a -0,07)
<b>Escore de sintomas da asma - noite, mudança da linha de base até a semana 24</b>	-0,33 ± 0,04	-0,53 ± 0,03	-0,36 ± 0,04	-0,51 ± 0,03
Diferença em comparação ao placebo correspondente	-	-0,20 (-0,28 a -0,11)	-	-0,15 (-0,24 a -0,06)
<b>Escore de sintomas da asma - noite, mudança da linha de base até a semana 52</b>	-0,39 ± 0,04	-0,57 ± 0,03	-0,42 ± 0,04	-0,57 ± 0,03
Diferença em comparação ao placebo correspondente	-	-0,18 (-0,28 a -0,09)	-	-0,14 (-0,24 a -0,05)
<b>Níveis de IgE, mudança da linha de base até a semana 12 (UI/mL)</b>	11,5 ± 306,6	-161,4 ± 326,6	-4,5 ± 174,1	-143,4 ± 303,6
<b>Níveis de IgE, mudança da linha de base até a semana 24 (UI/mL)</b>	10,5 ± 303,7	-245,6 ± 461,1	33,5 ± 372,2	-210,4 ± 367,6
<b>Níveis de IgE, mudança da linha de base até a semana 52 (UI/mL)</b>	0,6 ± 427,5	-313,4 ± 576,7	-4,0 ± 322,1	-294,8 ± 519,4
<b>Níveis de IgE, mudança da linha de base até a semana 12 (%)</b>	23,89 ± 349,94	-19,18 ± 207,09	3,06 ± 33,72	-10,41 ± 487,63
<b>Níveis de IgE, mudança da linha de base até a semana 24 (%)</b>	27,04 ± 302,99	-44,54 ± 98,16	28,61 ± 380,24	-46,74 ± 65,84
<b>Níveis de IgE, mudança da linha de base até a semana 52 (%)</b>	32,37 ± 428,52	-60,74 ± 67,12	9,89 ± 68,11	-58,43 ± 158,38

Dados são apresentados como mudança média dos mínimos quadrados ± EP ou estimativa - DM ou RR (IC 95%).

ACQ-5: *Asthma Control Questionnaire*, versão de cinco perguntas; AQLQ: *Asthma Quality of Life Questionnaire*; PEF: pico de fluxo expiratório; RR: risco relativo; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Fonte: adaptado de Castro e colaboradores, 2018.<sup>3</sup>

Os desfechos de segurança foram avaliados em todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose ou parte de uma dose das intervenções do estudo, e os dados foram analisados de acordo com a intervenção recebida (Tabela 9). A incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos de intervenção (81,0% nos grupos dupilumabe combinados e 83,1% nos grupos placebo combinados). O evento adverso mais frequente, ocorrendo em 5% ou mais dos pacientes e com taxas mais elevadas entre os pacientes que receberam dupilumabe do que entre aqueles que receberam placebo, foi reação no local da injeção (16,8% nos grupos dupilumabe combinados e 7,9% nos grupos placebo combinados). Eosinofilia foi reportado por 52 pacientes (4,1%) que receberam dupilumabe e 4 pacientes (0,6%) que receberam placebo; entretanto, em apenas 0,2% da população total de pacientes esses eventos adversos foram acompanhados por sintomas clínicos.

Eventos adversos graves foram relatados por 104 pacientes (8,2%) que receberam dupilumabe e 53 pacientes (8,4%) que receberam placebo. O evento adverso grave mais frequente foi pneumonia, observada em 4 pacientes (0,3%) que receberam dupilumabe e em 2 pacientes (0,3%) que receberam placebo. Um total de 5 pacientes (0,4%) que receberam dupilumabe e 3 pacientes (0,5%) que receberam placebo tiveram algum evento adverso que resultou em óbito. Todos os casos foram julgados pelo investigador como não relacionadas à intervenção. As causas de óbito nos grupos de dupilumabe foram: embolia pulmonar; parada cardiorrespiratória em paciente com paraplegia devido a lesão na medula espinhal e múltiplas fraturas vertebrais devido à osteoporose; depressão respiratória com parada cardiorrespiratória e encefalopatia isquêmica; morte não testemunhada, atribuída a infarto do miocárdio; e insuficiência cardíaca congestiva com taquicardia ventricular em paciente obeso com história de apneia obstrutiva do sono. Nos grupos de placebo, as mortes foram atribuídas à recorrência de câncer de tireoide; embolia pulmonar pós-operatória após artroplastia de joelho; e suicídio.

**Tabela 9: Eventos adversos reportados no estudo LIBERTY ASTHMA QUEST.**

	Placebo 1,14 mL (n = 313)	Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas (n = 631)	Placebo 2,00 mL (n = 321)	Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas (n = 632)	Placebo, regimes de tratamento combinados (n = 634)	Dupilumabe, regimes de tratamento combinados (n = 1.263)
<b>Eventos adversos</b>	<b>257 (82,1)</b>	<b>508 (80,5)</b>	<b>270 (84,1)</b>	<b>515 (81,5)</b>	<b>527 (83,1)</b>	<b>1023 (81,0)</b>
<b>Eventos adversos graves</b>	<b>26 (8,3)</b>	<b>49 (7,8)</b>	<b>27 (8,4)</b>	<b>55 (8,7)</b>	<b>53 (8,4)</b>	<b>104 (8,2)</b>
<b>Óbito</b>	<b>3 (1,0)</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>0</b>	<b>4 (0,6)</b>	<b>3 (0,5)</b>	<b>5 (0,4)</b>
<b>Descontinuação do tratamento devido a evento adverso</b>	<b>19 (6,1)</b>	<b>19 (3,0)</b>	<b>10 (3,1)</b>	<b>44 (7,0)</b>	<b>29 (4,6)</b>	<b>63 (5,0)</b>
<b>Eventos adversos ocorrendo em ≥ 5% dos pacientes</b>						
Infecção viral do trato respiratório superior	60 (19,2)	119 (18,9)	64 (19,9)	111 (17,6)	124 (19,6)	230 (18,2)
Infecção do trato respiratório superior	37 (11,8)	69 (10,9)	49 (15,3)	77 (12,2)	86 (13,6)	146 (11,6)
Bronquite	47 (15,0)	73 (11,6)	42 (13,1)	71 (11,2)	89 (14,0)	144 (11,4)
Gripe (influenza)	29 (9,3)	36 (5,7)	22 (6,9)	38 (6,0)	51 (8,0)	74 (5,9)
Sinusite	27 (8,6)	36 (5,7)	29 (9,0)	26 (4,1)	56 (8,8)	62 (4,9)
Infecção do trato urinário	17 (5,4)	17 (2,7)	12 (3,7)	19 (3,0)	29 (4,6)	36 (2,9)
Dor de cabeça	26 (8,3)	46 (7,3)	25 (7,8)	40 (6,3)	51 (8,0)	86 (6,8)
Rinite alérgica	16 (5,1)	21 (3,3)	15 (4,7)	18 (2,8)	31 (4,9)	39 (3,1)
Dor nas costas	16 (5,1)	30 (4,8)	7 (2,2)	25 (4,0)	23 (3,6)	55 (4,4)
Overdose acidental <sup>a</sup>	16 (5,1)	33 (5,2)	16 (5,0)	33 (5,2)	32 (5,0)	66 (5,2)
Reação no local da injeção	17 (5,4)	96 (15,2)	33 (10,3)	116 (18,4)	50 (7,9)	212 (16,8)

Dados são apresentados como n de pacientes (%).

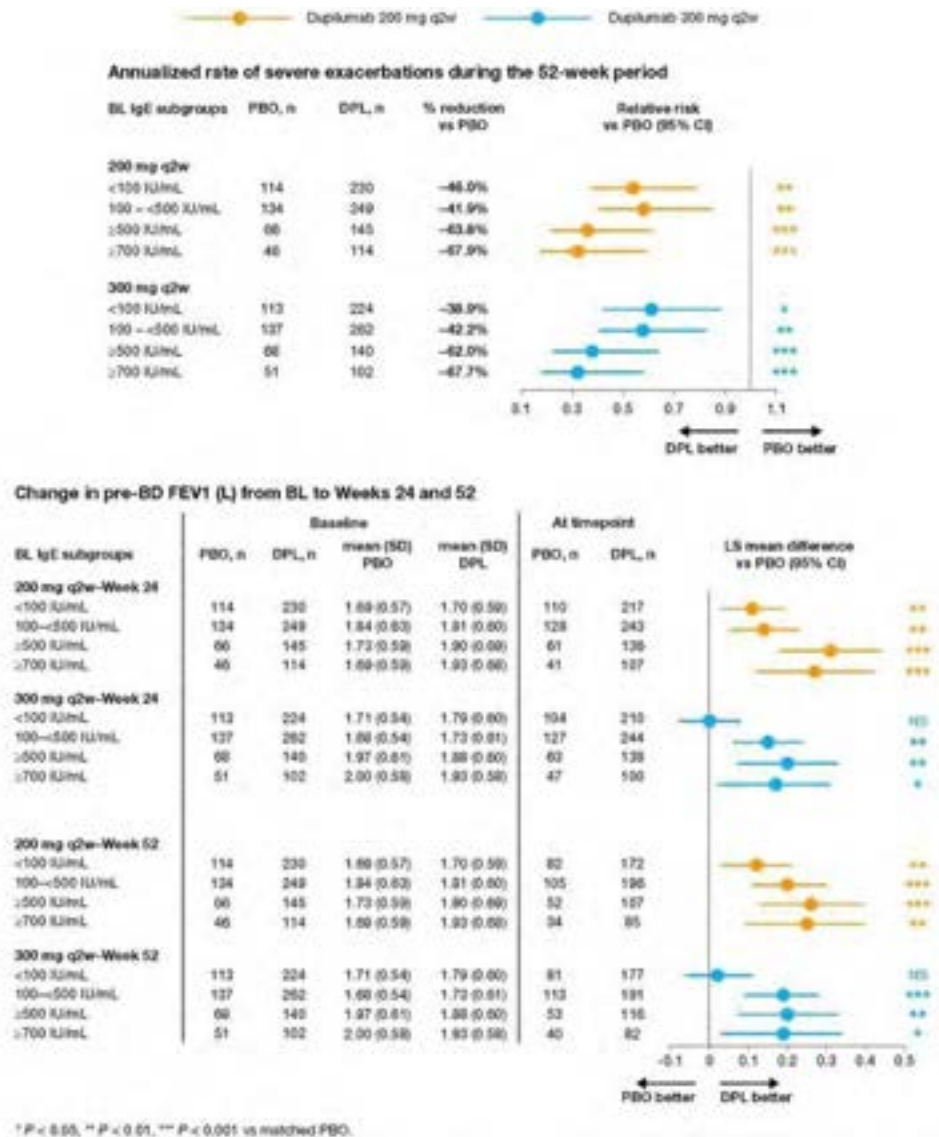
<sup>a</sup> A overdose acidental é codificada no MedDRA como uma overdose decorrente de um erro de medicação (por exemplo, erro de reconstituição de medicamento, dose incorreta ou intervalo de dosagem incorreto) e que não foi associado a sintomas clínicos.

Fonte: adaptado de Castro e colaboradores, 2018.<sup>3</sup>

Além da publicação principal, foram encontradas 4 publicações adicionais sobre esse estudo contendo dados população de interesse do presente dossiê, sendo estas, três resumos de congressos e um artigo. O resumo de congresso de Carr e colaboradores (2019a)<sup>5</sup> realizou uma análise *post-hoc* estratificando os pacientes de acordo com o nível de IgE na linha de base (< 100 UI/mL, 100 a 500 UI/mL, ≥ 500 UI/mL e ≥ 700 UI/mL), outro resumo de Carr e colaboradores (2019b)<sup>6</sup> estratificou os pacientes do estudo de acordo com os níveis de IgE na linha de base usando as categorias de < 100 UI/mL, 100 a 500 UI/mL e ≥ 500 UI/mL e avaliaram o controle da doença por meio do instrumento ACQ-5. Ademais, o artigo de Maspero e colaboradores (2021)<sup>4</sup> desenvolveu uma análise *post-hoc* comparando a eficácia do uso de dupilumabe na população de adolescentes e de adultos do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST. Por fim, o resumo de Sher e colaboradores (2022)<sup>7</sup> avaliou o efeito do uso de dupilumabe nas atividades físicas e relacionadas ao trabalho. Essas publicações estão descritas abaixo.

Em resumo de congresso, Carr e colaboradores reportaram análise *post-hoc* estratificando os pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST de acordo com o nível de IgE na linha de base (< 100 UI/mL, 100 a 500 UI/mL, ≥ 500 UI/mL e ≥ 700 UI/mL).<sup>5</sup> O grupo que recebeu dupilumabe apresentou taxa anualizada de exacerbações significativamente menor que o grupo placebo em todos os subgrupos (de -38,9% a -67,9%;  $p < 0,005$ ) e melhora significativa nos níveis de VEF1 pré-broncodilatadores nas semanas 24 e 52 em todos os subgrupos (média da diferença dos mínimos quadrados de 0,11 a 0,31 L;  $p < 0,05$ ). A exceção foi o grupo IgE < 100 UI/mL no grupo que recebeu dupilumabe 300 mg (Figura 12).

**Figura 12: Taxa anualizada de exacerbações e VEF 1 em pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST com asma com fenótipo alérgico, estratificados de acordo com o nível de IgE na linha de base.**



VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Fonte: adaptado de Carr e colaboradores, 2019.<sup>5</sup>

Em outro resumo de congresso, Carr e colaboradores estratificaram os pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST de acordo com os níveis de IgE na linha de base usando as categorias de < 100 UI/mL, 100 a 500 UI/mL e ≥ 500 UI/mL e avaliaram o controle da doença por meio do instrumento ACQ-5.<sup>6</sup> O uso de dupilumabe reduziu significativamente os escores de ACQ-5 em todos os subgrupos, com exceção dos grupos que receberam 300 mg e possuíam níveis de IgE < 100 ou ≥ 500 UI/mL na semana 24 e ≥ 500 UI/mL na semana 52 (Tabela 10).

**Tabela 10: Controle da doença (mensurada por meio do escore ACQ-5) em pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST, estratificados de acordo com o nível de IgE na linha de base.**

	Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas		Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	
	Diferença média dos mínimos quadrados (IC 95%)	Valor-p	Diferença média dos mínimos quadrados (IC 95%)	Valor-p
<b>IgE &lt; 100 UI/mL</b>				
Semana 24	-0,52 (-0,81 a -0,23)	0,0005	-0,24 (-0,54 a -0,06)	0,11
Semana 52	-0,47 (-0,78 a -0,16)	0,003	-0,47 (-0,78 a -0,15)	0,004
<b>IgE 100 a &lt; 500 UI/mL</b>				
Semana 24	-0,28 (-0,53 a -0,04)	0,03	-0,29 (-0,53 a -0,05)	0,02
Semana 52	-0,44 (-0,68 a -0,19)	0,0005	-0,35 (-0,58 a -0,12)	0,003
<b>IgE ≥ 500 UI/mL</b>				
Semana 24	-0,53 (-0,86 a -0,21)	0,001	-0,22 (-0,54 a -0,10)	0,19
Semana 52	-0,57 (-0,89 a -0,25)	0,0006	-0,09 (-0,23 a -0,42)	0,57

ACQ-5: *Asthma Control Questionnaire*, versão de cinco perguntas; IC95%: intervalo de confiança de 95%; IgE: imunoglobulina E.

Fonte: adaptado de Carr e colaboradores, 2019.<sup>6</sup>

O artigo de Maspero e colaboradores (2021)<sup>4</sup> realizou uma análise *post hoc* para avaliar a eficácia do uso de dupilumabe entre pacientes adolescentes com 12 a 17 anos com pacientes adultos, com 18 anos ou mais. Para esta análise foram consideradas as variáveis de VEF1 pós-broncodilatador, porcentagem predita de VEF1 (VEF1pp), ACQ-5, fração exalada de FeNO, níveis sanguíneos de eosinófilos e níveis séricos de IgE total. Os subgrupos de pacientes adolescentes e adultos com eosinófilos sanguíneos  $\geq 150$  células/ $\mu\text{L}$  ou FeNO  $\geq 20$  ppb em níveis basais foram considerados.

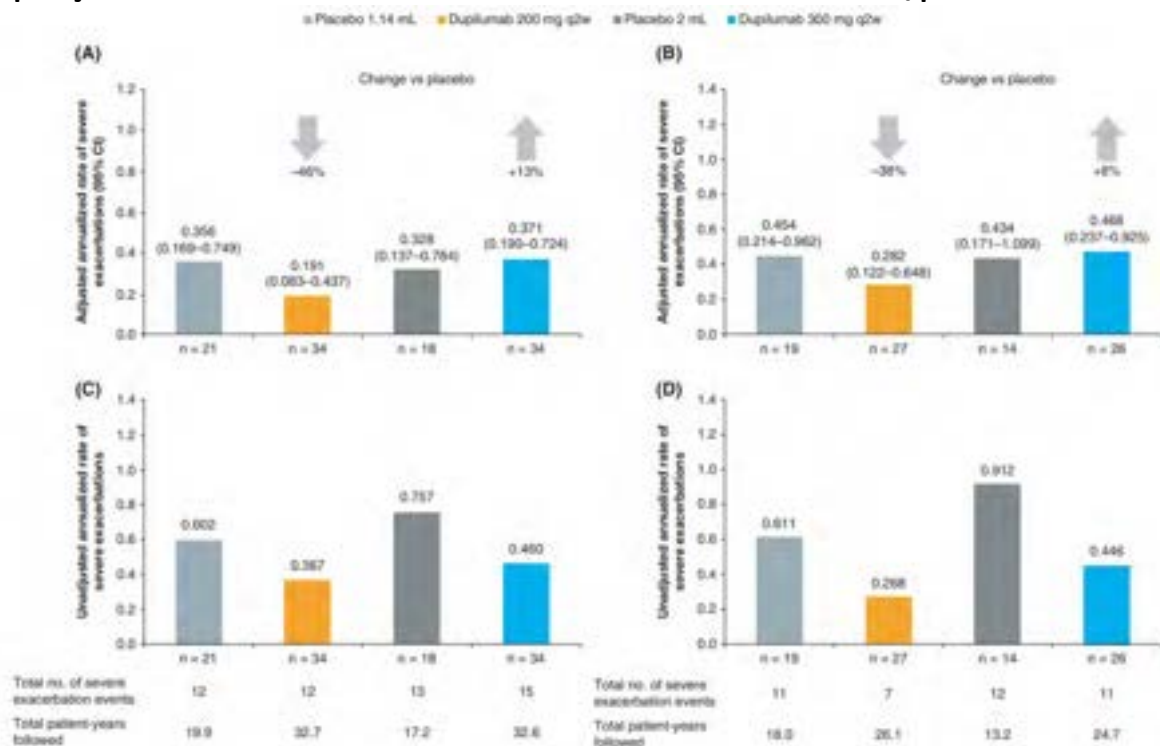
Os pacientes adolescentes representavam 5,6% (n=107) da população total do estudo, enquanto 94,4% (n=1.795) eram adultos. Considerando a diferença de número amostral entre adolescentes e adultos, diferenças foram observadas nas características basais entre os grupos. Sendo assim, os resultados devem ser interpretados considerando estas limitações. Na população de adolescentes, o uso de dupilumabe (200 e 300mg) comparado com o placebo melhorou a VEF1 pré-broncodilatador na semana 12 em 0,37L (IC95% 0,13 a 0,61; p=0,003) e em 0,27L (IC95% 0,02 a 0,52; p=0,037) (Figura 12a). Em 80% dos pacientes adolescentes com níveis elevados de marcadores do tipo 2 a diferença comparado com placebo foi de 0,43L (IC95% 0,17 a 0,69; p=0,002) (Figura 12b). Ao longo de todas as visitas de acompanhamento observou-se melhora no VEF1 pós-broncodilatador (Figura 12c) e no VEF1pp nos grupos que receberam dupilumabe comparado aos grupos que receberam





Os adolescentes que receberam 200mg de dupilumabe tiveram redução de 46% (IC95% 0,24 a 1,21) na taxa de exacerbações graves de asma anualizadas ajustada. Já nos adolescentes que receberam 300mg de dupilumabe, observou-se aumento de 13% (IC95% 0,48 a 2,69) na taxa de exacerbações graves de asma anualizadas ajustada (Figura 12a). O mesmo foi observado nos pacientes adolescentes com marcadores elevados de asma tipo e na linha de base (Figura 12b). O resultado do grupo de pacientes que recebeu dupilumabe 300mg pode ter sido influenciado pela alteração do número de exacerbações graves nos anos anteriores entre o grupo dupilumabe 300mg e o placebo (média de 1,53 e 2,22, respectivamente), o que potencialmente afetou a taxa ajustada de exacerbações. A taxa anualizada de exacerbações graves não ajustada foi numericamente menor nos grupos que receberam dupilumabe (Figura 12C e D).

**Figura 14: Taxa anualizada de exacerbações graves durante as 52 de tratamento. Taxa ajustada na população de adolescentes do LIBERTY ASTHMA QUEST; (B) na sub-população de adolescentes com níveis basais de eosinófilos  $\geq 150$  cells/ $\mu$ L ou FeNO  $\geq 20$ ; Taxa não ajustada (C) na população de adolescentes do LIBERTY ASTHMA QUEST; (D) na sub-população de adolescentes com níveis basais de eosinófilos  $\geq 150$  cells/ $\mu$ L ou FeNO  $\geq 20$ .**



IC: intervalo de confiança; FeNO: fração exalada de óxido nítrico; q2w: a cada 2 semanas.  
 Fonte: Adaptado de Maspero e colaboradores, 2021.<sup>4</sup>

O tratamento com dupilumabe resultou em menores níveis de FeNO e IgE total comparado ao placebo. Além disso, o uso de dupilumabe melhorou os escores de ACQ-5 e o

AQLQ na semana 52. De forma geral, o dupilumabe foi bem tolerado e apresentou um perfil de segurança consistente com outros estudos.

O resumo de Sher e colaboradores (2022)<sup>7</sup> avaliou os domínios físicos e atividades relacionadas ao trabalho do questionário de qualidade de vida AQLQ(S), nos pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA QUEST. As pontuações melhoraram continuamente ao longo do período de tratamento, com uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com dupilumabe em comparação com o placebo, obtendo escore de 6/7 em itens relacionados à limitação de atividades extenuantes (47,9% comparado a 37,6%;  $P=0,0013$ ), moderadas (56,9% comparado a 45,0%;  $p=0,0002$ ) e relacionadas ao trabalho (61,8% comparado 50,5%;  $P=0,0002$ ) na semana 52.

#### **1.4. LIBERTY ASTHMA VENTURE**

O estudo LIBERTY ASTHMA VENTURE (registro na plataforma ClinicalTrials.gov NCT02528214) é um ECR fase III, duplo-cego, controlado por placebo e de grupos paralelos, multicêntrico e internacional (incluindo o Brasil), que avaliou a eficácia e segurança de dupilumabe em pacientes com asma grave dependentes de corticosteroide oral, independente da contagem de eosinófilos na linha de base.<sup>16</sup>

Foram considerados elegíveis à participação no estudo pacientes com 12 anos de idade ou mais com diagnóstico médico de asma há pelo menos um ano, de acordo com as diretrizes de 2014 da GINA, e em tratamento regular com corticosteroides sistêmicos nos seis meses que antecederam a inclusão no estudo (5 a 35 mg de prednisona por dia ou equivalente). Durante as quatro semanas antes da triagem, o tratamento também deveria incluir uma alta dose de corticosteroide inalatório (propionato de fluticasona em dose diária total > 500 µg ou equivalente) em combinação com até dois controladores (LABA e/ou antagonista do receptor de leucotrieno) por pelo menos três meses. Os pacientes elegíveis também deveriam apresentar VEF1 pré-broncodilatador de 80% ou menos do valor normal predito (ou ≤ 90% do valor normal predito em adolescentes), reversibilidade VEF1 de pelo menos 12% e 200 mL, ou hiperresponsividade das vias aéreas documentada nos 12 meses anteriores à primeira consulta de triagem. Os pacientes foram recrutados independente dos marcadores para inflamação tipo 2, como por exemplo contagem de eosinófilos no sangue ou escarro, FeNO ou IgE.

O desenho do estudo incluiu um período de ajuste da dose de corticosteroide oral, com duração de três a dez semanas; seguido por um período de tratamento randomizado de 24 semanas; e, por fim, um período de acompanhamento pós-tratamento de 12 semanas. Os pacientes elegíveis que completaram este estudo foram autorizados a entrar em um estudo de extensão aberto de longo prazo. Durante o período de ajuste, os pacientes que recebiam outros corticosteroides passaram a receber prednisona ou prednisolona, e a dose ajustada de corticosteroide oral foi definida como a menor dose que não levasse a um aumento de 0,5 pontos no escore ACQ-5, a um evento de exacerbação grave, ou a um evento clinicamente relevante. As 24 semanas do período de intervenção consistiram em um período de indução de quatro semanas, durante o qual os pacientes mantiveram a dose ajustada de corticosteroide oral; seguido por um período de 16 semanas (semanas 4 a 20) de redução (a cada 4 semanas) na dose de corticosteroides orais, de acordo com algoritmo pré-especificado por protocolo; e um período de manutenção de quatro semanas, durante o qual os pacientes continuaram a dose de corticosteroide oral que foi estabelecida na semana 20. Ao longo do estudo, os pacientes mantiveram tratamento com medicamentos já em uso e conforme necessário, foram autorizados a administrar SABA como medicamento de alívio de sintomas.

Os pacientes foram randomizados na proporção 1:1 para receberem 300 mg a cada duas semanas (com dose de ataque de 600 mg no dia 1) ou placebo, em adição ao tratamento já em uso pelos pacientes. A randomização foi estratificada de acordo com a dose de corticosteroide oral após ajuste ( $\leq 10$  ou  $> 10$  mg por dia de prednisona ou prednisolona). A randomização também foi estratificada por país.

O desfecho primário de eficácia foi a redução percentual na dose de corticosteroide oral da linha de base até a semana 24, enquanto o controle da asma era mantido. Entre as semanas 20 e 24, considerou-se controle da asma a ausência de evento clinicamente relevante (com base no julgamento do investigador) que levasse a necessidade de aumento na dose de corticosteroide oral. Para os pacientes que tiveram uma exacerbação, a dose final de corticosteroide oral foi considerada um nível acima da dose que estavam recebendo no momento da exacerbação.

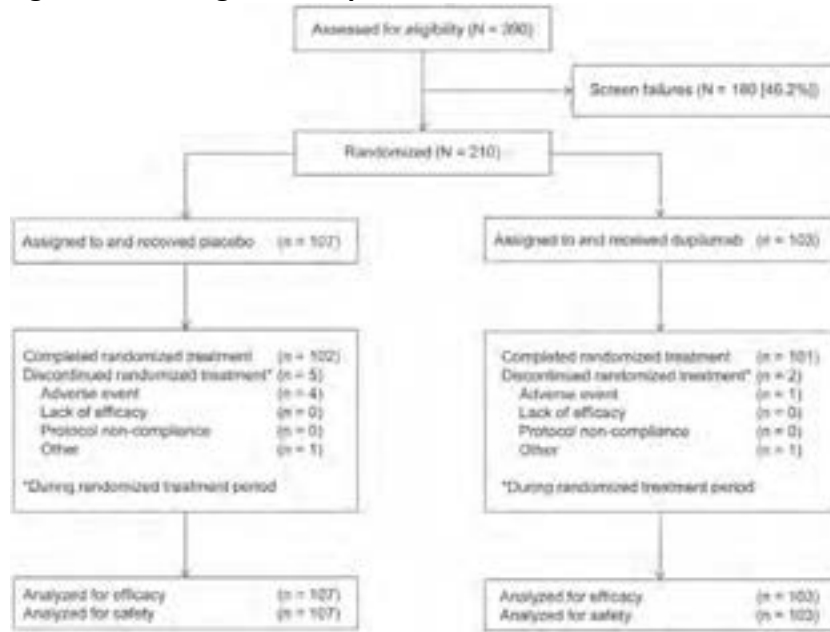
Os principais desfechos secundários de eficácia que foram avaliados nos pacientes com controle da asma foram: proporção de pacientes com redução, a partir da linha de base, de no mínimo 50% na dose de corticosteroide oral; e proporção de pacientes com redução, a partir da linha de base, de no mínimo 5 mg por dia na dose de corticosteroide oral. Outros

desfechos secundários de eficácia incluíram: proporção de pacientes que tiveram redução máxima possível na dose de corticosteroide oral (em pacientes que iniciaram o estudo com dose de corticosteroide de 35 mg por dia, a dose não pôde ser reduzida para menos de 2,5 mg por dia); proporção de pacientes que interromperam o uso de corticosteroides orais; redução absoluta na dose de corticosteroides orais; taxa anual de eventos de exacerbação grave (definida como eventos que levaram à hospitalização, visita à emergência, ou tratamento por pelo menos três dias com corticosteroides sistêmicos em dose pelo menos duas vezes maior que a dose de corticosteroide oral em uso) durante o período de 24 semanas de intervenção; mudança absoluta, a partir da linha de base, no VEF1 pré-broncodilatador nas semanas 2, 4, 8, 12, 16, 20 e 24; e a mudança, a partir da linha de base, no escore ACQ-5 na semana 24. Desfechos de segurança, incluindo eventos adversos e eventos adversos graves, também foram avaliados.

O fluxograma de alocação, seguimento e análise dos pacientes do estudo é apresentado na Figura 15. Entre dezembro de 2015 e setembro de 2017, 390 pacientes foram triados e 210 foram submetidos à randomização e receberam tratamento com dupilumabe (103 pacientes) ou placebo (107 pacientes). Duzentos e três pacientes completaram o período de 24 semanas de intervenção (101 pacientes do grupo dupilumabe e 102 pacientes do grupo placebo), e 189 pacientes (93%) entraram no estudo de extensão aberto. Dois pacientes do grupo dupilumabe e um do grupo placebo descontinuaram o tratamento ou apresentaram dados faltantes quanto à dose de corticosteroide oral na semana 24 do estudo. A duração média do estudo foi semelhante nos dois grupos (176,8 dias no grupo dupilumabe e 176,0 dias no grupo placebo).

As características demográficas e clínicas dos pacientes na linha de base foram semelhantes entre os grupos, e são apresentadas na Tabela 11.

Figura 15: Fluxograma de pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA VENTURE.



Fonte: Rabe e colaboradores, 2018.<sup>16</sup>

Tabela 11: Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo LIBERTY ASTHMA VENTURE.

Característica	Placebo (n = 107)	Dupilumabe (n = 103)
<b>Idade (anos)</b>	<b>50,7 ± 12,8</b>	<b>51,9 ± 12,5</b>
<b>Sexo masculino</b>	<b>42 (39)</b>	<b>41 (40)</b>
<b>Índice de massa corporal (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>29,77 ± 6,00</b>	<b>28,88 ± 5,91</b>
<b>Duração da asma (anos)</b>	<b>19,17 ± 12,97</b>	<b>20,76 ± 14,81</b>
<b>Número de exacerbações graves da asma no ano anterior</b>	<b>2,17 ± 2,24</b>	<b>2,01 ± 2,08</b>
<b>Tempo desde a primeira prescrição de corticosteroide oral (anos)</b>	<b>1,64 ± 3,54</b>	<b>1,77 ± 3,52</b>
<b>Dose diária de corticosteroides orais (mg)</b>		
Dose antes da fase de ajuste	<b>11,83 ± 6,02</b>	<b>11,79 ± 6,40</b>
Dose ajustada	<b>11,75 ± 6,31</b>	<b>10,75 ± 5,90</b>
<b>VEF1 pré-broncodilatador (L)</b>	<b>1,63 ± 0,61</b>	<b>1,53 ± 0,53</b>
<b>VEF1 pré-broncodilatador (percentual do valor predito)</b>	<b>52,69 ± 15,14</b>	<b>51,64 ± 15,28</b>
<b>Reversibilidade do VEF1 (L)</b>	<b>0,28 ± 0,32</b>	<b>0,29 ± 0,31</b>
<b>Comorbidades e histórico médico relevante <sup>a</sup></b>	<b>86 (80)</b>	<b>76 (74)</b>
Dermatite atópica	10 (9)	11 (11)
Rinite alérgica	61 (57)	58 (56)
Polipose nasal	<b>38 (36)</b>	<b>33 (32)</b>
Rinossinusite crônica	<b>30 (28)</b>	<b>23 (22)</b>
Alergia alimentar	<b>10 (9)</b>	<b>10 (10)</b>
<b>Histórico de tabagismo</b>	<b>17 (16)</b>	<b>24 (23)</b>
Tempo desde a cessação do tabagismo (anos)	<b>16,98 ± 11,01</b>	<b>13,99 ± 10,96</b>
<b>Escore ACQ-5</b>	<b>2,58 ± 1,09</b>	<b>2,42 ± 1,24</b>
<b>Eosinófilos no sangue (células/μL)</b>	<b>325 ± 298</b>	<b>370 ± 316</b>
<b>FeNO (ppb)</b>	<b>39,62 ± 34,12</b>	<b>35,55 ± 28,34</b>

<sup>a</sup> Incluindo dermatite atópica, conjuntivite alérgica, rinite alérgica, rinossinusite crônica, polipose nasal, esofagite eosinofílica, alergia alimentar ou urticária.

Dados são apresentados como média ± DP ou n de pacientes (%).

Dados são apresentados como n de pacientes (%) ou média ± DP.

ACQ-5: *Asthma Control Questionnaire*, versão de cinco perguntas; FeNO: fração exalada de óxido nítrico; IgE: imunoglobulina E; LABA: β<sub>2</sub>-agonista de longa duração; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Fonte: adaptado de Rabe e colaboradores, 2018.<sup>16</sup>

A mudança percentual na dose de corticosteroide oral, desde a linha de base até a semana 24, enquanto o controle da asma foi mantido, foi -70,1% (EP 4,9) no grupo dupilumabe e -41,9% (EP 4,6%) no grupo placebo. A diferença entre os grupos foi -28,2 (IC 95% -40,7 a -15,8;  $p < 0,001$ ; Figura 16A). A mediana da mudança foi -100% (intervalo interquartil: -100 a -62,5) no grupo dupilumabe e -50% (intervalo interquartil: -100 a 0) no grupo placebo.

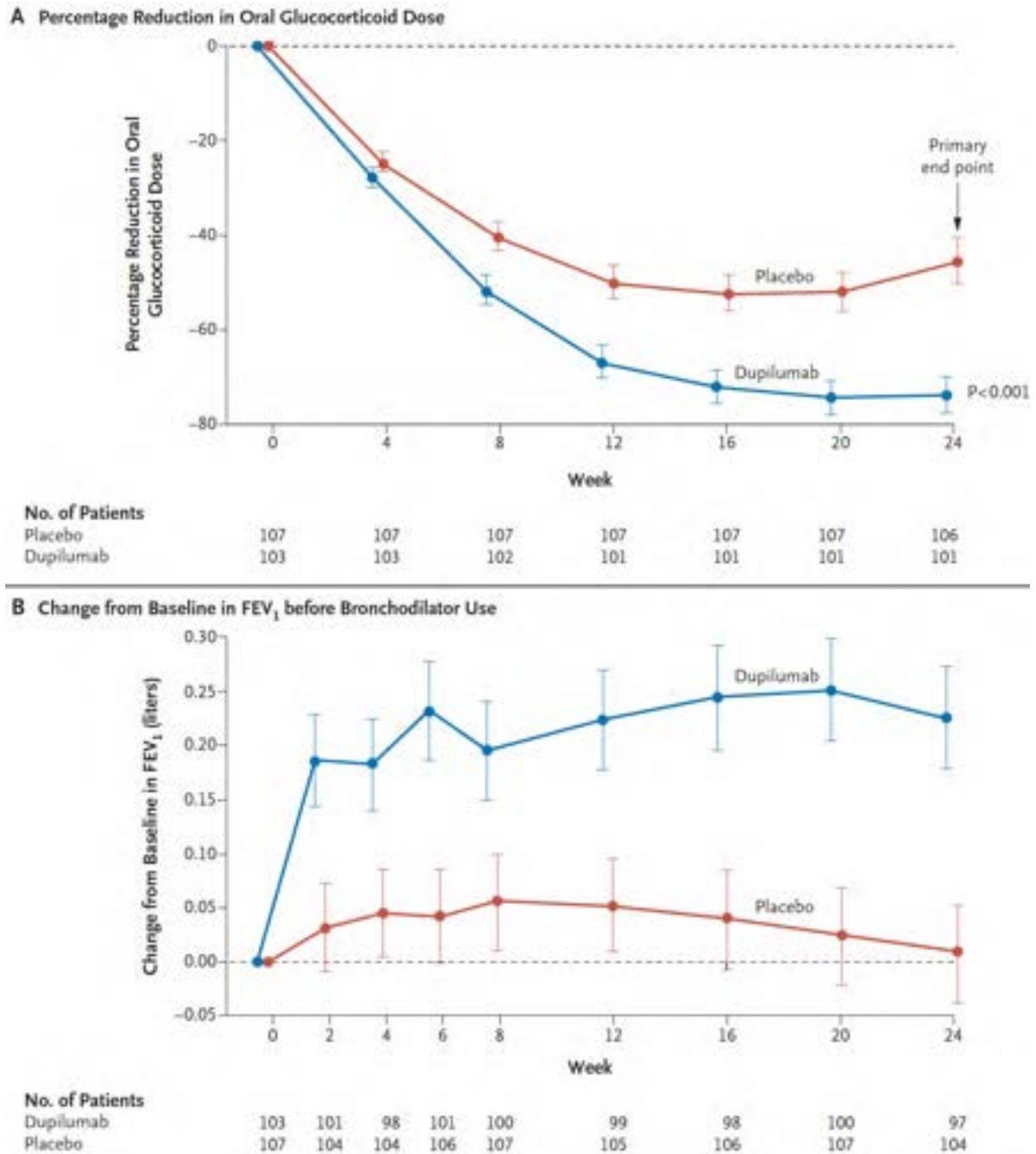
Também foi observada superioridade de dupilumabe, com significância estatística, para todos os desfechos secundários relacionados à redução na dose de corticosteroides orais. Análises de sensibilidade mostraram que as proporções de pacientes com reduções na dose de corticosteroide oral de pelo menos 50%, pelo menos 75% e pelo menos 90% foram maiores com dupilumabe do que com placebo. O percentual de pacientes que tiveram uma redução a partir da linha de base de pelo menos 50% na dose oral de corticosteroide na semana 24 foi de 80% no grupo dupilumabe e 53% no grupo placebo (OR 3,98; 2,06 a 7,67;  $p < 0,001$ ). No grupo dupilumabe, 52% dos pacientes interromperam o uso de corticosteroides orais na semana 24, em comparação com 29% no grupo placebo. Após o ajuste do modelo, os valores correspondentes foram 48% e 25%, respectivamente ( $p = 0,002$ ). O percentual de pacientes que tiveram uma redução na dose de corticosteroide oral para menos de 5 mg por dia foi de 69% no grupo dupilumabe, em comparação com 33% no grupo placebo (OR 4,48; IC 95% 2,39 a 8,39;  $p < 0,001$ ). O tratamento com dupilumabe foi associado a uma maior redução na dose de corticosteroide oral do que o placebo independentemente da contagem de eosinófilos sanguíneos na linha de base, embora a magnitude do efeito tenha sido maior entre pacientes com maior contagem de eosinófilos na linha de base.

Além de reduções significativas no uso de corticosteroides orais durante o período de intervenção de 24 semanas, o tratamento com dupilumabe resultou em uma taxa de exacerbações de asma 59% menor que o tratamento com placebo (IC 95% 37 a 74) na população geral do estudo. Ademais, na população geral, o VEF1 foi mais alto no grupo dupilumabe do que no grupo placebo, na semana 24 (DM 0,22 L; IC 95% 0,09 a 0,34). Aumentos nos valores de VEF1 em pacientes tratados com dupilumabe foram observados já na semana 2 (alteração média de mínimos quadrados de 0,15 L; IC 95% 0,04 a 0,26; Figura 16B). Esses benefícios foram mais pronunciados em pacientes com contagem de eosinófilos sanguíneos mais alta e com maiores valores de FeNO na linha de base.

Os escores do ACQ-5 na semana 24 indicaram uma melhora no controle da asma com dupilumabe em comparação com o placebo. A diferença média dos mínimos quadrados entre o grupo dupilumabe e o grupo placebo na mudança do ACQ-5 a partir da linha de base foi -0,47 (IC 95% -0,76 a -0,18).

O tratamento com dupilumabe resultou, também, em uma supressão no nível de FeNO a partir da semana 2, sustentada durante o período de intervenção de 24 semanas. O percentual de pacientes com um nível de FeNO inferior a 25 ppb (o limite superior da faixa normal) aumentou de 44% no início do estudo para 84% na semana 24 no grupo de dupilumabe, enquanto nenhuma mudança significativa foi observada no grupo placebo (45% na linha de base e ao fim do seguimento).

**Figura 16: Redução percentual na dose de corticosteroide oral e VEF1 (LIBERTY ASTHMA VENTURE).**



Dados são apresentados como médias dos mínimos quadrados e erro padrão. A linha tracejada em cada painel indica o valor da linha de base.

Fonte: Rabe e colaboradores, 2018.<sup>16</sup>



Os desfechos de segurança foram avaliados em todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose ou uma dose parcial de dupilumabe ou placebo, e os dados foram analisados de acordo com a intervenção recebida. A incidência de eventos adversos durante o período do estudo foi semelhante entre os dois grupos (62% no grupo dupilumabe e 64% no grupo placebo; Tabela 12). Os eventos adversos mais frequentes, ocorrendo em 5% ou mais dos pacientes, foram infecção viral do trato respiratório superior, bronquite, sinusite, influenza e eosinofilia. Eosinofilia, definida como aumento na contagem de eosinófilos (acima de 3.000 células/ $\mu$ L), ocorreu em 13% dos pacientes do grupo dupilumabe e em 1% dos pacientes do grupo do placebo. Entretanto, nenhum desses eventos apresentou manifestação clínica ou esteve associado a outros eventos adversos. Não foram observados casos de conjuntivite durante o estudo. Eventos adversos graves foram reportados por nove pacientes (9%) no grupo de dupilumabe e seis (6%) no grupo de placebo. Não houve óbito durante o período do estudo.

**Tabela 12: Eventos adversos reportados no estudo LIBERTY ASTHMA VENTURE.**

	Placebo (n = 107)	Dupilumabe (n = 103)
<b>Eventos adversos</b>	<b>69 (64)</b>	<b>64 (62)</b>
<b>Eventos adversos graves</b>	<b>6 (6)</b>	<b>9 (9)</b>
<b>Óbito</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Descontinuação do tratamento devido a evento adverso</b>	<b>4 (4)</b>	<b>1 (1)</b>
<b>Evento adverso ocorrendo em <math>\geq</math> 5% dos pacientes em qualquer grupo</b>		
Infecção viral do trato respiratório superior	19 (18)	9 (9)
Bronquite	6 (6)	7 (7)
Sinusite	4 (4)	7 (7)
Influenza	6 (6)	3 (3)
Eosinofilia ou aumento de contagem de eosinófilos	1 (1)	14 (14)
<b>Reação no local da injeção</b>	<b>4 (4)</b>	<b>9 (9)</b>
<b><math>\geq</math> 1 medição da contagem de eosinófilos no sangue <math>&gt;</math> 3.000 células/<math>\mu</math>L.</b>	<b>1 (1)</b>	<b>13 (13)</b>

Dados são apresentados como n de pacientes (%).

Fonte: adaptado de Rabe e colaboradores, 2018.<sup>16</sup>

### **1.5. LIBERTY ASTHMA VOYAGE**

O estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE (registro na plataforma ClinicalTrials.gov NCT02948959) é um ECR fase III, duplo-cego, controlado por placebo e de grupos paralelos, multicêntrico e internacional (incluindo o Brasil), que avaliou a eficácia e segurança de dupilumabe em pacientes de 6 a <12 anos com asma persistente não controlada.<sup>9</sup>

Foram considerados elegíveis à participação no estudo pacientes com 6 a 11 anos de idade com diagnóstico médico de asma moderada a grave, de acordo com as diretrizes de 2015 da GINA. Para a inclusão no estudo, no momento da triagem, os pacientes deveriam ter histórico de pelo menos 3 meses de uso de glicocorticoide inalatório de dose média em combinação com um segundo controlador, ou glicocorticoide inalatório de alta dose, isolado ou em combinação com um segundo controlador. Sendo que a dose do medicamento utilizado precisava ter sido estável por pelo menos 1 mês antes da triagem. Outros critérios de inclusão foram apresentar ao menos uma exacerbação de asma no ano anterior, volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) pré-broncodilatador de 95% ou menos do valor previsto na triagem ou na primeira consulta e reversibilidade da VEF1 em 10% ou mais.

Foram consideradas duas subpopulações pacientes com asma inflamatória tipo 2 (níveis de eosinófilos basais  $\geq 150$  células/ $\mu\text{L}$  ou fração exalada de óxido nítrico de  $\geq 20$ ppb), e pacientes com contagem de eosinófilos de ao menos 300 células/ $\text{m}^3$  na linha de base. A seleção desta população foi realizada com base em estudos prévios com pacientes adolescentes e adultos. A segurança dos pacientes foi avaliada considerando os pacientes que receberam ao menos uma ou parte de uma dose de dupilumabe e de placebo, considerando a intervenção que o pacientes realmente recebeu.

Os pacientes elegíveis foram designados aleatoriamente para receber dupilumabe subcutâneo ou placebo correspondente em volume a cada 2 semanas por 52 semanas. Pacientes com peso corporal de 30 kg ou menos no momento da randomização receberam 100 mg de dupilumabe ou placebo correspondente, e aqueles com peso corporal superior a 30 kg receberam 200 mg de dupilumabe ou placebo correspondente. A administração domiciliar do regime de teste foi permitida após a 12ª semana.

O desfecho primário do estudo foi taxa anualizada de exacerbações graves de asma durante as 52 semanas de tratamento. Essas exacerbações foram definidas como deterioração do controle da asma resultando em tratamento sistêmico com glicocorticoides por pelo menos 3 dias, hospitalizações ou visitas a emergência que resultaram em administração sistêmica de glicocorticoides. Os desfechos secundários consistiram na alteração da linha de base para a 12ª semana da porcentagem de predição de VEF1pp, alteração no ACQ-7-IA e níveis de FeNO.

Ao total foram randomizados 408 pacientes, 273 no grupo dupilumabe e 135 no grupo placebo. No grupo placebo, 3 pacientes não receberam a intervenção. As características demográficas e clínicas dos pacientes na linha de base estão descritas na Tabela 13. A mediana de seguimento foi de 365 dias.

**Tabela 13: Características clínicas e demográficas dos pacientes do estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE na linha de base.**

Características	Pacientes com asma inflamatória tipo 2		Pacientes com $\geq 300$ células/m <sup>3</sup>	
	Placebo (n=114)	Dupilumabe (n=236)	Placebo (n=84)	Dupilumabe (n=175)
<b>Idade (anos)</b>	9 $\pm$ 1,6	8,9 $\pm$ 1,6	9 $\pm$ 1,5	8,9 $\pm$ 1,6
<b>Sexo masculino, n (%)</b>	78 (68,4)	152 (64,4)	58 (69)	116 (66,3)
<b>Raça ou grupo étnico, n (%)<sup>a</sup></b>				
Branco	102 (89,5)	208 (88,1)	75 (89,3)	151 (86,3)
Preto	5 (4,4)	9 (3,8)	5 (6,0)	8 (4,6)
Asiático	0	2 (0,8)	0	2 (1,1)
Nativo Americano ou do Alasca	0	1 (0,4)	0	1 (0,6)
Outro	7 (6,1)	16 (6,8)	4 (4,8)	13 (7,4)
<b>Peso (kg)</b>	37,1 $\pm$ 11,6	35,6 $\pm$ 10	37 $\pm$ 11,7	35,4 $\pm$ 10
<b>Uso de altas doses de glicocorticoide inalatório, n (%)</b>	50 (43,9)	102 (43,2)	41 (48,8)	74 (42,3)
<b>Número de exacerbações graves de asma no último ano</b>	2,2 $\pm$ 1,6	2,6 $\pm$ 2,6	2,4 $\pm$ 1,7	2,8 $\pm$ 2,9
<b>Exacerbações graves de asma no último ano, n (%)</b>				
1	47 (41,2)	85 (36)	32 (38,1)	64 (36,6)
2	32 (28,1)	75 (31,8)	20 (23,8)	53 (30,3)
3	21 (18,4)	29 (12,3)	19 (22,6)	17 (9,7)
$\geq 4$	14 (12,3)	47 (19,9)	13 (15,5)	41 (23,4)
<b>Condição atópica, n(%)<sup>b</sup></b>	103 (90,4)	226 (95,8)	79 (94)	171 (97,7)

Apêndice 1. Descrição dos estudos avaliando o dupilumabe no tratamento da asma grave

<b>VEF1 pré broncodilatador</b>				
Volume médio (L)	1,53 ± 0,46	1,48 ± 0,39	1,52 ± 0,48	1,45 ± 0,39
Porcentagem média do valor predito	78,4 ± 14,5	77,7 ± 14,4	77,9 ± 15,2	76,4 ± 14,6
<b>Reversibilidade de VEF1 (%)</b>	15,8 ± 16,4	21,5 ± 21,4	16,2 ± 15,8	22,9 ± 23,2
<b>Escore ACQ-7-IA<sup>c</sup></b>	2,1 ± 0,8	2,2 ± 0,7	2,2 ± 0,8	2,2 ± 0,7
<b>Contagem sanguínea de eosinófilos</b>				
Média, células/mm <sup>3</sup>	520 ± 360	600 ± 390	640 ± 350	740 ± 360
Mediana (IQR), células/mm <sup>3</sup>	440 (280 – 660)	510 (290 – 780)	530 (420 – 730)	660 (480 – 910)
≥150 células/mm <sup>3</sup> , n (%)	108 (94,7)	223 (94,5)	84 (100)	175 (100)
<b>Mediana de IgE total (IQR), UI/mL</b>	397 (144 – 862)	530 (213 – 1268)	554 (215 – 1101)	600 (331 – 1470)
<b>Fração de óxido nítrico exalado</b>				
Média (ppb)	28,4 ± 23,4	31,8 ± 24,9	31,3 ± 23,5	34,5 ± 25,8
≥20ppb, n (%)	62 (54,4)	141 (59,7)	52 (61,9)	114 (65,1)
<b>Quimiocina sérica regulada por ativação ou timo (pg/mL)</b>	568 ± 666,3	525,6 ± 511,8	579,3 ± 728,5	573,8 ± 573,8

a. Raça e grupo étnico foi relatada pelos cuidadores.

b. Condição médica atópica foi definida como a presença de uma ou mais das seguintes condições: dermatite atópica, conjuntivite alérgica, rinite alérgica, esofagite eosinofílica, alergia alimentar, urticária ou nível total basal de IgE de pelo menos 100UI/mm e teste positivo para ao menos um aero alérgeno específico para IgE (≥0,35 IU/mL) na linha de base

c. O escore de ACQ-7-IA varia de 0 (totalmente controlada) a 6 (não controlada); uma mudança de 0,5 foi considerada clinicamente importante.

Fonte: Adaptado de Bacharier e colaboradores, 2021.<sup>9</sup>

A taxa anualizada de exacerbações grave de asma ajustada na população com fenótipo inflamatório tipo 2 foi de 0,31 (IC95% 0,22 a 0,42) no grupo dupilumabe e 0,75 (IC95% 0,54 a 1,03) no grupo placebo (redução de RR no grupo dupilumabe de 59,3% [IC95% 39,5 a 72,6], p<0,001) (Figura 17). Dentre os pacientes com níveis de eosinófilos ≥300 células/m<sup>3</sup>, a taxa anualizada de exacerbações graves de asma ajustada foi de 0,24 (IC95% 0,16 a 0,35) no grupo dupilumabe e 0,67 (IC95% 0,47 a 0,95) no grupo placebo (redução de RR no grupo dupilumabe de 64,7% [IC95% 43,8 a 77,8], p<0,001).

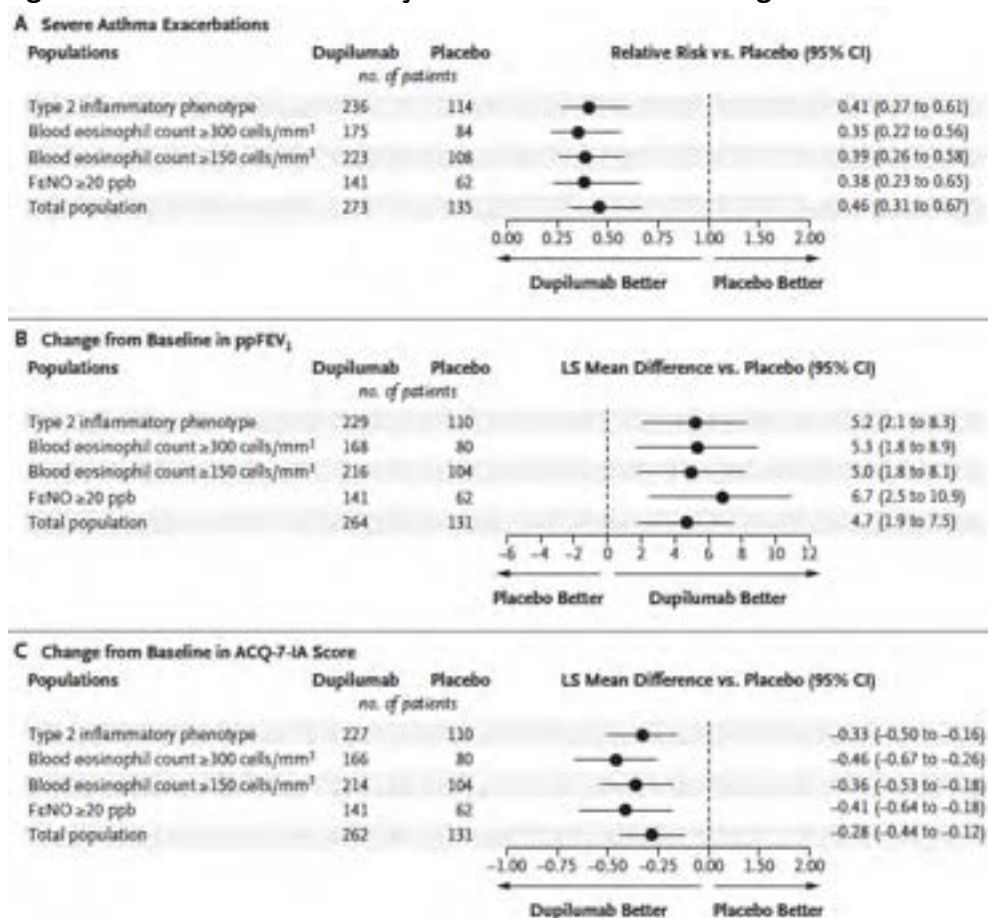
A porcentagem de pacientes que não apresentou exacerbações durante o período de 52 semanas de tratamento foi de 77,1% no grupo dupilumabe e 59,6% no grupo placebo, dentre os pacientes com fenótipo inflamatório tipo 2. Na subpopulação com níveis de eosinófilos ≥300

células/m<sup>3</sup>, a porcentagem foi de 79% e 58,3%, respectivamente. Pacientes no grupo dupilumabe apresentaram maior tempo até a primeira exacerbação de asma comparado ao grupo placebo nas populações com fenótipo inflamatório tipo 2 (*hazard ratio*, 0,44 [IC95% 0,29 a 0,67]) e com níveis de eosinófilos  $\geq 300$  células/m<sup>3</sup> (*hazard ratio*, 0,38 [IC95% 0,23 a 0,63])

Na população com fenótipo tipo 2, a média dos mínimos quadrados ( $\pm$ EP) da mudança de ppVEF1 da linha de base para a semana 12 foi de 10,5 ( $\pm 1,01$ ) pontos percentuais no grupo dupilumabe e 5,3 ( $\pm 1,4$ ) no grupo placebo (DM, 5,2 pontos percentuais [IC95% 2,1 a 8,3];  $p < 0,001$ ). A média ( $\pm$ DP) de ppVEF1 aumentou em 87,8 $\pm$ 14,6 e 83,2 $\pm$ 15,5 da linha de base até a semana 12 nos grupos dupilumabe e placebo, respectivamente. O mesmo foi observado nos pacientes com níveis de eosinófilos  $\geq 300$  células/m<sup>3</sup>.

No desfecho de ACQ-7-IA, a média dos mínimos quadrados ( $\pm$ EP) modificaram da linha de base até a semana 24, sendo indicado melhor controle da asma em pacientes com uso de dupilumabe, tanto nos pacientes com fenótipo tipo 2 ( $p < 0,001$ ) quanto nos pacientes com níveis de eosinófilos  $\geq 300$  células/m<sup>3</sup> (Figura 17). Essas mudanças foram sustentadas ao longo das 52 semanas de tratamento.

Figura 17: Desfechos em crianças com asma moderada a grave.



Entre as crianças com asma moderada a grave não controlada que receberam dupilumabe ou placebo no estudo, a figura A apresenta o gráfico em floresta do risco relativo de exacerbação grave de asma; a figura B apresenta a média dos mínimos quadrados da alteração da porcentagem do volume expiratório forçado em 1 segunda predito pré-broncodilatador (ppVEF1) linha de base a semana 12; e figura C demonstra a diferença da média dos mínimos quadrados na alteração do escore ACQ-7-IA da linha de base a semana 24. Os desfechos foram avaliados nas seguintes populações: asma inflamatória do tipo 2 (níveis de eosinófilos basais  $\geq 150$  células/ $\mu$ L ou fração exalada de óxido nítrico de  $\geq 20$ ppb), e pacientes com contagem de eosinófilos de ao menos 300 células/mm<sup>3</sup> na linha de base, e em pacientes com ao menos 150 eosinófilos/mm<sup>3</sup> e fração exalada de óxido nítrico de ao menos 20ppb e na população total.

Fonte: Adaptado de Bacharier e colaboradores, 2021.<sup>9</sup>

A mudança na ppVEF1 durante as 52 semanas de tratamento de acordo com as subpopulações está apresentada na Figura 18.

**Figura 18: Alterações na ppVEF1 durante as 52 semanas de tratamento de acordo com as subpopulações.**

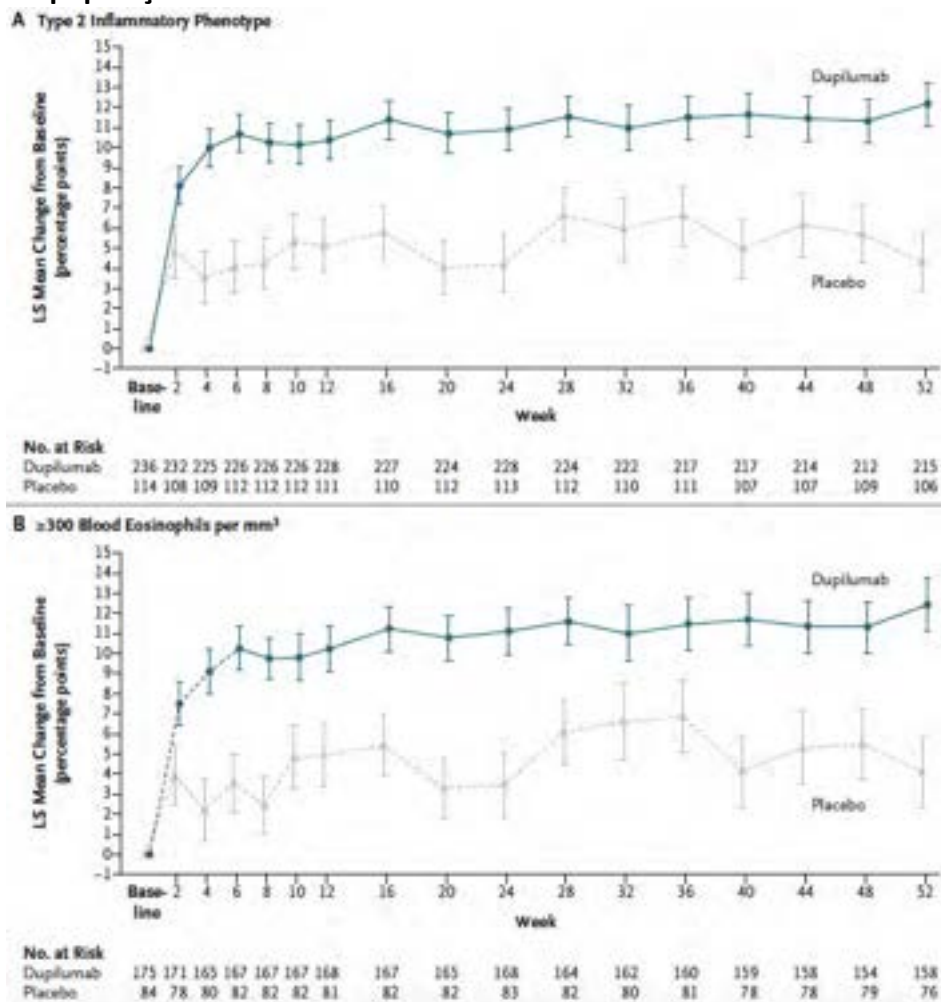


Figura apresenta a média dos mínimos quadrados dos valores de ppVEF1 da linha de base em pacientes com asma inflamatória do tipo 2 com níveis de eosinófilos basais  $\geq 150$  células/ $\mu\text{L}$  ou fração exalada de óxido nítrico de  $\geq 20$ ppb (Figura A) e pacientes com contagem de eosinófilos de ao menos 300 células/ $\text{mm}^3$  na linha de base (Figura B). As barras verticais.

Fonte: Adaptado de Bacharier e colaboradores, 2021.<sup>9</sup>

Em análises exploratórias pré-especificadas na população de segurança, observou-se maior redução na média de FeNO, IgE sérico total e quimiocina regulada por ativação e timo (TARC) durante o período de tratamento de 52 semanas no grupo dupilumabe em comparação com o placebo.

A frequências de eventos adversos durante as 52 semanas de tratamento foram semelhantes entre os grupos (83,0% no grupo dupilumabe e 79,9% no grupo placebo) (Tabela 14). O evento adverso mais comum, o qual ocorreu em pelo menos 5% dos pacientes foi infecção

viral do trato respiratório superior (12,2% com dupilumabe e 9,7% com placebo). A descontinuação da intervenção devido a eventos adversos ocorreu em 1,8% dos pacientes no grupo dupilumabe e em 1,5% no grupo placebo. Eventos adversos graves foram relatados em 13 pacientes (4,8%) no grupo dupilumabe e em 6 (4,5%) no grupo placebo (Tabela 14).

**Tabela 14: Eventos adversos da população avaliada para desfecho de segurança.**

Evento	Placebo (n=134)	Dupilumabe (n=271)
Número de pacientes (%)		
<b>Eventos adversos</b>		
Todos	107 (79,9)	225 (83)
Levaram a descontinuação	2 (1,5)	5 (1,8)
<b>Eventos adversos sérios</b>		
<b>Eventos adversos em ≥5% de pacientes em ambos grupos<sup>a</sup></b>		
Nasofaringite	29 (21,6)	50 (18,5)
Infecção do trato respiratório inferior		
Todas	18 (13,4)	35 (12,9)
Viral	13 (9,7)	33 (12,2)
Faringite	14 (10,4)	24 (8,8)
Influenza	12 (9)	20 (7,4)
Bronquite	14 (10,4)	17 (6,3)
Sinusite	7 (5,2)	9 (3,3)
Eosinofilia <sup>b</sup>	1 (0,7)	16 (5,9)
Cefaléia	10 (7,5)	19 (7)
Rinite alérgica	16 (11,9)	16 (5,9)
Tosse	9 (6,7)	15 (5,5)
Overdose acidental <sup>c</sup>	7 (5,2)	3 (1,8)
Reação no local da administração <sup>d</sup>		
Eritema	13 (9,7)	35 (12,9)
Edema	7 (5,2)	28 (10,3)
Nódulo	3 (2,2)	17 (6,3)
<b>Eventos adversos de interesse especial</b>		
Infecção parasitária		
Todas <sup>e</sup>	0	7 (2,6)
Enterobíase	0	5 (1,8)
Ascaridíase	0	1 (0,4)
Pediculose da cabeça	0	1 (0,4)
Conjuntivite		
Consulta personalizada ao MedDRA	9 (6,7)	7 (2,6)
Consulta ampla ao MedDRA	10 (7,5)	8 (3)

Os pacientes considerados para análise de segurança consistiram nos que receberam ao menos uma dose de dupilumabe ou de placebo. Não houveram mortes relatadas.

MedDRA: Dicionário médico para atividades regulatórias.

a. Eventos adversos foram relatados de acordo com o nível hierárquico do MedDRA.

b. Eosinofilia foi definida como a contagem de eosinófilos em sangue periférico de ao menos 3000 células/mm<sup>3</sup>.

c. Overdose foi definida como uma dose de no mínimo duas vezes a dose de dupilumabe ou placebo durante o intervalo de menos de 11 dias.

d. Descrições de reações no local da injeção incluindo termos do MedDRA.



e. Um paciente no grupo placebo apresentou gastroenterite parasitária e erroneamente não foi relatado, não sendo identificado como evento adverso de interesse especial.

Fonte: Adaptado de Bacharier e colaboradores, 2021.<sup>9</sup>

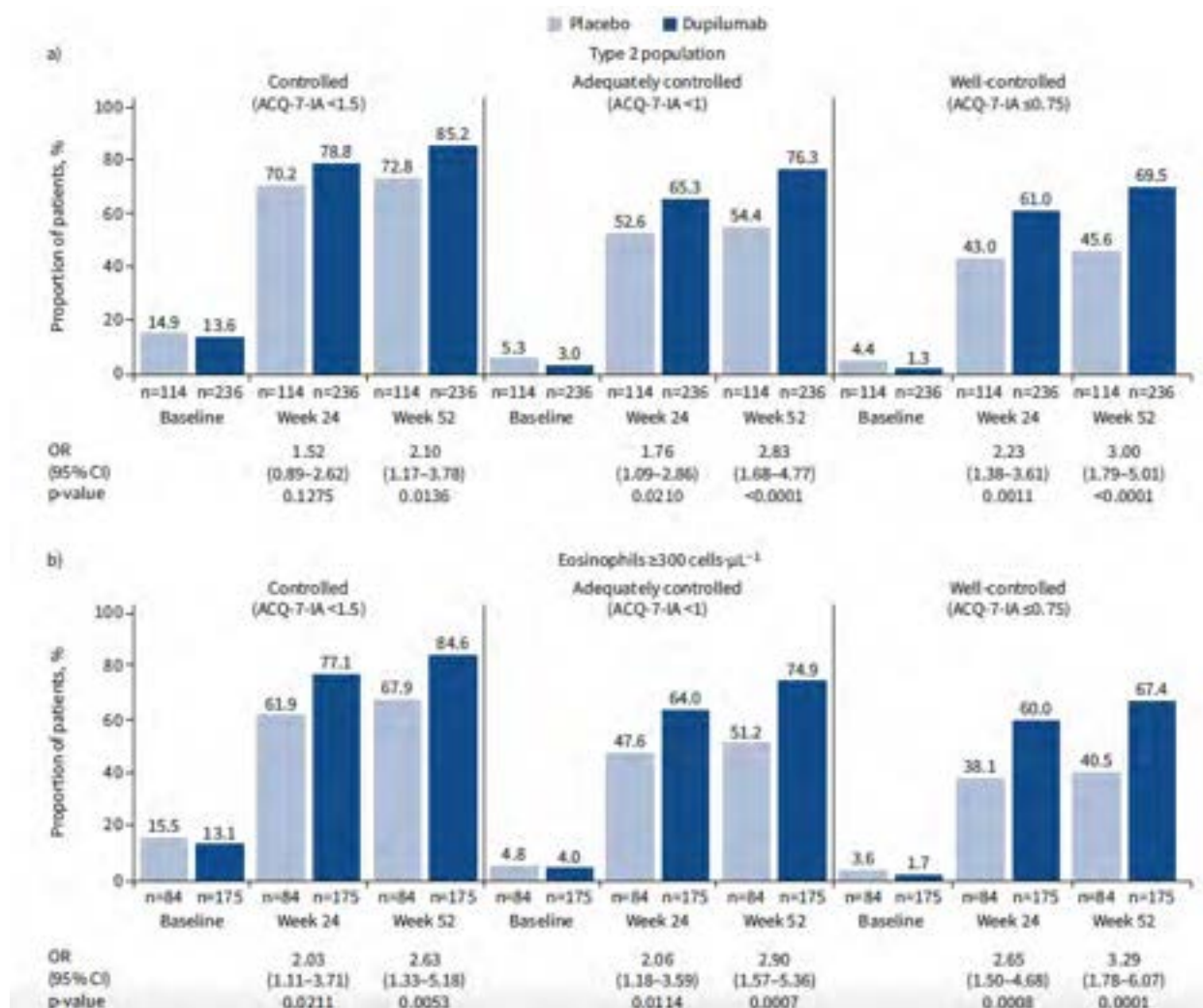
Ademais, foram identificadas mais duas publicações do estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE. As publicações são artigos de Fiocchi e colaboradores (2023),<sup>10</sup> o qual apresenta dados de qualidade de vida da população do estudo, e de Bacharier e colaboradores (2023),<sup>11</sup> apresentando dados de função pulmonar dos pacientes com fenótipo tipo 2 do estudo ASTHMA VOYAGE.

Na publicação de Fiocchi e colaboradores (2023),<sup>10</sup> o impacto do uso de dupilumabe por 52 semanas foi avaliado para o controle da asma e a qualidade de vida relacionada a doença em pacientes. Os desfechos primários consistiram em: controle da asma, sendo considerada a diferença entre a linha de base e semana 52 de tratamento no ACQ-7-IA, proporção de pacientes que atingiram controle da asma ( $ACQ-7-IA \leq 0,75$  pontos), efeitos nos pacientes (PAQLQ(S)-IA - *Standardised Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire Interviewer-Administered*) e seus cuidadores (PACQLQ - *Paediatric Asthma Caregiver's Quality of Life Questionnaire*) e qualidade de vida.

No estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE foram incluídos 408 pacientes, 350 (86%) apresentavam fenótipo tipo 2 e 259 (63%) tinham níveis de eosinófilos  $\geq 300$  células/ $m^3$ . O escore ACQ-7-IA melhorou nos pacientes com fenótipo tipo 2 que utilizavam dupilumabe de forma sustentada até a semana 52 de tratamento (diferença média dos mínimos quadrados: -0,44 [IC95% -0,59 A -0,30],  $p < 0,001$ ). No grupo com níveis de eosinófilos  $\geq 300$  células/ $m^3$  observou-se uma melhora nesse escore nos pacientes que receberam dupilumabe na semana 24.

Uma maior proporção de pacientes que recebeu dupilumabe apresentou melhora no escore ACQ-7-IA na semana 24 e na semana 52 (Figura 19).

**Figura 19: Proporção de pacientes com asma controlada, controlada adequadamente e muito controlada nas semanas 24 e 52 de tratamento com dupilumabe ou placebo.**

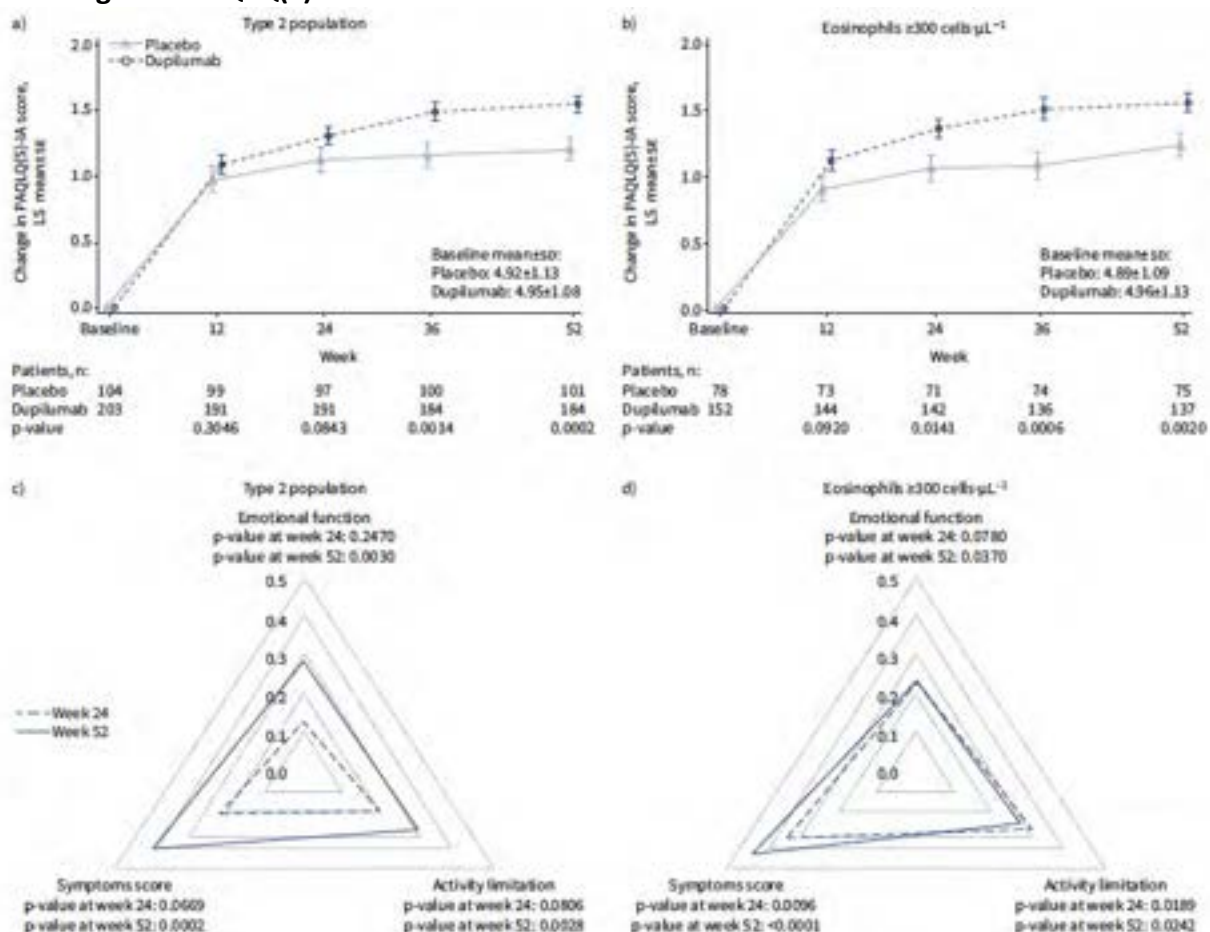


Os resultados apresentados são em crianças de 6-11 anos com asma moderada a severa e a) fenótipo inflamatório tipo 2 (n=350) ou b) níveis basais de eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu\text{m}^3$  (n=259). Controle da asma foi definido como escore do ACQ-7-IA <1,5 pontos para asma controlada, escore do ACQ-7-IA <1 pontos para asma adequadamente controlada e escore do ACQ-7-IA <0,75 pontos para asma muito controlada. A razão de chances derivou de um modelo de regressão logística com as seguintes covariantes: tratamento, idade, peso por grupo, região, níveis de eosinófilos basais, níveis de fração exalada de óxido nítrico basal, dose de corticosteroides inalatórios na linha de base e escore basal de ACQ-7-IA.

Fonte: Adaptado de Fiocchi e colaboradores, 2023.<sup>10</sup>

Os pacientes que utilizavam dupilumabe apresentaram melhora na qualidade de vida (PACQLQ) comparado aos pacientes que receberam placebo em ambas as populações (Figura 20). Adicionalmente, essa melhora foi observada nos domínios de função emocional, limitações em atividades e sintomas na semana 24 e em todos os domínios na semana 52 (Figura 20).

**Figura 20: Alteração da média dos mínimos quadrantes ao longo das 52 semanas do tratamento na escala global PAQLQ(S)-IA e seus domínios.**



a, b) Alteração da média dos mínimos quadrantes da linha de base ao longo do tratamento na escala global PAQLQ(S)-IA. c, d) Melhora na média dos mínimos quadrados da linha de base comparado ao placebo nos escores dos domínios de PAQLQ(S)-IA. Os resultados apresentados são em crianças de 7-11 anos com asma moderada a severa e a, c) fenótipo inflamatório tipo 2 ou b, d) níveis basais de eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$ . A alteração ao longo do tratamento foi realizada utilizando a modificação da resposta das variáveis em cada visita após a avaliação na linha de base, como covariantes: grupo de tratamento, idade, peso corporal a linha de base ( $>30$  ou  $\leq 30$  kg), níveis basais de eosinófilos, níveis basais da fração exalada de óxido nítrico ( $<20$  ou  $>20$  ppb), dose de corticosteroides inalatórios utilizados na linha de base (dose moderada ou alta), região geográfica, visita, interação do escore por visita, e interação do escore basal e tratamento por visita. Para a população classificada de acordo com os níveis de eosinófilos, foi retirada a variante de eosinófilos.

Fonte: Adaptado de Fiocchi e colaboradores, 2023.<sup>10</sup>

A publicação de Bacharier e colaboradores (2023)<sup>11</sup> apresentou dados de função pulmonar dos pacientes com fenótipo tipo 2 do estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE. Foram considerados pacientes de 6 a 11 anos com asma moderada a grave, recebendo 100/200mg de dupilumabe, de acordo com o peso corporal, a cada 2 semanas ou placebo. Os pacientes incluídos na presente análise são a população com intenção de tratar do estudo LIBERTY ASTHMA VOYAGE,

o qual inclui 3 crianças que foram randomizadas para o grupo dupilumabe e não foram tratadas e não houve cruzamento inadvertido de tratamento no braço placebo, além dos pacientes que apresentaram níveis basais de eosinófilos de  $\geq 150$  células/mL ou FeNO  $\geq 20$  ppb eosinófilos sanguíneos de  $\geq 300$  células/mL.

Foram incluídos 236 pacientes no grupo dupilumabe e 114 no grupo placebo. Em crianças com asma tipo 2, o uso de dupilumabe melhorou a VEF1pp comparado ao placebo (7,9 pontos percentuais de melhora comparado com níveis basais [IC95% 4,36 a 11,22],  $P < 0,001$ ) e a VEF1 pré-broncodilatador em 0,17L (IC95% 0,09 a 0,24,  $p < 0,001$ ) na semana 52 (Figura 21a). A proporção de pacientes que demonstraram ppVEF1  $\geq 80\%$  na semana 52 foi de 77,2% no grupo dupilumabe comparado com 66,1% no grupo placebo (Figura 22). Na semana 52, o uso de dupilumabe melhorou significativamente o escore Z para VEF1 pré-broncodilatador comparado ao placebo em 0,74 (IC95% 0,41 a 1,07;  $p < 0,001$ ) e resultou em maiores proporções de pacientes com escore Z acima de 1,64 (Figura 23).

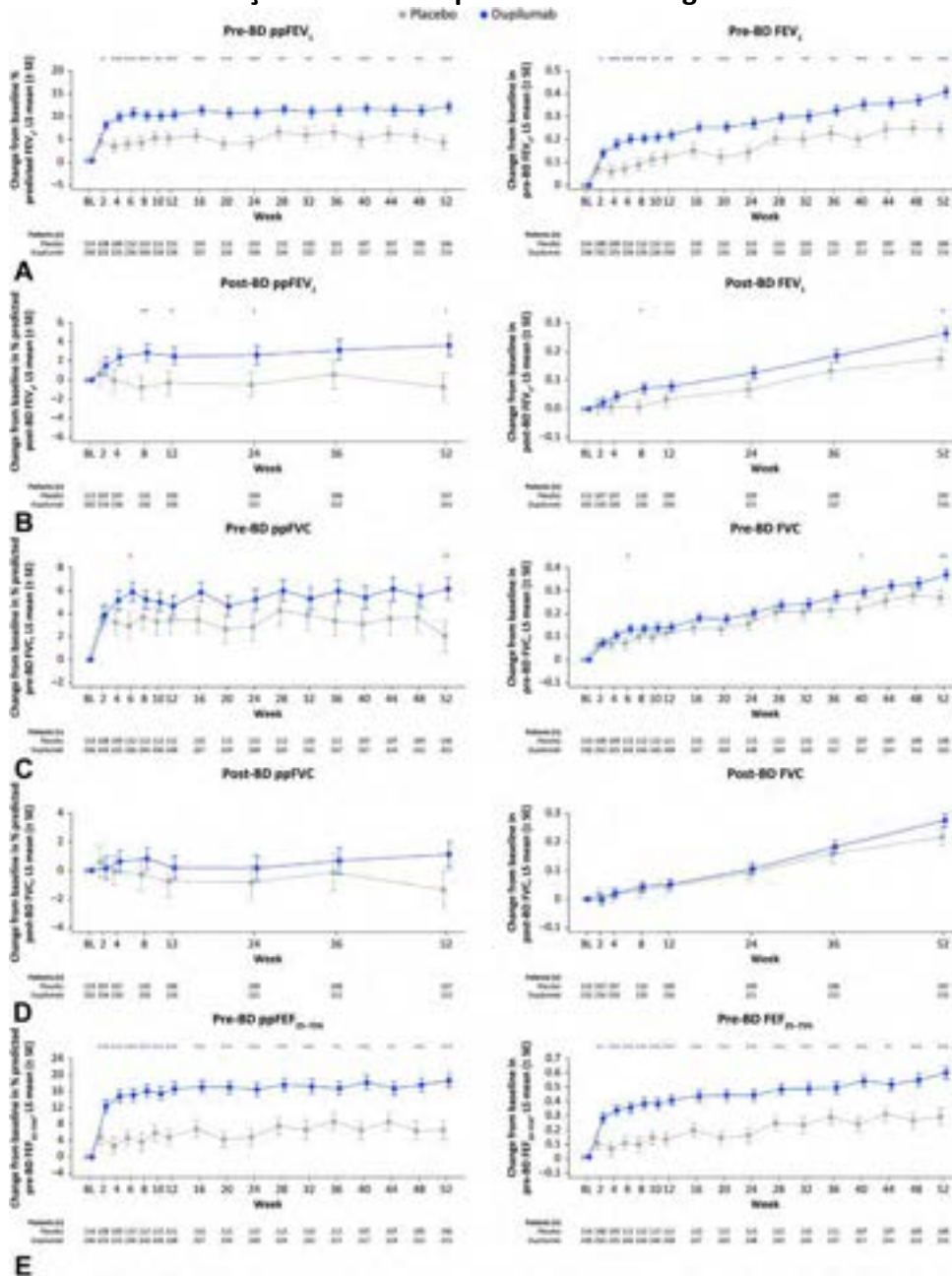
Na VEF1 pós-broncodilatação, o uso de dupilumabe melhorou em 0,09L (IC95% 0,02 a 0,16,  $p < 0,001$ ) comparado ao placebo e a medida de VEF1 pós-broncodilatador (VEF1pp) melhorou em 4,37 pontos percentuais (IC95% 0,95 a 7,78,  $p < 0,001$ ) na semana 52 (Figura 21b), sendo que 86,8% dos pacientes que receberam dupilumabe e 78,7% dos pacientes que receberam placebo apresentaram VEF1pp  $\geq 80\%$  na semana 52. O dupilumabe melhorou significativamente o escore Z VEF1 pós-broncodilatador comparado ao placebo em 0,46 (IC 95% 0,13 a 0,79;  $p = 0,006$ ) na semana 52.

Referente a CVF pré-broncodilatador, os pacientes que receberam dupilumabe apresentaram melhora de 0,10 L (IC95% 0,03 a 0,17;  $p = 0,007$ ) comparado ao placebo após 52 semanas de tratamento e melhorou em 4,12 pontos percentuais (IC95% 1,13 a 7,10;  $p = 0,007$ ) a CVF pré-broncodilatador comparado ao placebo no mesmo período (Figura 21c). Além disso, o dupilumabe melhorou o escore Z para CVF pré-broncodilatador comparado ao placebo em 0,40 (IC95% 0,12 a 0,68;  $p = 0,006$ ).

Na semana 52, o uso de dupilumabe aumentou a CVF pós-broncodilatador comparado ao placebo em 0,06 L (IC95% 0,01 a 0,13;  $p = 0,10$ ) e o FVCpp pós-broncodilatador em 2,46 pontos percentuais (IC95% 0,45 a 5,37;  $p = 0,10$ ) (Figura 21d). O uso de dupilumabe também melhorou

o escore Z para CVF pós-broncodilatador em 0,26 (IC95% 0,01 a 0,53;  $p = 0,06$ ) comparado ao placebo na semana 52.

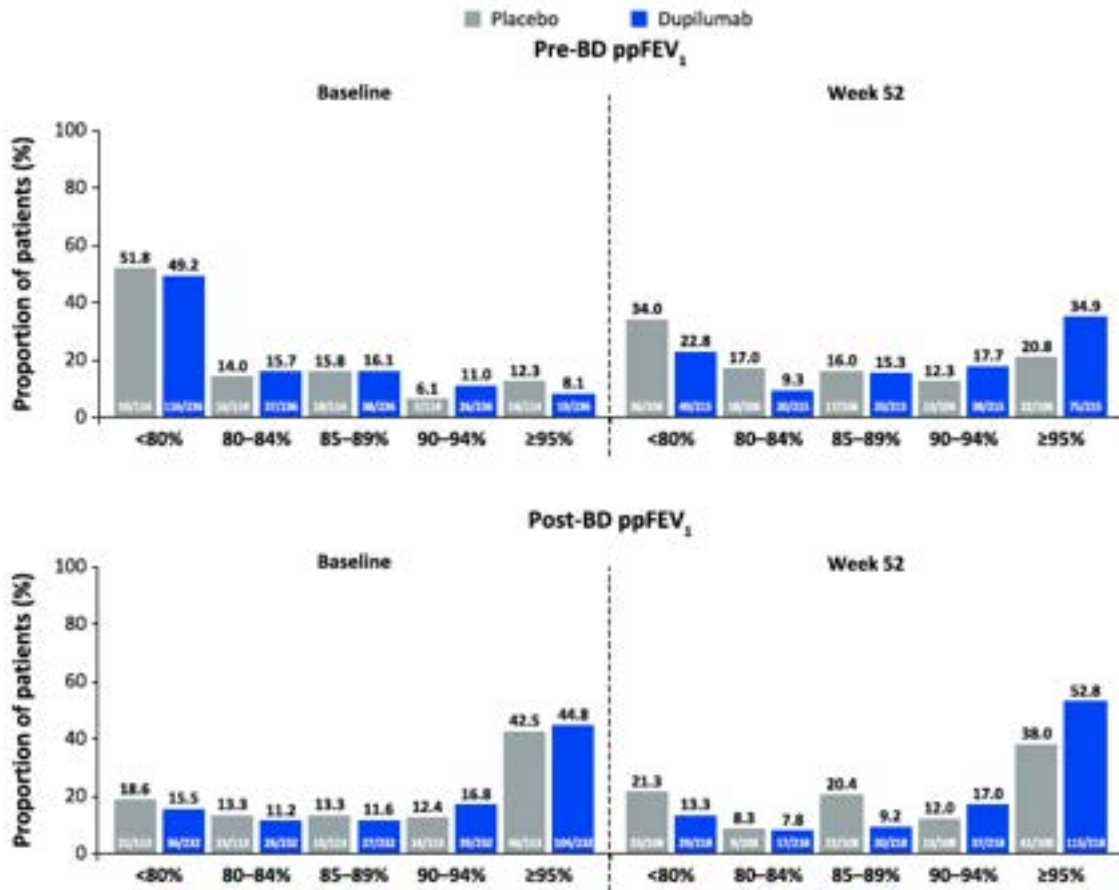
**Figura 21:** Mudança da média dos mínimos quadrados (EP) da linha de base em (A) VEF1pp e VEF1 pré-broncodilatador, (B) VEF1pp e VEF1 pós-broncodilatador, (C) CVFpp e CVF pré-broncodilatador, (D) CVFpp e CVF pós-broncodilatador, (E) FEFpp25%-75% e FEF25%-75% pré-broncodilatador em crianças com asma tipo 2 moderada a grave.



BD: Broncodilatador; FEF25%-75%: fluxo expiratório forçado 25% e 75%; FEV1: volume expiratório forçado no primeiro Segundo; FVC: capacidade vital força; LS: quadrados mínimos; pp: percentual previsto; EP: erro padrão. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

Fonte: Adaptado de Bacharier e colaboradores, 2023.<sup>11</sup>

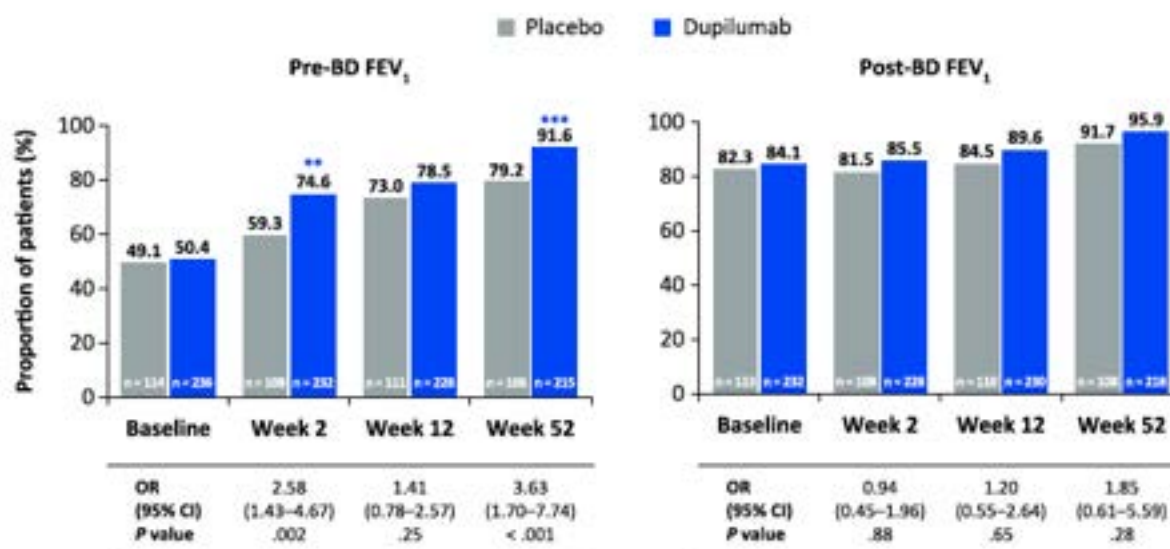
Figura 22: Distribuição dos pacientes de acordo com VEF1pp ao longo das 52 semanas de tratamento.



BD: Broncodilator; pp: percentual predito.

Fonte: Adaptado de Bacharier e colaboradores, 2023.<sup>11</sup>

Figura 23: A proporção de pacientes com escore Z acima de 1,64 no VEF1 pré- broncodilatador e pós-broncodilatador no início do estudo e nas semanas 2, 12 e 52 em crianças com asma tipo 2 moderada a grave.

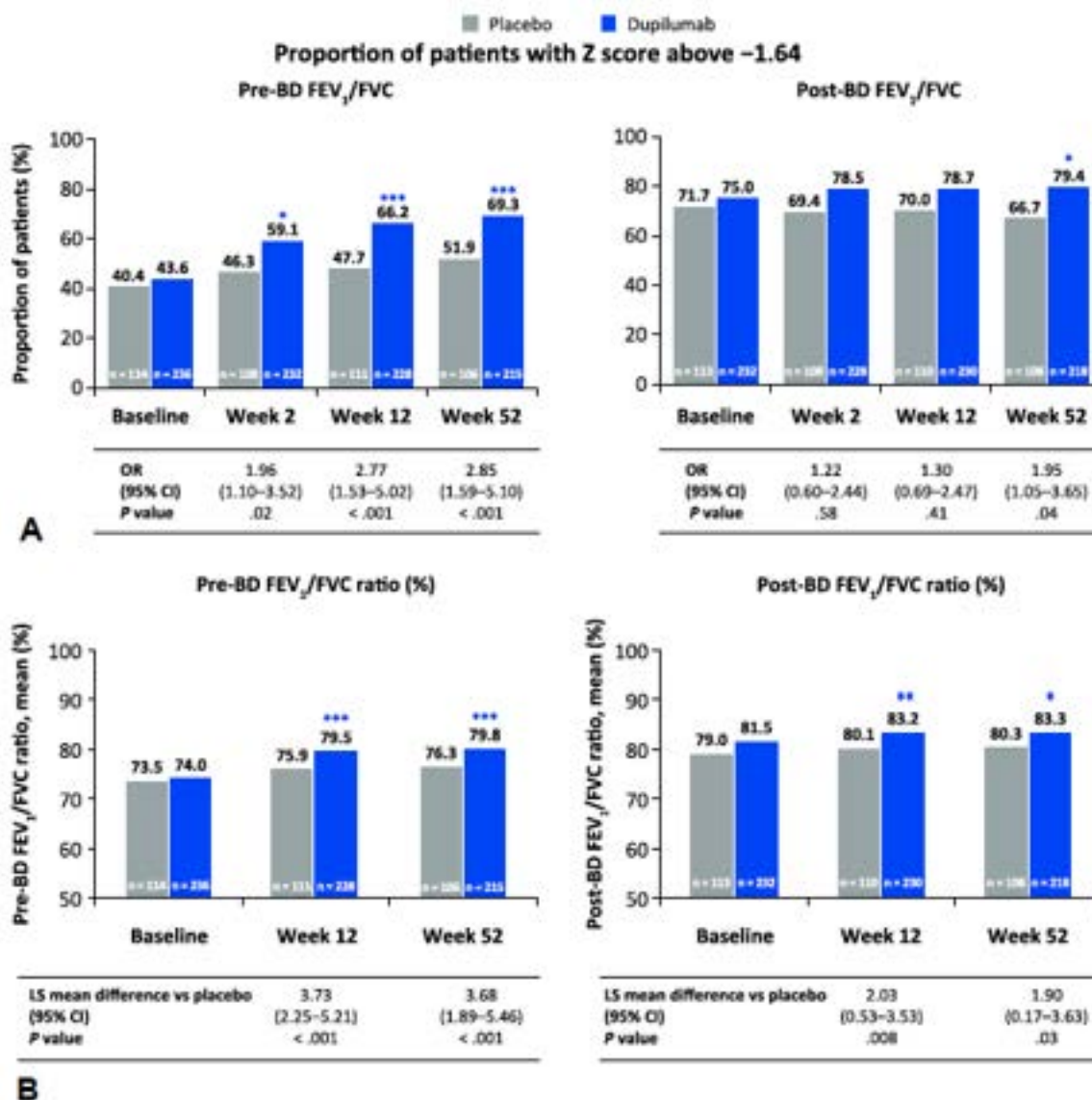


DB: broncodilatador; IC: intervalo de confiança; VEF1: volume expiratório forçado em 1 segundo; CVF: capacidade vital forçada; OR: razão de chances. \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001.  
 Fonte: Adaptado de Bacharier e colaboradores, 2023.<sup>11</sup>

A melhora observada com o uso de dupilumabe na razão entre VEF1/CVF pré-broncodilatador e pós-broncodilatador está descrita na Figura 24.



Figura 24: (A) Proporção de pacientes com escore Z da razão VEF1/CVF pré-broncodilatador e pós-broncodilatador acima de 1,64 e (B) Razão de VEF1/CVF pré-broncodilatador e pós-broncodilatador (%) na linha de base e nas semanas 2, 12 e 52 em crianças com asma tipo 2 moderada a grave.



DB: broncodilatador; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; LS: mínimos quadrados; OR: razão de chances. \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001.

Fonte: Adaptado de Bacharier e colaboradores, 2023.<sup>11</sup>

### 1.6. Zhang et al., 2023

O estudo de Zhang e colaboradores (2023),<sup>12</sup> (NCT03782532), avaliou a eficácia e segurança do uso de dupilumabe em pacientes da China e Índia, com 12 anos ou mais e com asma não controlada apesar do uso de corticosteroides inalados em doses médias/altas e com



pelo menos 1 outro medicamento de controle, com/sem corticosteroides orais. Os pacientes foram randomizados para receber dupilumabe (200 mg com dose de ataque de 400 mg para participantes sem uso de corticosteroides ou 300mg com dose de ataque de 600 mg para participantes em uso de corticosteroides) ou placebo a cada 2 semanas durante 24 semanas. A população primária consistiu em participantes que não faziam uso de corticosteroides com evidência de inflamação tipo 2 na triagem (eosinófilos  $\geq 150$  células/ $\mu\text{L}$  ou óxido nítrico exalado fracionado [FeNO]  $\geq 25$  ppb). O desfecho primário foi a variação absoluta da linha de base no volume expiratório forçado em 1 segundo pré-broncodilatador (FEV1 pré-broncodilatador) na semana 12. Os desfechos secundários incluíram a variação da linha de base na pontuação do questionário de controle de asma de 5 itens (ACQ-5) na semana 24 e a taxa anualizada de exacerbação grave durante o período de tratamento. Eventos adversos, incluindo eventos adversos graves e eventos emergentes do tratamento foram avaliados ao longo do estudo.

Dentre os 486 participantes, 414 apresentavam inflamação tipo 2 e não estavam em uso de corticosteroides (população primária), 35 estavam em uso de corticosteroides e 37 não apresentavam tipo 2 e não estavam em uso de corticosteroides. Na população primária, o tratamento com dupilumabe aumentou significativamente o FEV1 pré-broncodilatador na semana 12 em comparação com o placebo (alteração da média de mínimos quadrados [IC 95%]: 0,31 [0,23, 0,39] L;  $p < 0,0001$ ) e reduziu as pontuações do ACQ-5 na semana 24 em comparação com o placebo (alteração da média de mínimos quadrados [IC 95%]: -0,20 [-0,35, -0,05] L;  $p = 0,0097$ ). Houve uma redução relativa de 62% na taxa anualizada de exacerbação grave durante o período de tratamento no grupo dupilumabe em comparação com o placebo ( $p = 0,002$ ). No desfecho de segurança, a proporção de participantes que apresentaram eventos adversos foi semelhante entre os grupos.

**Tabela 15: Eficácia e segurança do uso de dupilumabe em pacientes que não recebiam corticosteroides com asma persistente e inflamação do tipo 2.**

	Placebo (n= 209)	Dupilumabe (n=205)
<b>Eficácia</b>		
<b>VEF1 (L)</b>	1,43 (0,49)	1,46 (0,50)
Linha de base, média (DP)	0,06 (0,04)	0,37 (0,04)

Apêndice 1. Descrição dos estudos avaliando o dupilumabe no tratamento da asma grave

Alteração até a semana 12, média dos mínimos quadrados (EP)		0,31 (0,23 a 0,39)
Diferença de média dos mínimos quadrados (IC95%)		<0,001
<b>Escore ACQ-5</b>		
Linha de base, média (DP)	2,32 (0,69)	2,33 (0,66)
Alteração até a semana 24, média dos mínimos quadrados (EP)	-1,09 (0,06)	-1,29 (0,07)
Diferença de média dos mínimos quadrados (IC95%)		-0,20 (-0,35 a -0,05); 0,0097
<b>Taxa anualizada de exacerbações graves de asma</b>		
Linha de base, média (DP)	1,4 (1,1)	1,5 (1,1)
Durante o tratamento	0,47	0,18
RR comparado ao placebo (% redução), valor de p		0,38 (62%); 0,0020
<b>Desfecho de segurança</b>	<b>n=243</b>	<b>n=241</b>
Participantes com eventos adversos emergentes do tratamento, n (%)	190 (78,2)	203 (84,2)
Eventos adversos emergentes do tratamento reportados em ≥5% dos participantes		
Infecção de trato respiratório inferior	62 (25,5)	62 (25,7)
Nasofaringite	13 (5,4)	14 (5,8)
Pneumonia	13 (5,3)	3 (1,2)
Tosse	17 (7)	15 (6,2)
Artralgia	4 (1,6)	13 (5,4)
Reação no local da injeção	3 (1,2)	12 (5,0)
Aumento de creatina-fosfoquinase sérica	8 (3,3)	18 (7,5)

VEF1: volume expiratório forçado em 1 segundo; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; IC: intervalo de confiança.

Fonte: Adaptado de Zhang e colaboradores, 2023.<sup>17</sup>

## 2. Referências

1. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2455–66.
2. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta_2$  agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388(10039):31–44.
3. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486–96.
4. Maspero JF, FitzGerald JM, Pavord ID, Rice MS, Maroni J, Rowe PJ, et al. Dupilumab efficacy in adolescents with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: LIBERTY ASTHMA QUEST. *Allergy*. 2021;76(8):2621–4.
5. Carr W, Jackson DJ, Corren J, Bergmann K-C, Rice MS, Deniz Y, et al. Dupilumab efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma by immunoglobulin e levels at baseline. *Eur Respir J*. 2019;54(suppl 63):PA536.
6. Carr W, Corren J, Rice M, Deniz Y, Rowe P, Teper A, et al. P223 dupilumab improved asthma control across baseline immunoglobulin e levels: liberty asthma quest study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(5):S39–40.
7. Sher L, Taillé C, Cohn L, Quirce S, Daizadeh N, Pandit-Abid N, et al. POSB359 Effect of Dupilumab on Physical and Work-Related Activity in Patients with Moderate-to-Severe Asthma: Liberty Asthma QUEST. *Value in Health*. 2022;25(1):S230.
8. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(26):2475–85.
9. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, Fiocchi AG, Gagnon R, De Mir I, et al. Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2230–40.
10. Fiocchi AG, Phipatanakul W, Zeiger RS, Durrani SR, Cole J, Msihid J, et al. Dupilumab leads to better-controlled asthma and quality of life in children: the VOYAGE study. *Eur Respir J*. 2023;62(5):2300558.
11. Bacharier LB, Guilbert TW, Katelaris CH, Deschildre A, Phipatanakul W, Liu D, et al. Dupilumab improves lung function parameters in pediatric type 2 asthma: VOYAGE study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;S2213219823013521.

12. Zhang Q, Nanshan Z, Dhooria S, Fu X, Lin J, Li W, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with persistent asthma from the asia-pacific region: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3 study. Em: C31 Biologics want to rule the (asthma) world [Internet]. American Thoracic Society; 2023 [capturado em 1 abr. 2024]. p. A4767–A4767. (American Thoracic Society International Conference Abstracts). Disponível em: [https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2023.207.1\\_MeetingAbstracts.A4767](https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2023.207.1_MeetingAbstracts.A4767).
13. Wenzel SE, Teper A, Wang L, Pirozzi G, Radin A, Graham N, et al. ACQ5 improvement with dupilumab in patients with persistent asthma and elevated eosinophil levels: responder analysis from a 12-week proof-of-concept placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:A1323.
14. Global Initiative for Asthma. Global Initiative for Asthma [Internet]. GINA. [capturado em 13 jun. 2019]. Disponível em: <https://ginasthma.org/>.
15. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. GINA; 2015. Disponível em: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA\\_Report\\_2015\\_Aug11-1.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf).
16. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and safety of Dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475–85.
17. Zhang. [No title found]. Em: C31 BIOLOGICS WANT TO RULE THE (ASTHMA) WORLD. American Thoracic Society; 2023.

## **Apêndice 2. Revisão sistemática sobre a eficácia e segurança do omalizumabe no tratamento da asma grave com fenótipo alérgico.**

### SUMÁRIO

1.	EVIDÊNCIAS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA DO OMALIZUMABE .....	2
1.1.	Objetivo .....	2
1.2.	Metodologia .....	2
1.2.1.	Questão de pesquisa .....	2
1.2.2.	Bases de dados e estratégia de busca .....	2
1.2.3.	Seleção dos estudos, critérios de inclusão e descrição dos artigos incluídos	3
1.2.4.	Extração de dados, descrição dos estudos incluídos e análise dos dados	4
1.2.5.	Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência.....	5
1.3.	Resultados .....	5
1.3.1.	Seleção e inclusão de estudos .....	5
1.3.2.	Eficácia e segurança de omalizumabe.....	11
1.4.	Risco de viés dos estudos incluídos.....	23
1.5.	Avaliação da certeza da evidência.....	27
1.6.	Considerações sobre a efetividade de omalizumabe.....	29

## 1. EVIDÊNCIAS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA DO OMALIZUMABE

### 1.1. Objetivo

Esta revisão sistemática foi conduzida para busca de dados de eficácia e segurança de omalizumabe, para permitir a realização da comparação indireta entre dupilumabe e omalizumabe.

### 1.2. Metodologia

#### 1.2.1. Questão de pesquisa

A pergunta de pesquisa da segunda revisão sistemática, estruturada no formato PICOT (população, intervenção, comparador, desfecho e tipo de estudo), é apresentada na Tabela 1.

**Tabela 1: Questão de pesquisa estruturada no formato PICOT**

<b>P (população)</b>	Pacientes com asma grave com inflamação tipo 2, com fenótipo alérgico
<b>I (intervenção)</b>	Omalizumabe associado à terapia padrão
<b>C (comparador)</b>	Terapia padrão
<b>O (desfecho)</b>	Exacerbações, função pulmonar, uso de corticosteroides orais, sintomas da doença, qualidade de vida e segurança, incluindo eventos adversos
<b>T (tipo de estudo)</b>	Ensaio clínico randomizado (ECR)

Fonte: elaboração própria.

#### 1.2.2. Bases de dados e estratégia de busca

Foi realizada busca nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase e Cochrane CENTRAL, no dia 06 de janeiro de 2024. A estratégia de busca foi construída com sensibilidade maximizada. Não foram incluídos filtros com restrições de data e idioma de publicação. As estratégias de busca completas, para cada base de dados, são apresentadas na Tabela 2.

**Tabela 2: Estratégias de busca completas para identificação de evidência sobre a eficácia e segurança de omalizumabe.**

Identificador	Estratégia	Hits
<b>Pubmed</b>		
#1 Asma	"Asthma"[MeSH] OR "Asthma"[tiab] OR "Asthmas"[tiab] OR "Bronchial Asthma"[tiab] OR "Asthma, Bronchial"[tiab]	201.804
#2 Omalizumabe	"Omalizumab"[Mesh] OR Xolair	3.805
#3 ECR	((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])	6.428.777
#4 Combinação com filtro a partir de 2019	#1 AND #2 AND #3	520
<b>Embase</b>		
#1 Asma	'allergic asthma'/exp	31.913
#2 Omalizumabe	'omalizumab'/exp	11.778
#3 ECR	'crossover procedure'/exp AND [embase]/lim OR ('prospective study'/exp AND [embase]/lim) OR ('follow up'/exp AND [embase]/lim) OR ('placebo'/exp AND [embase]/lim) OR ('clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('single blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR ('double blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR ('randomization'/exp AND [embase]/lim) OR ('controlled clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('randomized controlled trial'/exp AND [embase]/lim)	3.975.966
#4 Combinação com filtro a partir de 2019	#1 AND #2 AND #3	180
<b>Cochrane Central</b>		
#1 Asma	[Asthma] explode all trees OR "Asthma" OR "Asthmas" OR "Bronchial Asthma" OR "Asthma, Bronchial"	38.000
#2 Omalizumabe	omalizumab	1.103
#3	#1 AND #2	151

Fonte: elaboração própria.

### 1.2.3. Seleção dos estudos, critérios de inclusão e descrição dos artigos incluídos

Primeiramente, foram revisados os estudos incluídos no relatório CONITEC nº 499 de dezembro de 2019. Todos os estudos incluídos foram avaliados e selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade aqui apresentados. Além disso, foram revisadas as referências de revisões sistemáticas para potencialmente identificar estudos adicionais relevantes.

Em seguida, foi realizada a busca na literatura. Após a remoção de duplicatas, as referências identificadas através da busca nas bases de dados foram, primeiramente, avaliadas através de leitura de títulos e resumos. Referências potencialmente relevantes foram selecionadas para análise por leitura do texto completo. Aquelas que atenderam

aos critérios de elegibilidade foram incluídas na revisão. O processo de seleção de estudos foi realizado por dois revisores independentes.

Os critérios de inclusão da revisão sistemática de omalizumabe foram: ECR avaliando a eficácia e/ou segurança de omalizumabe em comparação a placebo, em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico, publicados no formato de texto completo ou resumo de congresso em inglês, português, espanhol ou italiano. Não foram realizadas restrições relacionadas à data de publicação.

Os critérios de exclusão foram: estudos de extensão de braço único e análises post-hoc ou de subgrupos que não se referem a população de interesse (asma com fenótipo alérgico).

#### **1.2.4. Extração de dados, descrição dos estudos incluídos e análise dos dados**

##### **1.2.4.1. *Metanálise de omalizumabe***

Primeiramente, os artigos incluídos foram descritos em formato de tabelas. Essa descrição foi realizada por um revisor e conferida por segundo revisor. Adicionalmente, buscou-se realizar metanálise para os mesmos desfechos da revisão sistemática de dupilumabe: controle da doença, taxa anual de exacerbação da doença, hospitalização por asma, função pulmonar (avaliada pelo VEF1), redução do uso de corticosteroides orais, controle da doença, qualidade de vida e desfechos de segurança como eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação do tratamento devido a eventos adversos.

Se necessário para as análises, os dados de dispersão foram convertidos entre si ou imputados a partir da média dos outros estudos. Em caso de dados discrepantes entre artigos e resumos de congressos, foram utilizados dados de artigos sempre que possível. Os dados foram extraídos por dois revisores independentes e discrepâncias foram resolvidas por consenso ou por terceiro revisor. Os dados necessários para a metanálise foram extraídos em tabela de extração no MS Excel construída especificamente para a presente revisão. Quando necessário, dados de imagens foram extraídos com o software WebPlotDigitizer, versão 4.3.<sup>1</sup>

As metanálises foram realizadas utilizando o modelo de efeitos aleatórios, com o método do inverso da variância para desfechos contínuos. Para desfechos contínuos,



a medida de efeito utilizada foi a diferença bruta entre as médias (diferença de médias [DM]). Para desfechos binários, a medida de efeito utilizada foi o risco relativo (RR). Os resultados das metanálises são apresentados em conjunto com seu IC 95% e medidas de heterogeneidade, como o I-quadrado (I<sup>2</sup>). As análises foram conduzidas no software R (versão 4.1.0), pacote meta (versão 4.18-1).<sup>2,3</sup>

#### **1.2.5. Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência**

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando a ferramenta *Cochrane RoB 2.0*. Além disso, foi realizada avaliação da qualidade da evidência para os desfechos de maior relevância clínica, através da metodologia GRADE.<sup>4</sup>

As avaliações foram realizadas por dois revisores independentes, com terceiro revisor sendo consultado em caso de discrepância.

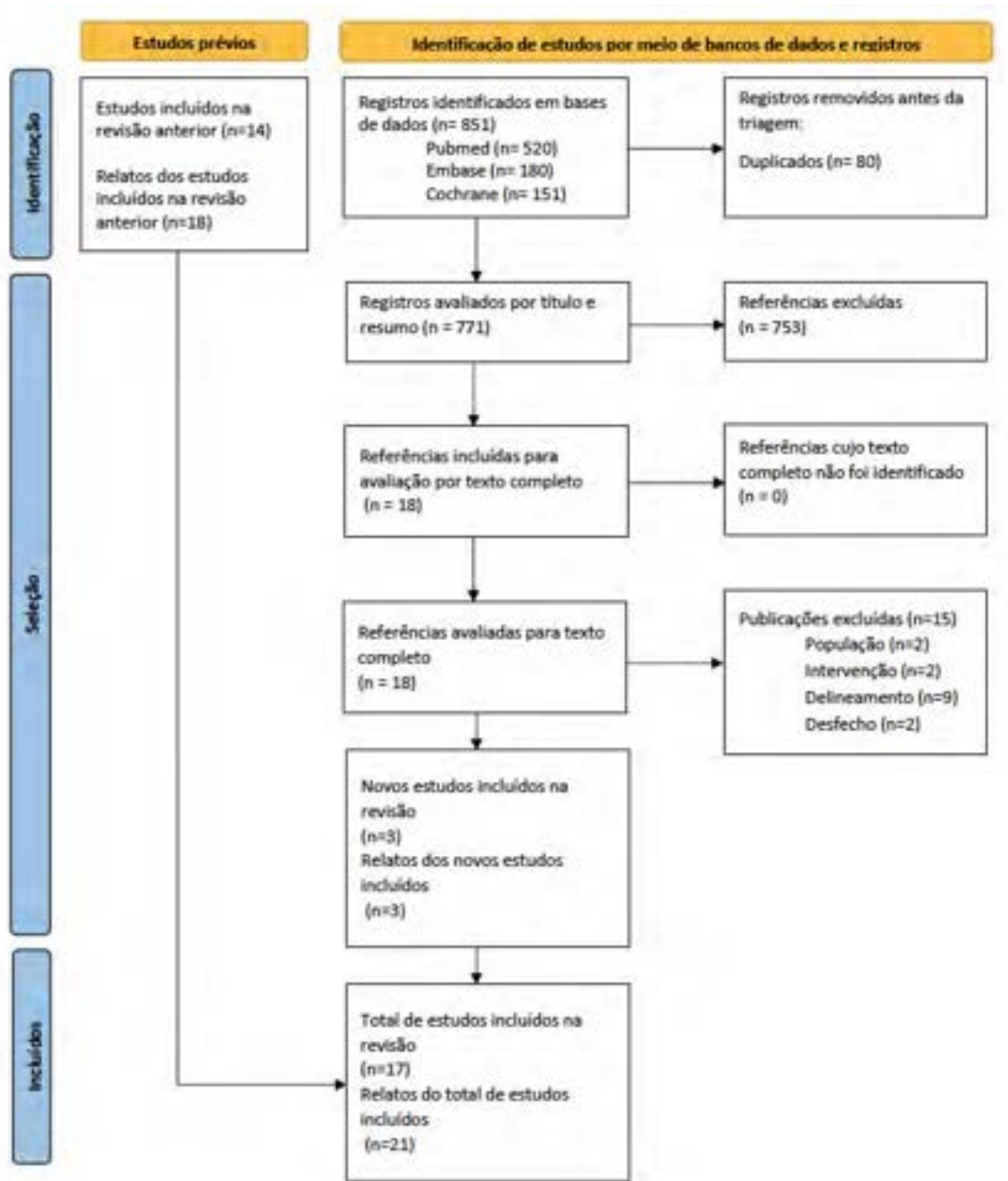
### **1.3. Resultados**

#### **1.3.1. Seleção e inclusão de estudos**

Entre os estudos incluídos no relatório da CONITEC nº 499 de dezembro de 2019, foi identificado um ECR (reportado em uma publicação)<sup>5</sup> e duas revisões sistemáticas que incluíram ECR. As listas de estudos incluídos e excluídos dessas revisões sistemáticas foram revisadas e nelas foram identificados outros 13 ECR (reportados em 17 publicações)<sup>6-22</sup> que atenderam aos critérios de inclusão do presente dossiê.

Em seguida, a busca na literatura retornou 851 referências únicas, das quais 18 foram selecionadas para avaliação por texto completo; a partir dessas, foram incluídos três novos estudos (reportados em três publicações).<sup>23-25</sup> A lista completa dos artigos excluídos, com motivo para exclusão, é apresentada na Tabela 3.

Figura 1: Fluxograma de inclusão de estudos sobre a eficácia e segurança de omalizumabe.



Fonte: elaboração própria.

**Tabela 3: Referências identificadas durante a revisão sobre efetividade de omalizumabe excluídas após leitura do artigo completo (n = 15)**

<b>Autor, ano</b>	<b>Título</b>	<b>Motivo da exclusão</b>
<b>Chen et al., 2019<sup>26</sup></b>	Efficacy of omalizumab therapy in asthma patients with or without asthma-related and allergic comorbidities	Delineamento
<b>Bousquet et al., 2005<sup>27</sup></b>	The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma	Delineamento
<b>Corren et al., 2018<sup>28</sup></b>	Effect of omalizumab on seasonal exacerbations in adolescents and adults with moderate-to-severe allergic asthma	Delineamento
<b>Hanf et al., 2006<sup>29</sup></b>	Omalizumab decreased IgE-release and induced changes in cellular immunity in patients with allergic asthma	Desfecho
<b>Holgate et al., 2001<sup>30</sup></b>	Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality	Delineamento
<b>Milgrom et al., 2011<sup>31</sup></b>	Safety and tolerability of omalizumab in children with allergic (IgE-mediated) asthma	Delineamento
<b>Mumm et al., 2011<sup>32</sup></b>	Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children	Dados duplicados
<b>Hannania et al., 2020<sup>33</sup></b>	Determinants of lung function improvement with omalizumab in adults with allergic asthma	Delineamento
<b>Newbrough et al., 2011<sup>34</sup></b>	Effectiveness of omalizumab in reducing corticosteroid burden in patients with moderate to severe persistent allergic asthma	Delineamento
<b>Szeffler et al., 2016<sup>35</sup></b>	Treatment with omalizumab reduces exacerbations, healthcare resource utilization, and missed school days in children with uncontrolled allergic asthma	População
<b>Szeffler et al., 2017<sup>36</sup></b>	Omalizumab treatment reduces asthma exacerbations in children with moderate or severe persistent asthma	População
<b>Szeffler et al., 2017<sup>37</sup></b>	Baseline blood eosinophils and reduction of asthma exacerbations by omalizumab in children with moderate-to-severe allergic asthma	Delineamento
<b>Szeffler et al., 2018<sup>38</sup></b>	Reduction of exacerbations by baseline indicators of asthma severity in children receiving omalizumab	Delineamento
<b>Dinardo et al., 2023<sup>39</sup></b>	Omalizumab in severe asthma and food allergies with IgE levels >1500 kU/L: Two-year evaluation	Intervenção
<b>Gallagher et al., 2021<sup>40</sup></b>	Anti-interleukin-13 and anti-interleukin-4 agents versus placebo, anti-interleukin-5 or anti-immunoglobulin-E agents, for people with asthma	Intervenção

Fonte: elaboração própria.

**Tabela 4: Principais características dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre efetividade e segurança de omalizumabe.**

Estudo	Delineamento	Grupo: n de pacientes	Seguimento (semanas)	IgE (UI/mL)	Eosinófilos (células/ $\mu$ L)	Número de exacerbações em 12 meses	Uso de corticoesteroide oral	VEF1 (% do predito)
Solèr 2001 <sup>6</sup> Buhl 2002a <sup>7</sup> Buhl 2002b <sup>8</sup>	Cegado	O: 274 P: 272	52	O: 223,1 $\pm$ NR (21 a 785) P: 205,6 $\pm$ NR (22 a 814)	NR	NR	O: 0% P: 0%	O: 70,0 $\pm$ NR (32 a 112) P: 70,4 $\pm$ NR (22 a 109)
Busse 2001 <sup>9</sup> Lanier 2003 <sup>10</sup> Finn 2003 <sup>11</sup>	Cegado	O: 268 P: 257	52	O: 172,5 $\pm$ NR (20 a 860) P: 186,3 $\pm$ NR (21 a 702)	NR	NR	O: 0% P: 0%	O: 68,2 $\pm$ 14,9 (NR) P: 67,7 $\pm$ 14,3 (NR)
Holgate 2004 <sup>12</sup>	Cegado	O: 268 P: 257	32	O: 265,7 $\pm$ 190,2 (NR) P: 266,8 $\pm$ 218,0 (NR)	NR	NR	O: 0% P: 0%	O: 66,0 $\pm$ 20,2 (NR) P: 62,9 $\pm$ 17,5 (NR)
INNOVATE <sup>13</sup>	Cegado	O: 245 P: 237	28	O: 197,6 $\pm$ 145,2 (21 a 607) P: 189,6 $\pm$ 153,1 (22 a 632)	NR	O: 2,64 $\pm$ 1,56 (0 a 14) <sup>a</sup> P: 2,41 $\pm$ 1,09 (1 a 7) <sup>a</sup>	O: 23,4% P: 20%	O: 61,0 $\pm$ 14,4 (18 a 101) P: 61,6 $\pm$ 13,8 (30 a 96)
SOLAR <sup>14</sup>	Cegado	O: 209 P: 196	28	NR	NR	O: 2,1 $\pm$ 1,26 (NR) P: 2,1 $\pm$ 1,35 (NR)	O: 0% P: 0%	O: 76,9 $\pm$ 15,7 (NR) P: 79,4 $\pm$ 17,5 (NR)
Ayres 2004 <sup>15</sup>	Aberto	O: 206 C: 106	52	O: 167 (27 a 686) <sup>b</sup> C: NR	NR	O: 3 (1 a 24) <sup>b</sup> I: 2 (1 a 24) <sup>b</sup>	O: 22,8% C: 17,9%	O: 70,5 (14,6 a 139,3) <sup>b</sup> C: 72,3 (26,6 a 129,7) <sup>b</sup>
Chanez 2010 <sup>16</sup> NCT00454051)	Cegado	O: 20 P: 11	16	O: 202,0 $\pm$ 129,1 (29 a 384) P: 253,3 $\pm$ 189,0 (31 a 602)	NR	O: 4,7 $\pm$ 3,3 (2 a 15) P: 4,0 $\pm$ 2,9 (2 a 12)	22,6% <sup>c</sup>	O: 61,3 $\pm$ 14,8 (35 a 79) P: 66,6 $\pm$ 11,4 (50 a 90)
Bousquet 2011 <sup>17</sup>	Aberto	O: 272 C: 128	32	O: 233,3 $\pm$ 153,4 (31 a 695)	NR	2,1 $\pm$ 1,26 (NR) <sup>c</sup>	22% <sup>c</sup>	O: 63,0 $\pm$ 12,4 (NR) C: 61,6 $\pm$ 13,4 (NR)

Apêndice 2. Revisão sistemática sobre a eficácia e segurança do omalizumabe no tratamento da asma grave com fenótipo alérgico

				C: 231,4 ± 149,9 (21 a 675)				
<b>EXTRA<sup>18</sup></b> <b>(NCT00314574)</b>	Cegado	O: 427 P: 421	48	O: 178,7 ± 134,5 (NR) P: 175,1 ± 133,7 (NR)	NR	O: 2,0 ± 2,2 (NR) P: 1,9 ± 1,5 (NR)	O: 17,1% P: 16,9%	O: 65,4 ± 15,2 (NR) P 64,4 ± 13,9 (NR)
<b>Hoshino 2012<sup>19</sup></b>	Aberto	O: 16 C: 14	16	O: 248,0 ± 170,3 (NR) C: 282,0 ± 192,5 (NR)	NR	NR	O: 29% C: 31%	O: 65,3 ± 13,9 (NR) C: 68,4 ± 12,2 (NR)
<b>Bardelas 2012<sup>20</sup></b> <b>(NCT00870584)</b>	Cegado	O: 136 C: 135	24	O: 183,6 ± 126,1 (NR) C: 180,5 ± 135,3 (NR)	NR	NR	O: 0% P: 0%	O: 74,5 ± 17,5 (NR) C: 76,5 ± 17,0 (NR)
<b>QUALITYX<sup>22</sup></b> <b>(NCT00567476)</b>	Aberto	O: 78 C: 38	20	O: 218,8 ± 165 (NR) C: 249,2 ± 197 (NR)	NR	NR	NR	NR
<b>EXACT<sup>24</sup></b> <b>(NCT00096954)</b>	Cegado	O: 92 P: 171	24	O: 196,3 ± 160,2 (NR) P: 199,7 ± 168,3 (NR)	O: < 300: 52,3%; > 300: 47,7% P: < 300: 63,6%; > 300: 36,4%	O: 0: 36,9%; 1: 51%; 2: 8,3%; ≥3: 3,8% P: 0: 40,4%; 1: 46,8%; 2: 11,1%; ≥3: 1,8%	O: 0% P: 0%	O: 85,7 ± 13,4 (NR) P: 85,9 ± 11,4 (NR)
<b>eXplore<sup>23</sup></b> <b>(NCT00670930)</b>	Cegado	O: 23 P: 13	78	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Li 2016<sup>5</sup></b> <b>(NCT01202903)</b>	Aberto	O: 308 P: 308	24	O: 271,5 ± 180,4 (32 a 698) P: 279,4 ± 176,7 (31 a 696)	NR	O: 2,3 ± 0,8 (NR) P: 2,2 ± 0,7 (NR)	NR	O: 63,54 ± 12,0 (NR) P: 62,98 ± 12,7 (NR)
<b>Ohta 2009<sup>21</sup></b> <b>(NCT00232050)</b>	Cegado	O: 158 P: 169	16	O: 261,4 ± 165,3 (NR) P: 246,7 ± 157,7 (NR)	NR	NR	O: 12,6% P: 6,7%	O: 74,1 ± 19,9 (NR) P: 75,8 ± 20,9 (NR)
<b>Domingo 2023<sup>25</sup></b>	Aberto	O: 16 P: 13	48	O: 96,5 ± NR (71,2 a 169)	NR	NR	NR	O: 78,4 ± 20,2 (NR) P: 79,8 ± 12,3 (NR)

**(EudraCT: 2009-010914-31)**

P: 145 ± NR (80 a 332)

Dados são apresentados como média ± DP (amplitude) ou % de pacientes, a menos que indicado de outra forma.

<sup>a</sup> 14 meses.

<sup>b</sup> Mediana (amplitude).

<sup>c</sup> Grupos omalizumabe e placebo ou controle combinados.

C: controle; O: omalizumabe; P: placebo; NR: não reportado.

Fonte: elaboração própria.

### **1.3.2. Eficácia e segurança de omalizumabe**

A descrição dos principais resultados dos estudos de omalizumabe em comparação ao placebo são apresentados na Tabela 5.

Na Tabela 6 são descritos os resultados de eficácia e segurança para os desfechos em que foi possível fazer metanálise, considerando somente estudos cegados e controlados por placebo. Foram excluídos destas análises os estudos abertos devido ao maior risco de viés.<sup>5,15,17,19,22</sup>

Para os desfechos de eficácia (exacerbação e VEF1) foram considerados para a análise primária estudos controlados por placebo e com população em tratamento similar ao hoje preconizado (uso de ICS e LABA). Em relação a esse aspecto, o estudo de Holgate e colaboradores incluiu com controle adequado com o uso de ICS, tendo o uso de SABA e LABA permitido, se necessário.<sup>12</sup> Os estudos de Solèr e colaboradores e Busse e colaboradores, assim como suas extensões, incluíam pacientes em tratamento de manutenção com ICS, sem LABA. Assim, entendemos que a população desses estudos difere daquela a qual o omalizumabe hoje se destina.<sup>6,8-10</sup> Digno de nota, avaliação de tecnologia realizada pelo NICE em 2013 procedeu com a exclusão dos mesmos estudos pelas razões aqui apresentadas.<sup>41</sup> Esses estudos permaneceram na análise de segurança.

Nas seções 1.3.2.1 a 1.3.2.7 são apresentados os resultados de maneira completa, narrativa, considerando também os estudos abertos.

**Tabela 5: Descrição dos resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática de omalizumabe.**

Estudo	População incluída	Desfechos
<b>Solèr 2001<sup>6</sup></b> <b>Buhl 2002a<sup>7</sup></b> <b>Buhl 2002b<sup>8</sup></b>	Pacientes entre 12 e 75 anos com diagnóstico de asma com fenótipo alérgico moderada a grave e teste positivo para pelo menos um alérgeno comum Dermatophagoides farinae, D. pteronyssinus, cão ou gato	<p>O número médio de exacerbações foi inferior no grupo omalizumabe em comparação ao grupo placebo (<math>p &lt; 0,001</math>) tanto na fase de estabilidade de corticosteroide inalatório (omalizumabe: média de 0,28 exacerbações por paciente [IC 95% 0,15 a 0,41]; placebo: 0,66 [IC 95% 0,49 a 0,83]), como na fase de redução de uso do corticosteroide (omalizumabe: 0,36 [IC 95% 0,24 a 0,48]; placebo: 0,75 [IC 95% 0,58 a 0,92]).</p> <p>A porcentagem de pacientes com pelo menos uma exacerbação também foi significativamente menor no grupo omalizumabe em comparação ao placebo nas duas fases (<math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Em relação ao VEF1, omalizumabe foi superior a placebo entre as semanas 4 e 12 (fase de estabilidade de corticosteroide) e as semanas 18 e 28 (fase de redução do corticosteroide).</p> <p>A redução da dose diária de BDP foi significativamente maior no grupo omalizumabe em comparação ao grupo placebo, assim como a proporção de pacientes em que a redução de BDP foi possível (<math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>A média do escore dos sintomas da asma foi significativamente menor em favor do omalizumabe durante as duas fases do estudo, até a semana 26, indicando melhora dos sintomas. O benefício da medicação foi evidente principalmente para os sintomas noturnos.</p> <p>A incidência de eventos adversos nos dois grupos foi semelhante (<math>p = 0,504</math>), assim como a incidência de eventos possivelmente relacionados ao tratamento (<math>p = 0,183</math>). Os eventos possivelmente relacionados ao tratamento mais comuns foram fadiga e parestesia.</p> <p>Quase 70% dos pacientes e pesquisadores classificaram o tratamento com omalizumabe como "excelente/bom", em comparação com 40% dos pacientes que receberam placebo (diferença significativa entre os grupos, <math>p &lt; 0,001</math>). Resultados semelhantes foram observados para a opinião do pesquisador (<math>p &lt; 0,001</math>).<sup>7</sup></p> <p>Na fase de extensão de 24 semanas, descrita por Buhl 2002a,<sup>8</sup> o número médio de exacerbações foi significativamente menor no grupo omalizumabe (0,48; IC 95 % 0,30 a 0,66) em comparação com o grupo placebo (1,14; IC 95 % 0,81 a 1,46; <math>p &lt; 0,001</math>). Não foi observada diferença significativa no VEF1. A dose utilizada de corticosteroides inalatórios foi significativamente menor de em comparação com o placebo (<math>p &lt; 0,001</math>).</p>
<b>Busse 2001<sup>9</sup></b> <b>Lanier 2003<sup>10</sup></b> <b>Finn 2003<sup>11</sup></b>	Adolescentes e adultos com asma grave com fenótipo alérgico, não controlada com corticosteroides inalatórios	<p>Durante a fase de estabilidade de corticosteroide inalatório, 14,6% pacientes do grupo omalizumabe e 23,3% do placebo tiveram episódios de exacerbação (<math>p = 0,0009</math>). O número de exacerbações por paciente (0,28 e 0,54; <math>p = 0,006</math>), e a média de duração dos episódios (7,8 e 12,7 dias; <math>p &lt; 0,001</math>), também foram menores no grupo que recebeu omalizumabe em comparação ao placebo. Resultados semelhantes foram observados na fase de redução do corticosteroide.</p> <p>Houve aumento no PFE matinal maior no grupo omalizumabe (de 320 L/min para 335 L/min) comparado ao placebo (praticamente sem alteração em relação ao valor basal de 300 L/min). E aumentos de VFE1 com significância estatística em relação ao placebo durante todo o estudo, com valor <math>p</math> variando entre <math>&lt; 0,001</math> e 0,019.</p> <p>A redução da dose de corticosteroide inalatório foi significativamente maior no grupo omalizumabe comparado ao placebo (75% vs. 50%; <math>p &lt; 0,001</math>).</p>



	<p>A frequência de eventos adversos foi a mesma entre os dois grupos (89% dos pacientes). A maioria dos eventos foi de gravidade leve ou moderada. Os eventos mais frequentes foram infecções do trato respiratório superior e viral, em ambos os grupos.</p> <p>Lanier e colaboradores<sup>10</sup> reportaram os resultados da extensão de 24 semanas do estudo. O número de exacerbações se manteve menor no grupo omalizumabe em relação ao placebo (0,60 e 0,83, respectivamente; <math>p = 0,023</math>). Diferenças significativas quanto ao VEF1 foram verificadas em favor do omalizumabe foram verificadas na semana 32, 36, 40 e 44. Foi observado diferença significativa na proporção de pacientes que reduziu a dose de corticosteroide inalatório em mais de 50% (<math>p = 0,003</math>) e na proporção de pacientes que interrompeu o uso de corticosteroide inalatório (<math>p &lt; 0,001</math>). A incidência e o perfil de eventos adversos se mantiveram semelhante entre os dois grupos.</p> <p>Para todos os domínios e para a pontuação geral do escore AQLQ, omalizumabe foi superior a placebo.<sup>11</sup></p>
<p><b>Holgate 2004<sup>12</sup></b> Adolescentes e adultos com asma grave com fenótipo alérgico</p>	<p>Os pacientes tratados com omalizumabe tiveram taxas de exacerbação 35 - 45% mais baixas do que os pacientes tratados com placebo, mas essas diferenças não alcançaram significância estatística. O tratamento com omalizumabe levou a melhoras nos sintomas de asma e ao uso de medicação de resgate tanto na fase estável de corticosteroides do estudo quanto na fase de redução de corticosteroides, tais melhoras sendo maiores do que aquelas observadas com placebo em todos os pontos de tempo. O PFE matinal permaneceu globalmente inalterado, incluindo durante a fase de redução de corticosteroides. Uma tendência a favor do omalizumabe foi aparente para a diferença no VEF1 ao longo do tratamento do estudo (89 - 116 mL, apesar da medição ser pós-broncodilatador), com efeitos estatisticamente significativos nas semanas 4, 20, 28 e 30. Dos pacientes tratados com omalizumabe, 58% tiveram melhora clinicamente detectável (classificado como melhora de 0,5 pontos no escore AQLQ) na qualidade de vida relacionada à asma, em comparação com 39% dos pacientes tratados com placebo (<math>p &lt; 0,01</math>).</p> <p>Os eventos adversos ocorreram com uma incidência semelhante em cada grupo de tratamento (omalizumabe, 76,2%; placebo, 82,5%), embora uma proporção ligeiramente menor de eventos respiratórios tenha ocorrido com omalizumabe (50,0% vs. 60,8% dos pacientes tratados com placebo). A incidência de eventos graves também foi menor no grupo omalizumabe (6,3% vs. 18,3% dos pacientes tratados com placebo).</p>
<p><b>INNOVATE<sup>13</sup></b> Pacientes entre 12 e 75 anos, asma com fenótipo alérgico, persistente grave apesar do uso de CI e LABA</p>	<p>A taxa de exacerbações teve redução no grupo omalizumabe, sem alcançar significância estatística (razão de taxas de 0,806, <math>p = 0,153</math>). Com ajuste para história de exacerbações na linha de base, a taxa de exacerbação apresentou diferença significativa entre os grupos, reduzindo em 26% com o omalizumabe (0,68 no grupo omalizumabe e 0,91 no placebo, razão de taxa de 0,738; IC 95%: 0,552-0,998; <math>p = 0,042</math>).</p> <p>Na avaliação de qualidade de vida ao final do tratamento, 60,8% dos pacientes no grupo omalizumabe apresentaram aumento igual ou superior a 0,5 pontos no escore AQLQ em relação à linha de base, frente a 47,8% no grupo placebo (<math>p = 0,008</math>).</p> <p>A média de PFE matinal e a VEF1, em relação ao período basal, tiveram melhora significativa nos pacientes que receberam omalizumabe comparado ao placebo (<math>p = 0,042</math> e <math>p = 0,043</math>, respectivamente).</p> <p>Na avaliação de segurança, os dois grupos tiveram incidência semelhante do total de eventos adversos (72,2% no grupo omalizumabe e 75,5% no placebo).</p>

Apêndice 2. Revisão sistemática sobre a eficácia e segurança do omalizumabe no tratamento da asma grave com fenótipo alérgico

<b>SOLAR<sup>14</sup></b>	Pacientes entre 12 e 75 anos asma com fenótipo alérgico, moderada a grave e rinite alérgica persistente	<p>Tanto o desfecho de exacerbações da asma quanto o de qualidade de vida relacionada à doença obtiveram significância estatística a favor do omalizumabe. Exacerbações foram observadas em 20,6% (43/209) dos pacientes tratados com omalizumabe e em 30,1% (59/196) no grupo placebo (<math>p = 0,02</math>). A taxa média de exacerbações durante o período de tratamento foi menor com omalizumabe do que com placebo (0,25 e 0,40 respectivamente; <math>p = 0,02</math>).</p> <p>Em relação a função pulmonar, o tratamento com omalizumabe resultou em pequenos aumentos, comparado a placebo, no VEF1 (diferença média 73 mL; <math>p = 0,032</math>), capacidade vital forçada (diferença média: 84 mL; <math>p = 0,016</math>) e PFE diário médio (diferença média: 11 L/min; <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Em relação à qualidade de vida (AQLQ) maior número de pacientes no grupo omalizumabe obteve resposta. Melhora <math>\geq 0,5</math> ponto no AQLQ foi observada em 78,8% dos pacientes em uso de omalizumabe e 69,8% no grupo placebo (<math>p = 0,05</math>).</p> <p>A incidência geral de eventos adversos foi maior no grupo omalizumabe (78,5%) do que no grupo placebo (68,9%). A maioria dos eventos adversos foram leves ou moderados. A incidência de eventos adversos associados ao tratamento foi 16,7% no grupo omalizumabe e 12,2% no grupo placebo. Os eventos mais comuns foram reações no local de injeção (7,7% com omalizumabe e 4,6% com placebo) e urticária (1,9% com omalizumabe e 0,5% com placebo).</p>
<b>Ayres 2004<sup>15</sup></b>	Adolescentes e adultos, asma com fenótipo alérgico mal controlada de moderada a grave	<p>A taxa anualizada de exacerbações foi significativamente menor com omalizumabe em comparação ao tratamento padrão (1,12 vs. 2,86; <math>p &lt; 0,001</math>), representando uma redução de 60,8% (IC 95% 46,9 a 71,0%). Maior número de pacientes tratados com omalizumabe permaneceram livres de exacerbações durante o estudo em comparação com aqueles que receberam apenas o tratamento padrão (49,5% vs. 26,4%; <math>p = 0,001</math>). Os pacientes tratados com omalizumabe mostraram uma melhora significativa no VEF1 ao longo do tratamento (<math>p = 0,02</math> ao final do estudo).</p> <p>Os pacientes tratados com omalizumabe tiveram uma redução na dose média diária de corticosteroides inalatórios no final do estudo em relação à linha de base, enquanto aqueles tratados com placebo mostraram um ligeiro aumento (-342 <math>\mu</math>g/dia no grupo omalizumabe vs. +68 <math>\mu</math>g/dia no grupo placebo; <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Em relação aos dados de segurança, a porcentagem de pacientes tratados com omalizumabe apresentando <math>\geq 1</math> evento adverso foi comparável ao tratamento padrão [85,0% vs. 77,4%; <math>p = 0,116</math>]. O perfil de eventos adversos foi comparável para os dois grupos de tratamento, embora cefaleia, tosse e náusea fossem mais frequentes entre os pacientes tratados com omalizumabe.</p>
<b>Chanez 2010<sup>16</sup> (NCT00454051)</b>	Adultos ( $\geq 18$ anos) com asma persistente grave com fenótipo alérgico	<p>A alteração mediana dos valores basais de VEF1 ao final do estudo foi de 2,6% no grupo omalizumabe e de 1,7% no grupo placebo (<math>p = 0,312</math>). A proporção de pacientes sem exacerbação de asma ao longo do estudo foi 45% no grupo omalizumabe e 63,6% no grupo placebo.</p> <p>Eventos adversos foram observados em 55% do grupo omalizumabe e 63,6% do grupo placebo.</p>
<b>Bousquet 2011<sup>17</sup></b>	Pacientes entre 12 e 75 anos, com asma alérgica grave com fenótipo alérgico	<p>Pacientes classificados como respondedores foram mais frequentes no grupo omalizumabe (62,9%) comparado ao grupo controle (14,1%) (<math>p &lt; 0,001</math>). No grupo omalizumabe a taxa de manutenção da resposta entre a semana 16 e 32 foi de 91,4%, em comparação a 64,3% no grupo placebo.</p> <p>Na semana 16, a taxa de exacerbação clinicamente significativa não foi diferente entre os grupos. Na semana 32, houve redução da taxa em 43% no grupo omalizumabe comparado ao placebo (<math>P &lt; 0,001</math>). No mesmo período, no grupo omalizumabe, a taxa de hospitalização e de visita à emergência devido à exacerbações foi significativamente menor no grupo omalizumabe.</p>

Apêndice 2. Revisão sistemática sobre a eficácia e segurança do omalizumabe no tratamento da asma grave com fenótipo alérgico

		<p>Nos resultados de segurança, a proporção de pacientes com evento adverso foi um pouco maior no grupo omalizumabe (67,2% vs 53,9%), sendo que o número de eventos adversos graves foi similar entre os grupos. A maioria dos eventos foi classificada como leve ou moderada. Os eventos suspeitos de estarem relacionados ao uso do omalizumabe foram reportados em 12,4% dos pacientes, sendo mais frequentes os eventos de dor de cabeça (1,8%) e artralgia (1,1%).</p>
<b>EXTRA<sup>18</sup></b> <b>(NCT00314574)</b>	Adolescentes e adultos, asma grave com fenótipo alérgico, não controlada apesar do uso de CI e LABA	<p>A taxa de exacerbação durante as 48 semanas de tratamento foi significativamente mais baixa no grupo omalizumabe em comparação ao placebo (taxa de incidência de 0,66 vs 0,88; P = 0,006), o que corresponde a uma redução de 25% na taxa de exacerbações (RR 0,75 [IC 95% 0,61 – 0,92]).</p> <p>Os pacientes que receberam omalizumabe, em comparação com o placebo, tiveram aumento na pontuação de AQLQ(S) (0,29 pontos [IC 95% 0,15 - 0,43]), diminuição na média de inalações diárias de albuterol (0,27 inalações/dia [IC 95% 0,49 -0,04]), e diminuição na pontuação média de sintomas de asma (0,26 [IC 95% 0,42 - 0,10]).</p> <p>A análise de segurança mostrou incidência semelhante de eventos adversos e eventos adversos graves entre o grupo omalizumabe e placebo (80,4% vs 79,5% e 9,3% vs 10,5%, respectivamente).</p>
<b>Hoshino 2012<sup>19</sup></b>	Pacientes entre 20 e 75 anos, com asma grave com fenótipo alérgico, não controlada apesar do uso de CI e LABA	<p>O tratamento com omalizumabe resultou em aumentos significativos em VEF1 (1,32 ± 0,60 para 1,53 ± 0,56 litros, p &lt; 0,05) e VEF1% do predito (65,3 ± 13,9 para 73,5 ± 11,9%, p &lt; 0,01). Não foram observadas diferenças significativas nesses parâmetros nos pacientes que receberam somente o tratamento convencional (VEF1: 1,43 ± 0,41 para 1,45 ± 0,59 litros, p = NS; VEF1% do predito: 68,4 ± 12,2 para 68,6 ± 9,4%, p = NS).</p> <p>A análise da qualidade de vida mostrou pontuações significativamente melhores em cada domínio do AQLQ no grupo omalizumabe em comparação com o período basal (sintomas: 1,35; atividades: 1,56; emoções: 1,52; ambiente: 1,46; geral: 1,47 [EP 0,704]). No grupo tratado com terapia convencional, as pontuações AQLQ não foram significativamente diferentes (sintomas: 0,38; atividades 0,12; emoções 0,23; ambiente: 0,37; geral 0,28 [EP 0,454]).</p>
<b>Bardelas 2012<sup>20</sup></b> <b>(NCT00870584)</b>	Pacientes ≥ 12 anos com asma com fenótipo alérgico, persistente e inadequadamente controlada	<p>Em relação ao controle da asma, as alterações da média da pontuação total do ACT na semana 24 em relação à linha de base não mostraram diferença estatisticamente significativa (omalizumabe: +5,01 vs. placebo: 4,36; diferença de médias: 0,64; IC 95% 0,30 a 1,59; p = 0,178).</p> <p>Em relação a resposta clínica avaliada pelo questionário GETE, a eficácia geral do tratamento na semana 24 não foram significativamente maiores para o omalizumabe em comparação com o placebo (p = 0,118). Ainda, não houve diferenças estatisticamente significativa entre os grupos omalizumabe e placebo nos domínios do WPAI-A e para a função pulmonar (VEF1).</p> <p>Em relação aos dados de segurança, as taxas gerais de eventos adversos foram semelhantes nos grupos omalizumabe (n = 90; 66,2%) e placebo (n = 93; 68,9%). Os eventos adversos mais comuns foram piora da asma (n = 47; 17,3%), infecção do trato respiratório superior (n = 33; 12,2%), sinusite (n = 22; 8,1%), bronquite (n = 16; 5,9%) e cefaleia (n = 16; 5,9%).</p>
<b>QUALITX<sup>22</sup></b> <b>(NCT00567476)</b>	Pacientes brasileiros, entre 12 e 75 anos, com asma persistente grave não controlada, com	<p>As alterações médias da linha de base nos escores de sintomas AQLQ foram 1,0 [EP 0,2] e 0,1 [EP 0,2] na semana 12 e 1,3 [EP 0,2] e 0,2 [EP 0,2] na semana 20 nos grupos omalizumabe e controle, respectivamente. O aumento na pontuação foi significativo apenas no grupo omalizumabe (p &lt; 0,001).</p> <p>Em relação a função pulmonar, no grupo omalizumabe, a alteração média da linha de base do VEF1 foi de 0,13 ± 0,04 na semana 20 e que no grupo de controle foi 0,003 ± 0,06 na semana 20.</p>

Apêndice 2. Revisão sistemática sobre a eficácia e segurança do omalizumabe no tratamento da asma grave com fenótipo alérgico

	teste cutâneo de puntura ( <i>prick test</i> ) positivo para pelo menos um aeroalérgeno perene	Episódios de exacerbação da asma não mostraram diferença significativa entre os grupos; 43,6% dos pacientes no grupo omalizumabe tiveram alguns episódios de exacerbação versus 52,6% no grupo controle. Em relação aos dados de segurança, cefaleia, rinite e sinusite foram os eventos adversos mais frequentemente observados.
<b>EXACT<sup>24</sup></b> <b>(NCT00096954)</b>	Pacientes entre 12 e 75 anos, com asma atópica (definida como níveis IgE total elevado, entre $\geq 30$ e $\leq 1300$ UI/mL)	Embora tenha ocorrido uma redução de 27% nas taxas de exacerbação com omalizumabe em comparação a placebo (RR 0,73; IC 95% 0,44 a 1,24), esta diferença não foi estatisticamente significativa. Em relação a função pulmonar, o VEF1 aumentou em média 0,055L da linha de base para a semana 24 no grupo omalizumabe, em comparação com uma diminuição de 0,026L no grupo placebo. A incidência geral de eventos adversos com omalizumabe foi semelhante à do grupo de placebo; a maioria dos eventos adversos foi de gravidade leve ou moderada.
<b>eXplore<sup>23</sup></b> <b>(NCT00670930)</b>	Pacientes com asma com fenótipo alérgico moderada ou grave e altos níveis de eosinófilos no escarro	No grupo omalizumabe, 26,1% dos pacientes apresentaram pelo menos um evento de exacerbação e, no grupo placebo, 41,7%. No grupo omalizumabe, 56,5% dos investigadores consideraram o tratamento excelente ou bom, em comparação a 25,0% no grupo placebo.
<b>Li 2016<sup>5</sup></b> <b>(NCT01202903)</b>	Pacientes chineses, adolescentes e adultos, com asma com fenótipo alérgico moderada a grave	Após 24 semanas de tratamento, não foi observada diferença entre os grupos para o desfecho de variação matinal do PFE (DM 8,85 L/min; $p = 0,062$ ). Em relação ao VEF1, o omalizumabe foi superior a placebo em todos os momentos avaliados. A proporção de pacientes que reportaram exacerbação foi menor no grupo que recebeu omalizumabe comparado ao placebo (7,2% e 10,9%, respectivamente; razão de taxa = 0,61; $p = 0,097$ ). Para o desfecho controle da doença, avaliado com o instrumento ACQ, houve redução significativa da pontuação no grupo que recebeu omalizumabe em comparado ao grupo placebo nas semanas 16 (DM -0,20, $p < 0,001$ ) e 24 (DM -0,17; $p = 0,002$ ), indicando melhora clínica. Omalizumabe também foi superior a placebo para o desfecho qualidade de vida, para o domínio global e todos os subdomínios do AQLQ(S). A incidência de eventos adversos (Tabela 78) foi semelhante entre o grupo que recebeu omalizumabe (39%) e placebo (39,5%). A incidência de eventos graves foi menor no grupo omalizumabe (1,9%) comparada ao placebo (3,0%), os eventos leves e moderados tiveram incidência semelhante. Ocorreu o óbito de um paciente do grupo omalizumabe, por exacerbação grave da doença.
<b>Ohta 2009<sup>21</sup></b> <b>(NCT00232050)</b>	Pacientes entre 20 e 75 anos, asiáticos, com asma persistente moderada a grave, com <i>prick test</i> positivo ou	Exacerbações de asma ocorreram em seis pacientes tratados com omalizumabe e em 18 pacientes no grupo placebo (OR 0,32; $p = 0,0192$ ). Em relação ao PFE matinal, a alteração da linha de base no final do tratamento foi de 15,45 L/min com omalizumabe e 2,25 L/min com placebo. A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa (13,19 L/min, $p = 0,0004$ ). Já a função pulmonar avaliada por meio da VEF1 melhorou significativamente com omalizumabe em comparação com o placebo em 16 semanas, com alterações de +39 mL para o grupo omalizumabe e -24 mL para o grupo placebo em relação à linha de base ( $p = 0,0321$ ).

Apêndice 2. Revisão sistemática sobre a eficácia e segurança do omalizumabe no tratamento da asma grave com fenótipo alérgico

	reatividade <i>in vitro</i> a um aeroalérgeno perene	Houve melhora, embora não estatisticamente significativas, em favor do grupo omalizumabe para as variáveis sintomas de asma, pontuação de atividade diária, pontuação do sono e uso de medicação de resgate. Eventos adversos foram observados em 90,1% dos pacientes com omalizumabe e 86,6% dos pacientes com placebo. A maioria deles foi de gravidade leve ou moderada.
<b>Domingo 2023<sup>25</sup> (EudraCT: 2009-010914-31)</b>	Pacientes adultos com asma com fenótipo alérgico, com necessidade de uso de corticoesteróides orais.	A taxa anualizada de exacerbações de asma foi de 1,12 (IC 95%: 0,67 a 1,88) no grupo omalizumabe e 2,46 (IC 95%: 1,6 a 3,78) no grupo controle. O risco relativo foi de 0,46 (IC 95%: 0,23 a 0,89) no grupo omalizumabe em comparação ao controle, representando uma redução de 54%. Ao final do estudo, os pacientes tratados com omalizumabe apresentaram uma redução de 0,70 mL (DP: 480 mL) nos valores de VEF-1 em comparação ao basal, enquanto o grupo placebo apresentou uma redução de 270 mL (DP: 580 mL). Ao final do seguimento, a média acumulada mensal de uso de corticosteroides foi de 34,7 mg (DP 81,6) e 217 mg (DP: 186 mg) para os grupos omalizumabe e controle, respectivamente. A diferença média ajustada entre os grupos foi de -148,1 (IC 95%: -234,6 a -52,5; p = 0,004).

ACT: *Asthma Control Test*; AQLQ: *Asthma Quality of Life Questionnaire*; AQLQ(S): *standardized asthma related quality of life questionnaire*; CI: corticosteroides inalatórios; GETE: *Investigator's Global Evaluation of Treatment Effectiveness*; LABA:  $\beta_2$ -agonista de longa duração, PFE: pico de fluxo expiratório; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; WPAI-A: *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire—Asthma*.

**Tabela 6: Resultados das metanálises de omalizumabe em comparação ao placebo em estudos cegados.**

<b>Desfechos</b>	<b>Resultados</b>
<b>Exacerbação da doença</b>	O omalizumabe reduziu a taxa de exacerbações em 26% comparado ao controle (RR 0,74; IC 95% 0,64 a 0,86; Figura 2). A qualidade da evidência foi classificada como baixa (Tabela 7).
<b>Função pulmonar (VEF1)</b>	Omalizumabe esteve associado a um aumento médio de 0,08 L a mais que controle (IC 95% 0,04 a 0,11; Figura 4). Omalizumabe não está associado a aumentos clinicamente importantes no VEF1. A qualidade da evidência foi classificada como baixa (Tabela 7).
<b>Eventos adversos</b>	A incidência de eventos adversos foi semelhante entre os dois grupos (RR 1,01; IC 95% 0,98 a 1,04; Figura 6). A qualidade da evidência foi classificada como alta (Tabela 7).
<b>Eventos adversos graves</b>	A incidência de eventos adversos graves foi semelhante entre os dois grupos (RR 0,86; IC 95% 0,67 a 1,10; Figura 7). A qualidade da evidência foi classificada como moderada (Tabela 7).
<b>Descontinuação por eventos adversos</b>	O número de descontinuações devido a eventos adversos foi semelhante entre os dois grupos (RR 1,40; IC 95% 0,75 a 2,63; Figura 8). A qualidade da evidência foi classificada como moderada (Tabela 7).

Fonte: elaboração própria.

#### 1.3.2.1. **Exacerbação da doença**

Na avaliação do desfecho exacerbação da doença, considerando somente estudos cegados e controlados por placebo, foram incluídos cinco estudos, totalizando 2.271 pacientes (1.138 tratados com omalizumabe e 1.133 com controle).<sup>13,14,18,20,24</sup> O omalizumabe reduziu a taxa de exacerbações em 26% comparado ao controle (RR 0,74; IC 95% 0,64 a 0,86; Figura 2).

Em análise de sensibilidade, considerando a totalidade dos estudos, cegados ou não, (14 artigos referentes a 12 estudos, totalizando 4.906 pacientes), o omalizumabe reduziu a taxa de exacerbações em 44% comparado ao controle (RR 0,56; IC 95% 0,48 a 0,66; Figura 3). Desses estudos, cinco eram estudos abertos e três possuíam população com tratamento de manutenção sem LABA. Esses estudos tenderam a apresentar resultados melhores do que os da análise principal, contudo seu grau de confiabilidade e generalização para a população de interesse é menor.

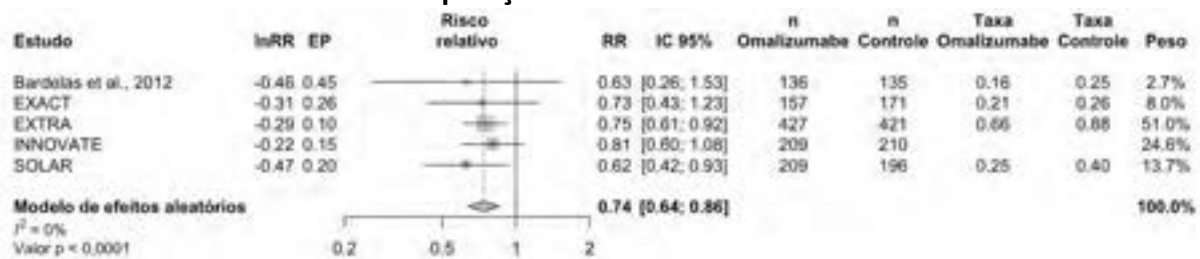
A exclusão de estudos abertos é bastante relevante, uma vez que desfechos relacionados a exacerbação de asma podem possuir um grau importante de subjetividade, e o limiar terapêutico para um investigador não-cego fornecer tratamento com corticosteroides orais, LABA ou LAMA para asma pode ser menor frente a pacientes alocados

Apêndice 2. Revisão sistemática sobre a eficácia e segurança do omalizumabe no tratamento da asma grave com fenótipo alérgico

para o grupo, podendo levar a resultados mais favoráveis, como observado na própria metanálise. Importante salientar que todos os estudos de dupilumabe, até por consistirem em estudos mais novos, possuem maior rigor metodológico, com cegamento de investigadores e participantes. A exclusão desses estudos abertos, assim como a exclusão de estudos sem uso de LABA no tratamento de manutenção, permite maior comparabilidade com os estudos com dupilumabe.

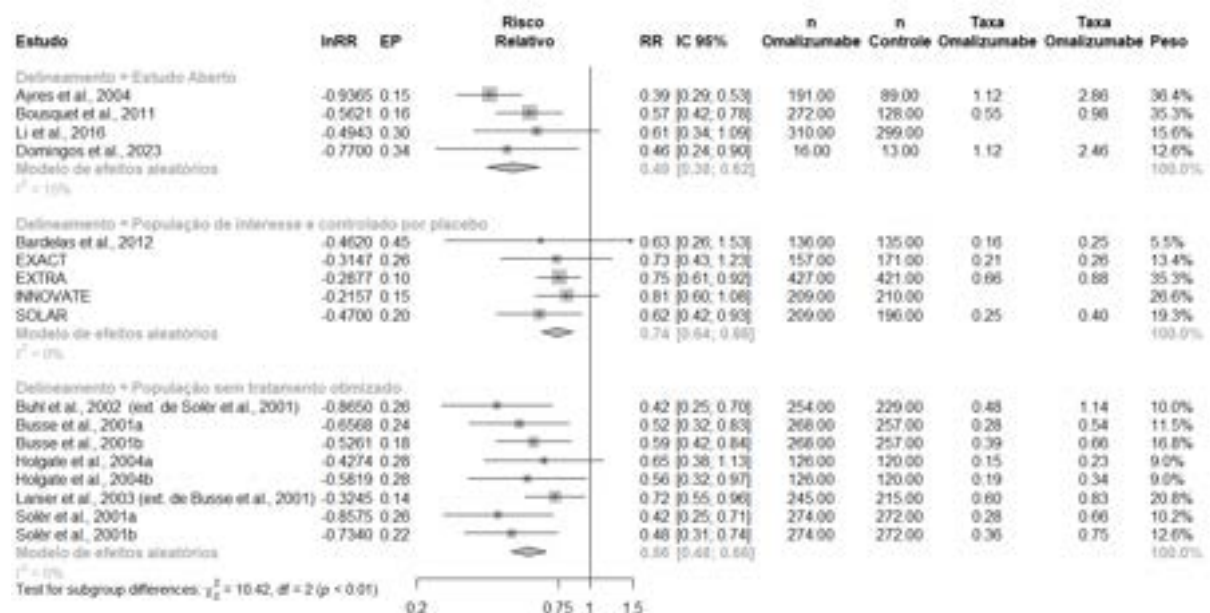
A qualidade da evidência deste desfecho foi classificada como baixa devido a risco de viés e evidência indireta (Tabela 6).

**Figura 2: Taxa de exacerbação da doença em pacientes com asma com fenótipo alérgico: omalizumabe em comparação a controle.**



Fonte: elaboração própria.

**Figura 3: Taxa de exacerbação da doença em pacientes com asma com fenótipo alérgico: omalizumabe em comparação a controle, de acordo com o delineamento e a população do estudo.**



Fonte: elaboração própria.

### 1.3.2.2. ***Uso de corticosteroide oral***

Apenas um estudo na revisão sistemática avaliou o efeito de omalizumabe sobre o uso de corticosteroides orais em pacientes com asma com fenótipo alérgico, apesar de alguns estudos apresentarem parcela de pacientes em uso de corticosteroide oral na linha de base conforme apresentado na Tabela 4. Ao final do seguimento no estudo de Domingo e colaboradores,<sup>25</sup> a média acumulada mensal de uso de corticosteroides foi de 34,7 mg (DP 81,6) e 217 mg (DP 186 mg) para os grupos omalizumabe e controle, respectivamente. A diferença média ajustada entre os grupos foi de -148,1 (IC 95%: 234,6 a -52,5; p = 0,004). Assim, não é possível apresentar estimativas de efeito em relação à redução ou interrupção de corticosteroides sistêmicos.

### 1.3.2.3. ***Função pulmonar (VEF1)***

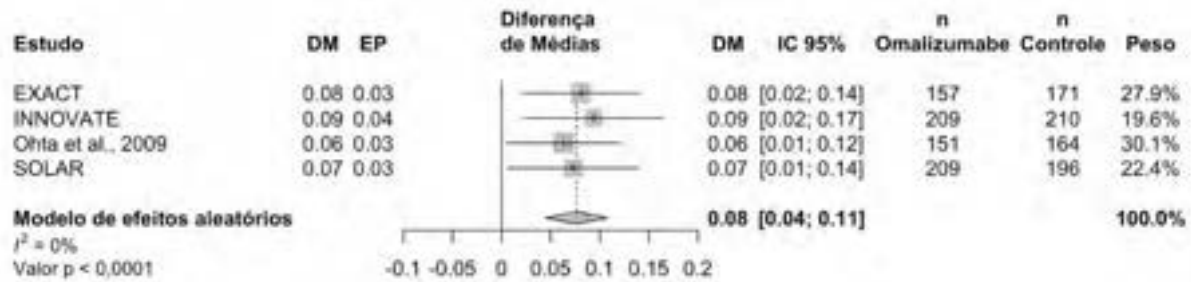
Para avaliar o desfecho VEF1, foram incluídos quatro estudos cegados e controlados por placebo, totalizando 1.467 pacientes (726 tratados com omalizumabe e 741 com controle).<sup>13,14,21,24</sup> Omalizumabe esteve associado a um aumento médio de 0,08 L a mais que o controle (IC 95% 0,04 a 0,11; Figura 4).

Em análise de sensibilidade, considerando a totalidade dos estudos (12 artigos referentes a onze estudos, totalizando 3.409 pacientes), o omalizumabe esteve associado a um aumento médio de 0,09 L a mais que o controle (IC 95% 0,06 a 0,11; Figura 5). Desses estudos, quatro eram estudos abertos e três possuíam população com tratamento de manutenção sem LABA. Esses estudos tenderam a apresentar resultados melhores do que os da análise principal, contudo seu grau de confiabilidade e generalização para a população de interesse é menor.

A qualidade da evidência foi classificada como baixa devido a risco de viés e evidência indireta (Tabela 6). A evidência disponível aponta que omalizumabe não está associado a aumentos clinicamente importantes no VEF1.



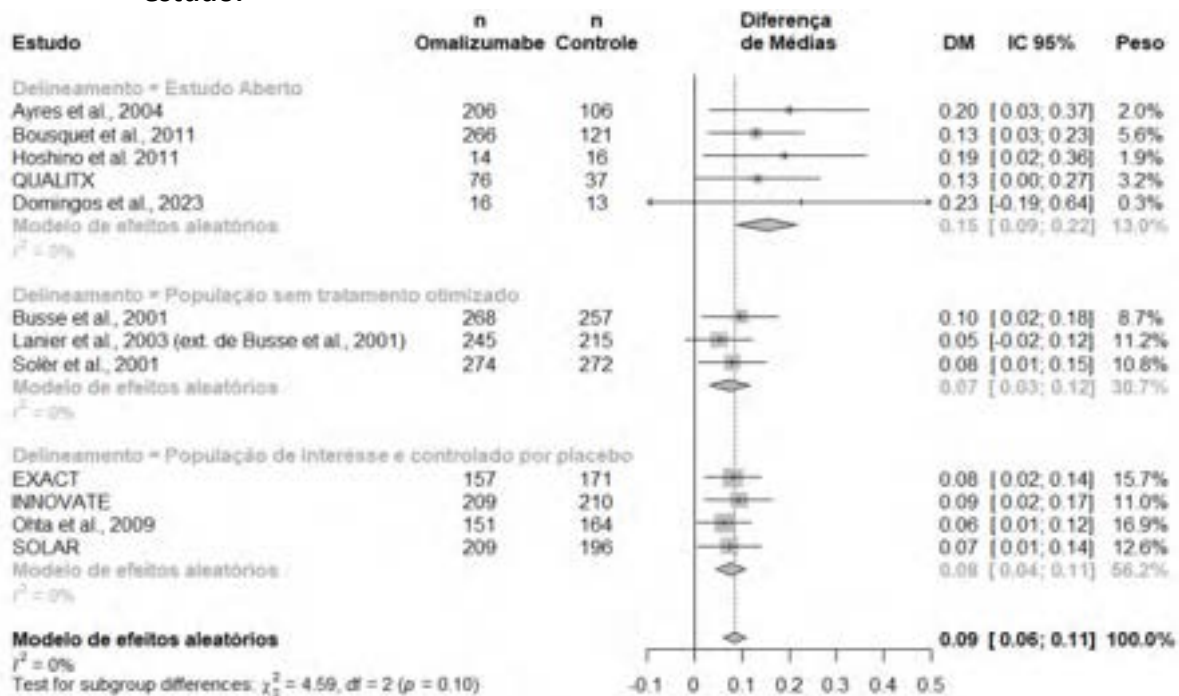
**Figura 4: VEF1 em pacientes com asma com fenótipo alérgico: omalizumabe em comparação a controle.**



VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Fonte: elaboração própria.

**Figura 5: VEF1 em pacientes com asma com fenótipo alérgico: omalizumabe em comparação a controle, de acordo com o delineamento e a população do estudo.**



Fonte: elaboração própria.

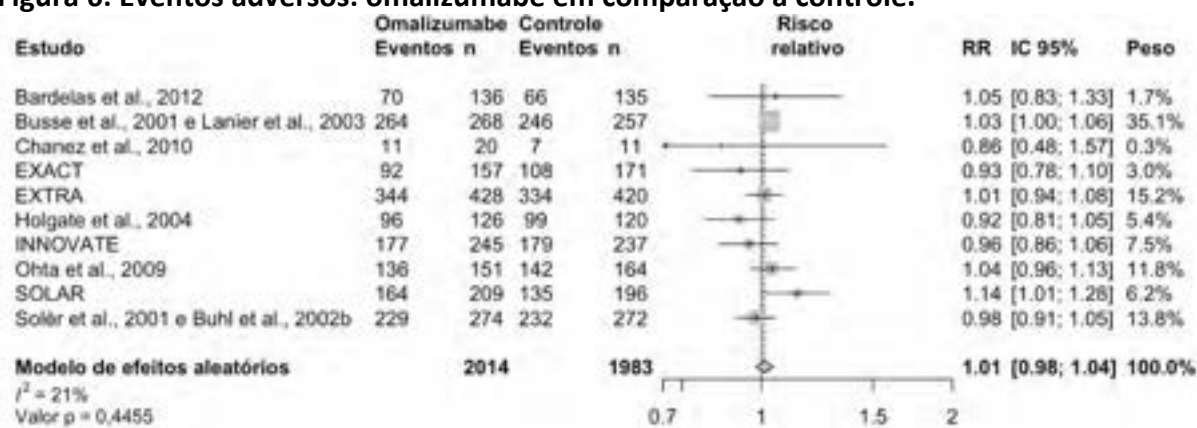
#### 1.3.2.4. Controle da doença

Nenhum estudo identificado na revisão sistemática avaliou o efeito de omalizumabe sobre o controle da doença utilizando o instrumento ACQ-5, utilizado nos estudos que avaliaram a efetividade de dupilumabe. Os estudos de Bousquet e colaboradores (2011) e Li e colaboradores (2016) utilizaram o instrumento ACQ, porém a versão com sete perguntas, o que prejudica a comparação direta dos resultados entre os diferentes tratamentos de interesse. Dessa forma, não foi realizada metanálise para o desfecho controle da doença.

### 1.3.2.5. **Eventos adversos**

Para avaliar o desfecho eventos adversos, considerando estudos cegados e controlados por placebo, foram incluídos 12 artigos referentes a 10 estudos, totalizando 3.997 pacientes (2.014 tratados com omalizumabe e 1.983 com controle).<sup>6,8-10,12-14,16,18,20,21,24</sup> A incidência de eventos adversos foi semelhante entre os dois grupos (RR 1,01; IC 95% 0,98 a 1,04; Figura 6). A qualidade da evidência foi classificada como alta (Tabela 7).

**Figura 6: Eventos adversos: omalizumabe em comparação a controle.**

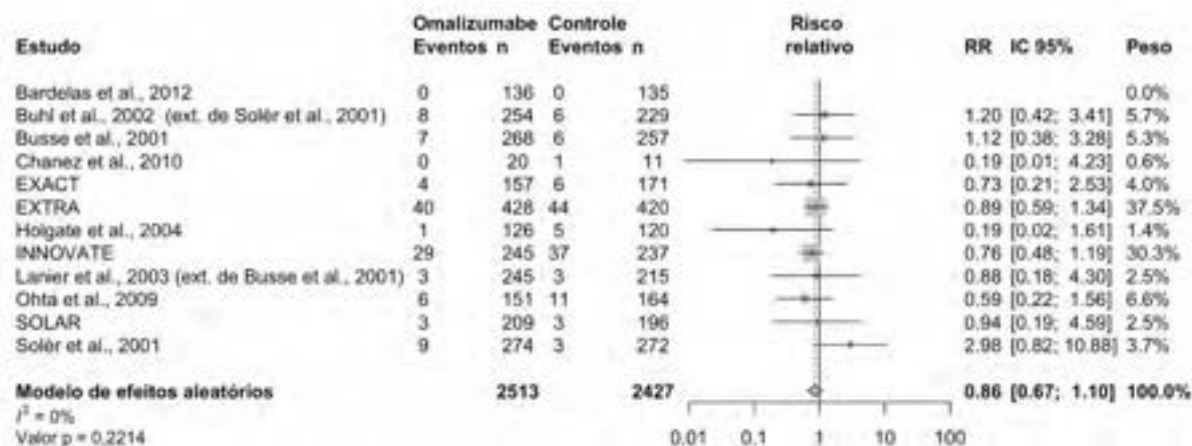


Fonte: elaboração própria.

### 1.3.2.6. **Eventos adversos graves**

Para avaliar o desfecho eventos adversos, considerando estudos cegados e controlados por placebo, foram incluídos 12 artigos referentes a dez estudos, totalizando 3.997 pacientes (2.014 tratados com omalizumabe e 1.983 com controle).<sup>6,8-10,12-14,16,18,20,21,24</sup> A incidência de eventos adversos graves foi semelhante entre os dois grupos (RR 0,86; IC 95% 0,67 a 1,10; Figura 7). A qualidade da evidência foi classificada como moderada devido a imprecisão (Tabela 7).

Figura 7: Eventos adversos graves: omalizumabe em comparação a controle.



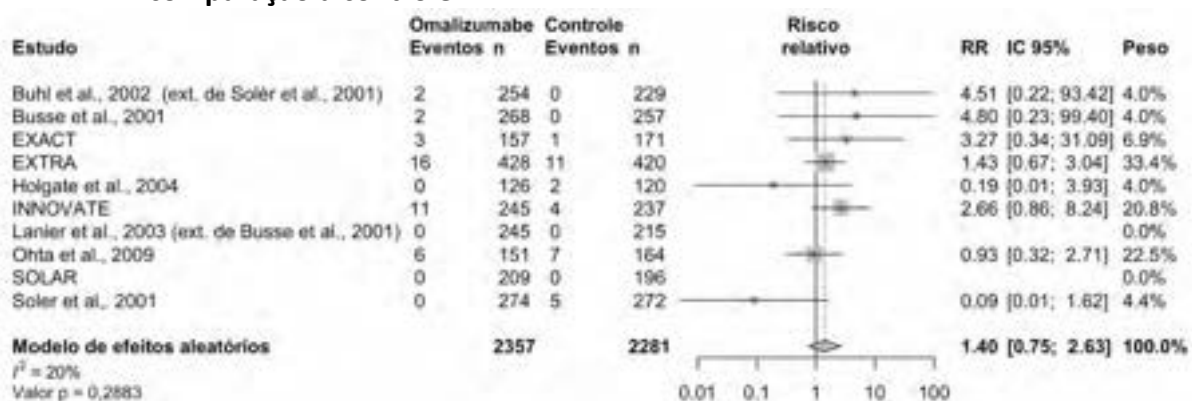
O total de pacientes é inferior à dos artigos individuais uma vez que Buhl 2002 e Lanier 2003 incluíram pacientes já contabilizados em outros estudos.

Fonte: elaboração própria.

### 1.3.2.7. Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos

Para avaliar o desfecho descontinuação devido a eventos adversos, foram incluídos dez artigos cegados e controlados por placebo, referentes a oito estudos, totalizando 3.659 pacientes (1.858 tratados com omalizumabe e 1.837 com controle).<sup>6,8-10,12-14,18,21,24</sup> O número de descontinuações devido a eventos adversos foi semelhante entre os dois grupos (RR 1,40; IC 95% 0,75 a 2,63; Figura 8). A qualidade da evidência foi classificada como moderada devido a imprecisão (Tabela 7).

Figura 8: Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos: omalizumabe em comparação a controle.



O total de pacientes é inferior à dos artigos individuais uma vez que Buhl 2002 e Lanier 2003 incluíram pacientes já contabilizados em outros estudos.

Fonte: elaboração própria.

## 1.4. Risco de viés dos estudos incluídos

Para avaliar seus riscos de viés dos estudos foi utilizada a ferramenta RoB (risk of bias) 2.0. Foram avaliados os desfechos de maior relevância clínica, sempre que disponíveis nos estudos: taxa anual de exacerbação da doença, hospitalização por asma, função pulmonar (avaliada pelo VEF1), redução do uso de corticosteroides orais, controle da doença, sintomas da asma, qualidade de vida e eventos adversos.

Em geral, os estudos apresentaram algumas preocupações. Em relação ao domínio referente ao processo de randomização, 70% dos estudos foram julgados como baixo risco de viés, 25% dos estudos foram julgados com algumas preocupações e dois estudos (5%) foram julgados como alto risco de viés para todos os desfechos avaliados.

O domínio referente a desvios da intervenção pretendida, 85% dos estudos foram julgados como baixo risco de viés para todos os desfechos avaliados e 15% dos estudos foram julgados com algumas preocupações para todos os desfechos avaliados, porém o estudo de Li e colaboradores<sup>5</sup> foi julgado com alto risco de viés para os desfechos função pulmonar, qualidade de vida e controle da asma, pois o estudo não apresentou a análise por intenção de tratar e julgamos que poderia ter um impacto substancial no resultado, enquanto o estudo de Domingo e colaboradores<sup>25</sup> foi julgado como alto risco de viés pois os pacientes estavam cientes do tratamento randomizado.

O domínio referente a falta de dados, 95% dos estudos foram julgados como baixo risco de viés, porém não para todos os desfechos avaliados. O estudo Bardelas e colaboradores<sup>20</sup> para o desfecho função pulmonar e o estudo SOLAR, 2004<sup>14</sup> para os desfechos função pulmonar e controle da asma foram julgados com algumas preocupações. Ainda, o estudo Ayres e colaboradores<sup>15</sup> para o desfecho hospitalização, o estudo Bousquet e colaboradores<sup>17</sup> para os desfechos controle da asma e função pulmonar, o estudo ICATA, 2011<sup>42</sup> para todos os desfechos avaliados (exacerbação, eventos adversos, eventos adversos graves, descontinuação, hospitalização, função pulmonar e controle da asma) e o estudo Li e colaboradores<sup>5</sup> para os desfechos função pulmonar, controle da asma e qualidade de vida foram julgados com alto risco de viés pois os dados desses desfechos não foram avaliados em todos os participantes randomizados.

O domínio referente a mensuração do desfecho, 80% dos estudos foram julgados com baixo risco de viés, porém não para todos os desfechos avaliados. Dois estudos<sup>6,20</sup> para o desfecho função pulmonar foram julgados como alto risco de viés por não descreverem se o avaliador do desfecho estava cegado. Ainda, cinco estudos<sup>15,17,19,22,25</sup> também foram julgados

com alto risco de viés por serem estudos abertos. Esse aspecto é bem relevante uma vez que desfechos relacionados a exacerbação de asma podem possuir um grau importante de subjetividade, e o limiar terapêutico para um investigador não-cego fornecer tratamento com CO para asma pode ser menor frente a pacientes alocados para o grupo controle.

Por fim, para o domínio relato seletivo de desfecho, 30% dos estudos foram julgados como baixo risco de viés e 70% dos estudos foram julgados com algumas preocupações para todos os desfechos avaliados. Essas limitações são devido o estudo não informar se os resultados foram analisados de acordo a um protocolo.

O resumo da avaliação de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos está apresentado na Figura 9.

Figura 9: Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados.

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Ayres et al., 2004	⊗	⊕	⊗	⊗	⊖	⊗
Bardelas et al., 2012	⊕	⊕	⊖	⊗	⊖	⊗
Bousquet et al., 2011	⊕	⊖	⊗	⊗	⊖	⊗
Buhl et al., 2002a	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖
Buhl et al., 2002b	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖
Busse et al., 2001	⊕	⊕	⊕	⊗	⊖	⊗
Busse et al., 2013	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖
Chanez et al., 2011	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖
Domingo et al., 2023	⊗	⊗	⊕	⊗	⊕	⊗
Finn et al., 2013	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖
Hanania et al., 2011	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖
Hendeles et al., 2015	⊕	⊖	⊕	⊗	⊕	⊗
Holgate et al., 2004	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖
Hoshino et al., 2011	⊖	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
ICATA, 2011	⊕	⊕	⊗	⊕	⊕	⊗
INNOVATE, 2004	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖
Lanier et al., 2003	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
Li et al., 2016	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖
Ohta et al., 2009	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖
QUALITX, 2012	⊖	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
SOLAR, 2004	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖
Soler et al., 2001	⊕	⊕	⊕	⊗	⊖	⊗

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

Judgement  
⊗ High  
⊖ Some concerns  
⊕ Low

D1: Processo de randomização; D2: Desvios da intervenção pretendida; D3: Dados faltantes; D4: Mensuração do desfecho; D5: Seleção dos resultados relatados.

Fonte: elaboração própria.

### **1.5. Avaliação da certeza da evidência**

A avaliação da qualidade da evidência de acordo com o sistema GRADE é apresentada na Tabela 7.

**Tabela 7: Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE, para comparação omalizumabe e controle.**

n de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade da evidência	Sumário da evidência
<b>Exacerbação da doença</b>							
<b>2.271 pacientes (5 estudos)</b>	grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	não grave	nenhum	⊕⊕ BAIXA	Em comparação a placebo, omalizumabe reduziu a taxa de exacerbações em 26% (RR 0,74; IC 95% 0,64 a 0,86)
<b>Função pulmonar (VEF1, L)</b>							
<b>1.467 pacientes (4 estudos)</b>	grave	não grave	grave <sup>b</sup>	não grave	nenhum	⊕⊕ BAIXA	Omalizumabe esteve associado a um aumento médio de 0,08 L a mais que placebo (IC 95% 0,04 a 0,11).
<b>Eventos adversos</b>							
<b>3.997 pacientes (10 estudos)</b>	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Não houve diferença significativa entre as taxas de eventos adversos dos dois grupos (RR 1,01; IC 95% 0,98 a 1,04)
<b>Eventos adversos graves</b>							
<b>4.940 pacientes (10 estudos)</b>	não grave	não grave	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	⊕⊕⊕ Moderada	Não houve diferença significativa entre as taxas de eventos adversos graves dos dois grupos (0,86; IC 95% 0,67 a 1,10)
<b>Descontinuação do tratamento por eventos adversos</b>							
<b>4.638 pacientes (10 estudos)</b>	não grave	não grave	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	⊕⊕⊕ MODERADA	O número de descontinuações devido a eventos adversos foi semelhante entre os dois grupos (RR 1,40; IC 95% 0,75 a 2,63)

<sup>a</sup> Os estudos, em geral, possuem perdas não adequadamente descritas e é elevado o risco de relato seletivo de desfecho. Apesar de estarmos considerando somente estudos controlados por placebo, o risco de viés residual permanece.

<sup>b</sup> Maioria dos estudos avaliados incluíram pacientes com níveis de IgE entre 30 e 700 UI/mL, não abrangendo pacientes com níveis maiores de IgE.

<sup>c</sup> Amplo intervalo de confiança.

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; RR: risco relativo; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Fonte: elaboração própria.



## 1.6. Considerações sobre a efetividade de omalizumabe

Foram identificados 17 estudos randomizados avaliando a efetividade do omalizumabe em pacientes com asma grave com fenótipo alérgico. Os estudos utilizam a dose preconizada em bula, sendo calculada conforme peso corporal e IgE total, garantindo a dose mínima de 0,016 mg/kg/IgE(UI/mL).

Os estudos foram publicados a partir de 2001, possuindo maior heterogeneidade em relação a população alvo. Importante destacar que o tratamento de manutenção de asma difere bastante ao longo do tempo. Três estudos foram excluídos da análise principal por não ser utilizado LABA no tratamento de manutenção, compreensível em avaliações realizadas no início dos anos 2000.<sup>6,9,12</sup>

Além disso, há grande variabilidade no rigor metodológico, havendo vários estudos com delineamento aberto, ou seja, não controlados por placebo. A inclusão desses estudos na análise seria pouco apropriada, uma vez que desfechos relacionados a exacerbação da asma podem possuir um grau importante de subjetividade, e o limiar terapêutico para um investigador não-cego fornecer tratamento com corticosteroides orais para asma pode ser menor frente a pacientes alocados para o grupo, podendo levar a resultados mais favoráveis com o uso do medicamento ativo.

Dessa forma, as análises principais foram realizadas utilizando apenas estudos controlados por placebo e que possuísem tratamento de manutenção com corticosteroide inalatório e LABA conjuntamente, como preconizado nas diretrizes atuais. Além de conferir maior credibilidade para os resultados, permite melhor comparabilidade com o dupilumabe.

Mesmo quando selecionados os estudos com maior rigor metodológico e população generalizável para o contexto atual, o omalizumabe mantém sua efetividade frente ao tratamento usual. Avaliado por cinco estudos, incluindo 2.217 pacientes, o omalizumabe reduziu a taxa de exacerbações em 26% comparado ao controle (RR 0,74; IC 95% 0,64 a 0,86).<sup>13,14,18,20,24</sup> Há também uma discreta melhora no VEF1, no qual o omalizumabe esteve associado a um aumento médio de 0,08 L (IC 95% 0,04 a 0,11), tendo sido avaliado em quatro artigos, totalizando 1.467 pacientes.<sup>13,14,21,24</sup> Além de efetivo, o omalizumabe se mostrou um medicamento seguro no tratamento da asma grave com fenótipo alérgico.

Digno de nota, os estudos incluíam pacientes com IgE basal principalmente entre 30 e 700UI/ml, com dois estudos avaliando IgE entre 30 e 1.300UI/mL, não possuindo evidência direta desses ensaios clínicos para pacientes com IgE mais elevada, apesar de ser preconizado o seu uso em bula, o que configura em evidência indireta para essa população. Esse fator, combinado a limitações metodológicas relacionadas principalmente a perdas não adequadamente descritas nos estudos, levam a um grau de confiança um pouco menor nos dados de efetividade apresentada.

## REFERÊNCIAS

1. Rohatgi A. WebPlotDigitizer: extract data from plots, images, and maps [Internet]. San Francisco, California, USA; 2022 [capturado em 8 jan. 2024]. Disponível em: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer/>.
2. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing [Internet]. 2015 [capturado em 3 out. 2020]. Disponível em: <https://www.R-project.org/>.
3. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health*. 2019;22(4):153–60.
4. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A, organizadores. GRADE handbook [Internet]. 2013 [capturado em 25 abr. 2020]. Disponível em: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.
5. Li J, Kang J, Wang C, Yang J, Wang L, Kottakis I, et al. Omalizumab Improves Quality of Life and Asthma Control in Chinese Patients With Moderate to Severe Asthma: A Randomized Phase III Study. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2016;8(4):319–28.
6. Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O’Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. 2001;18(2):254–61.
7. Buhl R, Hanf G, Solèr M, Bensch G, Wolfe J, Everhard F, et al. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur Respir J*. 2002;20(5):1088–94.
8. Buhl R, Solèr M, Matz J, Townley R, O’Brien J, Noga O, et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Eur Respir J*. 2002;20(1):73–8.
9. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(2):184–90.
10. Lanier BQ, Corren J, Lumry W, Liu J, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2003;91(2):154–9.
11. Finn A, Gross G, van Bavel J, Lee T, Windom H, Everhard F, et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2):278–84.
12. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötval J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(4):632–8.

13. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005;60(3):309–16.
14. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet L-P, Hedgcock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*. 2004;59(7):709–17.
15. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy*. 2004;59(7):701–8.
16. Chanez P, Contin-Bordes C, Garcia G, Verkindre C, Didier A, De Blay F, et al. Omalizumab-induced decrease of FcεRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respiratory Medicine*. 2010;104(11):1608–17.
17. Bousquet J, Siergiejko Z, Świebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011;66(5):671–8.
18. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy. *Ann Intern Med*. 2011;154(9):573–82.
19. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of Adding Omalizumab, an Anti-Immunoglobulin E Antibody, on Airway Wall Thickening in Asthma. *RES*. 2012;83(6):520–8.
20. Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. *J Asthma*. 2012;49(2):144–52.
21. Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto M, Group on behalf of the 1304 S. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology*. 2009;14(8):1156–65.
22. Rubin AS, Souza-Machado A, Andradre-Lima M, Ferreira F, Honda A, Matozo TM. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a brazilian study (QUALITX). *J Asthma*. 2012;49(3):288–93.
23. Djukanovic R, Wilson SJ, Castro M, Leigh R, Sutherland ER, Canvin J, et al. Omalizumab in allergic eosinophilic asthma and lung eosinophil numbers: A 78-week randomized controlled trial. *Eur Respir J*. 2013;42(Suppl 57):3540.
24. Busse W, Spector S, Rosén K, Wang Y, Alpan O. High eosinophil count: a potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):485-486.e11.

25. Domingo C, Mirapeix RM, González-Barcala F-J, Forné C, García F. Omalizumab in severe asthma: effect on oral corticosteroid exposure and remodeling. a randomized open-label parallel study. *Drugs*. 2023;83(12):1111–23.
26. Chen M, Choo E, Yoo B, Raut P, Haselkorn T, Pazwash H, et al. Efficacy of omalizumab therapy in asthma patients with or without asthma-related and allergic comorbidities. *Allergy*. 2019;74(S106):36.
27. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy*. 2005;60(3):302–8.
28. Corren J, Casale T, Haselkorn T, Yang M, Iqbal A, Ortiz B, et al. Effect of omalizumab on seasonal exacerbations in adolescents and adults with moderate-to-severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(5):S6–7.
29. Hanf G, Brachmann I, Kleine-Tebbe J, Seybold J, Kunkel G, Suttorp N, et al. Omalizumab decreased IgE-release and induced changes in cellular immunity in patients with allergic asthma. *Allergy*. 2006;61(9):1141–4.
30. Holgate S, Bousquet J, Wenzel S, Fox H, Liu J, Castellsague J. Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. *Curr Med Res Opin*. 2001;17(4):233–40.
31. Milgrom H, Fowler-Taylor A, Vidaurre CF, Jayawardene S. Safety and tolerability of omalizumab in children with allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(1):163–9.
32. Mumm J, Mahr TA. Randomized trial of omalizumab (Anti-IgE) for asthma in inner-city children. *Pediatrics*. 2011;128(Supplement\_3):S132–3.
33. Hanania NA, Djukanovic R, Heaney LG, Yang M, Yoo B, Iqbal A, et al. Determinants of lung function improvement with omalizumab in adults with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):2068–70.
34. Newbrough SA, Williams PV. Effectiveness of omalizumab in reducing corticosteroid burden in patients with moderate to severe persistent allergic asthma. *Pediatrics*. 2011;128(Supplement\_3):S132.
35. Szeffler S, Antonova E, Trzaskoma B, Ortiz B, Paknis B, Iqbal A, et al. Treatment with omalizumab reduces exacerbations, healthcare resource utilization, and missed school days in children with uncontrolled allergic asthma. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(10-a Suppl):S64.
36. Szeffler S, Antonova J, Trzaskoma B, Ortiz B, Paknis B, Iqbal A, et al. Omalizumab treatment reduces asthma exacerbations in children with moderate or severe persistent asthma. *Eur Respir J*. 2017;50(suppl 61):PA587.

37. Szefer SJ, Casale TB, Rosén K, Trzaskoma BL, Haselkorn T, Ortiz B, et al. Baseline blood eosinophils and reduction of asthma exacerbations by omalizumab in children with moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):AB83.
38. Szefer SJ, Casale T, Rosen K, Trzaskoma BL, Haselkorn T, Ortiz B, et al. Reduction of exacerbations by baseline indicators of asthma severity in children receiving omalizumab. *Pediatrics*. 2018;142(1\_MeetingAbstract):808–808.
39. Dinardo G, Cafarotti A, Galletta F, Fiocchi A, Arasi S. Omalizumab in severe asthma and food allergies with IgE levels >1500 kU /L: TWO-YEAR evaluation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023;34(12):e14057.
40. Gallagher A, Edwards M, Nair P, Drew S, Vyas A, Sharma R, et al. Anti-interleukin-13 and anti-interleukin-4 agents versus placebo, anti-interleukin-5 or anti-immunoglobulin-E agents, for people with asthma. Cochrane Airways Group, organizador. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 [capturado em 7 abr. 2024];2021(10). Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012929.pub2>.
41. Norman G, Faria R, Paton F, Llewellyn A, Fox D, Palmer S, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2013;17(52):1–342.
42. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized Trial of Omalizumab (Anti-IgE) for Asthma in Inner-City Children. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1005–15.

## **Apêndice 3. Descrição das revisões sistemáticas identificadas.**

### SUMÁRIO

<b>1. Metodologia</b> .....	<b>2</b>
<b>1.1. Estratégia de busca</b> .....	<b>2</b>
<b>1.2. Seleção e descrição dos estudos</b> .....	<b>3</b>
<b>1.3. Avaliação do risco de viés</b> .....	<b>3</b>
<b>2. Resultados</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1. Descrição dos estudos incluídos</b> .....	<b>5</b>
<b>2.2 Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas incluídas</b> .....	<b>10</b>
<b>Referências</b> .....	<b>11</b>

## 1. Metodologia

Realizamos revisão adicional com o objetivo de identificar revisões sistemáticas que avaliaram a efetividade (eficácia e segurança) do uso de dupilumabe e de omalizumabe para o tratamento de pacientes com asma grave com fenótipo alérgico. Dessa maneira, é possível contrastar os resultados de outras revisões sistemáticas publicadas na literatura com os resultados da revisão sistemática conduzida nesse relatório.

### 1.1. Estratégia de busca

Para identificar revisões sistemáticas de interesse, foi realizada busca na base de dados MEDLINE (via PubMed) no dia 07 de janeiro de 2024. A estratégia de busca foi construída com termos referentes a asma, dupilumabe e seus sinônimos, além de filtro para revisão sistemática ou metanálise (Tabela 1).

**Tabela 1. Estratégia de busca completa para a identificação de revisões sistemáticas sobre a eficácia e segurança de dupilumabe.**

Identificador	Estratégia
#1 Asma	"Asthma"[MeSH] OR "Asthma"[tiab] OR "Asthmas"[tiab] OR "Bronchial Asthma"[tiab] OR "Asthma, Bronchial"[tiab]
#2 Dupilumabe	"dupilumab"[Supplementary Concept] OR "dupilumab" OR "SAR231893" OR "SAR-231893" OR "Dupixent" OR "REGN668" OR "REGN-668"
#3 Revisão sistemática	((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset] OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]
#4 Metanálise	"Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[MeSH] OR "Meta-Analyses, Network" OR "Meta-Analysis, Network" OR "Network Meta Analysis" OR "Network Meta-Analyses" OR "Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis" OR "Multiple Treatment Comparison Meta Analysis" OR "Mixed Treatment Meta-Analysis" OR "Meta-Analyses, Mixed Treatment" OR "Meta-Analysis, Mixed Treatment" OR "Mixed Treatment Meta Analysis" OR "Mixed Treatment Meta-Analyses" OR "mixed treatment comparison"
#5	#3 OR #4
#6	#1 AND #2 AND #5

Fonte: elaboração própria.



## **1.2. Seleção e descrição dos estudos**

Os artigos identificados através da busca na base de dados foram avaliados primeiramente através de leitura de títulos e resumos. Artigos potencialmente relevantes foram selecionados para análise detalhada no formato de texto completo. O processo de seleção de estudos foi conduzido por um revisor.

Os critérios de elegibilidade foram: revisões sistemáticas, com ou sem metanálise; avaliando a eficácia de dupilumabe em pacientes com asma grave, contendo pacientes com asma grave com fenótipo alérgico; publicados em inglês, português ou espanhol, no formato de artigo completo ou resumo de congresso após o ano 2016. Uma vez que as revisões sistemáticas e metanálises incluídas não possuíam objetivo específico de avaliar a efetividade em pacientes exclusivamente com fenótipo alérgico, elas continham estudos com diferentes intervenções (dupilumabe, omalizumabe, mepolizumabe, benralizumabe). Foram descritas no presente relatório apenas os resultados de interesse, os quais incluem dados de dupilumabe em comparação a omalizumabe e dados de dupilumabe e omalizumabe comparados a placebo.

Os estudos incluídos foram descritos de maneira narrativa. Essa descrição foi feita por um revisor e conferida por um segundo revisor de maneira independente.

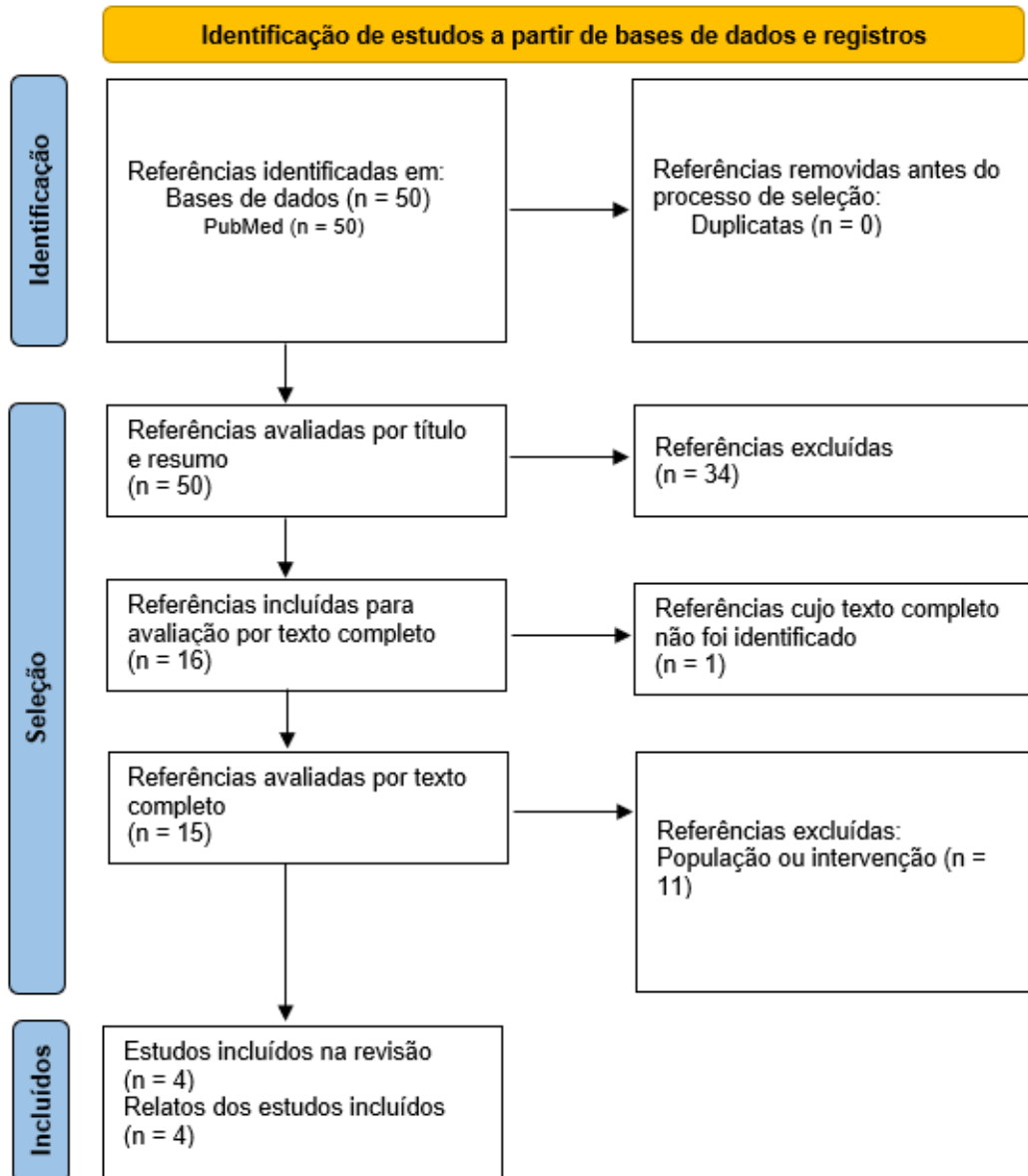
## **1.3. Avaliação do risco de viés**

A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi realizada utilizando a ferramenta ROBIS.<sup>1</sup> A avaliação da qualidade metodológica foi realizada por um revisor e conferida por um segundo revisor de maneira independente.

## 2. Resultados

Foram identificadas sete revisões sistemáticas com ou sem metanálises em rede ou de pares que atenderam aos critérios de inclusão e são aqui descritas. O fluxograma de seleção de estudos incluídos é apresentado na Figura 1.

**Figura 1. Fluxograma de inclusão de revisões sistemáticas sobre a eficácia e segurança de dupilumabe.**



Fonte: elaboração própria.

## 2.1. Descrição dos estudos incluídos

Os principais resultados das revisões sistemáticas de pacientes com asma grave com fenótipo alérgico, avaliando dupilumabe e omalizumabe em relação ao placebo identificadas estão sumarizados na Tabela 2. A Tabela 3 apresenta as revisões sistemáticas de pacientes com asma grave com fenótipo alérgico, avaliando dupilumabe em relação ao omalizumabe. A publicação de Prætorius e colaboradores (2021)<sup>2</sup> identificou 33 publicações de 23 estudos clínicos que realizaram comparações de dupilumabe com placebo (n = 3), mepolizumabe com placebo (n = 4) e omalizumabe com placebo ou um comparador ativo (n = 16). As comparações indiretas foram realizadas com o método de Bucher para asma grave alérgica (IgE igual ou superior a 30 UI/mL; alergia a aeroalérgenos perenes; eosinófilos sanguíneos igual ou superior a 150/ $\mu$ L; FeNO  $\geq$  25 ppb). A função pulmonar, avaliada pela diferença média em VEF-1 pré-broncodilatador em relação a linha de base, apresentou diferença significativa na comparação entre dupilumabe e omalizumabe de 96 mL (IC95%: 11 a 182) em 48 a 52 semanas de tratamento. A ferramenta de risco de viés da Cochrane identificou algum risco de viés para descrições incompletas dos estudos incluídos, e a certeza geral da evidência foi considerada muito baixa devido à baixa comparabilidade dos estudos.

A publicação de Menzies-Gow e colaboradores (2022)<sup>3</sup> conduziu uma revisão sistemática com comparações indiretas entre diversos imunobiológicos para o tratamento da asma grave. Risco relativo (ICr-95%) de 0,71 (0,42 a 1,18) e 0,72 (0,42 a 1,18) foi identificado para a comparação indireta entre dupilumabe 200 mg e dupilumabe 300 mg em relação ao omalizumabe, respectivamente, para o desfecho de taxa anualizada de exacerbação grave. O risco relativo (ICr-95%) para o desfecho de taxa anualizada de exacerbação grave necessitando de hospitalização foi de 1,15 (0,25 a 5,88) na comparação indireta de dupilumabe 200/300 mg e omalizumabe. Por fim, a taxa anualizada de exacerbações grave no subgrupo de asma com fenótipo alérgico teve um risco relativo (ICr-95%) de 1,05 (0,42 a 2,70) para a comparação indireta dupilumabe 200 mg e omalizumabe e 0,91 (0,36 a 2,33) para dupilumabe 300 mg *versus* omalizumabe.

Bateman e colaboradores<sup>4</sup> realizaram revisão sistemática com metanálise de comparações indiretas cujo objetivo foi comparar as taxas anuais de exacerbação graves da asma e a função pulmonar (avaliada pelo VEF1) em pacientes com asma

persistente não controlada em uso de dupilumabe em comparação a medicamentos biológicos anti-IL-5 (benralizumabe, mepolizumabe, reslizumabe) e anti-IgE (omalizumabe). Para pacientes com asma com fenótipo alérgico e eosinófilos sanguíneos  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$ , omalizumabe reduziu a taxa de exacerbação em 34% (razão de taxas 0,66; IC 95% 0,52 a 0,84) e dupilumabe em 51% (razão de taxas 0,49; IC 95% 0,36 a 0,68) em comparação a placebo. Não houve diferença entre dupilumabe e omalizumabe (razão de taxas de exacerbação 0,74; IC 95% 0,50 a 1,10). Após 24 semanas de tratamento, em comparação a placebo, omalizumabe aumentou o VEF1 em 2,97% do valor predito (IC 95% 0,52 a 5,42) e dupilumabe aumentou em 5,88% (IC 95% 3,16 a 8,60). Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação de dupilumabe e omalizumabe (DM 2,91%; IC 95% -0,83 a 6,64). Após 52 semanas de tratamento, em comparação a placebo, omalizumabe aumentou o VEF 1 em 0,80% do valor predito (IC 95% -1,54 a 3,14), porém sem significância estatística; por outro lado, dupilumabe aumentou significativamente o VEF1 em 7,63% (IC 95% 4,43 a 10,83). Dupilumabe esteve associado a maior aumento na VEF1 em comparação a omalizumabe na semana 52 (DM 6,83%; IC 95% 2,86 a 10,81). Para os desfechos sem diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos, foi realizada análise de sensibilidade incluindo pacientes com asma com fenótipo alérgico independente da contagem de eosinófilos sanguíneos; os resultados identificados foram semelhantes: para taxa de exacerbação, a razão de taxas foi 0,73 (IC 95% 0,38 a 1,42) e, para o desfecho VEF1 após 24 semanas, a diferença de médias foi 0,06 L (IC 95% -0,04 a 0,17).

**Tabela 2: Resumo das revisões sistemáticas identificadas, incluindo principais resultados relacionados a dupilumabe e omalizumabe comparados a placebo.**

Autor, ano	Delineamento, população, intervenções avaliadas e número de estudos e pacientes incluídos	Principais resultados
<b>Agache et al., 2020<sup>5</sup></b>	Revisão sistemática com metanálise de pares.  Pacientes com asma grave não controlada, com fenótipo alérgico.  Dupilumabe, benralizumabe, omalizumabe e placebo.  n = 28 estudos (11.138 pacientes).	Em comparação ao placebo, o dupilumabe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduziu a taxa de exacerbações da doença (IRR 0,58; IC 95% 0,47 a 0,73; alta certeza da evidência)</li> <li>• Aumentou o VEF1 (DM 0,15; IC 95% 0,09 a 0,20; baixa certeza da evidência)</li> <li>• Melhorou o controle da doença avaliado com o ACQ-5 (DM -0,27; IC 95% -0,40 a -0,14; alta certeza da evidência)</li> </ul> Em comparação ao placebo, o omalizumabe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduziu a taxa de exacerbações da doença (IRR 0,56; IC 95% 0,45 a 0,69; alta certeza da evidência)</li> <li>• Aumentou o VEF1 (DM 0,17; IC 95% 0,03 a 0,32; baixa certeza da evidência)</li> <li>• Melhorou o controle da doença avaliado com o ACQ-6 (DM -0,38; IC 95% -0,68 a -0,09; moderada certeza da evidência)</li> </ul>

ACQ: *Asthma Control Questionnaire*; DM: diferença de médias; DMP: diferença de médias padronizada; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; IRR: razão de taxas de incidência; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Fonte: elaboração própria.

**Tabela 3: Resumo das revisões sistemáticas identificadas, incluindo principais resultados relacionados a dupilumabe versus omalizumabe.**

Autor, ano	Delineamento, população, intervenções avaliadas e número de estudos e pacientes incluídos	Principais resultados (dupilumabe versus omalizumabe)
<b>Bateman et al., 2020<sup>4</sup></b>	<p>Revisão sistemática com meta-análise indireta.</p> <p>Pacientes acima de 12 anos com asma persistente não controlada, com avaliação no subgrupo com asma grave com fenótipo alérgico.</p> <p>Intervenções: Dupilumabe, benralizumabe, mepolizumabe, reslizumabe e omalizumabe.</p> <p>n = 14 estudos</p>	<p>Em comparação a omalizumabe, dupilumabe (200 mg e/ou 300 mg):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não apresentou diferenças significativas na taxa de exacerbação grave (razão de taxas de exacerbação 0,74; IC 95% 0,50 a 1,10).</li> <li>• Não apresentou diferenças significativas no VEF1 na semana 24 (DM 2,91% do valor predito; IC 95% -0,83 a 6,64), mas apresentou maior VEF1 na semana 52 (DM 6,83% do valor predito; IC 95% 2,86 a 10,81).</li> </ul>
<b>Prætorius et al., 2021<sup>2</sup></b>	<p>Revisão sistemática com meta-análise indireta.</p> <p>Pacientes acima de 12 anos com asma tipo 2 grave.</p> <p>Intervenções: Dupilumabe, mepolizumabe e omalizumabe.</p> <p>N = 33 estudos.</p>	<p><b>Asma grave, 24 a 32 semanas de tratamento</b></p> <p>ACQ: diferenças de médias em -0,11 (-0,42 a 0,20) (p = 0,50)</p> <p>AQLQ: Diferenças de médias em -0,08 (-0,30 a 0,15) (p = 0,50)</p> <p>Eventos adversos sérios: incidência absoluta 3,0 (-1,8 a 14,9) (p = 0,49)</p> <p>Eventos adversos sérios: incidência relativa 1,61 (0,64 a 4,05) (p = 0,32)</p> <p><b>Asma grave, 48 a 52 semanas de tratamento</b></p> <p>Taxa de exacerbação: diferenças de médias em taxa anualizada de exacerbações -0,11 (-0,27 a 0,11) (p = 0,26)</p> <p>Taxa de exacerbação: diferenças relativas em taxa anualizada de exacerbações 0,85 (0,61 a 1,17) (p = 0,33)</p> <p>Percentual de pacientes sem exacerbações: diferenças absolutas 2,6 (-5,6 a 12,2) (p = 0,58)</p> <p>Percentual de pacientes sem exacerbação: diferenças relativas 1,05 (0,90 a 1,21) (p = 0,53)</p> <p>Diferenças absolutas em VEF-1: +96 (11 a 182) (p = 0,028)</p> <p>Eventos adversos sérios: incidência absoluta 0,2 (-2,7 a 5,3) (p = 0,93)</p> <p>Eventos adversos sérios: incidência relativa 1,04 (0,60 a 1,80) (p = 0,90)</p>
<b>Menzies-Gow et al., 2022<sup>3</sup></b>	<p>Revisão sistemática com meta-análise indireta.</p>	<p><b>Taxa anualizada de exacerbações</b></p>

Apêndice 3. Descrição das revisões sistemáticas identificadas.

Pacientes acima de 12 anos com asma de difícil controle.	Taxa anualizada de exacerbações (RR [ICr-95%]): Dupilumabe 200 mg 0,71 (0,42 a 1,18), Dupilumabe 300 mg 0,72 (0,42 a 1,18).
Intervenções: Tezepelumab, omalizumabe, mepolizumabe, reslizumabe, benralizumabe, dupilumabe.	Risco relativo para exacerbações que necessitaram de hospitalização/ida à emergência (RR [ICr-95%]): Dupilumabe 200/300mg 1,15 (0,25 a 5,88). Subgrupo de asma com fenótipo alérgico: taxa anualizada de exacerbações (RR [ICr-95%]): Dupilumabe 200 mg 1,05 (0,42 a 2,70), Dupilumabe 300 mg 0,91 (0,36 a 2,33).

Todas as estimativas são apresentadas de dupilumabe comparadas ao omalizumabe. VEF1: volume expiratório forçado em 1 segundo; ACQ: Questionário de controle de asma; AQLQ: Questionário de qualidade de vida na asma.

## 2.2 Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas incluídas

A Figura 2 apresenta a avaliação da qualidade das revisões sistemáticas, de acordo com a ferramenta ROBIS. Essa ferramenta é dividida em três domínios e um julgamento geral. Primeiramente, realiza-se a avaliação dos domínios, na qual identificam-se pontos de preocupação na execução da revisão que poderiam resultar em viés. O domínio 1 da ferramenta avalia se os critérios de inclusão da revisão sistemática eram claros, definidos a priori e apropriados para a questão de pesquisa de interesse. O domínio 2 busca identificar se é possível que algum estudo elegível não tenha sido identificado na revisão, analisando o processo de identificação e inclusão de estudos na revisão sistemática, se a estratégia de busca conduzida foi ampla, se utilizaram bases de dados e fontes adicionais de evidência e se o processo de condução do estudo foi realizado por dois revisores independentes. Já o domínio 3 avalia se há risco de viés no processo de extração e análise dos dados, e avaliação dos estudos incluídos. Por fim, é julgado se as preocupações identificadas nos domínios possivelmente resultaram em risco de viés no estudo.

**Figura 2: Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas incluídas, de acordo com a ferramenta ROBIS.**

Study	Risk of bias				Overall
	D1	D2	D3	D4	
Agache et al., 2020	+	+	+	+	+
Bateman et al., 2020	+	-	-	-	-
Praetorius et al., 2021	X	+	+	+	X
Menzies et al., 2022	X	+	-	+	X

Círculos verdes representam baixo risco de viés, círculos amarelos moderado risco de viés e círculos vermelhos representam alto risco de viés.

Fonte: elaboração própria.



## Referências

1. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*. 2016;69:225–34.
2. Prætorius K, Henriksen DP, Schmid JM, Printzlau P, Pedersen L, Madsen H, et al. Indirect comparison of efficacy of dupilumab *versus* mepolizumab and omalizumab for severe type 2 asthma. *ERJ Open Res*. 2021;7(3):00306–2021.
3. 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. *Journal of Medical Economics*. 2022;25(1):679–90.
4. Bateman ED, Khan AH, Xu Y, Guyot P, Chao J, Kamat S, et al. Pairwise indirect treatment comparison of dupilumab versus other biologics in patients with uncontrolled persistent asthma. *Respiratory Medicine*. 2022;191:105991.
5. Agache I, Rocha C, Beltran J, Song Y, Posso M, Solà I, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(5):1043–57.

**Apêndice 4. Lista de referências dos estudos excluídos avaliando dupilumabe.**

Tabela 1: Referências identificadas durante a revisão sobre efetividade de dupilumabe excluídas após leitura do artigo completo (n = 114) ..... 2

**Tabela 1: Referências identificadas durante a revisão sobre efetividade de dupilumabe excluídas após leitura do artigo completo (n = 114)**

<b>Autor, ano</b>	<b>Título</b>	<b>Motivo da exclusão</b>
<b>Bacharier et al., 2021<sup>1</sup></b>	Dupilumab improves lung function in children with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: liberty asthma voyage	Dados duplicados
<b>Bacharier et al., 2022<sup>2</sup></b>	Dupilumab improves lung function in children with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: LIBERTY ASTHMA VOYAGE	Dados duplicados
<b>Bacharier et al., 2022<sup>3</sup></b>	Dupilumab Improves Lung Function in Children with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma: LIBERTY ASTHMA VOYAGE	Dados duplicados
<b>Bacharier et al., 2021<sup>4</sup></b>	Dupilumab efficacy and safety in children with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: the phase 3 voyage study	Dados duplicados
<b>Bacharier et al., 2021<sup>5</sup></b>	Safety and efficacy of dupilumab in children with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: The phase 3 VOYAGE study	Dados duplicados
<b>Bacharier et al., 2021<sup>6</sup></b>	Dupilumab in children with uncontrolled moderate-to-severe asthma	Dados duplicados
<b>Bernstein et al., 2022<sup>7</sup></b>	Efficacy of biologics in patients with severe allergic asthma, overall and by blood eosinophil count	Delineamento
<b>Bourdin et al., 2020<sup>8</sup></b>	Dupilumab is effective in type 2-high asthma patients receiving high-dose inhaled corticosteroids at baseline	Delineamento
<b>Bourdin et al., 2021<sup>9</sup></b>	Dupilumab efficacy in patients with type 2 asthma with/without allergic phenotype receiving high-dose inhaled corticosteroids	Dados duplicados
<b>Bousquet et al., 2019<sup>10</sup></b>	Dupilumab consistently improves rhinoconjunctivitis-specific health-related quality of life in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma and comorbid allergic rhinitis: results from the phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST study.	População
<b>Busse et al., 2018<sup>11</sup></b>	Liberty Asthma QUEST: phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma	Delineamento
<b>Busse et al., 2018<sup>12</sup></b>	Dupilumab improves SNOT-22 scores in asthma patients with chronic rhinosinusitis or nasal polyposis (CRS/NP) in LIBERTY ASTHMA QUEST.	População
<b>Busse et al., 2019<sup>13</sup></b>	Dupilumab reduces severe exacerbations across baseline disease characteristics in patients with elevated baseline type 2 biomarkers: the LIBERTY ASTHMA QUEST study	População
<b>Busse et al., 2019<sup>14</sup></b>	Dupilumab improves lung function and reduces severe exacerbation rate in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma with or without comorbid allergic rhinitis: results from the phase 3 LIBERTY ASHTMA QUEST study.	População
<b>Busse et al., 2020<sup>15</sup></b>	Baseline FeNO as a Prognostic Biomarker for Subsequent Severe Asthma Exacerbations in Patients With Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma Receiving Placebo in the LIBERTY ASTHMA QUEST Study	Intervenção
<b>Brusselle et al., 2021<sup>16</sup></b>	Efficacy of dupilumab in patients with oral corticosteroid (OCS)-dependent, severe asthma with and without an allergic phenotype: phase 3 LIBERTY ASTHMA VENTURE	Dados duplicados
<b>Canonica et al., 2020<sup>17</sup></b>	Dupilumab reduces severe outpatient asthma exacerbations, cumulative dose, and total number of days of systemic	Dados duplicados

Apêndice 4. Lista de referências dos estudos excluídos avaliando dupilumabe

	corticosteroid use among patients with moderate-to-severe type-2 asthma	
<b>Castro et al., 2016<sup>18</sup></b>	Dupilumab improves lung function inclusive of small airways in patients with uncontrolled persistent asthma: results from a phase 2b clinical trial.	Dados duplicados
<b>Castro et al., 2018<sup>19</sup></b>	A randomized, controlled phase 3 study, liberty asthma quest, evaluating the efficacy and safety of dupilumab in uncontrolled moderate-to-severe asthma.	Dados duplicados
<b>Castro et al., 2019<sup>20</sup></b>	Dupilumab improved lung function in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma	Dados duplicados
<b>Castro et al., 2014<sup>21</sup></b>	Responder Analysis For FEV1 Improvement With Dupilumab In Patients With Persistent Asthma And Elevated Eosinophil Levels	Dados duplicados
<b>Castro et al., 2017<sup>22</sup></b>	Dupilumab improves lung function and reduces severe exacerbations in uncontrolled persistent asthma patients with high and low reversibility	Dados duplicados
<b>Castro et al., 2018<sup>23</sup></b>	Dupilumab treatment produces rapid and sustained improvements in FEV1 in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma from the LIBERTY ASTHMA QUEST study	Dados duplicados
<b>Castro et al., 2018<sup>24</sup></b>	Dupilumab efficacy in uncontrolled, moderate-to-severe allergic asthma in the phase 3 liberty asthma quest study.	Dados duplicados
<b>Castro et al., 2019<sup>25</sup></b>	Dupilumab reduces severe asthma exacerbation rate and improves lung function regardless of age at onset of asthma: the liberty asthma quest study.	População
<b>Castro et al., 2019<sup>26</sup></b>	Castro M, Rabe KF, Brusselle G, Rice MS, Rowe P, Deniz Y, et al. Dupilumab effect on asthma control and health-related quality of life in patients with oral corticosteroid-dependent severe asthma with comorbid chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps.	População
<b>Castro et al., 2020<sup>27</sup></b>	Dupilumab improves lung function in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma.	População
<b>Castro et al., 2020<sup>28</sup></b>	Dupilumab improves lung function in patients irrespective of on-study asthma exacerbations.	População
<b>Castro et al., 2020<sup>29</sup></b>	Dupilumab reduces oral corticosteroid use and severe exacerbations and improves lung function in patients with oral corticosteroid-dependent severe asthma with and without comorbid allergic rhinitis in the phase 3 liberty asthma venture study.	População
<b>Chanez et al., 2016<sup>30</sup></b>	Dupilumab improves patient-reported outcomes in uncontrolled persistent asthma: results from a phase 2b clinical trial.	Dados duplicados
<b>Chen et al., 2021<sup>31</sup></b>	Treatment-emergent adverse events in dupilumab-treated patients with allergic diseases: A meta-analysis	População
<b>Corren et al., 2016<sup>32</sup></b>	Dupilumab reduces severe exacerbation-related costs among asthma patients: results from a phase 2b trial	Desfecho
<b>Corren et al., 2017<sup>33</sup></b>	Dupilumab improves asthma control and asthma-related quality of life in uncontrolled persistent asthma patients across all baseline exacerbation rates	População
<b>Corren et al., 2018<sup>34</sup></b>	Dupilumab improves asthma-related patient reported outcomes in asthma patients with chronic rhinosinusitis or nasal polyposis (CRS/NP) in liberty asthma quest	Dados duplicados
<b>Corren et al., 2018<sup>35</sup></b>	Dupilumab improves asthma control in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma, regardless of exacerbation history. Annals of allergy, asthma and immunology	Dados duplicados

Apêndice 4. Lista de referências dos estudos excluídos avaliando dupilumabe

<b>Corren et al., 2018<sup>36</sup></b>	Dupilumab produces rapid and sustained improvements in asthma-related symptoms in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma from the liberty asthma quest study	Dados duplicados
<b>Corren et al., 2019<sup>37</sup></b>	Dupilumab Suppresses Inflammatory Biomarkers in Asthma Patients With or Without Allergic Rhinitis: Post Hoc Analysis of the LIBERTY ASTHMA QUEST Study	Dados duplicados
<b>Corren et al., 2019<sup>38</sup></b>	Dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma.	Dados duplicados
<b>Corren et al., 2019<sup>39</sup></b>	Dupilumab improves asthma outcomes irrespective of frequency of previous asthma exacerbation history.	Dados duplicados
<b>Corren et al., 2020<sup>40</sup></b>	Dupilumab reduces the percentage of patients experiencing severe exacerbations each calendar month throughout the year in patients with type 2 inflammatory, uncontrolled, moderate-to-severe asthma.	População
<b>Corren et al., 2020<sup>41</sup></b>	Effect of Dupilumab on patient-reported breathing and rescue medication use.	Dados duplicados
<b>Douglass et al., 2018<sup>42</sup></b>	Dupilumab demonstrates rapid and sustained improvements in daily asthma-related symptoms in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: Data from the liberty asthma quest study	População
<b>Fabbri et al., 2017<sup>43</sup></b>	Dupilumab efficacy in severe asthma exacerbations by different baseline patient characteristics in patients with uncontrolled persistent asthma.	População
<b>Fiocchi et al., 2021<sup>44</sup></b>	Dupilumab improves asthma control and quality of life in children with uncontrolled persistent asthma	Dados duplicados
<b>FitzGerald et al., 2020<sup>45</sup></b>	Efficacy of dupilumab in patients with type 2 inflammatory asthma enrolled in the liberty asthma QUEST study.	População
<b>Ford et al., 2018<sup>46</sup></b>	Dupilumab reduces exacerbations and improves lung function in uncontrolled, moderate-to-severe asthma patients across prior historical exacerbation subgroups in the phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST study	Dados duplicados
<b>Ford et al., 2019<sup>47</sup></b>	Dupilumab improved asthma control and health-related quality of life in patients with oral-corticosteroid-dependent severe asthma in the phase 3 LIBERTY ASTHMA VENTURE study	Dados duplicados
<b>Ford et al., 2020<sup>48</sup></b>	Dupilumab improved asthma control and health-related quality of life in patients with oral corticosteroid-dependent, severe asthma during the LIBERTY ASTHMA VENTURE study.	Dados duplicados
<b>Geng et al., 2020<sup>49</sup></b>	Dupilumab associated with lower reports of respiratory infections in moderate-to-severe asthma-safety analysis from the LIBERTY ASTHMA QUEST study.	Dados duplicados
<b>Guilbert et al., 2023<sup>50</sup></b>	Dupilumab Improves Lung Function in Children With Moderate-to- Severe Type 2 Asthma at Week 12	Dados duplicados
<b>Halpin et al., 2020<sup>51</sup></b>	P221 efficacy of dupilumab in patients with asthma with/without substantial reduction in fractional exhaled nitric oxide.	População
<b>Hanania et al., 2019<sup>52</sup></b>	Dupilumab reduces severe exacerbations in patients with oral corticosteroid-dependent severe asthma with and without early improvements in lung function	Dados duplicados
<b>Hanania et al., 2019<sup>53</sup></b>	P221 efficacy of dupilumab in patients with asthma with/without substantial reduction in fractional exhaled nitric oxide.	População
<b>Hanania et al., 2020<sup>54</sup></b>	Effect of dupilumab on severe exacerbations in asthma patients with and without lung function improvements	População
<b>Harada et al., 2021<sup>55</sup></b>	Clinical effects and immune modulation of biologics in asthma	Delineamento

Apêndice 4. Lista de referências dos estudos excluídos avaliando dupilumabe

<b>Katellaris et al., 2017</b> <sup>56</sup>	Dupilumab efficacy and effect on asthma control in patients with uncontrolled persistent asthma and comorbid chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps.	População
<b>Katial et al., 2017</b> <sup>57</sup>	Dupilumab improves patient-reported outcomes in uncontrolled persistent asthma patients with ongoing allergic rhinitis.	População
<b>Katellaris et al., 2019</b> <sup>58</sup>	Dupilumab improves asthma outcomes regardless of baseline lung function.	População
<b>Katellaris et al., 2019</b> <sup>59</sup>	Dupilumab reduces severe asthma exacerbation rates and improves lung function across a range of prior exacerbations in patients with elevated type 2 biomarkers: The liberty asthma quest study.	População
<b>Korn et al., 2019</b> <sup>60</sup>	Dupilumab efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma by body mass index.	População
<b>Korn et al., 2019</b> <sup>61</sup>	Dupilumab improved asthma control in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma, regardless of exacerbations in the previous year.	População
<b>Korn et al., 2019</b> <sup>62</sup>	Dupilumab efficacy in uncontrolled, moderate-to-severe allergic and nonallergic asthma in the phase 3 liberty asthma quest study.	Dados duplicados
<b>Maspero et al., 2017</b> <sup>63</sup>	Dupilumab Efficacy in Uncontrolled Persistent Asthma Patients with History of Comorbid Chronic Rhinosinusitis with or Without Nasal Polyps	Dados duplicados
<b>Maspero et al., 2018</b> <sup>64</sup>	Dupilumab improves health related quality of life in uncontrolled, moderate-to-severe asthma patients with comorbid allergic rhinitis from the phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST study.	População
<b>Maspero et al., 2019</b> <sup>65</sup>	Dupilumab suppresses type 2 biomarkers in asthma patients with and without comorbid chronic rhinosinusitis with or without nasal polyposis (crs/np): post hoc analysis of LIBERTY ASTHMA QUEST.	População
<b>Merman et al., 2019</b> <sup>66</sup>	Liberty Asthma Venture Trial: efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma	Delineamento
<b>Maspero et al., 2019</b> <sup>67</sup>	Dupilumab improves health-related quality of life in patients with oral corticosteroid-dependent, severe asthma with comorbid chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps.	População
<b>Maspero et al., 2020</b> <sup>68</sup>	Dupilumab efficacy in uncontrolled, moderate-to-severe asthma with self-reported chronic rhinosinusitis.	População
<b>Maspero et al., 2020</b> <sup>69</sup>	A post hoc analysis of dupilumab efficacy in asthma patients with comorbid allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis/nasal polyps from the LIBERTY ASTHMA QUEST study.	População
<b>Maspero et al., 2020</b> <sup>70</sup>	Dupilumab reduced oral corticosteroid (OCS) use in patients with OCS-dependent, severe asthma consistently across baseline demographic characteristics in the phase 3 liberty asthma venture study.	População
<b>Maspero et al., 2020</b> <sup>71</sup>	Effect of dupilumab on oral corticosteroid use in severe asthma patients with improving lung function.	População
<b>Paggiaro et al., 2019</b> <sup>72</sup>	S49 Dupilumab improves lung function across baseline disease characteristics in patients with evidence of type 2 inflammation at baseline: the LIBERTY ASTHMA QUEST study.	População
<b>Papadopoulos et al., 2021</b> <sup>73</sup>	Dupilumab efficacy in children with uncontrolled, moderate-to-severe asthma with and without an allergic phenotype	Dados duplicados
<b>Papadopoulos et al., 2022</b> <sup>74</sup>	Dupilumab Efficacy in Children with Uncontrolled, Moderate-to-severe Type 2 Asthma, with and Without Evidence of Allergic Asthma in the VOYAGE Phase 3 Study	Dados duplicados

Apêndice 4. Lista de referências dos estudos excluídos avaliando dupilumabe

<b>Papi et al., 2017<sup>75</sup></b>	Dupilumab Rapidly and Significantly Improves Lung Function and Decreases Inflammation by 2 Weeks After Treatment Initiation in Patients with Uncontrolled Persistent Asthma	Dados duplicados
<b>Papi et al., 2019<sup>76</sup></b>	Dupilumab efficacy in asthma patients with fev1 60–80% predicted on medium-dose ICS: liberty asthma quest study.	População
<b>Papi et al., 2022<sup>77</sup></b>	Dupilumab reduced impact of severe exacerbations on lung function in patients with moderate-to-severe type 2 asthma	População
<b>Pavord et al., 2018<sup>78</sup></b>	Dupilumab reduces risk of severe exacerbations and improves FEV1 in patients on both high- and medium dose ICS with uncontrolled, moderate-to-severe asthma from the phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST Study	Dados duplicados
<b>Pavord et al., 2018<sup>79</sup></b>	Dupilumab efficacy in asthma patients with comorbid chronic rhinosinusitis or nasal polyposis (CRS/NP) in LIBERTY ASTHMA QUEST.	População
<b>Pavord et al., 2018<sup>80</sup></b>	S78 Dupilumab reduces risk of severe exacerbations and improves FEV1 regardless of baseline disease severity in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: data from the phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST study.	População
<b>Pavord et al., 2019<sup>81</sup></b>	Dupilumab reduces severe exacerbations and improves lung function regardless of baseline bronchodilator reversibility in patients with uncontrolled moderate-to-severe asthma enrolled in the LIBERTY ASTHMA QUEST Study.	População
<b>Pavord et al., 2019<sup>82</sup></b>	Dupilumab efficacy in type 2 inflammatory asthma: liberty asthma QUEST study.	População
<b>Pavord et al., 2020<sup>83</sup></b>	Dupilumab efficacy in patients stratified by baseline treatment intensity and lung function.	População
<b>Pavord et al., 2020<sup>84</sup></b>	Baseline exhaled nitric oxide (feno) as predictor of response to dupilumab in uncontrolled, moderate-to-severe asthma	Dados duplicados
<b>Phipatanakul et al., 2022<sup>85</sup></b>	The effect of dupilumab on lung function by allergen sensitization status in pediatric asthma	Dados duplicados
<b>Rabe et al., 2018<sup>86</sup></b>	Dupilumab shows rapid and sustained suppression of inflammatory biomarkers in corticosteroid (CS)-dependent severe asthma patients in LIBERTY ASTHMA VENTURE	Dados duplicados
<b>Rabe et al., 2018<sup>87</sup></b>	Dupilumab in patients with corticosteroid-dependent severe asthma: Efficacy and safety results from the randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 liberty asthma venture study	Dados duplicados
<b>Rabe et al., 2019<sup>88</sup></b>	Dupilumab reduces oral corticosteroid (OCS) use and severe exacerbations, and improves FEV1 in OCS dependent, severe asthma with comorbid chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps.	População
<b>Rabe et al., 2020<sup>89</sup></b>	Dupilumab improved lung function despite exacerbation events in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma during the LIBERTY ASTHMA QUEST study	Dados duplicados
<b>Rabe et al., 2020<sup>90</sup></b>	Effect of dupilumab on severe exacerbations and lung function in patients with baseline blood eosinophils =500 cells/ $\mu$ L.	População
<b>Rabe et al., 2020<sup>91</sup></b>	The effect of dupilumab on lung function parameters in patients with oral corticosteroid-dependent severe asthma.	Dados duplicados
<b>Rabe et al., 2023<sup>92</sup></b>	Dupilumab Improves Long-term Outcomes in Patients With Uncontrolled, Moderate-to-Severe GINA-Based Type 2 Asthma, Irrespective of Allergic Status	Delineamento
<b>Ruiz-Villaverde et al., 2020<sup>93</sup></b>	The safety of dupilumab in clinical practice: 52 weeks of experience at 5 referral hospitals in Andalusia	Delineamento
<b>Shrimanker et al., 2019<sup>94</sup></b>	Prognostic and predictive value of blood eosinophil count, fractional exhaled nitric oxide, and their combination in severe asthma: A post hoc analysis	Intervenção

Apêndice 4. Lista de referências dos estudos excluídos avaliando dupilumabe

<b>Swanson et al., 2014<sup>95</sup></b>	Exhaled Nitric Oxide (FeNO) and T-Helper 2 Cell Biomarkers: Can They Predict Treatment Response To Dupilumab, An IL-4R $\alpha$ Antibody, In An Eosinophilic Asthma Population? Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2014;133(2):AB85.	Dados duplicados
<b>Swanson et al., 2016<sup>96</sup></b>	Dupilumab suppresses fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and biomarkers of type 2 inflammation in adult patients with persistent uncontrolled asthma despite use of medium-to-high dose inhaled corticosteroids plus long-acting beta-agonists (ICS/LABAS)	Dados duplicados
<b>Sher et al., 2019<sup>97</sup></b>	Dupilumab improved morning and evening daily asthma symptoms in patients with oral-corticosteroid-dependent severe asthma in the phase 3 LIBERTY ASTHMA VENTURE study.	População
<b>Sher et al., 2020<sup>98</sup></b>	Dupilumab improves patient-reported breathing in oral corticosteroid-dependent severe asthma.	Dados duplicados
<b>Sher et al., 2023<sup>99</sup></b>	Long-term dupilumab reduces exacerbations and improves lung function in type 2 patients with/without allergic asthma	Dados duplicados
<b>Szeffler et al., 2021<sup>100</sup></b>	Efficacy of dupilumab in children with uncontrolled, moderate-to-severe type 2 asthma, with and without evidence of allergy enrolled in phase 3 voyage	Dados duplicados
<b>Tohda et al., 2020<sup>101</sup></b>	Dupilumab efficacy and safety in Japanese patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma in the phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST study.	Dados duplicados
<b>Wechsler et al., 2013<sup>102</sup></b>	Inhibiting interleukin-4 and interleukin-13 in difficult-to-control asthma	Delineamento
<b>Wechsler et al., 2020<sup>103</sup></b>	Dupilumab is well tolerated and shows sustained efficacy in patients with asthma: Liberty Asthma Traverse	Delineamento
<b>Wechsler et al., 2020<sup>104</sup></b>	Late Breaking Abstract - Dupilumab long-term safety and efficacy in patients with asthma: LIBERTY ASTHMA TRAVERSE	Dados duplicados
<b>Weinstein et al., 2017<sup>105</sup></b>	Dupilumab improves sinonasal symptoms of perennial allergic rhinitis (PAR) in uncontrolled persistent asthma patients with comorbid	Dados duplicados
<b>Weinstein et al., 2017<sup>106</sup></b>	Dupilumab improves lung function and reduces severe exacerbations in uncontrolled persistent asthma patients with ongoing allergic rhinitis.	População
<b>Weinstein et al., 2018<sup>107</sup></b>	Dupilumab improves FEV1 and exacerbations in asthma with allergic rhinitis	Dados duplicados
<b>Wenzel et al., 2013<sup>108</sup></b>	Therapeutic blockade of IL-4 and 13 signaling with dupilumab (SAR231893/REGN668) inhibits key biomarkers in asthma	Dados duplicados
<b>Wenzel et al., 2013<sup>109</sup></b>	Efficacy and safety of SAR231893/REGN668 in patients with moderate-to-severe, persistent asthma and elevated eosinophil levels	Dados duplicados
<b>Wenzel et al., 2014<sup>110</sup></b>	ACQ5 improvement with dupilumab in patients with persistent asthma and elevated eosinophil levels: responder analysis from a 12-week proof-of-concept placebo-controlled trial	Dados duplicados
<b>Wenzel et al., 2015<sup>111</sup></b>	A dose-ranging study of dupilumab in patients (pts) with uncontrolled asthma despite use of inhaled corticosteroids plus a long-acting beta-agonist (ICS/LABA): Final data	Dados duplicados
<b>Wenzel et al., 2015<sup>112</sup></b>	Dupilumab improves lung function and reduces severe exacerbations in uncontrolled asthmatics with baseline eosinophil levels above and below 300 cells/ $\mu$ l	Dados duplicados
<b>Wenzel et al., 2016<sup>113</sup></b>	Dupilumab reduces severe exacerbations in periostin-high and periostin-low asthma patients	População
<b>Wenzel et al., 2020<sup>114</sup></b>	Dupilumab shows rapid and sustained suppression of inflammatory biomarkers in asthma patients in liberty asthma quest	Dados duplicados



Fonte: elaboração própria.

## REFERÊNCIAS

1. Bacharier L, Guilbert T, Katelaris C, Deschildre A, Liu D, Mannent L, et al. Dupilumab improves lung function in children with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: LIBERTY ASTHMA VOYAGE. *Chest*. 2021;160(4):A1885–7.
2. Bacharier LB, Guilbert T, Katelaris CH, Deschildre A, Liu D, Mannent LP, et al. Dupilumab improves lung function in children with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: LIBERTY ASTHMA VOYAGE. *Eur Clin Respir J*. 2022;9(sup1):2058255.
3. Bacharier LB, Guilbert TW, Katelaris CH, Deschildre A, Liu D, Mannent LP, et al. Dupilumab improves lung function in children with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: LIBERTY ASTHMA VOYAGE. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(S2):S97–8.
4. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, Fiocchi AG, Gagnon R, De Mir I, et al. Dupilumab efficacy and safety in children with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: the phase 3 VOYAGE study. Em: D7 D007 Advances in Asthma Therapies [Internet]. American Thoracic Society; 2021 [capturado em 2 abr. 2024]. p. A1204–A1204. Disponível em: [https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1\\_MeetingAbstracts.A1204](https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A1204).
5. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, Fiocchi AG, Gagnon R, Mir ID, et al. Safety and efficacy of dupilumab in children with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: the phase 3 VOYAGE study. *Allergy*. 2021;76(S110):588–9.
6. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, Fiocchi AG, Gagnon R, De Mir I, et al. Dupilumab in children with uncontrolled moderate-to-severe asthma. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2230–40.
7. Bernstein J, Korn S, Ambrose C, Llanos-Ackert J, Hunter G, Martin N. Efficacy of biologics in patients with severe allergic asthma, overall and by blood eosinophil count. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;129(5):S3.
8. Bourdin A, Papi AA, Corren J, Virchow JC, Rice MS, Deniz Y, et al. Dupilumab is effective in type 2-high asthma patients receiving high-dose inhaled corticosteroids at baseline. *Allergy*. 2021;76(1):269–80.
9. Bourdin A, Virchow J, Papi A, Lugogo N, Halpin D, Daizadeh N, et al. P066 dupilumab efficacy in patients with type 2 asthma with/without allergic phenotype receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(5):S32–3.
10. Bousquet J, Maspero JF, Chipps BE, Corren J, FitzGerald JM, Chen Z, et al. Dupilumab consistently improves rhinoconjunctivitis-specific health-related quality of life in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma and

comorbid allergic rhinitis: results from the phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST study. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(2):AB101.

11. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, Papi A, Wenzel SE, Ford LB, et al. Liberty asthma QUEST: phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate dupilumab efficacy/safety in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. *Adv Ther*. 2018;35(5):737–48.
12. Busse W, Maspero JF, Katelaris CH, Saralaya D, Guillonneau S, Zhang B, et al. Dupilumab improves SNOT-22 scores in asthma patients with chronic rhinosinusitis or nasal polyposis (CRS/NP) in LIBERTY ASTHMA QUEST. *Eur Respir J*. 2018;52(suppl 62):PA1125.
13. Busse WW, Muñoz X, Casale TB, Paggiaro P, Castro M, Tohda Y, et al. Dupilumab reduces severe exacerbations across baseline disease characteristics in patients with elevated baseline type 2 biomarkers: the LIBERTY ASTHMA QUEST study. *Thorax*. 2019;74(Suppl 2):A21–2.
14. Busse WW, Maspero JF, Hanania NA, FitzGerald JM, Ford LB, Rice M, et al. Dupilumab improves lung function and reduces severe exacerbation rate in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma with or without comorbid allergic rhinitis: results from the phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST study. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(2):AB97.
15. Busse W, Pavord I, Wenzel S, Bateman E, Casale T, FitzGerald J, et al. Baseline FeNO as a prognostic biomarker for subsequent severe asthma exacerbations in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma receiving placebo in the LIBERTY ASTHMA QUEST study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(2):AB21.
16. Brusselle G, Papi A, Chipps BE, Msihid J, Jacob-Nara JA, Deniz Y, et al. Efficacy of dupilumab in patients with oral corticosteroid (OCS)-dependent, severe asthma with and without an allergic phenotype: phase 3 LIBERTY ASTHMA VENTURE. *Em: Allergy and immunology [Internet]*. European Respiratory Society; 2021 [capturado em 2 abr. 2024]. p. PA2521. Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.congress-2021.PA2521>.
17. Canonica GW, Zeiger R, Castro M, Msihid J, Ortiz B, Pandit-Abid N, et al. Dupilumab reduces severe outpatient asthma exacerbations, cumulative dose, and total number of days of systemic corticosteroid use among patients with moderate-to-severe type-2 asthma. *Chest*. 2020;158(4):A1810–2.
18. Castro M, Wenzel SE, Corren J, Maspero J, Zhang B, Pirozzi G, et al. Dupilumab improves lung function inclusive of small airways in patients with uncontrolled persistent asthma: results from a phase 2b clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:A6489.
19. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero JF, Wenzel SE, Rabe KF, et al. A randomized, controlled phase 3 study, LIBERTY ASTHMA QUEST, evaluating the efficacy and

- safety of dupilumab in uncontrolled moderate-to-severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197:A7700.
20. Castro M, Rabe KF, Kraft M, Corren J, Pavord ID, Katelaris C, et al. Dupilumab improved lung function in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(9):A7086.
  21. Castro M, Teper A, Wang L, Pirozzi G, Radin A, Graham N, et al. Responder analysis for FEV1 improvement with dupilumab in patients with persistent asthma and elevated eosinophil levels. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:A1321.
  22. Castro M, Maspero JF, Staudinger H, Jayawardena S, Maroni J, Rowe P, et al. Dupilumab improves lung function and reduces severe exacerbations in uncontrolled persistent asthma patients with high and low reversibility. *Eur Respir J.* 2017;50(Suppl 61):PA4018.
  23. Castro M, Busse W w., Zhang B, Maroni J, Rowe P, Amin N, et al. Dupilumab treatment produces rapid and sustained improvements in FEV1 in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma from the LIBERTY ASTHMA QUEST study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197:A6163.
  24. Castro M, Corren J, Hanania N, Pavord I, Quirce S, Thangavelu K, et al. Dupilumab efficacy in uncontrolled, moderate-to-severe allergic asthma in the phase 3 liberty asthma quest study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(5 Suppl):S8.
  25. Castro M, Hanania N, Quirce S, Sher L, Maspero J, Rice M, et al. Dupilumab reduces severe asthma exacerbation rate and improves lung function regardless of age at onset of asthma: the liberty asthma quest study. *Chest.* 2019;156(4):A936–9.
  26. Castro M, Rabe KF, Brusselle G, Rice MS, Rowe P, Deniz Y, et al. Dupilumab effect on asthma control and health-related quality of life in patients with oral corticosteroid-dependent severe asthma with comorbid chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Allergy.* 2019;74(Suppl 106):27.
  27. Castro M, Rabe KF, Corren J, Pavord ID, Katelaris CH, Tohda Y, et al. Dupilumab improves lung function in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. *ERJ Open Res.* 2020;6(1):00204–2019.
  28. Castro M, Rabe K, Corren J, Jackson D, Rogers L, Pavord I, et al. Dupilumab improves lung function in patients irrespective of on-study asthma exacerbations. *Chest.* 2020;158(4):A1729–33.
  29. Castro M, Maspero J, Sher L, Rabe K, Casale T, Rice M, et al. Dupilumab reduces oral corticosteroid use and severe exacerbations and improves lung function in patients with oral corticosteroid-dependent severe asthma with and without comorbid allergic rhinitis in the phase 3 liberty asthma venture study. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(2):AB173.

30. Chanez P, Corren J, Castro M, Fabbri L, Joish VN, Evans RE, et al. Dupilumab improves patient-reported outcomes in uncontrolled persistent asthma: results from a phase 2b clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:A6491.
31. Chen X, Liu M, Wu S, Huang Z, Li X, Lai X, et al. Treatment-emergent adverse events in dupilumab-treated patients with allergic diseases: a meta-analysis. *Allergy*. 2021;76(2):593–6.
32. Corren J, Chanez P, Castro M, Fabbri L, Joish VN, Evans RE, et al. Dupilumab reduces severe exacerbation-related costs among asthma patients: results from a phase 2b trial. *Eur Respir J*. 2016;48(Suppl 60):PA1530.
33. Corren J, Castro M, Jayawardena S, Joish V, Amin N, Pirozzi G, et al. Dupilumab improves asthma control and asthma-related quality of life in uncontrolled persistent asthma patients across all baseline exacerbation rates. *Chest*. 2017;152(4):A26.
34. Corren J, Castro M, Maspero JF, Valero Santiago AL, Kuna P, Guillonneau S, et al. Dupilumab improves asthma-related patient reported outcomes in asthma patients with chronic rhinosinusitis or nasal polyposis (CRS/NP) in LIBERTY ASTHMA QUEST. *Eur Respir J*. 2018;52(Suppl 62):PA1124.
35. Corren J, Castro M, Maspero J, Cosio B, Kuna P, Chen Z, et al. Dupilumab improves asthma control in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma, regardless of exacerbation history. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(Suppl 5):S42–3.
36. Corren J, Castro M, Guillonneau S, Chao J, Amin N, Pirozzi G, et al. Dupilumab produces rapid and sustained improvements in asthma-related symptoms in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma from the LIBERTY ASTHMA QUEST study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:A5948.
37. Corren J, Bousquet J, Busse WW, Maspero JF, Hanania NA, Ford LB, et al. Dupilumab suppresses inflammatory biomarkers in asthma patients with or without allergic rhinitis: post hoc analysis of the LIBERTY ASTHMA QUEST study. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(2):AB97.
38. Corren J, Castro M, Chanez P, Fabbri L, Joish VN, Amin N, et al. Dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018/08/24. ed 2019;122(1):41-49.e2.
39. Corren J, Castro M, Ford LB, Bernstein JA, Jayawardena S, Maroni J, et al. Dupilumab improves asthma outcomes irrespective of frequency of previous asthma exacerbation history. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(2):222-224.e1.
40. Corren J, Domingo C, Daizadeh N, Ortiz B, Djandji M, Rowe P, et al. Dupilumab reduces the percentage of patients experiencing severe exacerbations each

calendar month throughout the year in patients with type 2 inflammatory, uncontrolled, moderate-to-severe asthma. *Allergy*. 2020;75(SUPPL 109):53.

41. Corren J, Castro M, Maspero JF, Busse WW, Santiago AV, Kuna P, et al. Effect of Dupilumab on patient-reported breathing and rescue medication use. *Eur Respir J*. 2020;56(suppl 64):233.
42. Douglass J, Langton D, Corren J, Castro M, Guillonneau S, Chao J, et al. Dupilumab demonstrates rapid and sustained improvements in daily asthma-related symptoms in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: Data from the liberty asthma quest study. *Intern Med J*. 2018;48:22–3.
43. Fabbri LM, Bernstein JA, Staudinger H, Maroni J, Rowe P, Jayawardena S, et al. Dupilumab efficacy in severe asthma exacerbations by different baseline patient characteristics in patients with uncontrolled persistent asthma. *Allergy*. 2017;72(S103):108–9.
44. Fiocchi A, Phipatanakul W, Durrani SR, Cole J, Mao X, Msihid J, et al. Dupilumab improves asthma control and quality of life in children with uncontrolled persistent asthma. *Eur Respir J*. 2021;58:PA3920.
45. FitzGerald M, Wenzel S, Busse W, Rice M, Deniz Y, Rowe P, et al. Efficacy of dupilumab in patients with type 2 inflammatory asthma enrolled in the liberty asthma QUEST study. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine*. 2020;4(sup2):30–1.
46. Ford L, Corren J, Kuna P, Dong Q, Staudinger H, Maroni J, et al. Dupilumab reduces exacerbations and improves lung function in uncontrolled, moderate-to-severe asthma patients across prior historical exacerbation subgroups in the phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST study. *Allergy*. 2018;73(S105):464–5.
47. Ford LB, Rabe KF, Wolfe RN, Quirce S, Rice MS, Rowe P, et al. Dupilumab improved asthma control and health-related quality of life in patients with oral-corticosteroid-dependent severe asthma in the phase 3 LIBERTY ASTHMA VENTURE study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(9):A2666.
48. Ford LB, Rabe KF, Wolfe RN, Quirce S, Rice MS, Rowe P, et al. Dupilumab improved asthma control and health-related quality of life in patients with oral corticosteroid-dependent, severe asthma during the LIBERTY ASTHMA VENTURE study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16(SUPPL 1):47#2.
49. Geng B, Busse WW, Chen Z, Ortiz B, Rowe P, Deniz Y. Dupilumab associated with lower reports of respiratory infections in moderate-to-severe asthma-safety analysis from the LIBERTY ASTHMA QUEST study. *Allergy*. 2020;75(SUPPL 109):17.
50. Guilbert TW, Deschildre A, Murphy KR, Hamelmann E, Ross KR, Gupta A, et al. Dupilumab improves lung function in children with moderate-to-severe type 2 asthma at week 12. Em: C101 Impact of Biologics on Asthma Outcomes [Internet]. American Thoracic Society; 2023 [capturado em 2 abr. 2024]. p. A5991–A5991.

Disponível em: [https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm-conference.2023.207.1\\_MeetingAbstracts.A5991](https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm-conference.2023.207.1_MeetingAbstracts.A5991).

51. Halpin D, Korn S, Matucci A, Bourdin A, Daizadeh N, Ortiz B, et al. Efficacy of dupilumab in patients with asthma with/without substantial reduction in fractional exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125(5):S34.
52. Hanania N, Castro M, Mirapeix C, Bateman E, Rice M, Djandji M, et al. Dupilumab reduces severe exacerbations in patients with oral corticosteroid-dependent severe asthma with and without early improvements in lung function. *Chest.* 2019;156(4):A929–32.
53. Hanania N, Bateman E, Castro M, Pavord ID, Papi A, FitzGerald JM, et al. Dupilumab reduces severe exacerbations and improves lung function in late-onset, uncontrolled, moderate-to-severe asthma patients enrolled in the LIBERTY ASTHMA QUEST study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(9):A2667.
54. Hanania N, Maspero J, Panettieri RA, Castro M, Daizadeh N, Djandji M, et al. Effect of dupilumab on severe exacerbations in asthma patients with and without lung function improvements. *Eur Respir J.* 2020;56(suppl 64):2268.
55. Harada N, Ito J, Takahashi K. Clinical effects and immune modulation of biologics in asthma. *Respir Investig.* 2021;59(4):389–96.
56. Katelaris CH, Maspero JF, Jayawardena S, Rowe P, Maroni J, Pirozzi G, et al. Dupilumab efficacy and effect on asthma control in patients with uncontrolled persistent asthma and comorbid chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps. *Intern med j.* 2017;47(S5):22.
57. Katial R, Joish VN, Amin N, Rowe P, Maroni J, Pirozzi G, et al. Dupilumab improves patient-reported outcomes in uncontrolled persistent asthma patients with ongoing allergic rhinitis. *Eur Respir J.* 2017;50(suppl 61):PA3551.
58. Katelaris C, Rabe K, Corren J, Langton D, Bardin P, Park H, et al. Dupilumab improves asthma outcomes regardless of baseline lung function. *Respirology.* 2019;24(Suppl 1):110.
59. Katelaris CH, Douglass JA, Ford LB, Rice MS, Moody J, Djandji M, et al. Dupilumab reduces severe asthma exacerbation rates and improves lung function across a range of prior exacerbations in patients with elevated type 2 biomarkers: The liberty asthma quest study. *Intern med j.* 2019;49(S4):34–5.
60. Korn S, Busse WW, Echave-Sustaeta JM, Dixon AE, Mucsi J, Rice MS, et al. Dupilumab efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma by body mass index. *Eur Respir J.* 2019;54(suppl 63):PA2753.
61. Korn S, Corren J, Castro M, Maspero J, Chen Z, Niemann I, et al. Dupilumab improved asthma control in patients with uncontrolled, moderate-to-severe

- asthma, regardless of exacerbations in the previous year. *Pneumologie*. 2019;73(SUPPL. 1):P711.
62. Korn S, Castro M, Corren J, Pavord ID, Thangavelu K, Rice M, et al. Dupilumab efficacy in uncontrolled, moderate-to-severe allergic and nonallergic asthma in the phase 3 liberty asthma quest study. *Pneumologie*. 2019;73(SUPPL. 1):V710.
  63. Maspero JF, Katelaris C, Jayawardena S, Rowe P, Maroni J, Pirozzi G, et al. Dupilumab efficacy in uncontrolled persistent asthma patients with history of comorbid chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:A4689.
  64. Maspero J, Busse WW, Katelaris CH, Yañez A, Guillonneau S, Chen Z, et al. Dupilumab improves health related quality of life in uncontrolled, moderate-to-severe asthma patients with comorbid allergic rhinitis from the phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST study. *Allergy*. 2018;73(S105):30–1.
  65. Maspero JF, Corren J, Ford LB, Sher L, Chipps BE, Peters AT, et al. Dupilumab suppresses type 2 biomarkers in asthma patients with and without comorbid chronic rhinosinusitis with or without nasal polyposis (crs/np): post hoc analysis of LIBERTY ASTHMA QUEST. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(2):AB98.
  66. Merman E, Stanbrook MB, Anand A. Liberty Asthma Venture Trial: efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine*. 2019;3(2):121–2.
  67. Maspero JF, Rabe KF, Castro M, Rice MS, Rowe P, Deniz Y, et al. Dupilumab improves health-related quality of life in patients with oral corticosteroid-dependent, severe asthma with comorbid chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Allergy*. 2019;74:35–6.
  68. Maspero JF, Katelaris CH, Busse WW, Castro M, Corren J, Chipps BE, et al. Dupilumab efficacy in uncontrolled, moderate-to-severe asthma with self-reported chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(2):527-539.e9.
  69. Maspero JF, Kuna P, Ford LB, Valero Santiago A, Daizadeh N, Rowe P, et al. A post hoc analysis of dupilumab efficacy in asthma patients with comorbid allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis/ nasal polyps from the LIBERTY ASTHMA QUEST study. *Allergy*. 2020;75(SUPPL 109):16.
  70. Maspero JF, Ford LB, Daizadeh N, Pandit-Abid N, Ortiz B, Rowe P, et al. Dupilumab reduced oral corticosteroid (OCS) use in patients with OCS-dependent, severe asthma consistently across baseline demographic characteristics in the phase 3 liberty asthma venture study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(1):A4260.
  71. Maspero JF, Halpin DMG, Jackson D, Hanania NA, Castro M, Domingo C, et al. Effect of dupilumab on oral corticosteroid use in severe asthma patients with improving lung function. *Eur Respir J*. 2020;56(suppl 64):5282.

72. Paggiaro P, Castro M, Canonica WG, Douglass JA, Tohda Y, Rice MS, et al. S49 Dupilumab improves lung function across baseline disease characteristics in patients with evidence of type 2 inflammation at baseline: the LIBERTY ASTHMA QUEST study. *Thorax*. 2019;74(Suppl 2):A33–4.
73. Papadopoulos N, Szeffler SJ, Bacharier LB, Maspero JF, Domingo C, Daizadeh N, et al. Dupilumab efficacy in children with uncontrolled, moderate-to-severe asthma with and without an allergic phenotype. *Eur Respir J*. 2021;58(suppl 65):OA2568.
74. Papadopoulos NG, Szeffler SJ, Bacharier LB, Maspero JF, Domingo C, Daizadeh N, et al. Dupilumab efficacy in children with uncontrolled, moderate-to-severe type 2 asthma, with and without evidence of allergic asthma in the VOYAGE phase 3 study | cochrane library. *Pediatrics*. 2022;149(Issue 10):CN-02471713.
75. Papi A, Swanson BN, Staudinger H, Rowe P, Maroni J, Jayawardena S, et al. Dupilumab rapidly and significantly improves lung function and decreases inflammation by 2 weeks after treatment initiation in patients with uncontrolled persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:A6444.
76. Papi A, Pavord ID, Fitzgerald JM, Corren J, Bardin P, Park HS, et al. Dupilumab efficacy in asthma patients with FEV1 60-80% predicted on medium-DOSE ICS: Liberty asthma quest Study. *Eur Respir J*. 2019;54(suppl 63):PA538.
77. Papi A, Corren J, Castro M, Domingo C, Rogers L, Chapman KR, et al. Dupilumab reduced impact of severe exacerbations on lung function in patients with moderate-to-severe type 2 asthma. *Allergy*. 2023;78(1):233–43.
78. Pavord I, Papi A, Wenzel S, Park H, Zhang B, Staudinger H, et al. Dupilumab reduces risk of severe exacerbations and improves FEV1 in patients on both high - and medium dose ICS with uncontrolled, moderate-to-severe asthma from the phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST Study. *Allergy*. 2018;73(Suppl 105):463–4.
79. Pavord ID, Ford L, Sher L, Rabe KF, Park H-S, Cosio BG, et al. Dupilumab efficacy in asthma patients with comorbid chronic rhinosinusitis or nasal polyposis (CRS/NP) in LIBERTY ASTHMA QUEST. *Eur Respir J*. 2018;52(suppl 62):OA1651.
80. Pavord I, Papi A, Wenzel S, Park HS, Rice M, Staudinger H, et al. S78 Dupilumab reduces risk of severe exacerbations and improves FEV1 regardless of baseline disease severity in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: data from the phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST study. *Thorax*. 2018;73(Suppl 4):A48.
81. Pavord I, Castro M, Rabe KF, Hanania NA, Papi A, FitzGerald JM, et al. Dupilumab reduces severe exacerbations and improves lung function regardless of baseline bronchodilator reversibility in patients with uncontrolled moderate-to-severe asthma enrolled in the LIBERTY ASTHMA QUEST study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(9):A2624.



82. Pavord ID, Fitzgerald JM, Brusselle G, Wenzel SE, Rabe KF, Busse WW, et al. Dupilumab efficacy in type 2 inflammatory asthma: liberty asthma QUEST study. *Eur Respir J*. 2019;54(suppl 63):OA3807.
83. Pavord ID, Siddiqui S, Papi A, Corren J, Sher LD, Bardin P, et al. Dupilumab efficacy in patients stratified by baseline treatment intensity and lung function. *J Asthma Allergy*. 2020;13:701–11.
84. Pavord I, Busse W, Corren J, Casale T, FitzGerald M, Daizadeh N, et al. Baseline exhaled nitric oxide (FeNO) as predictor of response to dupilumab in uncontrolled, moderate-to-severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(5):S34.
85. Phipatanakul W, Papadopoulos N, Hernandez-Trujillo V, Hamelmann E, Zeiger R, Ducharme F, et al. The effect of dupilumab on lung function by allergen sensitization status in pediatric asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;129(5):S47–8.
86. Rabe KF, Brusselle G, Castro M, Sher L, Zhu H, Dong Q, et al. Dupilumab shows rapid and sustained suppression of inflammatory biomarkers in corticosteroid (CS)-dependent severe asthma patients in LIBERTY ASTHMA VENTURE. *Eur Respir J*. 2018;52:PA5003.
87. Rabe KF, Nair PK, Brusselle GG, Maspero JF, Castro M, Zhu H, et al. Dupilumab in patients with corticosteroid-dependent severe asthma: Efficacy and safety results from the randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 liberty asthma venture study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(MeetingAbstracts):A7712–A7712.
88. Rabe KF, Castro M, Nair P, Rice MS, Rowe P, Deniz Y, et al. Dupilumab reduces oral corticosteroid (OCS) use and severe exacerbations, and improves FEV1 in OCS dependent, severe asthma with comorbid chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Allergy*. 2019;74(S106):35.
89. Rabe KF, Castro M, Wenzel SE, Corren J, Pavord ID, Katelaris C, et al. Dupilumab improved lung function despite exacerbation events in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma during the LIBERTY ASTHMA QUEST study. *Allergy Asthma Immunol*. 2020;16(SUPPL 1):47.
90. Rabe KF, Pavord ID, Castro M, Daizadeh N, Ortiz B, Johnson R, et al. Effect of dupilumab on severe exacerbations and lung function in patients with baseline blood eosinophils  $\geq 500$  cells/ $\mu$ L. *Eur Respir J*. 2020;56(suppl 64):234.
91. Rabe KF, Nair P, Maspero JF, Castro M, Rice MS, Deniz Y, et al. The effect of dupilumab on lung function parameters in patients with oral corticosteroid-dependent severe asthma. *Respir Med X*. 2020;2:100010.
92. Rabe KF, Pavord ID, Busse WW, Chupp GL, Izuhara K, Altincatal A, et al. Dupilumab improves long-term outcomes in patients with uncontrolled, MODERATE-TO-SEVERE

- GINA-BASED type 2 asthma, irrespective of allergic status. *Allergy*. 2023;78(8):2148–56.
93. Ruiz-Villaverde R, Armario-Hita JC, Dominguez Cruz J, Pereyra-Rodriguez JJ. The safety of dupilumab in clinical practice: 52 weeks of experience at 5 referral hospitals in Andalusia. *Actas Dermosifiliogr*. 2020;111(8):699–700.
94. Shrimanker R, Keene O, Hynes G, Wenzel S, Yancey S, Pavord ID. Prognostic and predictive value of blood eosinophil count, fractional exhaled nitric oxide, and their combination in severe asthma: a post hoc analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(10):1308–12.
95. Swanson BN, Wang L, Ming J, Hamilton JD, Teper A, Dicioccio T, et al. Exhaled Nitric Oxide (FeNO) and T-Helper 2 cell biomarkers: can they predict treatment response to dupilumab, an IL-4R $\alpha$  antibody, in an eosinophilic asthma population? *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):AB85.
96. Swanson BN, Teper A, Hamilton JD, Zhang B, Staudinger H, Tian N, et al. Dupilumab suppresses fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and biomarkers of type 2 inflammation in adult patients with persistent uncontrolled asthma despite use of medium-to-high dose inhaled corticosteroids plus long-acting beta-agonists (ICS/LABAS). *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):AB190.
97. Sher L, Rabe KF, Wolfe RN, Quirce S, Rice MS, Rowe P, et al. Dupilumab improved morning and evening daily asthma symptoms in patients with oral-corticosteroid-dependent severe asthma in the phase 3 LIBERTY ASTHMA VENTURE study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(9):no pagination.
98. Sher L, Wolfe R, Quirce S, Cohn L, Passalacqua G, Paggiaro P, et al. Dupilumab improves patient-reported breathing in oral corticosteroid-dependent severe asthma. *Chest*. 2020;158(4):A1752–4.
99. Sher L, Corren J, Pavord I, Floquet S, Pandit-Abid N, Radwan A, et al. Long-term dupilumab reduces exacerbations and improves lung function in type 2 patients with/without allergic asthma. *Rev Fr Allerg*. 2023;63(3):103599.
100. Szeffler SJ, Bacharier LB, Maspero JF, Papadopoulos N, Domingo C, Daizadeh N, et al. 166 Efficacy of dupilumab in children with uncontrolled, moderate-to-severe type 2 asthma, with and without evidence of allergy enrolled in phase 3 VOYAGE. Em: Abstracts [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd and Royal College of Paediatrics and Child Health; 2021 [capturado em 4 abr. 2024]. p. A70.2-A70. Disponível em: <https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/archdischild-2021-europaediatrics.166>.
101. Tohda Y, Nakamura Y, Fujisawa T, Ebisawa M, Arima K, Miyata M, et al. Dupilumab efficacy and safety in Japanese patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma in the phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST study. *Allergol Int*. 2020;69(4):578–87.

102. Wechsler ME. Inhibiting interleukin-4 and interleukin-13 in difficult-to-control asthma. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2511–3.
103. Wechsler M, Ford L, Maspero J, Pavord I, Langton D, Domingo C, et al. Dupilumab is well tolerated and shows sustained efficacy in patients with asthma: Liberty Asthma Traverse. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(5):S33.
104. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, Pavord ID, Tohda Y, Langton D, et al. Late breaking abstract - Dupilumab long-term safety and efficacy in patients with asthma: LIBERTY ASTHMA TRAVERSE. *Eur Respir J*. 2020;56:4613.
105. Weinstein SF, Katial R, Jayawardena S, Pirozzi G, Staudinger H, Eckert L, et al. Dupilumab improves sinonasal symptoms of perennial allergic rhinitis (PAR) in uncontrolled persistent asthma patients with comorbid par. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(3):237.
106. Weinstein S, Staudinger H, Guillonneau S, Taniou C, Eckert L, Joish V, et al. Dupilumab improves lung function and reduces severe exacerbations in uncontrolled persistent asthma patients with ongoing allergic rhinitis. *Eur Respir J*. 2017;50(suppl 61):PA3550.
107. Weinstein S, Staudinger H, Guillonneau S, Taniou C, Eckert L, Maroni J, et al. Dupilumab improves FEV1 and exacerbations in asthma with allergic rhinitis. *Respirology*. 2018;23:104–215.
108. Wenzel S, Ming J, Hamilton J, Radin A, Rocklin R, Hultsch T, et al. Therapeutic blockade of IL-4 and 13 signaling with dupilumab (SAR231893/REGN668) inhibits key biomarkers in asthma. *Eur Respir J*. 2013;42(Suppl 57):3539.
109. Wenzel SE, Pirozzi G, Wang L, Kirkesseli S, Rocklin R, Radin A, et al. Efficacy and safety of SAR231893/REGN668 in patients with moderate-to-severe, persistent asthma and elevated eosinophil levels. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:A6068.
110. Wenzel SE, Teper A, Wang L, Pirozzi G, Radin A, Graham N, et al. ACQ5 improvement with dupilumab in patients with persistent asthma and elevated eosinophil levels: responder analysis from a 12-week proof-of-concept placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:A1323.
111. Wenzel S, Castro M, Zhang B, Pirozzi G, Sutherland ER, Graham N, et al. A dose-ranging study of dupilumab in patients (pts) with uncontrolled asthma despite use of inhaled corticosteroids plus a long-acting beta-agonist (ICS/LABA): final data. *Eur Respir J*. 2015;46(Suppl 59):OA289.
112. Wenzel SE, Wang L, Pirozzi G, Sutherland ER, Graham N, Evans RR, et al. Dupilumab improves lung function and reduces severe exacerbations in uncontrolled asthmatics with baseline eosinophil levels above and below 300 cells/ $\mu$ L. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:A6362.

113. Wenzel S, Swanson B, Teper A, Hamilton J, Izuhara K, Ohta S, et al. Dupilumab reduces severe exacerbations in periostin-high and periostin-low asthma patients. *Eur Respir J.* 2016;48(suppl 60):OA1798.
114. Wenzel S, Pavord ID, Rabe KF, Papi A, Fitzgerald JM, Jagerschmidt A, et al. Dupilumab shows rapid and sustained suppression of inflammatory biomarkers in asthma patients in liberty asthma quest. *Eur Respir J.* 2018;52:PA5005.

**DUPIXENT<sup>®</sup>**

**(dupilumabe)**

**Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.**

**Solução injetável**

**200 mg**

**300 mg**

**DUPIXENT®**  
**dupilumabe**

**APRESENTAÇÕES**

Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 2 mL contendo 300 mg de dupilumabe: embalagem com 2 seringas.

Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 1,14 mL contendo 200 mg de dupilumabe: embalagem com 2 seringas.

**USO SUBCUTÂNEO.**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 6 MESES).**

**COMPOSIÇÃO**

**DUPIXENT 300 mg**

Cada seringa preenchida contém 300 mg de dupilumabe (150 mg/mL).

Excipientes: histidina, cloridrato de arginina, acetato de sódio, sacarose, polissorbato 80 e água para injetáveis.

**DUPIXENT 200 mg**

Cada seringa preenchida contém 200 mg de dupilumabe (175 mg/mL).

Excipientes: histidina, cloridrato de arginina, acetato de sódio, sacarose, polissorbato 80 e água para injetáveis.

**1. INDICAÇÕES**

DUPIXENT é indicado para o tratamento das seguintes doenças inflamatórias do tipo 2:

**1.1 Dermatite atópica**

**Adultos e adolescentes**

DUPIXENT é indicado para o tratamento de pacientes a partir de 12 anos com dermatite atópica moderada a grave cuja doença não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando estes tratamentos não são aconselhados.

DUPIXENT pode ser utilizado com ou sem tratamento tópico.

**Crianças de 6 meses a 11 anos de idade**

DUPIXENT é indicado para o tratamento de crianças de 6 meses a 11 anos de idade com dermatite atópica grave cuja doença não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando estes tratamentos não são aconselhados.

DUPIXENT pode ser utilizado com ou sem corticosteroide tópico.

**1.2 Asma**

**Adultos e adolescentes**

DUPIXENT é indicado para pacientes a partir de 12 anos como tratamento de manutenção complementar para asma grave com inflamação tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO (fração exalada de óxido nítrico) aumentada (vide “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacodinâmicas”), que estão inadequadamente controlados, apesar de doses elevadas de corticosteroide inalatório, associado a outro medicamento para tratamento de manutenção.

DUPIXENT é indicado como terapia de manutenção para pacientes com asma grave e que são dependentes de corticosteroide oral, independentemente dos níveis basais dos biomarcadores de inflamação do tipo 2.

**Crianças de 6 a 11 anos de idade**

DUPIXENT é indicado em crianças de 6 a 11 anos como tratamento de manutenção complementar para asma grave com inflamação do tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO (fração exalada de óxido nítrico) aumentada (vide “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacodinâmicas”), que estão inadequadamente controlados com doses médias ou altas de corticosteroide inalatório associado a outro medicamento para tratamento de manutenção.

**1.3. Rinossinusite Crônica com pólipos nasal (RSCcPN)**

DUPIXENT é indicado como tratamento complementar para rinossinusite crônica grave com pólipos nasal (RSCcPN) em adultos que falharam à tratamentos prévios, ou que são intolerantes ou com contraindicação à corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia.

#### 1.4 Prurigo Nodular (PN)

DUPIXENT é indicado para o tratamento de pacientes adultos com prurigo nodular (PN) cuja doença não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando estes tratamentos não são aconselhados. DUPIXENT pode ser utilizado com ou sem corticosteroides tópicos.

#### 1.5 Esofagite Eosinofílica (EEO)

DUPIXENT é indicado para o tratamento de esofagite eosinofílica (EEO) em pacientes a partir de 12 anos de idade com peso corporal igual ou superior a 40 Kg.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

### 2.1 Dermatite atópica

#### Adultos

A segurança e eficácia de DUPIXENT em monoterapia e concomitante com o uso de corticosteroides tópicos (CST) foram avaliadas em três estudos pivotais randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo (SOLO 1, SOLO 2 e CHRONOS) em 2.119 pacientes com idade igual ou superior a 18 anos com dermatite atópica (DA) moderada a grave, definida pela pontuação da Avaliação Global do Investigador (IGA)  $\geq 3$ , Índice de Gravidade do Eczema por Área (EASI)  $\geq 16$  e uma área de superfície corporal (BSA) mínima envolvida  $\geq 10\%$ . Os pacientes elegíveis incluídos nos três estudos apresentaram resposta prévia inadequada à medicação tópica.

Em todos os três estudos os pacientes receberam 1) uma dose inicial de 600 mg de DUPIXENT (duas injeções de 300 mg) no dia 1, seguida de 300 mg a cada 2 semanas; 2) uma dose inicial de 600 mg de DUPIXENT no dia 1, seguida de 300 mg a cada semana ou 3) placebo correspondente. DUPIXENT foi administrado por injeção subcutânea (SC) em todos os estudos. Quando necessário controlar sintomas intoleráveis, permitiu-se que os pacientes recebessem tratamento de resgate a critério do investigador. Os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados como não respondedores.

- SOLO 1 incluiu 671 pacientes (224 em placebo, 224 com DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas e 223 com DUPIXENT 300 mg a cada semana) e um período de tratamento de 16 semanas.
- SOLO 2 incluiu 708 pacientes (236 em placebo, 233 com DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas e 239 com DUPIXENT 300 mg a cada semana) e um período de tratamento de 16 semanas.
- CHRONOS incluiu 740 pacientes (315 em placebo + CST, 106 com DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas + CST, e 319 com DUPIXENT 300 mg a cada semana + CST) e um período de tratamento de 52 semanas. Os pacientes receberam DUPIXENT ou placebo com o uso concomitante de CST iniciando no começo do estudo utilizando um regime posológico padrão. Os pacientes também foram permitidos a usar inibidores de calcineurina tópicos (TCI).

#### Objetivos

Em todos os 3 estudos pivotais, os objetivos foram a proporção de pacientes com IGA 0 ou 1 ('limpo' ou quase 'limpo') com uma redução de  $\geq 2$  pontos em uma escala IGA de 0 – 4, e a proporção de pacientes com melhora de pelo menos 75% no EASI (EASI-75) do início do estudo até a semana 16. Outros desfechos avaliados incluíram a proporção de pacientes com melhora de pelo menos 50% ou 90% no EASI (EASI-50 ou EASI-90, respectivamente), redução na coceira conforme medição pelo pico de prurido na Escala de Classificação Numérica (NRS), e porcentagem de mudança no escore de gravidade da dermatite Atópica (SCORAD) do início do estudo até a semana 16. Objetivos secundários adicionais incluíram alteração média do início do estudo até a semana 16 das pontuações Medida de Eczema Orientada pelo Paciente (POEM), Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) e Escala de Depressão e Ansiedade Hospitalar (HADS). No CHRONOS, a eficácia foi também avaliada na semana 52.

IGA reflete a avaliação geral do médico (média total do corpo) de lesões de pele de dermatite atópica (DA). EASI é uma pontuação composta (variando de 0-72) baseada na extensão e gravidade das lesões avaliadas sistematicamente para eritema, edema/produção de pápulas/endurecimento, escoriação, e liquenificação para cada região anatômica. A Escala de Classificação Numérica (NRS) de prurido é uma medida reportada pelo paciente que avalia a intensidade máxima da coceira nas 24 horas anteriores usando uma escala de pontuação 0-10 pontos (0 = sem coceira; 10 = pior coceira imaginável). O SCORAD é utilizado para avaliar a extensão e gravidade dos sinais de DA e inclui duas escalas visuais análogas para os sintomas (coceira e sono). O POEM avalia a frequência de sintomas de DA (incluindo coceira) e o impacto da DA no sono (escala variando de 0-28). A DLQI avalia a qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes dermatológicos (escala variando de 0-30). A HADS mede sintomas de ansiedade e depressão (pontuação total variando de 0-42).

### Características iniciais

Nos estudos de monoterapia (SOLO 1 e SOLO 2), em todos os grupos de tratamento, 51,6% dos pacientes apresentavam pontuação 3 de IGA inicial (DA moderada), 48,3% dos pacientes tinham um IGA inicial de 4 (DA grave) e 32,4% dos pacientes haviam recebido imunossuppressores sistêmicos anteriormente. A pontuação média inicial EASI foi 33,0, a média semanal inicial na escala NRS de prurido foi 7,4, a média inicial da pontuação SCORAD foi 67,8, a pontuação POEM média inicial foi 20,5, a média inicial DLQI foi 15,0 e a pontuação média inicial HADS total era 13,3.

Nos estudos com CST concomitante (CHRONOS), em todos os grupos de tratamento, 53,1% dos pacientes apresentavam pontuação 3 de IGA inicial, 46,9% dos pacientes tinham um IGA inicial de 4 e 33,6% dos pacientes haviam recebido imunossuppressores sistêmicos anteriormente. A pontuação média inicial EASI foi 32,5, a média semanal inicial na escala NRS de prurido foi 7,3, a média inicial da pontuação SCORAD era 66,4, a pontuação POEM média inicial era 20,1, a média inicial DLQI era 14,5 e a pontuação média inicial HADS total era 12,7.

### Resposta clínica

Estudos clínicos de monoterapia de 16 semanas (SOLO 1 e SOLO 2)

No SOLO 1 e SOLO 2, do início até a semana 16, uma proporção significativamente maior de pacientes randomizados para receber DUPIXENT atingiu uma resposta IGA 0 ou 1, EASI-75, e/ou uma melhora de  $\geq 4$  pontos na escala NRS de prurido comparado ao placebo (vide Tabela 1).

Uma proporção significativamente maior de pacientes randomizados para receber DUPIXENT atingiu uma rápida melhora na escala NRS de prurido comparada com o placebo (definido como melhora de  $\geq 4$  pontos na semana 2;  $p < 0,01$ ) e a proporção de pacientes respondendo na escala NRS de prurido continuou a aumentar durante o período de tratamento (vide Figura 2). A melhora na escala NRS de prurido ocorreu em conjunto com a melhora dos sinais objetivos da dermatite atópica.

As Figuras 1 e 3 demonstram a proporção de pacientes que atingiram uma resposta IGA 0 ou 1 e EASI-75, respectivamente, até a semana 16.

A Figura 2 demonstra a proporção de pacientes que atingiu uma melhora  $> 4$  pontos na escala NRS de prurido até a Semana 16.

A Resposta EASI-90 na semana 16 foi atingida em 7,6% dos pacientes no grupo placebo, 35,7% no grupo recebendo 300 mg de DUPIXENT a cada 2 semanas e 33,2% no grupo recebendo 300 mg de DUPIXENT a cada semana, respectivamente, no estudo SOLO 1 e 7,2%, 30%, e 30,5% dos pacientes, respectivamente, no estudo SOLO 2.

A Resposta EASI-50 na semana 16 foi atingida por 24,6% dos pacientes no grupo placebo, 68,8% no grupo recebendo 300 mg de DUPIXENT a cada 2 semanas e 61,0% no grupo recebendo 300 mg de DUPIXENT a cada semana, respectivamente, no estudo SOLO 1 e 22%, 65,2%, e 61,1% dos pacientes, respectivamente, no estudo SOLO 2.

**Tabela 1: Resultados de Eficácia da Monoterapia de DUPIXENT na Semana 16 (FAS)**

	SOLO 1 (FAS) <sup>a</sup>			SOLO 2 (FAS) <sup>a</sup>		
	Placebo	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas	DUPIXENT 300 mg a cada semana	Placebo	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas	DUPIXENT 300 mg a cada semana
<b>Pacientes randomizados</b>	224	224	223	236	233	239
IGA 0 ou 1 <sup>b</sup> , % respondedores <sup>c</sup>	10,3 %	37,9 % <sup>e</sup>	37,2 % <sup>e</sup>	8,5 %	36,1 % <sup>e</sup>	36,4 % <sup>e</sup>
EASI-50, % respondedores <sup>c</sup>	24,6 %	68,8 % <sup>e</sup>	61,0 % <sup>e</sup>	22,0 %	65,2 % <sup>e</sup>	61,1 % <sup>e</sup>
EASI-75, % respondedores <sup>c</sup>	14,7 %	51,3 % <sup>e</sup>	52,5 % <sup>e</sup>	11,9 %	44,2 % <sup>e</sup>	48,1 % <sup>e</sup>
EASI-90, % respondedores <sup>c</sup>	7,6 %	35,7 % <sup>e</sup>	33,2 % <sup>e</sup>	7,2 %	30,0 % <sup>e</sup>	30,5 % <sup>e</sup>
EASI, % de alteração da média dos LS a partir do	-37,6 % (3,28)	-72,3 % <sup>e</sup> (2,63)	-72,0 % <sup>e</sup> (2,56)	-30,9 % (2,97)	-67,1 % <sup>e</sup> (2,52)	-69,1 % <sup>e</sup> (2,49)



	SOLO 1 (FAS) <sup>a</sup>			SOLO 2 (FAS) <sup>a</sup>		
	Placebo	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas	DUPIXENT 300 mg a cada semana	Placebo	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas	DUPIXENT 300 mg a cada semana
início do estudo (+/-SE)						
SCORAD, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/-SE)	-29,0 % (3,21)	-57,7 % <sup>e</sup> (2,11)	-57,0 % <sup>e</sup> (2,11)	-19,7 % (2,52)	-51,1 % <sup>e</sup> (2,02)	-53,5 % <sup>e</sup> (2,03)
Escala NRS de prurido, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/-SE)	-26,1 % (3,02)	-51,0 % <sup>e</sup> (2,50)	-48,9 % <sup>e</sup> (2,60)	-15,4 % (2,98)	-44,3 % <sup>e</sup> (2,28)	-48,3 % <sup>e</sup> (2,35)
<b>Número de pacientes com valor inicial na escala NRS de prurido <math>\geq</math> 4</b>	212	213	201	221	225	228
Escala NRS de prurido ( $\geq$ 4 pontos de melhora), % respondedores <sup>c, d</sup>	12,3 %	40,8 % <sup>e</sup>	40,3 % <sup>e</sup>	9,5%	36,0 % <sup>e</sup>	39,0 % <sup>e</sup>

LS = mínimo quadrado; SE = erro padrão

<sup>a</sup> Conjunto completo de análise (FAS) incluiu todos os pacientes randomizados.

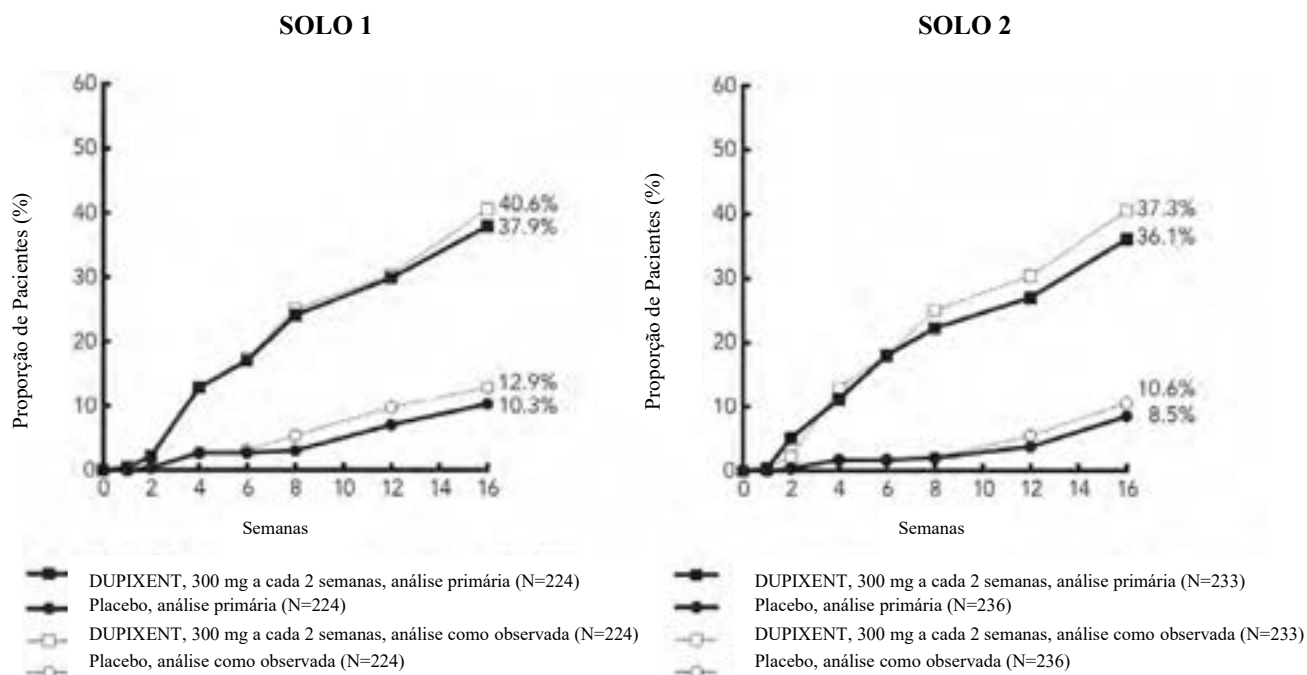
<sup>b</sup> Respondedor foi definido como o paciente com IGA 0 ou 1 (“limpo” ou “quase limpo”) com uma redução  $\geq$  2 pontos sobre a escala IGA de 0-4.

<sup>c</sup> Pacientes que receberam tratamento de resgate ou com dados ausentes foram considerados não respondedores.

<sup>d</sup> Uma proporção significativamente maior de pacientes com DUPIXENT teve melhora na escala NRS de prurido de  $\geq$ 4 pontos em comparação com placebo na semana 2 ( $p < 0,01$ ).

<sup>e</sup> p-valor  $< 0,0001$

**Figura 1: Proporção de Pacientes com IGA 0 ou 1<sup>a</sup> no SOLO 1<sup>b</sup> e SOLO 2<sup>b</sup> (FAS) <sup>c</sup>**

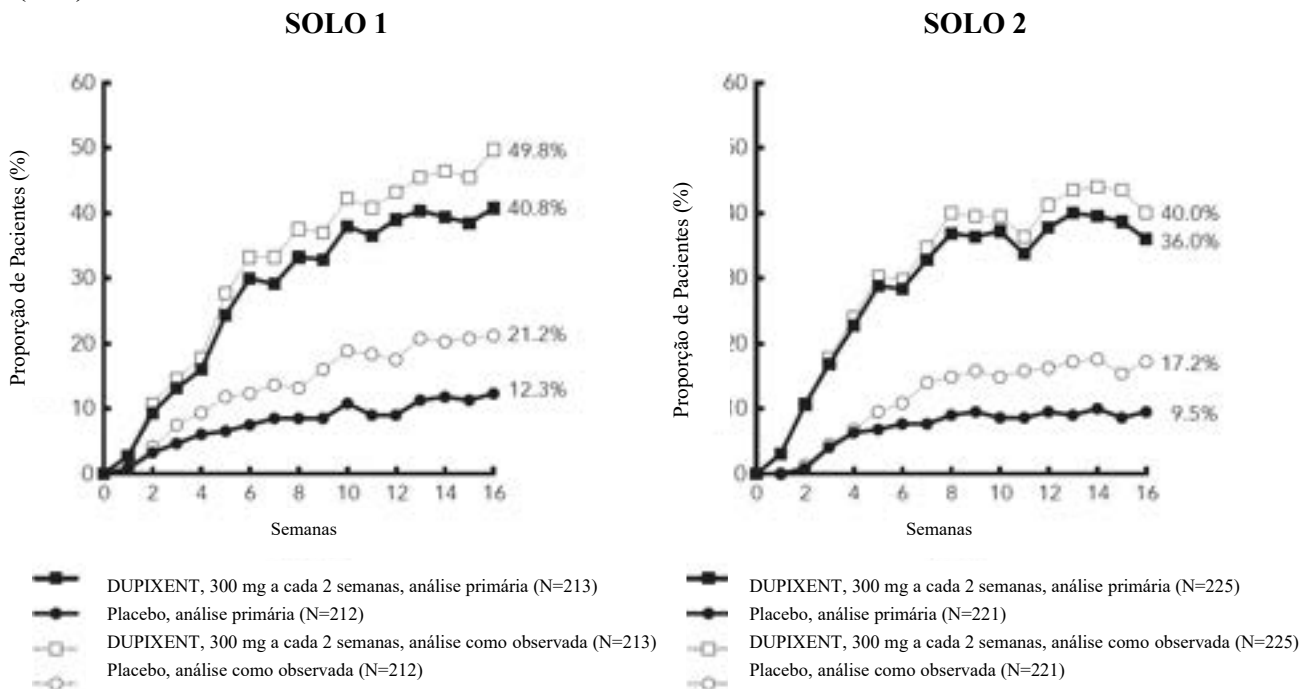


<sup>a</sup> Responder foi definido como o paciente com IGA 0 ou 1 (“limpo” ou “quase limpo”) com uma redução  $\geq 2$  pontos sobre a escala IGA de 0-4.

<sup>b</sup> Na análise primária de desfecho de eficácia (linha sólida acima), os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados não respondedores para o propósito desta análise estatística. A análise como observada (linha pontilhada acima) incluiu todos os dados independente do tratamento de resgate. Em ambos os casos, os pacientes com dados ausentes foram considerados não respondedores.

<sup>c</sup> Conjunto completo de análise (FAS) incluiu todos os pacientes randomizados.

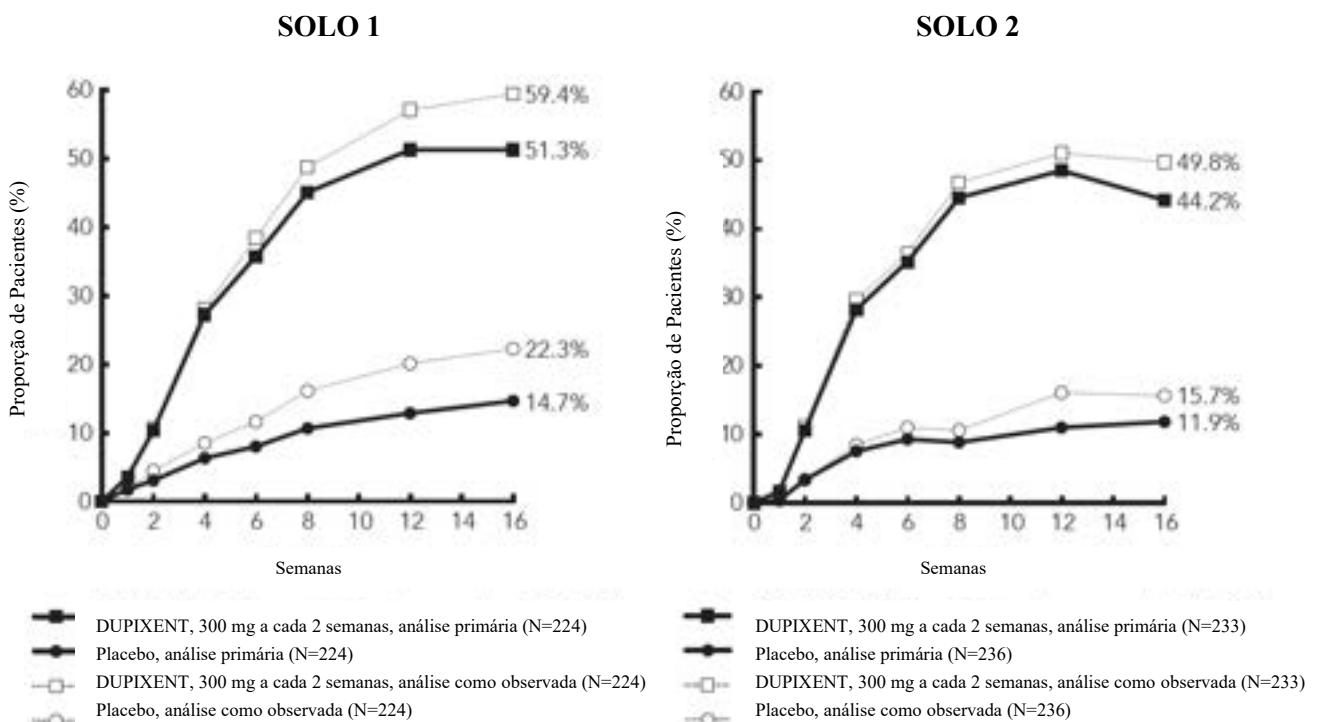
**Figura 2: Proporção de pacientes com melhora  $\geq 4$ -pontos na escala NRS de Prurido no SOLO 1<sup>a</sup> e SOLO 2<sup>a</sup> (FAS)<sup>b</sup>**



<sup>a</sup> Na análise primária de desfecho de eficácia (linha sólida acima), os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados não respondedores para o propósito desta análise estatística. A análise como observada (linha pontilhada acima) incluiu todos os dados independente do tratamento de resgate. Em ambos os casos, os pacientes com dados ausentes foram considerados não respondedores.

<sup>b</sup> Conjunto completo de análise (FAS) incluiu todos os pacientes randomizados.

**Figura 3: Proporção de Pacientes com EASI-75 nos Estudos SOLO 1<sup>a</sup> e SOLO 2<sup>a</sup> (FAS)<sup>b</sup>**



<sup>a</sup> Na análise primária de desfecho de eficácia (linha sólida acima), os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados não respondedores para o propósito desta análise estatística. A análise como observada (linha pontilhada acima) incluiu todos os dados independente do tratamento de resgate. Em ambos os casos, os pacientes com dados ausentes foram considerados não respondedores.

<sup>b</sup> Conjunto completo de análise (FAS) incluiu todos os pacientes randomizados.

O efeito do tratamento nos subgrupos (peso, idade, gênero, raça e tratamento anterior, incluindo imunossuppressores) nos estudos SOLO 1 e SOLO 2 foi, em geral, consistente com os resultados na população geral do estudo.

### **Estudo com CST concomitante de 52 semanas (CHRONOS)**

No CHRONOS, uma proporção significativamente maior de pacientes randomizados para DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas + CST atingiu uma resposta IGA 0 ou 1, EASI-75 e/ou uma melhora de  $\geq 4$  pontos na escala NRS de prurido do início até a semana 16 e semana 52 comparada ao placebo + CST (vide Tabela 2).

Uma proporção significativamente maior de pacientes randomizados para receber DUPIXENT + CST atingiu uma rápida melhora na escala NRS de prurido comparado ao placebo + CST (definido com uma melhora de  $\geq 4$  pontos antes da semana 2;  $p < 0,05$ ) e a proporção de pacientes respondendo na escala NRS de prurido continuou a aumentar durante o período de tratamento (vide Figura 5). A melhora na escala NRS de prurido ocorreu em conjunto com a melhora dos sinais objetivos da dermatite atópica.

As Figura 4 e 6 demonstram a proporção de pacientes que atingiu uma resposta IGA 0 ou 1 e EASI-75, respectivamente, até a semana 52 no estudo CHRONOS.

A Figura 5 demonstra a proporção de pacientes que alcançou uma melhora de  $\geq 4$  pontos na escala NRS de prurido até a semana 52.

A Resposta EASI-90 foi atingida em 15,5% dos pacientes no grupo placebo, 50,6% no grupo recebendo 300 mg de DUPIXENT a cada 2 semanas e 50,7% no grupo recebendo 300 mg de DUPIXENT a cada semana, respectivamente, no estudo CHRONOS na semana 52.

A Resposta EASI-50 foi atingida em 29,9% dos pacientes no grupo placebo, 78,7% no grupo recebendo 300 mg de DUPIXENT a cada 2 semanas e 70,0% no grupo recebendo 300 mg de DUPIXENT a cada semana, respectivamente, no estudo CHRONOS na semana 52.

**Tabela 2: Resultados de Eficácia de DUPIXENT com CST concomitante<sup>a</sup> na Semana 16 e Semana 52 no Estudo CHRONOS**

	Semana 16 (FAS) <sup>b</sup>			Semana 52 (FAS Semana 52) <sup>b</sup>		
	Placebo + CST	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas + CST	DUPIXENT 300 mg a cada semana + CST	Placebo + CST	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas + CST	DUPIXENT 300 mg a cada semana + CST
<b>Pacientes randomizados</b>	315	106	319	264	89	270
IGA 0 ou 1 <sup>c</sup> , % respondedores <sup>d</sup>	12,4 %	38,7 % <sup>f</sup>	39,2 % <sup>f</sup>	12,5 %	36,0 % <sup>f</sup>	40,0 % <sup>f</sup>
EASI-50, % respondedores <sup>d</sup>	37,5 %	80,2 % <sup>f</sup>	78,1 % <sup>f</sup>	29,9 %	78,7 % <sup>f</sup>	70,0 % <sup>f</sup>
EASI-75, % respondedores <sup>d</sup>	23,2 %	68,9 % <sup>f</sup>	63,9 % <sup>f</sup>	21,6 %	65,2 % <sup>f</sup>	64,1 % <sup>f</sup>
EASI-90, % respondedores <sup>d</sup>	11,1 %	39,6 % <sup>f</sup>	43,3 % <sup>f</sup>	15,5 %	50,6 % <sup>f</sup>	50,7 % <sup>f</sup>
EASI, LS % de alteração média a partir do início (+/- SE)	-48,4 % (3,82)	-80,5 % <sup>f</sup> (6,34)	-81,5 % <sup>f</sup> (5,78)	-60,9 % (4,29)	-84,9 % <sup>g</sup> (6,73)	-87,8 % <sup>h</sup> (6,19)
SCORAD, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-36,2 % (1,66)	-63,9 % <sup>f</sup> (2,52)	-65,9 % <sup>f</sup> (1,49)	-47,3 % (2,18)	-69,7 % <sup>f</sup> (3,06)	-70,4 % <sup>f</sup> (1,72)
Escala NRS de prurido, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-30,3 % (2,36)	-56,6 % <sup>f</sup> (3,95)	-57,1 % <sup>f</sup> (2,11)	-31,7 % (3,95)	-57,0 % <sup>i</sup> (6,17)	-56,5 % <sup>f</sup> (3,26)
<b>Número de pacientes com valor inicial na escala NRS de prurido ≥4</b>	299	102	295	249	86	249
Escala NRS de prurido (≥4 pontos de melhora), % respondedores <sup>d</sup>	19,7 %	58,8 % <sup>f</sup>	50,8 % <sup>f</sup>	12,9 %	51,2 % <sup>f</sup>	39,0 % <sup>f</sup>

LS = mínimo quadrado; SE = erro padrão

<sup>a</sup> Todos os pacientes recebendo terapia de base com CST e pacientes que tiveram permissão de usar inibidores de calcineurina tópicos.

<sup>b</sup> O conjunto completo de análise (FAS) incluiu os pacientes randomizados. O FAS Semana 52 inclui todos os pacientes randomizados pelo menos um ano antes da data de corte para análise primária.

<sup>c</sup> Respondedor foi definido como o paciente com IGA 0 ou 1 (“limpo” ou “quase limpo”) com uma redução de ≥2 pontos na escala IGA de 0-4.

<sup>d</sup> Os pacientes que receberam tratamento de resgate ou com dados ausentes foram considerados não respondedores.

<sup>e</sup> Uma proporção significativamente maior de pacientes com DUPIXENT teve melhora na escala NRS de prurido de ≥4 pontos em comparação com placebo na semana 2 (p <0,05).

<sup>f</sup> p-valor <0,0001

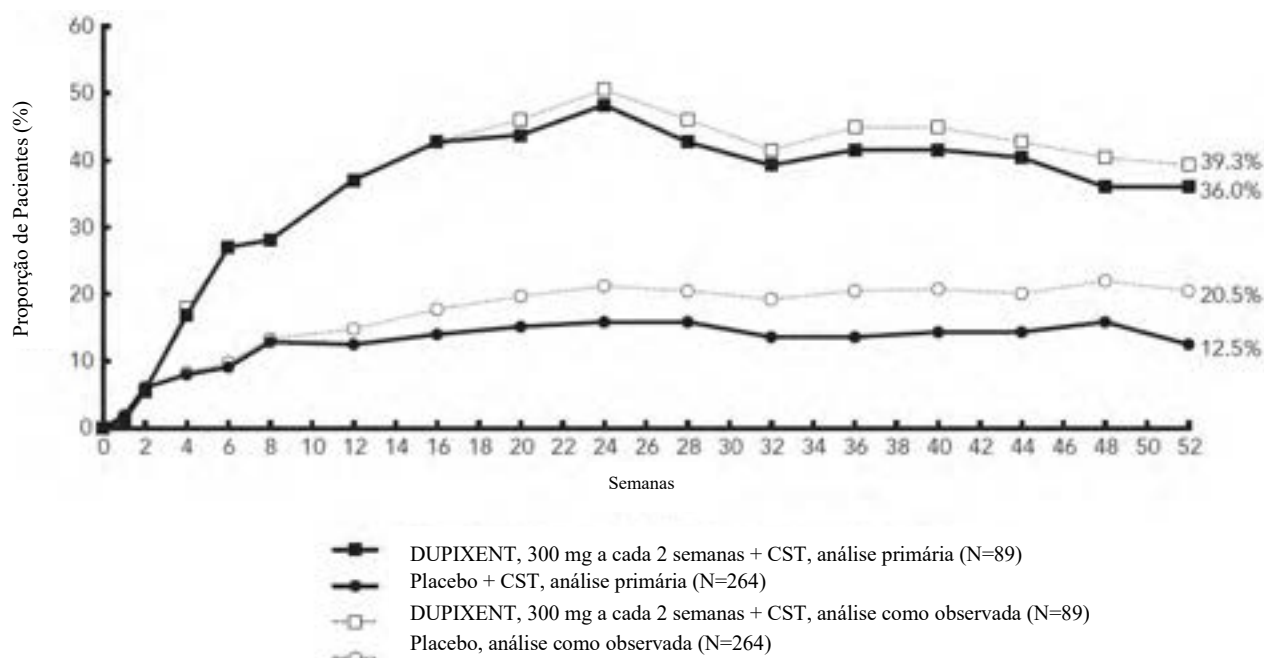
<sup>g</sup> p-valor = 0,0015

<sup>h</sup> p-valor = 0,0003

<sup>i</sup> p-valor = 0,0005

Figura 4: Proporção de Pacientes com IGA 0 ou 1<sup>a</sup> do Estudo CHRONOS<sup>b</sup> (FAS Semana 52)<sup>c</sup>

### CHRONOS

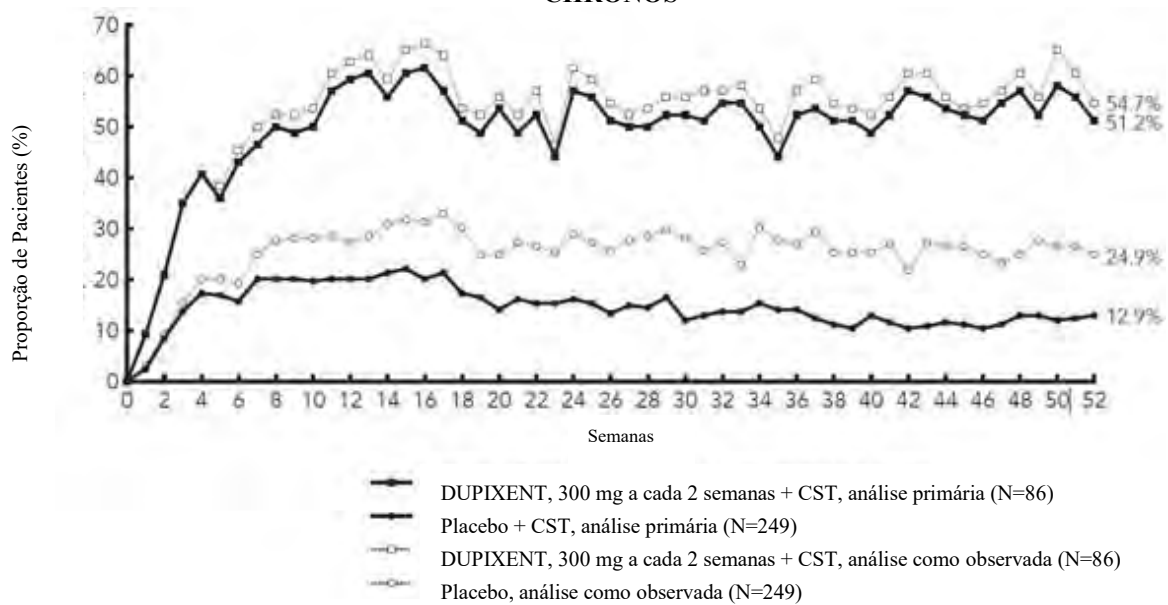


<sup>a</sup> Responder foi definido como o paciente com IGA 0 ou 1 (“limpo” ou “quase limpo”) com uma redução de  $\geq 2$  pontos na escala IGA de 0-4.

<sup>b</sup> Na análise primária de desfecho de eficácia (linha sólida acima), os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados não respondedores para o propósito desta análise estatística. A análise como observada (linha pontilhada acima) incluiu todos os dados independente do tratamento de resgate. Em ambos os casos, os pacientes com dados ausentes foram considerados não respondedores.

<sup>c</sup> O FAS Semana 52 inclui todos os pacientes randomizados pelo menos um ano antes da data de corte para análise primária.

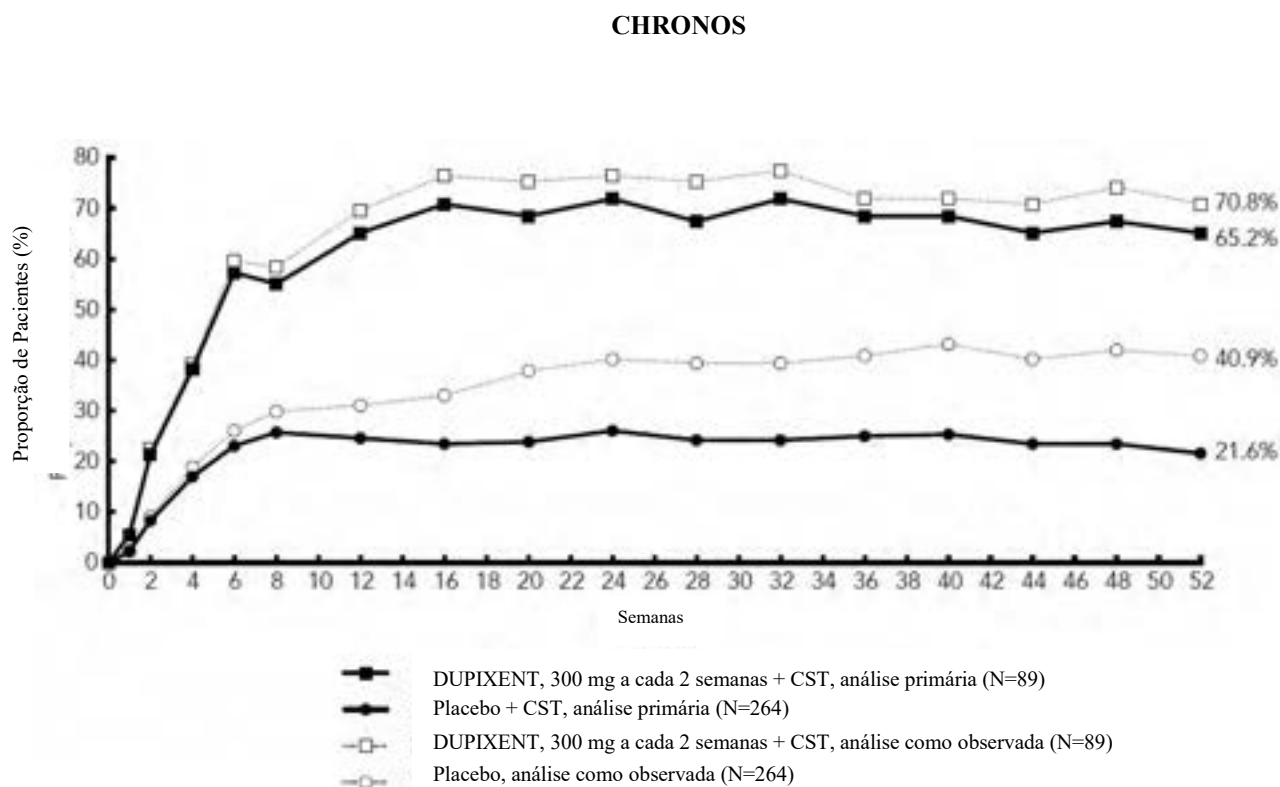
**Figura 5: Proporção de Pacientes com melhora  $\geq 4$  pontos na escala NRS de Prurido no Estudo CHRONOS <sup>a</sup>  
(FAS Semana 52) <sup>b</sup>  
CHRONOS**



<sup>a</sup> Na análise primária de desfecho de eficácia (linha sólida acima), os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados não respondedores para o propósito desta análise estatística. A análise como observada (linha pontilhada acima) incluiu todos os dados independente do tratamento de resgate. Em ambos os casos, os pacientes com dados ausentes foram considerados não respondedores.

<sup>b</sup> O FAS Semana 52 inclui todos os pacientes randomizados pelo menos um ano antes da data de corte para análise primária.

Figura 6: Proporção de pacientes com EASI-75 no Estudo CHRONOS<sup>a</sup> (FAS Semana 52)<sup>b</sup>



<sup>a</sup> Na análise primária de desfecho de eficácia (linha sólida acima), os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados não respondedores para o propósito desta análise estatística. A análise como observada (linha pontilhada acima) incluiu todos os dados independente do tratamento de resgate. Em ambos os casos, os pacientes com dados ausentes foram considerados não respondedores.

<sup>b</sup> O FAS Semana 52 inclui todos os pacientes randomizados pelo menos um ano antes da data de corte para análise primária.

Os efeitos do tratamento nos subgrupos avaliados (peso, idade, gênero, raça e tratamento anterior, incluindo imunossuppressores) no estudo CHRONOS foram, em geral, consistentes com os resultados na população geral do estudo.

**Resposta clínica em pacientes não controlados adequadamente ou intolerantes à ciclosporina ou para quem o tratamento com ciclosporina foi não aconselhado (estudo CAFÈ)**

O estudo CAFÈ avaliou a eficácia de DUPIXENT em comparação com o placebo durante um período de tratamento de 16 semanas, administrado com CST concomitante, em pacientes adultos com DA que não eram adequadamente controlados ou eram intolerantes à ciclosporina oral ou quando este tratamento era contraindicado ou não medicamente aconselhável.

Um total de 325 pacientes participou do estudo, com 210 pacientes expostos previamente à ciclosporina e 115 pacientes que nunca foram expostos à ciclosporina porque o tratamento com ciclosporina foi clinicamente desaconselhável. A média de idade foi de 38,4 anos, 38,8% eram do sexo feminino, o índice EASI médio basal era de 33,1, a BSA média era de 55,7, média semanal basal na escala NRS de prurido foi de 6,4, o escore SCORAD médio basal foi de 67,2 e o DLQI médio basal foi de 13,8.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes com EASI-75 na semana 16.

Os desfechos primários e secundários para o estudo CAFÈ de 16 semanas estão resumidos na tabela 3.

**Tabela 3: Resultados dos desfechos primários e secundários do estudo CAFÈ**

	Placebo + CST	DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas + CST	DUPIXENT 300 mg a cada semana + CST
<b>Pacientes randomizados</b>	108	107	110
EASI-75,	29,6 %	62,6 %	59,1 %



% respondedores			
EASI, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-46,6 % (2,76)	-79,8 % (2,59)	-78,2 % (2,55)
Escala NRS de prurido, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/-SE)	-25,4 % (3,39)	-53,9 % (3,14)	-51,7 % (3,09)
SCORAD, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-29,5 % (2,55)	-62,4 % (2,48)	-58,3 % (2,45)
DLQI, alteração da média dos LS a partir do início do estudo (SE)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46)	-8,8 (0,45)

LS = mínimo quadrado; SE = erro padrão (todos valores de  $p < 0,0001$ )

No subgrupo de pacientes que se assemelham à população de estudo CAFÈ participantes do estudo CHRONOS de 52 semanas, 69,6% dos pacientes tratados com DUPIXENT 300mg a cada duas semanas atingiram EASI-75 versus 18,0% de pacientes tratados com placebo na semana 16 e 52,4% dos tratados com DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas contra 18,6% dos tratados com placebo na semana 52. Neste subconjunto, a alteração percentual da escala NRS de prurido desde o início do estudo foi de -51,4% vs. -30,2% na semana 16 e -54,8% vs. -30,9% na semana 52, para os grupos DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas e placebo, respectivamente.

#### Manutenção e Durabilidade da Resposta (estudo SOLO CONTINUE)

Para avaliar a manutenção e duração da resposta, pacientes tratados por 16 semanas com DUPIXENT nos estudos SOLO 1 e SOLO 2 que atingiram IGA 0 ou 1 ou EASI-75 foram randomizados no estudo SOLO CONTINUE para um tratamento adicional de 36 semanas com DUPIXENT ou placebo, para um tratamento cumulativo por 52 semanas durante o estudo. Os desfechos clínicos foram avaliados nas semanas 51 ou 52.

Os desfechos primários foram a diferença entre a linha de base (semana 0) e a semana 36 na variação percentual na resposta EASI dos estudos SOLO 1 e SOLO 2 basal e porcentagem de pacientes com resposta EASI-75 na semana 36 em pacientes com resposta EASI-75 no início do estudo.

Os pacientes que continuaram com o mesmo regime de dose recebido nos estudos SOLO 1 e SOLO 2 (300 mg a cada 2 semanas ou 300 mg a cada semana) mostraram um bom efeito na manutenção da resposta clínica, enquanto a eficácia em outros regimes posológicos diminuiu de forma dependente da dose.

Os desfechos primários e secundários de 52 semanas para o estudo SOLO CONTINUE estão resumidos na tabela 4 abaixo:

**Tabela 4: Resultados dos desfechos primários e secundários do estudo SOLO CONTINUE:**

	Placebo	DUPIXENT 300 MG		
	N=83	A cada 8 semanas N=84	A cada 4 semanas N=86	A cada 2 semanas/A cada semana N=84
<b>Desfechos primários</b>				
Alteração da média dos LS (SE) entre a linha de base e a semana 36 na variação percentual na resposta EASI da linha de base do estudo principal	21,7 (3,13)	6,8*** (2,43)	3,8*** (2,28)	0,1*** (1,74)
Percentual de pacientes com EASI-75 na semana 36 para pacientes com EASI-75 no início do estudo, n (%)	24/79 (30,4%)	45/82* (54,9%)	49/84** (58,3%)	116/162*** (71,6%)
<b>Desfechos secundários</b>				
Percentual de pacientes cuja resposta IGA na semana 36 foi mantida em um ponto inicial no subgrupo de pacientes	18/63 (28,6)	32/64† (50,0%)	41/66** (62,11)	89/126*** (70,6)

com IGA (0,1) no início do estudo, n (%)				
Percentual de pacientes com IGA (0,1) na semana 36 no subgrupo de pacientes com IGA (0,1) no início do estudo, n (%)	9/63 (14,3)	21/64† (32,8)	29/66** (43,9)	68/126*** (54,0)
Percentual de pacientes cujo pico de prurido na NRS aumentou ≥3 pontos da linha basal até a semana 35 no subgrupo de pacientes com pico de prurido NRS ≤7 na linha de base, n (%)	56/80 (70,0)	45/81 (55,6)	41/83† (49,4)	57/168*** (33,9)

†P<0,05, \*P<0,01, \*\*P<0,001, \*\*\*P≤0,0001

No SOLO CONTINUE, observou-se uma tendência para o aumento da positividade de anticorpos contra dupilumabe emergentes do tratamento com intervalos maiores de dosagem. Anticorpos contra dupilumabe emergentes do tratamento: A cada semana: 1,2%; a cada 2 semanas: 4,3%; a cada 4 semanas: 6,0%; a cada 8 semanas: 11,7%. Respostas de anticorpos contra dupilumabe com duração superior a 12 semanas: A cada semana: 0,0%; a cada 2 semanas: 1,4%; a cada 4 semanas: 0,0%; a cada 8 semanas: 2,6%.

### Objetivos secundários adicionais

Em ambos os estudos clínicos de monoterapia (SOLO 1 e SOLO 2), ambos os grupos recebendo DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas e 300 mg a cada semana melhoraram significativamente os sintomas reportados pelos pacientes e o impacto da DA no sono e qualidade de vida relacionada à saúde, conforme mensurado pelas escalas totais POEM e DLQI, respectivamente, na semana 16 comparada ao placebo. Uma proporção significativamente maior de pacientes dos grupos recebendo DUPIXENT obteve reduções clinicamente significativas na pontuação total POEM e DLQI (cada uma definida como melhora ≥ 4 pontos) do início do estudo até semana 16 comparada ao grupo placebo. Além disso, sintomas de ansiedade e depressão conforme medidos pela pontuação total HADS foram significativamente reduzidos nos grupos recebendo DUPIXENT comparados ao placebo na semana 16. Em um subgrupo de pacientes com subescala de pontuação ansiedade-HADS ou depressão-HADS ≥ 8 pontos no início (valor de corte para ansiedade ou depressão), uma proporção maior de pacientes nos grupos recebendo DUPIXENT atingiu pontuações ansiedade-HADS e depressão-HADS < 8 na semana 16 comparada ao placebo (vide Tabela 5).

**Tabela 5: Resultados de Desfechos Secundários Adicionais da Monoterapia com DUPIXENT na Semana 16**

	Monoterapia					
	SOLO 1 na Semana 16			SOLO 2 na Semana 16		
	Placebo	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas	DUPIXENT 300 mg a cada semana	Placebo	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas	DUPIXENT 300 mg a cada semana
<b>Pacientes randomizados</b>	224	224	223	236	233	239
DLQI, alteração da média dos LS a partir do início do estudo (SE)	-5,3 (0,50)	-9,3 <sup>a</sup> (0,40)	-9,0 <sup>a</sup> (0,40)	-3,6 (0,50)	-9,3 <sup>a</sup> (0,38)	-9,5 <sup>a</sup> (0,39)
POEM, alteração da média dos LS a partir do início do estudo (SE)	-5,1 (0,67)	-11,6 <sup>a</sup> (0,49)	-11,0 <sup>a</sup> (0,50)	-3,3 (0,55)	-10,2 <sup>a</sup> (0,49)	-11,3 <sup>a</sup> (0,52)
HADS, alteração da média dos LS a partir do início do estudo (SE)	-3,0 (0,65)	-5,2 <sup>b</sup> (0,54)	-5,2 <sup>b</sup> (0,51)	-0,8 (0,44)	-5,1 <sup>a</sup> (0,39)	-5,8 <sup>a</sup> (0,38)

<b>Número de pacientes com DLQI ≥4 no início</b>	213	209	209	225	223	234
DLQI (Melhora ≥4-pontos), % respondedores	30,5%	64,1% <sup>a</sup>	58,4% <sup>a</sup>	27,6 %	73,1% <sup>a</sup>	62,0% <sup>a</sup>
<b>Número de pacientes com POEM ≥4 no início</b>	223	222	222	234	233	239
POEM (Melhora ≥4-pontos), % respondedores	26,9%	67,6% <sup>a</sup>	63,1% <sup>a</sup>	24,4%	71,7% <sup>a</sup>	64,0% <sup>a</sup>
<b>Número de pacientes com HADS-ansiedade ≥8 ou HADS-depressão ≥8 no início</b>	97	100	102	115	129	136
Pacientes atingindo pontuação HADS-ansiedade e HADS-depressão <8, %	12,4%	41,0% <sup>a</sup>	36,3% <sup>b</sup>	6,1%	39,5% <sup>a</sup>	41,2% <sup>a</sup>

LS = mínimo quadrado; SE = erro padrão

<sup>a</sup>p-valor <0,0001

<sup>b</sup>p-valor <0,001

No estudo com o uso concomitante de CST (CHRONOS), 300 mg de DUPIXENT a cada 2 semanas + CST e 300 mg de DUPIXENT a cada semana + CST melhoraram os sintomas relatados por pacientes e o impacto da DA no sono e qualidade de vida relacionada à saúde, conforme mensurado pelas pontuações totais POEM e DLQI, respectivamente, na semana 52 comparada ao placebo + CST. Uma proporção maior de pacientes recebendo DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas + CST e 300 mg a cada semana + CST obteve reduções clinicamente significativas nas pontuações totais POEM e DLQI (cada uma definida como melhora ≥ 4 pontos) do início do estudo até a semana 52 comparada ao placebo + CST. Além disso, DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas + CST e 300 mg a cada semana + CST reduziram a ansiedade e depressão conforme medido pela pontuação total HADS na semana 52 comparada ao placebo + CST. Em uma análise posterior em um subgrupo de pacientes com subescalas de pontuações ansiedade-HADS ou depressão-HADS ≥ 8 pontos no início (valor de corte para ansiedade ou depressão), uma proporção maior de pacientes nos grupos recebendo DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas + CST e 300 mg a cada semana + CST alcançou pontuações de ansiedade-HADS e depressão-HADS < 8 na semana 52 comparada ao placebo + CST (vide Tabela 6).

**Tabela 6: Outros Resultados de Objetivos Secundários de DUPIXENT com CST Concomitante na Semana 16 e na Semana 52 no Estudo CHRONOS**

	Uso Concomitante de CST					
	CHRONOS na Semana 16			CHRONOS na Semana 52		
	Placebo	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas + CST	DUPIXENT 300 mg a cada semana + CST	Placebo + CST	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas + CST	DUPIXENT 300 mg a cada semana + CST
<b>Pacientes randomizados</b>	315	106	319	264	89	270

DLQI, alteração da média dos LS a partir no início do estudo (SE)	-5,8 (0,34)	-10,0 <sup>a</sup> (0,50)	-10,7 <sup>a</sup> (0,31)	-7,2 (0,40)	-11,4 <sup>a</sup> (0,57)	-11,1 <sup>a</sup> (0,36)
POEM, alteração da média dos LS a partir no início do estudo (SE)	-5,3 (0,41)	-12,7 <sup>a</sup> (0,64)	-12,9 <sup>a</sup> (0,37)	-7,0 (0,57)	-14,2 <sup>a</sup> (0,78)	-13,2 <sup>a</sup> (0,45)
HADS, alteração da média dos LS a partir no início do estudo (SE)	-4,0 (0,37)	-4,9 (0,58)	-5,4 <sup>c</sup> (0,35)	-3,8 (0,47)	-5,5 <sup>c</sup> (0,71)	-5,9 <sup>b</sup> (0,42)
<b>Número de Pacientes DLQI ≥4 no início</b>	300	100	311	254	85	264
DLQI (melhora ≥4-pontos), % respondedores	43,0%	81,0% <sup>a</sup>	74,3% <sup>a</sup>	30,3%	80,0% <sup>a</sup>	63,3% <sup>a</sup>
<b>Número de Pacientes POEM ≥4 no início</b>	312	106	318	261	89	269
POEM (Melhora ≥4-pontos), % respondedores	36,9%	77,4% <sup>a</sup>	77,4% <sup>a</sup>	26,1%	76,4% <sup>a</sup>	64,7% <sup>a</sup>
<b>Número de Pacientes HADS-ansiedade ≥8 ou HADS-depressão ≥8 no início</b>	148	59	154	133	53	138
Pacientes atingindo HADS-ansiedade e HADS-depressão <8, %	26,4%	47,5% <sup>c</sup>	47,4% <sup>b</sup>	18,0%	43,4% <sup>b</sup>	44,9% <sup>a</sup>

LS = mínimo quadrado; SE = erro padrão

<sup>a</sup> p-valor <0,0001

<sup>b</sup> p-valor <0,001

<sup>c</sup> p-valor <0,05

### Adolescentes (12 a 17 anos de idade)

A eficácia e segurança da monoterapia com DUPIXENT em pacientes adolescentes foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (AD-1526) com 251 adolescentes de 12 a 17 anos de idade com dermatite atópica (DA) moderada a grave, definida pela pontuação da Avaliação Global do Investigador (IGA) ≥3 na avaliação geral das lesões de DA em uma escala de gravidade de 0 a 4, uma pontuação do Índice de Gravidade do Eczema por Área (EASI) ≥16 em uma escala de 0 a 72 e uma área de superfície corporal (BSA) mínima envolvida de ≥10%. Os pacientes elegíveis inscritos neste estudo tiveram resposta inadequada anterior à medicação tópica.

Os pacientes receberam 1) uma dose inicial de 400 mg de DUPIXENT (2 injeções de 200 mg) no dia 1, seguida de 200 mg a cada 2 semanas, para pacientes com peso < 60 Kg ou uma dose inicial de 600 mg de DUPIXENT (duas injeções de 300 mg) no dia 1, seguida de 300 mg a cada duas semanas para pacientes com peso basal ≥60 kg; 2) uma dose inicial de 600 mg de DUPIXENT (duas injeções de 300 mg) no dia 1, seguida de 300 mg a cada 4 semanas, independentemente do peso corporal inicial; ou 3) placebo correspondente de DUPIXENT foi administrado por injeção subcutânea (SC). Se necessário para controlar os sintomas intoleráveis, os pacientes foram autorizados a receber tratamento de resgate a critério do investigador. Os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados não respondedores.

Neste estudo, a média de idade foi de 14,5 anos, a mediana de peso foi de 59,4 kg, 41,0% dos pacientes eram do sexo feminino, 62,5% eram brancos, 15,1% eram asiáticos e 12,0% eram negros. No nível basal, 46,2% dos pacientes tinham um escore IGA basal de 3 (DA moderada), 53,8% dos pacientes tinham IGA basal de 4 (DA grave), a média da BSA envolvida foi de 56,5% e 42,4% receberam imunossuppressores sistêmicos prévios. Também no nível basal, o valor médio do Índice de Gravidade do Eczema por Área (EASI) foi de 35,5, a média do nível basal semanal na escala NRS de Prurido foi 7,6, o valor médio no nível basal de gravidade da dermatite atópica (SCORAD) foi de 70,3, o valor médio no nível basal das pontuações de Medida de Eczema Orientada pelo Paciente (POEM) foi de 21,0 e no nível basal o Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia Infantil (CDLQI) foi de 13,6. No geral, 92,0% dos pacientes tinham pelo menos uma comorbidade alérgica; 65,6% tinham rinite alérgica, 53,6% tinham asma e 60,8% tinham alergias alimentares.

O desfecho coprimário foi a proporção de pacientes com IGA 0 ou 1 (“limpo” ou “quase limpo”) com uma melhoria de pelo menos 2 pontos e a proporção de indivíduos com EASI-75 (melhora de pelo menos 75% no EASI), do período basal até a Semana 16. Outros desfechos avaliados incluíram a proporção de pacientes com EASI-50 ou EASI-90 (melhora de pelo menos 50% ou 90% no EASI do início, respectivamente), redução da coceira medida pela escala NRS de prurido, e variação percentual na escala SCORAD, desde o início até a semana 16. Os desfechos secundários adicionais incluíram alteração média do início até a semana 16 nos escores do POEM e do CDLQI.

### Resposta Clínica

Os resultados de estudo de eficácia na semana 16 para adolescentes com dermatite atópica estão presentes na tabela 7 a seguir:

**Tabela 7: Resultados de eficácia de DUPIXENT no Estudo de Dermatite Atópica em pacientes adolescentes (12 a 17 anos) na Semana 16 (FAS)**

	Placebo	DUPIXENT 200 mg (<60 kg) 300 mg (≥60 kg) A cada duas semanas
<b>Pacientes Randomizados</b>	85 <sup>a</sup>	82 <sup>a</sup>
IGA 0 ou 1 <sup>b</sup> , % respondedores <sup>c</sup>	2,4%	24,4%
EASI-50, % respondedores <sup>c</sup>	12,9%	61,0%
EASI-75, % respondedores <sup>c</sup>	8,2%	41,5%
EASI-90, % respondedores <sup>c</sup>	2,4%	23,2%
EASI, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-23,6% (5,49)	-65,9% (3,99)
SCORAD, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-17,6% (3,76)	-51,6% (3,23)
Escala NRS de prurido, % de alteração da média dos LS a partir no início do estudo (+/- SE)	-19,0% (4,09)	-47,9% (3,43)
Escala NRS de prurido (>4-pontos de melhora), % respondedores <sup>c</sup>	4,8%	36,6%
BSA, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-11,7% (2,72)	-30,1% (2,34)
CDLQI, alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-5,1 (0,62)	-8,5 (0,50)
CDLQI, (≥6-pontos de melhora), % respondedores	19,7%	60,6%
POEM, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-3,8 (0,96)	-10,1 (0,76)
POEM, (≥6-pontos de melhora), % respondedores	9,5%	63,4%

<sup>a</sup> Conjunto Completo de Análise (FAS) inclui todos os pacientes randomizados.

<sup>b</sup> Respondedor foi definido como o paciente com IGA 0 ou 1 (“limpo” ou “quase limpo”) com uma redução ≥2 pontos sobre a escala IGA de 0-4.

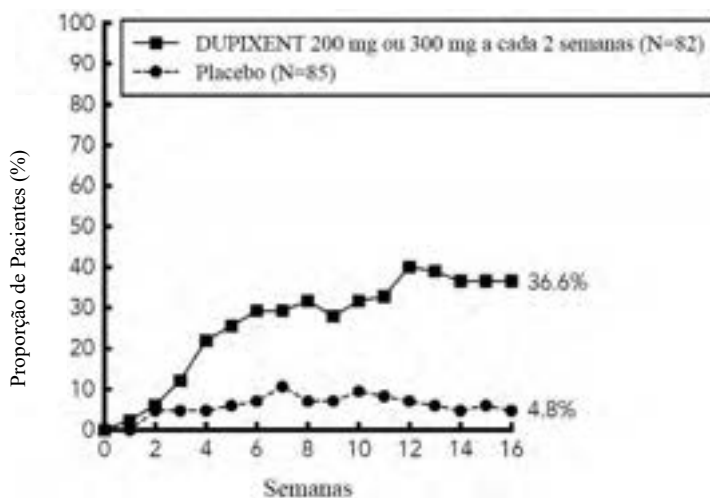
<sup>c</sup> Os pacientes que receberam tratamento de resgate ou com dados ausentes foram considerados não respondedores (58,8% e 20,7% nos braços placebo e DUPIXENT, respectivamente).

Todos os valores de  $p < 0,0001$

Uma maior porcentagem de pacientes randomizados para receber placebo precisou de tratamento de resgate (corticosteroides tópicos, corticosteroides sistêmicos ou imunossuppressores sistêmicos não-esteroidais) em comparação com o grupo DUPIXENT (58,8% e 20,7%, respectivamente).

Uma proporção significativamente maior de pacientes randomizados para DUPIXENT alcançou uma rápida melhora na escala NRS de prurido comparado ao placebo (definido como  $> 4$  pontos de melhora na semana 4;  $p$  nominal  $< 0,001$ ) e a proporção de pacientes respondendo na escala NRS de prurido continuou a aumentar durante o período de tratamento (figura a seguir). A melhora na escala NRS de prurido ocorreu em conjunto com a melhora dos sinais objetivos da dermatite atópica.

**Figura 7: Proporção de pacientes adolescentes com melhora  $\geq 4$  pontos na escala NRS de Prurido no estudo AD-1526 (FAS) <sup>a</sup>**



<sup>a</sup> Nas análises primárias dos desfechos de eficácia, os pacientes que receberam tratamento de resgate ou com dados ausentes foram considerados não respondedores.

<sup>b</sup> Conjunto Completo de Análise (FAS) inclui todos os pacientes randomizados.

A eficácia a longo prazo da DUPIXENT em pacientes adolescentes com DA moderada a grave que participaram em ensaios clínicos anteriores de DUPIXENT foi avaliada no estudo de extensão aberto (AD-1434). Dados de eficácia deste estudo sugerem que o benefício clínico fornecido na semana 16 foi sustentado até a semana 52.

### Pediátrico (6 a 11 anos de idade)

A eficácia e segurança de DUPIXENT administrados concomitantemente com CST em pacientes pediátricos foi avaliada em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (AD-1652) em 367 pacientes de 6 a 11 anos de idade, com DA definida por uma pontuação da IGA de 4 (escala de 0 a 4), uma pontuação do EASI  $\geq 21$  (escala de 0 a 72) e uma BSA mínima envolvida de  $\geq 15\%$ . Os pacientes elegíveis incluídos neste estudo apresentaram resposta prévia inadequada à medicação tópica. A inclusão foi estratificada pelo peso no início do estudo ( $< 30$  kg;  $\geq 30$  kg).

Os pacientes no grupo DUPIXENT a cada 2 semanas + CST com peso  $< 30$  kg no início do estudo receberam uma dose inicial de 200 mg no Dia 1, seguida por 100 mg a cada duas semanas da Semana 2 à Semana 14, e os pacientes com peso  $\geq 30$  kg no início do estudo receberam uma dose inicial de 400 mg no Dia 1, seguida por 200 mg a cada duas semanas da semana 2 à semana 14. Os pacientes no grupo DUPIXENT a cada 4 semanas + CST receberam uma dose inicial de 600 mg no Dia 1, seguida por 300 mg a cada 4 semanas da semana 4 à semana 12, independente do peso. Permitiu-se que os pacientes recebessem tratamento de resgate a critério do investigador. Os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados como não respondedores.

No estudo, a média de idade foi de 8,5 anos, a mediana de peso foi de 29,8 Kg, 50,1% dos pacientes eram do sexo feminino, 69,2% eram brancos, 16,9% eram negros e 7,6% eram asiáticos. No início do estudo, a média da BSA envolvida era de 57,6% e 16,9% haviam recebido imunossuppressores sistêmicos não esteroidais anteriormente. Também, no início do estudo, a pontuação EASI média foi 37,9, a média semanal da pior pontuação diária de prurido foi 7,8 em uma escala de 0 a 10, a média inicial da pontuação SCORAD foi 73,6, a pontuação POEM inicial foi 20,9 e a média inicial do CDLQI foi de 15,1. No geral, 91,7% dos pacientes tinham pelo menos uma comorbidade alérgica; 64,4% tinham alergias alimentares, 62,7% tinham outras alergias, 60,2% tinham rinite alérgica e 46,7% tinham asma.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes com um IGA 0 (“limpo”) ou 1 (“quase limpo”) na semana 16. Outros desfechos avaliados incluíram a proporção de pacientes com EASI-75 ou EASI-90 (melhora de pelo menos 75% ou 90% no EASI do início do estudo até a semana 16, respectivamente), mudança percentual na pontuação EASI do início do estudo até a semana 16 e redução da coceira conforme medição pelo pico de prurido na NRS (melhora  $\geq 4$  pontos). Desfechos secundários adicionais incluíram alteração média do início até a semana 16 nos escores do POEM e do CDLQI.

### Resposta Clínica

A Tabela 8 apresenta os resultados por categoria de peso no início do estudo para as posologias aprovadas.

**Tabela 8: Resultados de Eficácia de DUPIXENT com CST concomitante, na Semana 16 do AD-1652 (FAS)<sup>a</sup>**

	<b>DUPIXENT 300 mg a cada 4 semanas + CST</b>	<b>Placebo + CST</b>	<b>DUPIXENT 200 mg a cada 2 semanas + CST</b>	<b>Placebo + CST</b>
	<b>(N=61)</b>	<b>(N=61)</b>	<b>(N=59)</b>	<b>(N=62)</b>
	<b>&lt;30 kg</b>	<b>&lt;30 kg</b>	<b><math>\geq 30</math> kg</b>	<b><math>\geq 30</math> kg</b>
IGA 0 ou 1, % de respondedores <sup>c</sup>	29,5%	13,1%	39,0%	9,7%
EASI-50, % de respondedores <sup>c</sup>	95,1%	42,6%	86,4%	43,5%
EASI-75, % de respondedores <sup>c</sup>	75,4%	27,9%	74,6%	25,8%
EASI-90, % de respondedores <sup>c</sup>	45,9%	6,6%	35,6%	8,1%
EASI, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-84,3% (3,08)	-49,1% (3,30)	-80,4% (3,61)	-48,3% (3,63)
SCORAD, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-65,3% (2,87)	-28,9% (3,05)	-62,7% (3,14)	-30,7% (3,28)
Escala NRS de prurido, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-55,1% (3,94)	-27,0% (4,24)	-58,2% (4,01)	-25,0% (3,95)
Escala NRS de prurido ( $\geq 4$ - pontos de melhora), % de respondedores <sup>c</sup>	54,1%	11,7%	61,4%	12,9%
BSA, alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-43,2 (2,16)	-23,9 (2,34)	-38,4 (2,47)	-19,8 (2,50)
CDLQI, alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-11,5 (0,69)	-7,2 (0,76)	-9,8 (0,63)	-5,6 (0,66)
CDLQI, ( $\geq 6$ -pontos de melhora), % respondedores	81,8%	48,3%	80,8%	35,8%
POEM, alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-14,0 (0,95)	-5,9 (1,04)	-13,6 (0,90)	-4,7 (0,91)
POEM, ( $\geq 6$ -pontos de melhora), % respondedores	81,4%	32,8%	79,3%	31,1%

<sup>a</sup> Conjunto Completo de Análise (FAS) inclui todos os pacientes randomizados.

<sup>b</sup> Respondedor foi definido como o paciente com um IGA 0 ou 1 (“limpo” ou “quase limpo”).

<sup>c</sup> Os pacientes que receberam tratamento de resgate ou com dados ausentes foram considerados não respondedores.

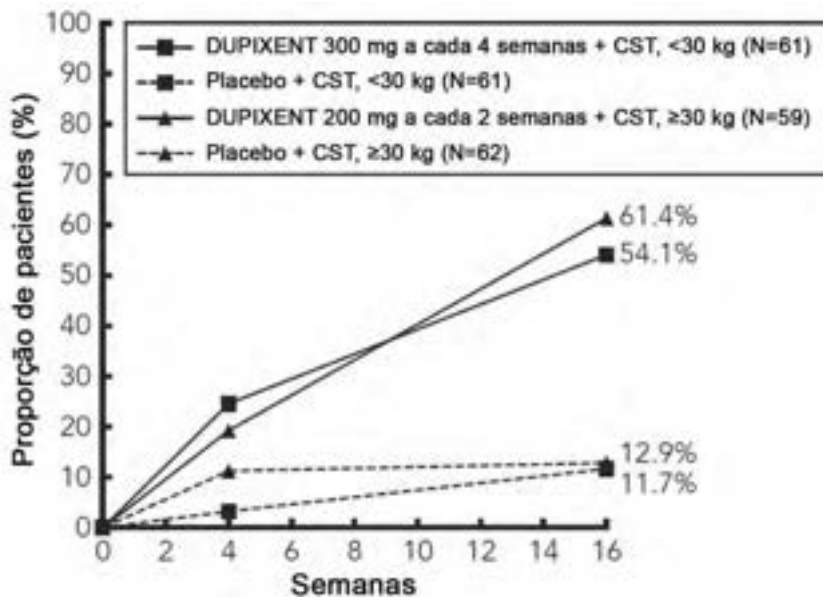
<sup>d</sup> No Dia 1, os pacientes receberam 600 mg de dupilumabe.

<sup>e</sup> No Dia 1, os pacientes receberam 200 mg (peso <30 kg no início do estudo) ou 400 mg (peso  $\geq 30$  kg no início do estudo) de dupilumabe.

Uma maior porcentagem de pacientes randomizados para DUPIXENT + CST alcançou uma melhora no pico de prurido na NRS em comparação ao placebo + CST (definido como  $\geq 4$  pontos de melhora na semana 4) (vide Figura 8).



**Figura 8: Proporção de pacientes pediátricos com  $\geq 4$  pontos de melhora no pico de prurido na NRS, no AD-1652<sup>a</sup> (FAS)<sup>b</sup>**



<sup>a</sup> Na análise primária dos desfechos de eficácia, os pacientes que receberam tratamento de resgate ou com dados ausentes foram considerados não respondedores.

<sup>b</sup> Conjunto Completo de Análise (FAS) inclui todos os pacientes randomizados.

Os grupos com DUPIXENT tiveram melhora significativa nos sintomas reportados pelo paciente, no impacto da DA no sono e qualidade de vida relacionada à saúde, conforme mensurado pelos escores POEM, SCORAD e CDLQI na semana 16, em comparação ao placebo.

A eficácia de longa duração de DUPIXENT + CST, em pacientes pediátricos com dermatite atópica que participaram do estudo clínico anterior de DUPIXENT + CST, foi avaliada em um estudo de extensão aberto (AD-1434). Os dados de eficácia deste estudo clínico sugerem que os benefícios clínicos fornecidos na Semana 16 foi sustentado até a Semana 52.

### Pediátrico (6 meses a 5 anos de idade)

A eficácia e segurança da administração de DUPIXENT concomitantemente com CST em pacientes pediátricos foi avaliada em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (AD-1539) em 162 pacientes de 6 meses a 5 anos de idade, com DA moderada a grave definida por uma pontuação IGA  $\geq 3$  (escala de 0 a 4), uma pontuação EASI  $\geq 16$  (escala de 0 a 72) e uma BSA mínima envolvida  $\geq 10$ . Os pacientes elegíveis inscritos neste estudo apresentaram resposta prévia inadequada à medicação tópica. A inclusão foi estratificada pelo peso no início do estudo ( $\geq 5$  a  $< 15$  kg e  $\geq 15$  a  $< 30$  kg).

Os pacientes do grupo DUPIXENT a cada 4 semanas + CST com peso no início do estudo de  $\geq 5$  a  $< 15$  kg receberam uma dose inicial de 200 mg no Dia 1, seguida de 200 mg a cada 4 semanas a partir da Semana 4 até a Semana 12, e pacientes com peso no início do estudo de  $\geq 15$  a  $< 30$  kg receberam uma dose inicial de 300 mg no Dia 1, seguida de 300 mg a cada 4 semanas a partir da Semana 4 até a Semana 12. Permitiu-se que os pacientes recebessem tratamento de resgate a critério do investigador. Os pacientes que receberam tratamento de resgate foram considerados não respondedores.

No estudo AD-1539, a média de idade foi de 3,8 anos, o peso médio foi de 16,5 kg, 38,9% dos pacientes eram do sexo feminino, 68,5% eram brancos, 18,5% eram negros e 6,2% eram asiáticos. No início do estudo, a média da BSA envolvida era de 58,4%, e 15,5% haviam recebido imunossuppressores sistêmicos não esteroides anteriormente. Além disso, no início do estudo, a pontuação EASI média foi de 34,1 e a média semanal da pior pontuação diária de prurido foi 7,6 em uma escala de 0 a 10. No geral, 81,4% dos pacientes tinham pelo menos uma comorbidade alérgica; 68,3% tinham alergias alimentares, 52,8% tinham outras alergias, 44,1% tinham rinite alérgica e 25,5% tinham asma.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes com IGA 0 (“limpo”) ou 1 (“quase limpo”) na Semana 16. Outros desfechos avaliados incluíram a proporção de pacientes com EASI-75 ou EASI-90 (melhora de pelo menos 75% ou 90% em EASI do início do estudo, respectivamente) e redução da coceira conforme medição pelo pico de prurido na NRS (melhoria  $\geq 4$  pontos). Os desfechos secundários adicionais incluíram alteração média desde o início do estudo até a semana 16 nos escores POEM, CDLQI e Índice de Qualidade de Vida de Infantes em Dermatologia (IDQOL), NRS de dor na pele e NRS de qualidade do sono.



Os resultados de eficácia na Semana 16 para o estudo AD-1539 são apresentados na Tabela 9.

**Tabela 9: Resultados de Eficácia de DUPIXENT com CST concomitante, no Teste 9 da Semana 16 (FAS)<sup>a</sup>**

	DUPIXENT 200 mg (5 a <15 kg) ou 300 mg (15 a <30 kg) a cada 4 semanas <sup>d</sup> + CST	Placebo + CST
	(N=83)	(N=79)
IGA 0 ou 1 <sup>b, c</sup>	27,7%	3,9%
EASI-50, % de respondedores <sup>c</sup>	68,7%	20,2%
EASI-75 <sup>c</sup>	53,0%	10,7%
EASI-90 <sup>c</sup>	25,3%	2,8%
EASI, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-70,0% (4,85)	-19,6% (5,13)
SCORAD, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-54,7% (3,39)	-16,2% (3,54)
Escala NRS de prurido, % de alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-49,4% (5,03)	-2,2% (5,22)
Escala NRS de prurido (≥4- pontos de melhora) <sup>c</sup>	48,1%	8,9%
BSA, alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE)	-35,0 (2,82)	-10,7 (2,93)
Escala NRS de qualidade do sono, alteração da média do LS a partir do início do estudo (+/- SE) *	2,0 (0,25)	0,3 (0,26)
Escala NRS de dor na pele, alteração da média do LS a partir do início do estudo (+/- SE) *	-3,9 (0,30)	-0,6 (0,30)
POEM, alteração da média dos LS a partir do início do estudo (+/- SE) *	-12,9 (0,89)	-3,8 (0,92)

<sup>a</sup> Conjunto Completo de Análise Completo (FAS) inclui todos os pacientes randomizados.

<sup>b</sup> Responder foi definido como o paciente com um IGA 0 ou 1 (“limpo” ou “quase limpo”).

<sup>c</sup> Os pacientes que receberam tratamento de resgate (62% e 19% nos braços placebo e DUPIXENT, respectivamente) ou com dados ausentes foram considerados não respondedores.

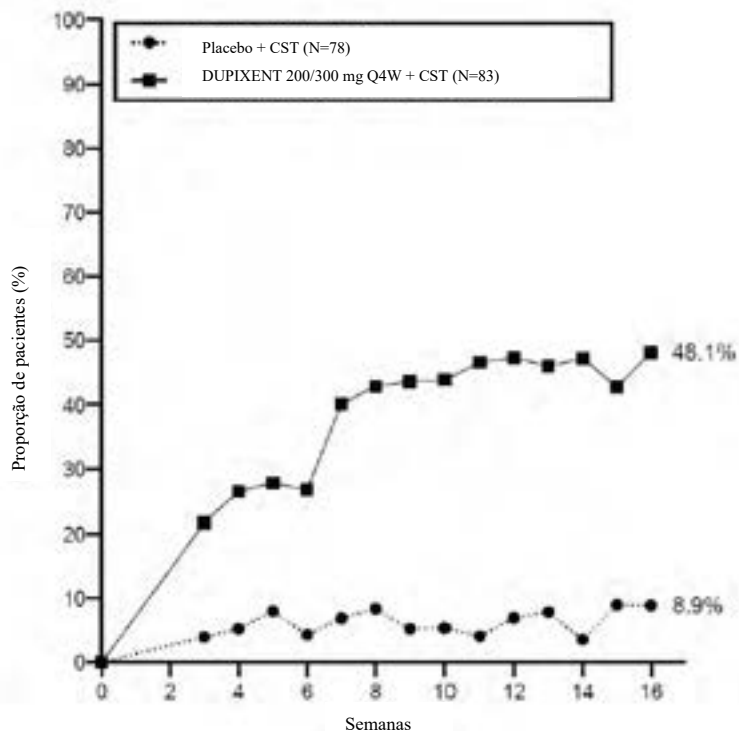
<sup>d</sup> No Dia 1, os pacientes receberam 200 mg (5 a <15 kg) ou 300 mg (15 a <30 kg) de DUPIXENT.

Todos os valores de  $p < 0,0001$

\*Resultado relatado pelo cuidador

Uma proporção significativamente maior de pacientes randomizados para DUPIXENT + CST alcançou uma melhora rápida na NRS de prurido em comparação com placebo + CST (definida como  $\geq 4$  pontos de melhora já na semana 3,  $p$  nominal  $< 0,005$ ) e a proporção dos pacientes que responderam a escala NRS continuaram a aumentar durante o período de tratamento (veja a Figura 9).

**Figura 9: Proporção de pacientes pediátricos de 6 meses a 5 anos de idade com  $\geq 4$  pontos de melhora no pico de prurido na NRS na semana 16 do estudo AD-1539<sup>a</sup> (FAS)<sup>b</sup>**



Neste estudo, DUPIXENT melhorou significativamente a qualidade de vida relacionada à saúde medida pelo CDLQI (em 85 pacientes de 4 a 5 anos) e IDQOL (em 77 pacientes de 6 meses a 3 anos). Na população ITT, uma maior alteração da média do LS nos escores CDLQI e IDQOL do início do estudo até a semana 16 foi observada no grupo DUPIXENT + CST (-10,0 e -10,9) em comparação com o grupo placebo + CST (-2,5 e -2,0), respectivamente ( $p < 0,0001$ ). Melhorias semelhantes em CDLQI e IDQOL foram observadas na população de DA grave.

A eficácia e segurança a longo prazo de DUPIXENT + CST em pacientes pediátricos com dermatite atópica moderada a grave que participaram dos ensaios clínicos anteriores de DUPIXENT + CST foram avaliadas em um estudo de extensão aberto (AD-1434). Os dados de eficácia deste estudo sugerem que o benefício clínico fornecido na Semana 16 foi mantido até a Semana 52. O perfil de segurança de DUPIXENT em pacientes acompanhados até a Semana 52 foi semelhante ao perfil de segurança observado na Semana 16 no estudo AD-1539.

#### Dermatite Atópica Mãos e Pés

A eficácia e a segurança de DUPIXENT foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupo paralelos controlados por placebos (Liberty-AD-HAFT) de 16 semanas em 133 pacientes adultos e pediátricos de 12 a 17 anos de idade com dermatite atópica de mãos e pés moderada a grave, definida por IGA (mãos e pés) com pontuação  $\geq 3$  (escala de 0 a 4) e uma pontuação na escala de avaliação numérica de pico de prurido (NRS) de mãos e pés para intensidade máxima de coceira  $\geq 4$  (escala de 0 a 10). Os pacientes elegíveis tiveram resposta anterior inadequada ou eram intolerantes ao tratamento tópico da dermatite atópica de mãos e pés.

No início do estudo 38% dos pacientes eram do sexo masculino, 80% eram brancos, 72 % dos pacientes tinham uma pontuação inicial de IGA (mãos e pés) de 3 (dermatite atópica moderada de mãos e pés) e 28% dos pacientes tinham IGA inicial (mãos e pés) pontuação 4 (dermatite atópica grave de mãos e pés). A média semanal inicial da pontuação de pico de prurido da NRS de mãos e pés foi de 7,1.

O objetivo primário foi a proporção de pacientes com uma pontuação IGA de mãos e pés de 0 (limpo) ou 1 (quase limpo) na semana 16. O objetivo secundário chave foi a redução da coceira conforme medido pelo pico de prurido NRS da mão e do pé ( $\geq 4$  pontos de melhoria). Outros resultados relatados pelo paciente incluíram avaliação de dor na pele das mãos e pés NRS (0 – 10), qualidade do sono NRS (0 – 10), qualidade de vida no Questionário de Eczema da mão (0 - 117) (QoLHEQ) e produtividade e prejuízo no trabalho (WPAI) (0 – 100%).

A proporção de pacientes com um IGA (mãos e pés) 0 (limpo) a 1 (quase limpo) na semana 16 foi de 40,3% para DUPIXENT e 16,7% para placebo (diferença de tratamento 23,6, 95% CI: 8,84, 38,42; valor  $p = 0,0030$ ). A proporção de

pacientes com melhora (redução) da média semanal de pico de prurido NRS mãos e pés  $\geq 4$  na semana 16 foi de 52,2% para DUPIXENT e 13,6% para placebo (diferença de tratamento 38,6, 95% CI: 24,06, 53,15; p-valor  $<0,00001$ ).

Pacientes do grupo dupilumabe demonstraram maior melhoria para NRS de dor nas mãos e pés, NRS da qualidade de sono, pontuação QoLHEQ e maior comprometimento de atividades diárias do que o placebo (desde o início até a semana 16) alteração média de LS de dupilumabe versus placebo: -4,66 vs -1,93 [p  $<0,00001$ ], 0,88 vs -0,00 [p  $<0,05$ ], -40,28 vs -16,18 [p  $<0,00001$ ], -38,57% vs -22,83% [nominal p  $<0,001$ ] e -36,39% vs -21,26% [nominal p  $<0,001$ ] respectivamente).

## 2.2 Asma

O programa de desenvolvimento de estudos clínicos de asma incluiu três estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, de grupos paralelos (DRI12544, QUEST e VENTURE) de 24 a 52 semanas de duração do tratamento, num total de 2.888 pacientes (com idade igual ou superior a 12 anos). Os pacientes foram incluídos sem requerer um nível mínimo inicial de eosinófilos no sangue ou outro biomarcador de inflamação do tipo 2 (por exemplo, FeNO ou IgE). As diretrizes de tratamento da asma definem a inflamação do tipo 2 como eosinofilia  $\geq 150$  células/mcL e/ou FeNO  $\geq 20$  ppb. No DRI12544 e no QUEST, as análises de subgrupos pré-especificados incluíram eosinófilos no sangue  $\geq 150$  e  $\geq 300$  células/mcL, FeNO  $\geq 25$  e  $\geq 50$  ppb.

O DRI12544 foi um estudo de avaliação de dose de 24 semanas que incluiu 776 pacientes (18 anos de idade ou mais). O dupilumabe, em comparação com o placebo, foi avaliado em pacientes adultos com asma moderada a grave, com uma dose média ou alta de corticosteroide inalatórios e um beta-agonista de longa duração. O objetivo primário foi a variação, da linha basal até a semana 12, no volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1) medido em litros (L).

Também foi determinada a taxa anualizada de exacerbações graves de asma durante o período de 24 semanas de tratamento controlado com placebo. Os resultados foram avaliados na população geral (não restrita por valores basais mínimos de eosinófilos ou outros biomarcadores de inflamação do tipo 2) e subgrupos baseados na contagem inicial de eosinófilos no sangue.

O QUEST foi um estudo confirmatório de 52 semanas que incluiu 1.902 pacientes (12 anos de idade ou mais). O dupilumabe, comparado com o placebo, foi avaliado em 107 adolescentes e 1.795 adultos com asma persistente em uso de dose média a alta de corticosteroide inalatório (CSI) e um segundo medicamento de controle associado. Os pacientes necessitando de uma terceira medicação de controle foram autorizados a participar neste estudo. Os pacientes foram randomizados para receber 200 mg (N = 631) ou 300 mg (N = 633) de dupilumabe a cada duas semanas (ou placebo correspondente para 200 mg (N = 317) ou 300 mg (N = 321) a cada duas semanas) após uma dose inicial de 400 mg, 600 mg ou placebo, respectivamente. Os objetivos primários foram a taxa anualizada de exacerbação grave durante o período de 52 semanas controlado por placebo e alteração do VEF1 pré-broncodilatador do início do estudo até a semana 12 na população geral (não restrita por valores basais mínimos de eosinófilos ou outros biomarcadores de inflamação do tipo 2) e nos subgrupos baseados nos valores basais de eosinófilos no sangue e FeNO.

O VENTURE foi um estudo de 24 semanas que avaliou a redução de corticosteroides orais em 210 pacientes com asma sem restrição pelos níveis basais de biomarcadores tipo 2, que necessitavam de corticosteroides orais (CSO) diários, além do uso regular de doses altas de corticosteroides inalatórios e de uma medicação de controle adicional. Após otimização da dose de CSO durante o período de triagem, os pacientes receberam 300 mg de dupilumabe (n = 103) ou placebo (n = 107) a cada duas semanas durante 24 semanas após uma dose inicial de 600 mg ou placebo. Os pacientes continuaram a receber a medicação prévia para asma durante o estudo; no entanto, a dose de CSO foi reduzida a cada 4 semanas durante a fase de redução do CSO (semana 4-20), desde que o controle da asma fosse mantido. O objetivo primário foi a redução percentual na dose de corticosteroide oral avaliada na população geral, baseada na comparação entre a dose de corticosteroide oral nas semanas 20 a 24 que manteve o controle da asma e a dose de corticosteroide oral previamente otimizada (no início do estudo).

As características basais e demográficas destes 3 estudos são apresentadas na tabela 10.

**Tabela 10: Características basais e demográficas dos estudos de asma**

Parâmetros	DRI12544 (n = 776)	QUEST (n = 1.902)	VENTURE (n = 210)
Média de idade (anos) (Desvio Padrão (DP))	48,6 (13,0)	47,9 (15,3)	51,3 (12,6)
% Feminino	63,1	62,9	60,5

% Branco	78,2	82,9	93,8
Duração da asma (anos), média ± DP	22,03 (15,42)	20,94 (15,36)	19,95 (13,90)
Nunca fumaram, (%)	77,4	80,7	80,5
Média de exacerbações no ano anterior ± DP	2,17 (2,14)	2,09 (2,15)	2,09 (2,16)
Utilização de dose alta de CSI (%)	49,5	51,5	88,6
VEF1 (L) pré-dose no início do estudo ± DP	1,84 (0,54)	1,78 (0,60)	1,58 (0,57)
Média da porcentagem de VEF1 previsto, no início do estudo (%) (± DP)	60,77 (10,72)	58,43 (13,52)	52,18 (15,18)
% reversibilidade (± DP)	26,85 (15,43)	26,29 (21,73)	19,47 (23,25)
Pontuação média ACQ-5 (± DP)	2,74 (0,81)	2,76 (0,77)	2,50 (1,16)
Pontuação média AQLQ (± DP)	4,02 (1,09)	4,29 (1,05)	4,35 (1,17)
% geral de histórico médico de atopia (% DA, % PN, % RA)	72,9 (8,0, 10,6, 61,7)	77,7 (10,3, 12,7, 68,6)	72,4 (7,6, 21,0, 55,7)
Média de FeNO ppb (± DP)	39,10 (35,09)	34,97 (32,85)	37,61 (31,38)
% pacientes com FeNO ppb ≥ 25	49,9	49,6	54,3
≥ 50	21,6	20,5	25,2
Média de IgE total IU/mL (± DP)	435,05 (753,88)	432,40 (746,66)	430,58 (775,96)
Contagem média de eosinófilos no início do estudo (± DP) células/mcL	350 (430)	360 (370)	350 (310)
% de pacientes com EOS ≥ 150 células/mcL	77,8	71,4	71,4
≥ 300 células/mcL	41,9	43,7	42,4

CSI = corticosteroide inalatório; VEF1 = Volume expiratório forçado no 1º segundo; ACQ-5 = Questionário de Controle da Asma-5; AQLQ = Questionário de Qualidade de Vida em Asma; DA = dermatite atópica; PN = pólipo nasal; RA = rinite alérgica; FeNO = fração de óxido nítrico exalado; EOS = eosinófilos no sangue.

<sup>a</sup> A população nos estudos de asma com dupilumabe incluiu pacientes com dose média e alta de CSI. A dose média do CSI foi definida como igual a 500 mcg de fluticasona ou equivalente por dia.

### Exacerbações

Na população geral dos estudos DRI12544 e QUEST, os indivíduos que receberam dupilumabe 200 mg ou 300 mg a cada duas semanas tiveram reduções significativas na taxa de exacerbações de asma grave em comparação com o placebo. Houve maiores reduções nas exacerbações em indivíduos com níveis basais mais elevados de biomarcadores de inflamação do tipo 2, tais como eosinófilos no sangue ou FeNO (Tabela 11 e Tabela 12).

As taxas de resposta por quantidade de eosinófilos no sangue no início do estudo, para o QUEST, são apresentadas na Figura 10. No QUEST, quando comparado com o placebo, foram também observadas maiores reduções nas exacerbações graves em pacientes com níveis basais de FeNO  $\geq 25$  e FeNO  $\geq 50$  ppb (Tabela 12). As taxas de resposta dos subgrupos por FeNO basais, para o QUEST, são mostradas na Figura 11.

No estudo QUEST, os pacientes que receberam doses médias de CSI mostraram uma redução semelhante na taxa de exacerbações graves de asma em comparação com os pacientes que receberam altas doses de CSI.

### Tabela 11: Taxa de exacerbações graves nos estudos DRI12544 e QUEST (níveis basais de eosinófilos no sangue $\geq 150$ e $\geq 300$ células/mcL)

Tratamento	Eosinófilos no sangue basais (no início do estudo)							
	≥150 células/mcL				≥300 células/mcL			
	Exacerbações por Ano			Redução (%)	Exacerbações por Ano			Redução (%)
	N	Taxa (IC de 95%)	Razão das Taxas (IC de 95%)		N	Taxa (IC de 95%)	Razão das Taxas (IC de 95%)	
<b>Todas as exacerbações graves</b>								
<b>Estudo DRI12544</b>								
Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas	120	0,29 (0,16, 0,53)	0,28 <sup>a</sup> (0,14, 0,55)	72%	65	0,30 (0,13, 0,68)	0,29 <sup>c</sup> (0,11, 0,76)	71%
Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	129	0,28 (0,16, 0,50)	0,27 <sup>b</sup> (0,14, 0,52)	73%	64	0,20 (0,08, 0,52)	0,19 <sup>d</sup> (0,07, 0,56)	81%
Placebo	127	1,05 (0,69, 1,60)			68	1,04 (0,57, 1,90)		
<b>Estudo QUEST</b>								
Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas	437	0,45 (0,37, 0,54)	0,44 <sup>e</sup> (0,34, 0,58)	56%	264	0,37 (0,29, 0,48)	0,34 <sup>e</sup> (0,24, 0,48)	66%
Placebo	232	1,01 (0,81, 1,25)			148	1,08 (0,85, 1,38)		
Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	452	0,43 (0,36, 0,53)	0,40 <sup>e</sup> (0,31, 0,53)	60%	277	0,40 (0,32, 0,51)	0,33 <sup>e</sup> (0,23, 0,45)	67%
Placebo	237	1,08 (0,88, 1,33)			142	1,24 (0,97, 1,57)		

<sup>a</sup> p-valor = 0.0003, <sup>b</sup> p-valor = 0.0001, <sup>c</sup> p-valor = 0.0116, <sup>d</sup> p-valor = 0.0024, <sup>e</sup> p-valor < 0.0001

**Tabela 12: Taxa de exacerbações graves no estudo QUEST, definido por subgrupos de FeNO basal (no início do estudo)**

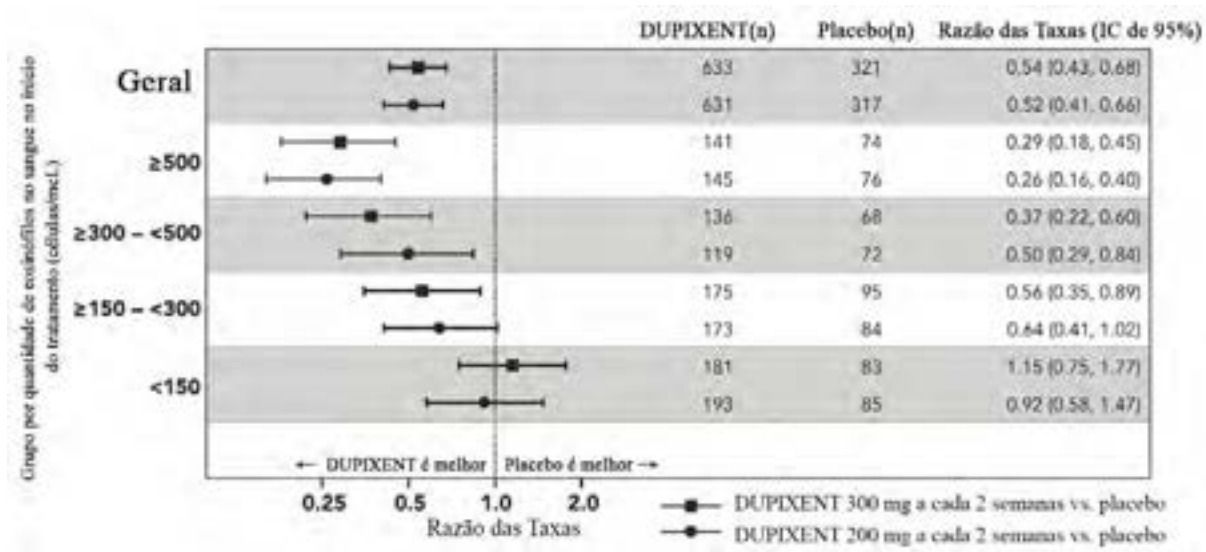
Tratamento	Exacerbações por Ano			Redução (%)
	N	Taxa (IC de 95%)	Razão da Taxa (IC de 95%)	
<b>FeNO ≥25 ppb</b>				
Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas	299	0,35 (0,27, 0,45)	0,35 (0,25, 0,50)	65%
Placebo	162	1,00 (0,78, 1,30)		
Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	310	0,43 (0,35, 0,54)	0,39 (0,28, 0,54)	61%
Placebo	172	1,12 (0,88, 1,43)		
<b>FeNO ≥50 ppb</b>				
Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas	119	0,33 (0,22, 0,48)	0,31 (0,18, 0,52)	69%

Placebo	71	1,057 (0,72, 1,55)		
Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	124	0,39 (0,27, 0,558)	0,31 (0,19, 0,49)	69%
Placebo	75	1,27 (0,90, 1,80)		

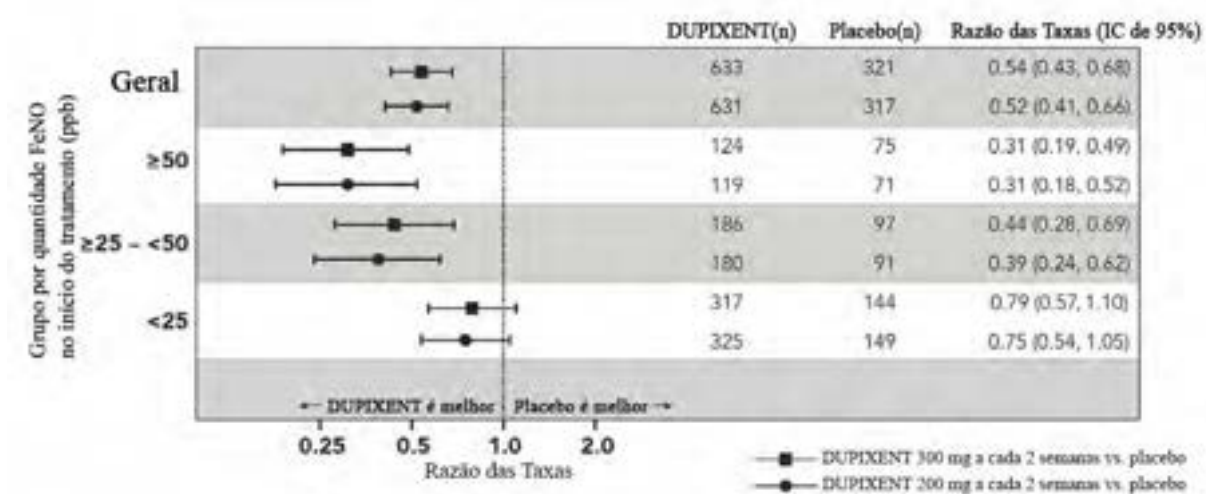
Todos os valores de  $p < 0,0001$

Na análise conjunta de DRI12544 e QUEST, as hospitalizações e/ou atendimentos de emergência devido a exacerbações graves foram reduzidas em 25,5% e 46,9% com DUPIXENT 200 mg ou 300 mg a cada duas semanas, respectivamente.

**Figura 10: Risco Relativo na Taxa Anualizada de Exacerbação Grave Por Contagem de Eosinófilos no Sangue (células / mL) no QUEST**



**Figura 11: Risco Relativo na Taxa Anualizada de Exacerbação Grave Por Grupo de FeNO (ppb) Basal no QUEST**



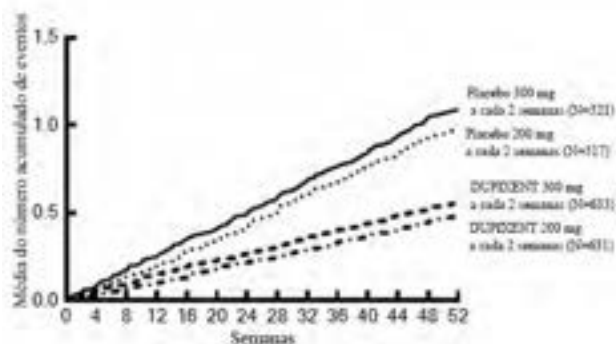
A média do número acumulado de exacerbações graves no estudo QUEST (população global, nível basal de eosinófilos  $\geq 150$  células/mL, nível basal de eosinófilos  $\geq 300$  células/mL e níveis basais de FeNO  $\geq 25$  ppb) durante o período de



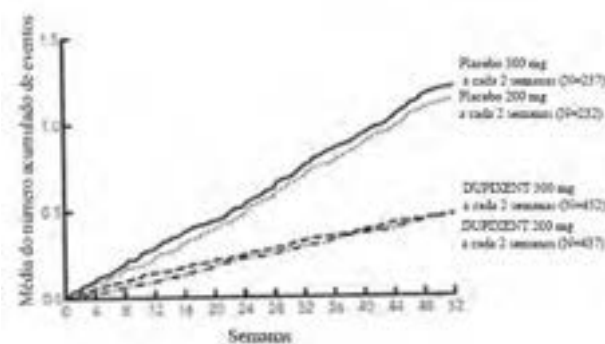
tratamento de 52 semanas é apresentada na Figura 11. Ao longo do estudo, os pacientes em ambos os grupos de dose de DUPIXENT tiveram menor número acumulado de exacerbações em comparação com os pacientes em seus respectivos grupos de placebo.

**Figura 12: Função da Média do Número Acumulado de Exacerbações Graves Durante o Período de Tratamento de 52 semanas em QUEST (População Geral, Nível Basal de Eosinófilos  $\geq 150$  células/mcL, Nível Basal de Eosinófilos  $\geq 300$  células/mcL e Nível Basal de FeNO  $\geq 25$  ppb)**

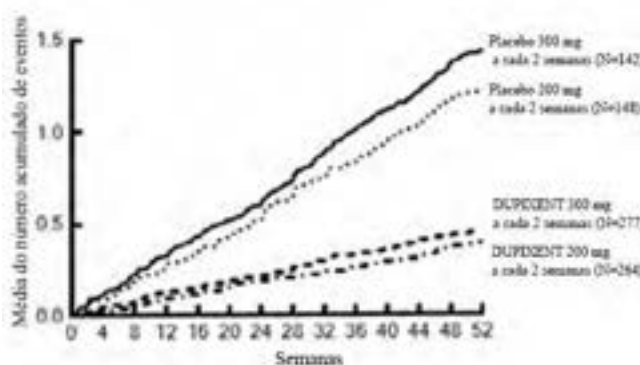
QUEST: População Geral <sup>a</sup>



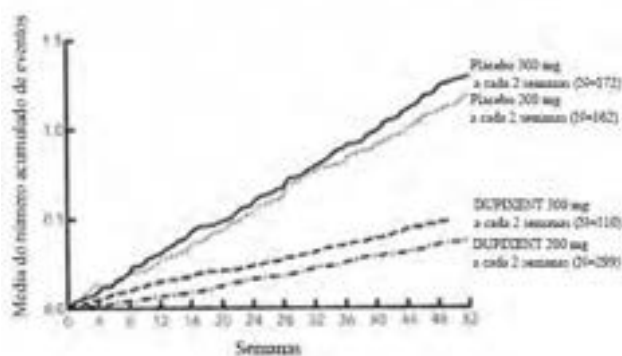
QUEST: Nível Basal de Eosinófilos no Sangue  $\geq 150$  células/mcL



QUEST: Nível Basal de Eosinófilos no Sangue  $\geq 300$  células/mcL



QUEST: Nível Basal FeNO  $\geq 25$  ppb



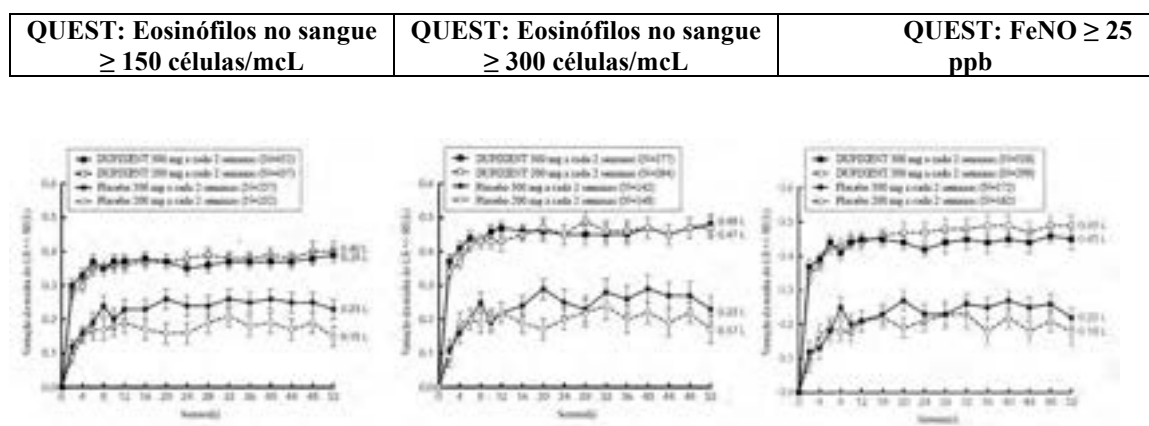
<sup>a</sup> A população geral não é restrita por níveis basais mínimos de eosinófilos ou outros biomarcadores de inflamação do tipo 2.

### Função pulmonar

Foram observados aumentos clinicamente significativos no VEF1 pré-broncodilatador na semana 12 para DRI12544 e QUEST. Houve uma melhoria acentuada no VEF1 em indivíduos com níveis basais mais elevados dos biomarcadores de inflamação do tipo 2, por exemplo, eosinófilos no sangue ou FeNO (tabela 13 e tabela 14).

Foram observadas melhorias significativas no VEF1 na 2ª semana após a primeira dose de DUPIXENT para as dosagens de 200 mg e 300 mg e foram mantidas até a semana 24 (DRI12544) e até a semana 52 no QUEST (vide Figura 13).

**Figura 13: Variação média a partir do início do estudo no VEF1 (L) pré-broncodilatador ao longo do tempo (eosinófilo basal  $\geq 150$  e  $\geq 300$  células/mcL e FeNO  $\geq 25$  ppb) no QUEST**



**Tabela 13: Variação média a partir do início do estudo no VEF1 pré-broncodilatador na semana 12 nos estudos DRI12544 e QUEST (níveis basais de eosinófilos no sangue  $\geq 150$  e  $\geq 300$  células/mcL)**

Tratamento	Nível Basal de Eosinófilos no Sangue					
	$\geq 150$ células/mcL			$\geq 300$ células/mcL		
	N	$\Delta$ da média dos LS a partir do início do estudo (%)	Diferença da média dos LS vs. placebo (95% IC)	N	$\Delta$ da média dos LS a partir do início do estudo (%)	Diferença da média dos LS vs. placebo (95% IC)
<b>Estudo DRI12544</b>						
Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas	120	0,32 (18,25)	0,19 <sup>a</sup> (0,09, 0,29)	65	0,43 (25,9)	0,26 <sup>c</sup> (0,11, 0,40)
Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	129	0,26 (17,1)	0,16 <sup>b</sup> (0,06, 0,26)	64	0,39 (25,8)	0,21 <sup>d</sup> (0,06, 0,36)
Placebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
<b>Estudo QUEST</b>						
Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas	437	0,36 (23,6)	0,17 <sup>e</sup> (0,11, 0,23)	264	0,43 (29,0)	0,21 <sup>e</sup> (0,13, 0,29)
Placebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)	
Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	452	0,37 (25,3)	0,15 <sup>e</sup> (0,09, 0,21)	277	0,47 (32,5)	0,24 <sup>e</sup> (0,16, 0,32)



Placebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)	
---------	-----	-------------	--	-----	-------------	--

<sup>a</sup> p-valor = 0,0001, <sup>b</sup> p-valor = 0,0004, <sup>c</sup> p-valor = 0,0008, <sup>d</sup> p-valor = 0,0063, <sup>e</sup> p-valor <0,0001

**Tabela 14: Variação média a partir do início do estudo no VEF1 pré-broncodilatador na semana 12 e semana 52 no QUEST, por subgrupos de FeNO basal**

Tratamento	N	Semana 12		Semana 52	
		Média de LS Δ desde a linha de base L (%)	Diferença Média de LS vs. placebo (95% IC)	Média de LS Δ desde a linha de base L (%)	Diferença Média de LS vs. placebo (95% IC)
<b>FeNO ≥25 ppb</b>					
Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas	288	0,44 (29,0%)	0,23 (0,15, 0,31)	0,49 (31,6%)	0,30 (0,22, 0,39)
Placebo	157	0,21 (14,1%)		0,18 (13,2%)	
Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	295	0,45 (29,8%)	0,24 (0,16, 0,31)	0,45 (30,5%)	0,23 (0,15, 0,31)
Placebo	167	0,21 (13,7%)		0,22 (13,6%)	
<b>FeNO ≥50 ppb</b>					
Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas	114	0,53 (33,5%)	0,30 (0,17, 0,44)	0,59 (36,4%)	0,38 (0,24, 0,53)
Placebo	69	0,23 (14,9%)		0,21 (14,6%)	
Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	113	0,59 (37,6%)	0,39 (0,26, 0,52)	0,55 (35,8%)	0,30 (0,16, 0,44)
Placebo	73	0,19 (13,0%)		0,25 (13,6%)	

Todos os valores de p < 0,0001

#### Qualidade de vida/Resultados relatados pelo paciente com asma

O objetivo secundário pré-definido de taxas de respondedores para ACQ-5 e AQLQ(S) foram analisados na semana 24 (DRI12544 e VENTURE) e à semana 52 (QUEST). A taxa de respondedores foi definida como uma melhoria na pontuação de 0,5 ou mais (escala de 0-6 para ACQ-5 e 1-7 para AQLQ(S)).

Foram observadas já na semana 2 melhorias no ACQ-5 e AQLQ(S) e mantidas por 24 semanas no estudo DRI12544 e 52 semanas no estudo QUEST. Foram observados resultados semelhantes no VENTURE. Os resultados da taxa de respondedores para ACQ-5 e AQLQ(S) em pacientes com nível basal elevado de biomarcadores de inflamação do tipo 2 no QUEST na semana 52 são apresentados na tabela 15.

**Tabela 15: Taxa de resposta segundo ACQ-5 e ALQL(S) na semana 52 em QUEST**

Desfecho reportado pelo paciente	Tratamento	Eosinófilos no sangue ≥150 células/mcL		Eosinófilos no sangue ≥300 células/mcL		FeNO ≥25 ppb	
		N	Taxa de resposta (%)	N	Taxa de resposta (%)	N	Taxa de resposta (%)
ACQ-5	Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Placebo	201	64,2	124	66,9	141	65,2

	Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Placebo	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumabe 200 mg a cada duas semanas	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Placebo	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumabe 300 mg a cada duas semanas	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Placebo	217	53,9	129	55,0	159	58,5

### Estudo de Redução de Corticosteroide Oral (VENTURE)

VENTURE avaliou o efeito do dupilumabe na redução do uso de corticosteroides orais (CSO) de manutenção. As características basais são apresentadas na Tabela 16. Todos os pacientes receberam corticosteroides orais durante pelo menos 6 meses antes do início do estudo. O uso médio inicial de corticosteroides orais foi de 11,75 mg no grupo placebo e 10,75 mg no grupo que recebeu dupilumabe.

Neste estudo de 24 semanas, as exacerbações da asma (definidas como um aumento temporário na dose de corticosteroide oral por pelo menos 3 dias) foram reduzidos em 59% em indivíduos que receberam dupilumabe em comparação aos que receberam placebo (taxa anualizada de 0,65 e 1,60 para o grupo dupilumabe e placebo, respectivamente; razão das taxas de 0,41 [IC de 95% 0,26; 0,63]) e a melhora no VEF1 pré-broncodilatador do período basal até a semana 24 foi maior em indivíduos que receberam dupilumabe comparado com os que receberam placebo (diferença na média de LS para dupilumabe versus placebo de 0,22 L [IC de 95%: 0,09 a 0,34 L]). Os efeitos na função pulmonar, nos esteroides orais e na redução da exacerbação foram semelhantes, independentemente dos níveis basais dos biomarcadores de inflamação do tipo 2 (por exemplo, eosinófilos no sangue, FeNO). O ACQ-5 e o AQLQ(S) também foram avaliados no VENTURE e mostraram melhorias semelhantes às do QUEST.

Os resultados do VENTURE, por biomarcadores basais, são apresentados na Tabela 16.

**Tabela 16: Efeito do Dupilumabe na redução da dose de CSO, VENTURE (níveis basais de eosinófilos no sangue  $\geq 150$  e  $\geq 300$  células/mcL e FeNO  $\geq 25$  ppb)**

	Eosinófilos no sangue no início do estudo $\geq 150$ células/mcL		Eosinófilos no sangue no início do estudo $\geq 300$ células/mcL		FeNO $\geq 25$ ppb	
	Dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas N=81	Placebo N=69	Dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas N=48	Placebo N=41	Dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas N=57	Placebo N=57
<b>Objetivo primário (semana 24)</b>						
<b>Redução percentual em CSO desde o início do estudo</b>						
Redução percentual média global desde o início do estudo (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93
Diferença (% [IC de 95%]) (Dupilumabe vs. placebo)	29,39 <sup>b</sup> (15,67, 43,12)		36,83 <sup>b</sup> (18,94, 54,71)		34,53 <sup>b</sup> (19,08, 49,97)	
Mediana da redução % da dose diária de CSO desde o início do estudo	100	50	100	50	100	50
Redução percentual desde o início do estudo						
100%	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1
$\geq 90\%$	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8
$\geq 75\%$	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8
$\geq 50\%$	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9
	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7

> 0% Sem redução ou qualquer aumento da dose de CSO, ou abandonaram o estudo	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
<b>Objetivo secundário (semana 24) <sup>a</sup></b>						
Proporção de pacientes que atingiram redução de dose de CSO para <5 mg/dia	77	44	84	40	79	34
Razão de possibilidades (IC de 95% IC)	4,29 <sup>c</sup> (2,04, 9,04)		8,04 <sup>d</sup> (2,71, 23,82)		7,21 <sup>b</sup> (2,69, 19,28)	

<sup>a</sup> Modelo estimado por regressão logística

<sup>b</sup> p-valor <0,0001

<sup>c</sup> p-valor =0,0001

<sup>d</sup> p-valor =0,0002

### Estudo de extensão de longa duração (TRAVERSE)

A eficácia a longo prazo de DUPIXENT, em 2.282 adultos e adolescentes com asma moderada a grave e adultos com asma dependentes de corticosteroide oral que haviam participado de estudos clínicos anteriores com DUPIXENT, foi avaliada no estudo de extensão aberto (TRAVERSE). Neste estudo, o benefício clínico do DUPIXENT, incluindo redução das exacerbações e melhora da função pulmonar, foi mantido até 96 semanas. Na população com asma dependente de corticosteroide oral, houve redução sustentada das exacerbações e melhora mantida da função pulmonar, apesar da descontinuação ou diminuição contínua da dose de corticosteroide oral até 96 semanas. Também foi observada manutenção semelhante do efeito para o ACQ-5 e AQLQ (S) na semana 48 (ver Tabela 17). Resultados consistentes também foram observados no subgrupo de pacientes em altas doses de CSI.

**Tabela 17: Taxa de exacerbações graves, variação média a partir do início do estudo no FEV1, taxas de resposta no ACQ-5 e AQLQ(s) no TRAVERSE<sup>a</sup> (níveis basais de eosinófilos no sangue  $\geq 150$  células/mcL e  $\geq 300$  células/mcL e FeNO  $\geq 25$  ppb)**

Tratamento	Eosinófilos $\geq 150$ células/mcL		Eosinófilos $\geq 300$ células/mcL		FeNO $\geq 25$ ppb	
<b>Taxa de exacerbações graves não ajustada até a semana 96</b>						
	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa
DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas	1.496	0,30	905	0,27	1.050	0,26
<b>Variação média a partir do início do estudo no FEV1, na semana 96</b>						
	N	$\Delta$ média a partir do início do estudo L (%)	N	$\Delta$ média a partir do início do estudo L (%)	N	$\Delta$ média a partir do início do estudo L (%)
DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas	865	0,33 (21,1)	511	0,42 (27,3)	596	0,39 (24,6)
<b>ACQ-5 na semana 48<sup>b</sup></b>						
	N	Taxa de resposta %	N	Taxa de resposta %	N	Taxa de resposta %
DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas	1.412	87,3	855	88,8	998	88,7
<b>AQLQ(S) na semana 48<sup>b</sup></b>						
	N	Taxa de resposta %	N	Taxa de resposta %	N	Taxa de resposta %
DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas	1.366	77,8	829	81,7	967	79,1

<sup>a</sup> No estudo TRAVERSE, os pacientes provieram dos estudos pivotais de asma DRI12544 e QUEST.

<sup>b</sup> ACQ-5 e AQLQ(S) não foram coletados após 48 semanas.

### Pediátrico (6 a 11 anos de idade)

A eficácia e a segurança de DUPIXENT em pacientes pediátricos foi avaliada em um estudo multicêntrico de 52 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (VOYAGE) em 408 pacientes de 6 a 11 anos de idade, com asma moderada a grave sob tratamento com doses médias ou altas de corticosteroide inalatório associado a um medicamento controlador ou alta dose de corticosteroide inalatório isolado.

Os pacientes foram randomizados para DUPIXENT (N=273) ou placebo correspondente (N=135) a cada duas semanas com base no peso corporal  $\leq 30$  kg ou  $> 30$  kg, respectivamente. A eficácia foi avaliada nas populações com inflamação tipo 2 definida como níveis de eosinófilos sanguíneos de  $\geq 150$  células/mcL ou FeNO  $\geq 20$  ppb.

O desfecho primário foi a taxa anualizada de exacerbações graves durante o período controlado por placebo de 52 semanas e o desfecho secundário chave foi a alteração em relação ao basal da porcentagem predita do VEF1 pré-broncodilatador na Semana 12. Desfechos adicionais secundários incluíram a alteração média dos níveis basais e as taxas de respostas nos questionários ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA.

As características demográficas e iniciais do VOYAGE estão descritas na Tabela 18 abaixo.

**Tabela 18: Características demográficas e iniciais do VOYAGE**

Parâmetro	EOS $\geq 150$ células/mcL ou FeNO $\geq 20$ ppb (N=350)	EOS $\geq 300$ células/mcL (N=259)	ITT (N=408)
Idade média (anos) (DP)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)	8,9 (1,6)
% Feminino	34,3	32,8	35,8
% Branco	88,6	87,3	88,2
Peso corporal médio (kg)	36,09	35,94	35,91
Média das exacerbações do ano anterior ( $\pm$ DP)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)	2,44 (2,18)
Dose de corticosteroide inalatório (%)			
Média	55,7	54,4	55,1
Alta	43,4	44,4	44,1
VEF1 pré-dose (L) no período basal ( $\pm$ DP)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)	1,48 (0,41)
Média percentual do VEF1 predito (%) ( $\pm$ DP)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)	78,07 (14,72)
Média % Reversibilidade ( $\pm$ DP)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)	19,58 (20,76)
Pontuação média ACQ-7-IA ( $\pm$ DP)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)	2,13 (0,73)
Pontuação média PAQLQ(S)-IA ( $\pm$ DP)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)	4,91 (1,13)
Histórico Médico Atópico % Geral (Dermatite atópica %, Rinite alérgica %)	94 (38,9, 82,6)	96,5 (44,4, 85,7)	92,4 (36,3, 81,9)
Mediana IgE total UI/mL ( $\pm$ DP)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)	792,28 (1093,46)
Média FeNO ppb ( $\pm$ DP)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)	27,71 (23,84)
% pacientes com FeNO ppb $\geq 20$	58	64,1	49,7
Contagem média de Eosinófilos no nível basal ( $\pm$ DP) cells/mcL	570 (380)	710 (360)	500 (400)
% pacientes com EOS			
$\geq 150$ células/mcL	94,6	0	81,1
$\geq 300$ células/mcL	74	100	63,5

VEF1 = Volume expiratório forçado em 1 segundo; ACQ-7-IA = Questionário de controle de asma-7 administrado por entrevistador; PAQLQ(S)-IA = Questionário de qualidade de vida para asma pediátrica com atividades padronizadas – administrado por entrevistador; EOS = eosinófilos no sangue; FeNO = fração exalada de óxido nítrico; DP = desvio padrão.

As exacerbações foram definidas como deterioração da asma que requer o uso de corticosteroides sistêmicos por pelo menos 3 dias ou hospitalização ou consulta de emergência devido à asma que exigia corticosteroides sistêmicos. DUPIXENT reduziu significativamente a taxa anual de eventos de exacerbação de asma grave durante o período de tratamento de 52 semanas em comparação com placebo na população com a inflamação tipo 2 e em população definida por eosinófilos sanguíneos de nível basal  $\geq 300$  células/mcL ou por FeNO de nível basal  $\geq 20$  ppb. A porcentagem de pacientes que experimentou pelo menos 1 evento de exacerbação grave da asma, resultando em hospitalização ou consulta de emergência, foram muito baixas tanto nos grupos dupilumabe e placebo na população com inflamação tipo 2 (3,0% e 4,4%, respectivamente), quanto na população com contagem basal de eosinófilos  $\geq 300$  células/mcL (4,0% e 4,8%, respectivamente). Não foram observadas diferenças significativas na taxa anualizada de eventos de exacerbação graves que resultaram em hospitalização ou consulta de emergência entre os grupos de tratamento. Melhorias clinicamente significativas no percentual previsto do VEF1 pré-broncodilatador foram observadas na Semana 12. Também foram observadas melhorias para ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA na Semana 24 e foram mantidas na Semana 52. Maiores taxas de resposta foram observadas para ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA em comparação com placebo na Semana 24. Os resultados de eficácia do VOYAGE são apresentados na Tabela 19.

Na população com inflamação tipo 2, a variação média de LS no período basal no VEF1 pré-broncodilatador na Semana 12 foi de 0,22 L no grupo DUPIXENT e 0,12 L no grupo placebo, com diferença média de LS versus placebo de 0,10 L (IC95%: 0,04, 0,16). O efeito do tratamento foi sustentado durante o período de tratamento de 52 semanas, com diferença média de LS versus placebo na Semana 52 de 0,17 L (IC95%: 0,09, 0,24).

Na população definida pelos eosinófilos sanguíneos de nível basal  $\geq 300$  células/mcL, a alteração média de LS no período basal no VEF1 pré-broncodilatador na Semana 12 foi de 0,22 L no grupo dupilumabe e 0,12 L no grupo placebo, com uma diferença média de LS versus placebo de 0,10 L (IC95%: 0,03, 0,17). O efeito do tratamento foi sustentado durante o período de tratamento de 52 semanas, com diferença média de LS versus placebo na Semana 52 de 0,17 L (IC 95%: 0,09, 0,26).

Análises de biomarcador de inflamação tipo 2, tanto a contagem de eosinófilos no sangue basal, quanto os níveis de FeNO demonstraram a capacidade de selecionar, independentemente, pacientes com respostas significativas e clinicamente significativas ao dupilumabe, em termos de redução da exacerbação da asma e melhora da função pulmonar. As análises de subgrupos apoiaram a capacidade seletiva desses biomarcadores, demonstrando uma maior magnitude do efeito em populações com níveis de biomarcadores de linha de base mais elevados. O teste de interação apoiou esta capacidade seletiva dos biomarcadores eosinófilos sanguíneos e FeNO, demonstrando que ambos têm relevância estatística como biomarcadores preditivos independentes para o efeito do tratamento de dupilumabe em exacerbações e na função pulmonar. Esses achados foram observados nas análises de quadrantes, que demonstraram que houve uma redução consistente na taxa de eventos anualizada de exacerbações graves, em comparação com o placebo, em todos os subgrupos de pacientes que tinham contagem de eosinófilos no sangue basal  $\geq 150$  células/mcL ou FeNO  $\geq 20$  ppb, ou ambos, e nenhum efeito do tratamento foi observado no subgrupo de pacientes que apresentavam contagem de eosinófilos no sangue basal  $< 150$  células/mcL e FeNO  $< 20$  ppb. Os modelos “spline” demonstraram ainda que tanto os eosinófilos sanguíneos, quanto o FeNO predizem claramente a resposta ao tratamento com dupilumabe, com uma magnitude de efeito maior, em comparação com o placebo, na presença de valores de biomarcadores basais mais altos.

**Tabela 19: Taxa de exacerbações graves, Variação média do nível basal em VEF1, Taxas de resposta ACQ-7-IA e PAQLQ(S)-IA em VOYAGE**

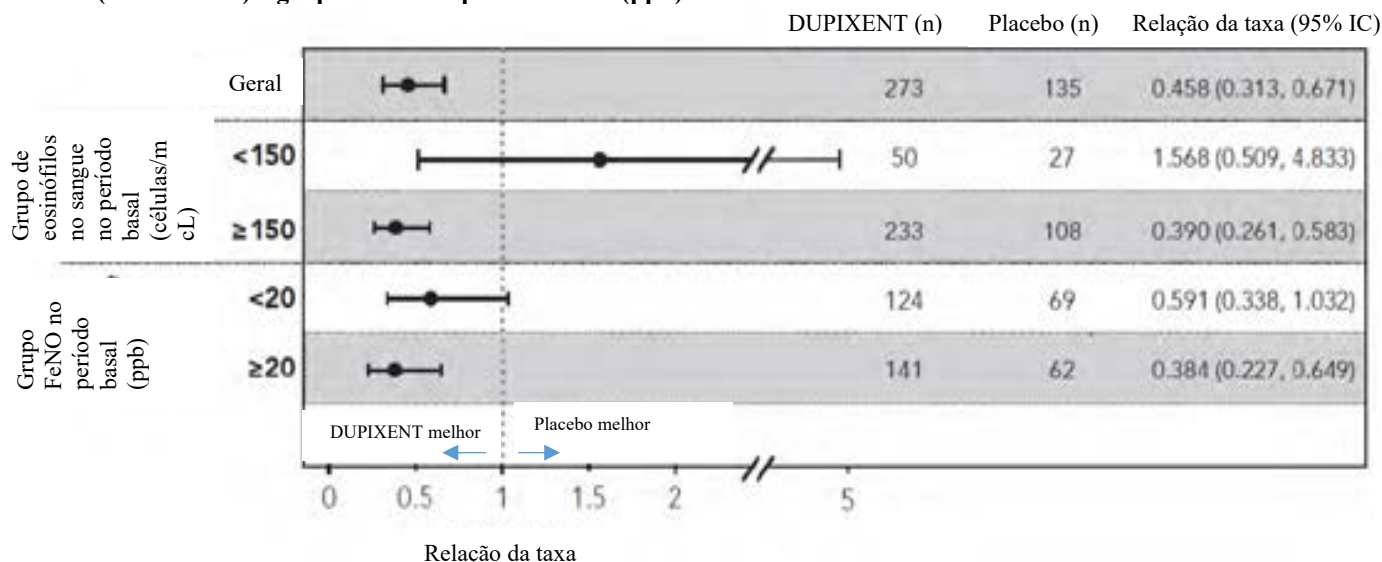
Tratamento	EOS $\geq 150$ células/mcL ou FeNO $\geq 20$ ppb			EOS $\geq 300$ células/mcL			FeNO $\geq 20$ ppb		
	N	Taxa (95% IC)	Relação da taxa (95% IC)	N	Taxa (95% IC)	Relação da taxa (95% IC)	N	Taxa (95% IC)	Relação da taxa (95% IC)
<b>Taxa anual de exacerbações severas ao longo de 52 semanas</b>									
DUPIXENT 100 mg a cada 2 semanas (< 30 kg) / 200 mg a cada 2	236	0,305 (0,223, 0,416)	0,407 (0,274, 0,605)	175	0,235 (0,160, 0,345)	0,353 (0,222, 0,562)	141	0,271 (0,170, 0,432)	0,384 (0,227, 0,649)

semanas ( $\geq$ 30kg)									
Placebo	114	0,748 (0,542, 1,034)		84	0,665 (0,467, 0,949)		62	0,705 (0,421, 1,180)	
<b>Alteração média do nível basal em porcentagem prevista de VEF1 na Semana 12</b>									
	N	<b>Média LS <math>\Delta</math> do nível basal em porcentagem prevista de VEF1</b>		N	<b>Média LS <math>\Delta</math> do nível basal em porcentagem prevista de VEF1</b>		N	<b>Média LS <math>\Delta</math> do nível basal em porcentagem prevista de VEF1</b>	
DUPIXENT 100 mg a cada 2 semanas (< 30 kg) / 200 mg a cada 2 semanas ( $\geq$ 30 kg)	229	10,53		168	10,15		141	11,36	
Placebo	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
<b>ACQ-7-IA na Semana 24<sup>a</sup></b>									
	N	<b>Taxa de resposta %</b>	<b>OR vs. placebo (95% IC)</b>	N	<b>Taxa de resposta %</b>	<b>OR vs. placebo (95% IC)</b>	N	<b>Taxa de resposta %</b>	<b>OR vs. placebo (95% IC)</b>
DUPIXENT 100 mg a cada 2 semanas (< 30 kg) / 200 mg a cada 2 semanas ( $\geq$ 30 kg)	236	79,2	1,82 (1,02, 3,24)	175	80,6	2,79 (1,43, 5,44)	141	80,9	2,60 (1,21, 5,59)
Placebo	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
<b>PAQLQ(S)-IA na Semana 24<sup>a</sup></b>									
	N	<b>Taxa de resposta %</b>	<b>OR vs. placebo (95% IC)</b>	N	<b>Taxa de resposta %</b>	<b>OR vs. placebo (95% IC)</b>	N	<b>Taxa de resposta %</b>	<b>OR vs. placebo (95% IC)</b>
DUPIXENT 100 mg a cada 2 semanas (< 30 kg) / 200 mg a cada 2 semanas ( $\geq$ 30 kg)	211	73,0	1,57 (0,87, 2,84)	158	72,8	1,84 (0,92, 3,65)	131	75,6	2,09 (0,95, 4,61)
Placebo	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

<sup>a</sup> A taxa de resposta foi definida como uma melhoria na pontuação de 0,5 ou mais (faixa de escala 0-6 para ACQ-7-IA e 1-7 para PAQLQ(S)-IA).

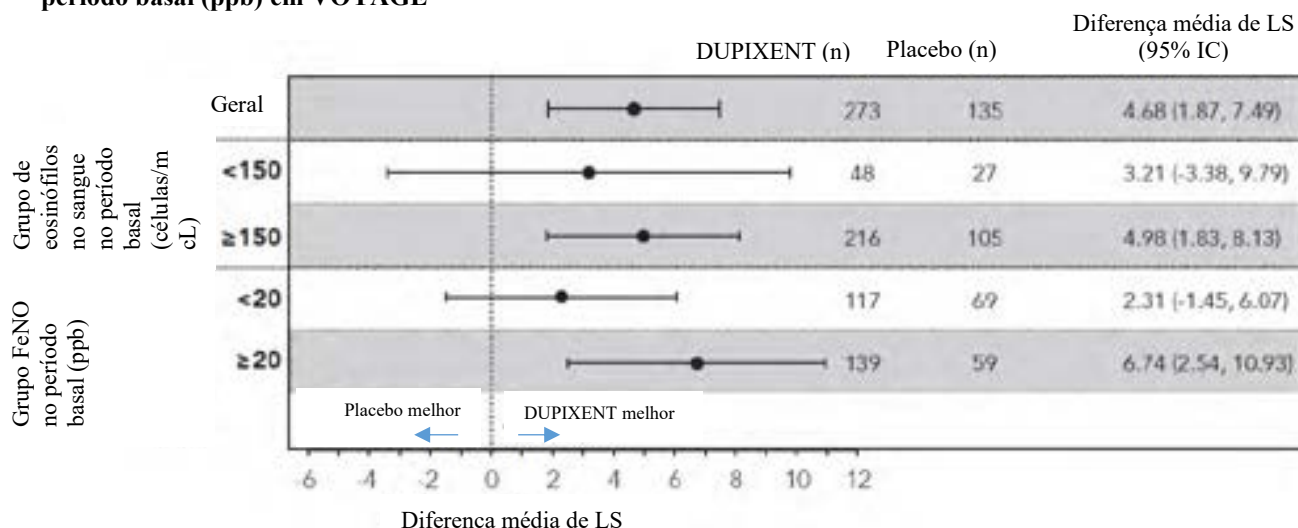
As taxas de respostas por nível basal de eosinófilos no sangue e FeNO para VOYAGE são apresentadas na Figura 14.

**Figura 14: Risco relativo na Taxa anual de exacerbações graves por contagem de eosinófilos no sangue no período basal (células/mcL) e grupo FeNO no período basal (ppb) em VOYAGE**



Melhorias em percentagem previstas de VEF1 por eosinófilos e FeNO no período basal para VOYAGE são apresentadas na figura 15.

**Figura 15: Alteração média LS do período basal vs. Placebo na Semana 12 em percentagem prevista de VEF1 pré-broncodilatador nos grupos de contagem de eosinófilos no sangue no período basal (células/mcL) e FeNO no período basal (ppb) em VOYAGE**

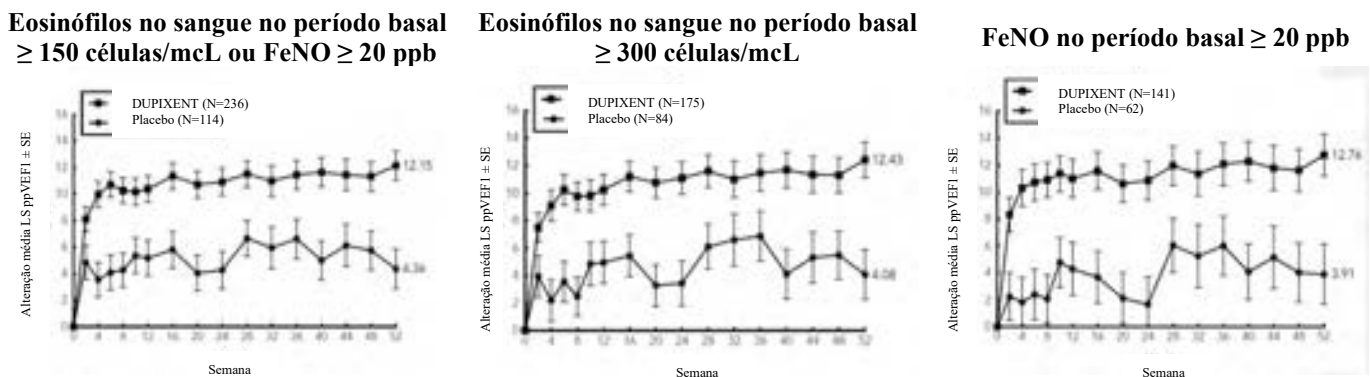


Melhorias significativas no percentual previsto de VEF1 foram observadas já na semana 2 e foram mantidas até a semana 52 no estudo VOYAGE.

As melhorias no percentual previsto de VEF1 ao longo do tempo em VOYAGE são apresentadas na figura 16.



**Figura 16: Alteração média na linha de base do percentual previsto de pré-broncodilatador VEF1 (L) ao longo do tempo em VOYAGE (Eosinófilos no sangue no período basal  $\geq 150$  células/mcL ou FeNO  $\geq 20$  ppb, Eosinófilos no sangue no período basal  $\geq 300$  células/mcL e FeNO no período basal  $\geq 20$  ppb)**



No estudo VOYAGE, na população com inflamação tipo 2, o número médio anual de cursos de corticosteroides sistêmicos por asma foi reduzido em 59,3% em relação ao placebo (0,350 [IC 95%: 0,256, 0,477] contra 0,860 [IC 95%: 0,616, 1.200]). Na população definida por eosinófilos no período basal  $\geq 300$  células/mcL, a média anual do número total de cursos de corticosteroides sistêmicos devido à asma foi reduzida em 66,0% em relação ao placebo (0,274 [IC 95%: 0,188, 0,399] contra 0,806 [IC 95%: 0,563, 1,154]).

DUPIXENT melhorou o estado geral de saúde medido pela Escala Análoga Visual Juvenil de 5 Dimensões europeia (EQ-VAS) nas populações com inflamação tipo 2 e com contagem de eosinófilos de sangue no período basal de  $\geq 300$  células/mcL na semana 52; a diferença média de LS em relação ao placebo foi de 4,73 (IC95%: 1,18, 8,28) e 3,38 (IC95%: -0,66, 7,43), respectivamente.

DUPIXENT reduziu o impacto da asma do paciente pediátrico na qualidade de vida do cuidador medida pelo Questionário de Qualidade de Vida do Cuidador de Asma Pediátrica (PACQLQ) nas populações com inflamação tipo 2 e com contagem de eosinófilos de  $\geq 300$  células/mcL na Semana 52; a diferença média de LS em relação ao placebo foi de 0,47 (IC95%: 0,22, 0,72) e 0,50 (IC95%: 0,21, 0,79), respectivamente.

### Estudo de extensão de longo prazo (EXCURSION)

A eficácia de DUPIXENT, medida como um desfecho secundário, foi avaliada em 365 pacientes pediátricos com asma (6 a 11 anos de idade) no estudo de extensão de longo prazo (EXCURSION). Houve reduções sustentadas nas exacerbações que necessitaram hospitalização e/ou visitas à emergência e redução na exposição a corticosteroides orais sistêmicos. Melhora sustentada na função pulmonar foi observada em vários parâmetros, incluindo percentual predito do VEF<sub>1</sub>, percentual predito da CVF, relação VEF<sub>1</sub>/CVF e percentual predito do FEF 25-75%. Além disso, 75% dos pacientes alcançaram e/ou mantiveram a função pulmonar normal com a percentual predito do VEF<sub>1</sub> pré-broncodilatador  $> 80\%$  ao final da EXCURSION. A eficácia foi sustentada por uma duração cumulativa de tratamento de até 104 semanas (VOYAGE e EXCURSION).

### 2.3 Rinossinusite Crônica com pólipos nasais (RSCcPN)

O programa clínico de rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN) incluiu dois estudos randomizados, duplo-cegos, de grupo paralelo, multicêntricos, controlados por placebo (SINUS-24 e SINUS-52) em 724 pacientes com 18 anos ou mais com histórico de uso de corticosteroides intranasais (INCS). Esses estudos incluíram pacientes com RSCcPN grave, que tinham realizado cirurgia sino-nasal anterior, ou previamente tratados com corticosteroides sistêmicos, ou que não eram elegíveis ao tratamento com corticosteroides sistêmicos, nos últimos 2 anos. O uso de corticosteroides sistêmicos ou a realização de cirurgia foram permitidos durante os estudos, a critério do investigador. No SINUS-24, um total de 276 pacientes foram randomizados para receber 300 mg de DUPIXENT (N = 143) ou placebo (N = 133) a cada duas semanas durante 24 semanas. No SINUS-52, 448 pacientes foram randomizados para receber 300 mg de DUPIXENT (N = 150) a cada duas semanas durante 52 semanas, 300 mg de DUPIXENT (N = 145) a cada duas semanas até a semana 24, seguidos por 300 mg de DUPIXENT a cada 4 semanas até semana 52 ou placebo (N = 153). Todos os pacientes apresentaram evidência de opacificação sinusal de Lund MacKay (LMK) através da tomografia computadorizada (TC) de seios nasais e 73% a 90% dos pacientes apresentaram opacificação completa dos seios. Os pacientes foram estratificados com base no histórico de cirurgia prévia e asma como comorbidade / doença respiratória exacerbada pelo uso de anti-inflamatório não



esteroidal (NSAID-ERD). Um total de 63% dos pacientes relatou cirurgia sinusal prévia, com um número médio de 2,0 cirurgias anteriores, 74% usaram corticosteroides sistêmicos nos 2 anos anteriores, com um número médio de 1,6 curso de corticoide sistêmico nos últimos 2 anos, 59% tinham asma como comorbidade e 28% apresentaram NSAID-ERD.

Os objetivos coprimários de eficácia foram: variação a partir da linha de base até a semana 24 na pontuação de pólipos nasais bilaterais endoscópicos (Nasal Polyps Score [NPS]; escala 0-8), executado por examinador cego, e da linha de base até a semana 24 para pontuação de congestão / obstrução nasal com média de 28 dias (Nasal Congestion; escala 0-3), conforme determinado pelos pacientes usando um diário. Para NPS, os pólipos de cada lado do nariz foram classificados em uma escala categórica (0 = sem pólipos; 1 = pequenos pólipos no meato médio que não atingem abaixo da borda inferior do corneto médio; 2 = pólipos que atingem abaixo da borda inferior do corneto médio; 3 = pólipos grandes atingindo a borda inferior do corneto inferior ou pólipos mediais ao corneto médio; 4 = pólipos grandes causando obstrução completa da cavidade nasal inferior). A pontuação total foi a soma das pontuações da direita e esquerda. A congestão nasal foi avaliada diariamente pelos pacientes em uma escala de gravidade categórica de 0 a 3 (0 = sem sintomas; 1 = sintomas leves; 2 = sintomas moderados; 3 = sintomas graves).

Em ambos os estudos, os principais objetivos secundários da semana 24 incluíram variação a partir da linha de base em: pontuação de LMK na TC; pontuação dos sintomas total (TSS), teste de identificação de odores da Universidade da Pensilvânia (UPSIT), perda diária de olfato e teste com resultado sino-nasal (SNOT-22). A pontuação de LMK na TC realizada através de tomografia computadorizada avaliou a opacificação de cada seio usando uma escala de 0 a 2 (0 = normal; 1 = opacificação parcial; 2 = opacificação total), obtendo uma pontuação máxima de 12 por lado e uma pontuação máxima total de 24 (maiores pontuações indicam maior opacificação). A função olfativa foi avaliada pelo UPSIT, que é um teste de 40 odores (pontuação de 0 a 40) usado para distinguir pacientes (leve [pontuação 31-34], moderado [pontuação 26-30], microsmia grave [pontuação 19- 25] ou anosmia [pontuação de 0 a 18]). No conjunto dos dois estudos, foi avaliada a redução na proporção de pacientes que fizeram uso de corticosteroide sistêmico e / ou realizaram cirurgia sino-nasal, bem como a melhora no VEF1 no subgrupo de asma. Os objetivos secundários adicionais incluíram o Questionário de Controle da Asma de 6 itens (ACQ-6) no subgrupo com asma como comorbidade.

As características demográficas e de linha de base desses 2 estudos são fornecidas na Tabela 20 abaixo.

**Tabela 20: Características demográficas e de linha de base dos estudos de RSCcPN**

Parâmetros	SINUS-24 (N=276)	SINUS-52 (N=448)
Média de Idade (anos) (SD)	50,49 (13,39)	51,95 (12,45)
% Homens	57,2	62,3
Média de duração da RSCcPN (anos) (SD)	11,11 (9,16)	10,94 (9,63)
Pacientes com número de cirurgia $\geq 1$ (%)	71,7	58,3
Pacientes que fizeram o uso de corticosteroides sistêmicos nos últimos 2 anos (%)	64,9	80,1
Média bilateral endoscópica de NPS <sup>a</sup> (SD), faixa 0–8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Média da pontuação <sup>a</sup> de congestão nasal (NC) (SD) faixa 0–3	2,35 (0,57)	2,43 (0,59)
Média da pontuação <sup>a</sup> de LMK na TC (SD), faixa 0–24	19,03 (4,44)	17,96 (3,76)
Média da pontuação <sup>a</sup> do teste de odores (UPSIT) (SD), faixa 0–40	14,56 (8,48)	13,61 (8,02)
Média da pontuação <sup>a</sup> de perda de olfato (AM), (SD) faixa 0–3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)
Média da pontuação <sup>a</sup> total do SNOT-22 (SD), faixa 0–110	49,40 (20,20)	51,86 (20,90)
Média da escala <sup>a</sup> de gravidade da rinosinusite (VAS), (SD) 0–10 cm	7,68 (2,05)	8,00 (2,08)
Média de eosinófilos no sangue (células/mcL) (SD)	437 (333)	431 (353)
Média total de IgE IU/mL (SD)	211,97 (275,73)	239,84 (341,53)
% Geral de histórico médico de doença atópica (doença inflamatória tipo 2)	75,4%	82,4%

Asma (%)	58,3	59,6
Média de VEF1 (L) (SD)	2,69 (0,96)	2,57 (0,83)
Média prevista de VEF1 (%) (SD)	85,30 (20,23)	83,39 (17,72)
Média da pontuação <sup>a</sup> do ACQ-6 (SD)	1,62 (1,14)	1,58 (1,09)
NSAID-ERD (%)	30,4	26,8

<sup>a</sup> Pontuações mais altas indicam maior gravidade da doença, exceto UPSIT, no qual pontuações mais altas indicam menor gravidade da doença; SD = desvio padrão; AM = manhã; NPS = pontuação de pólipos nasais; UPSIT = teste de identificação de odores da Universidade da Pensilvânia; SNOT-22 = teste de resultado sino-nasal de 22 itens; VAS = escala analógica visual; VEF1 = volume expiratório forçado em 1 segundo; ACQ-6 = Questionário de Controle de Asma-6; NSAID-ERD = doença respiratória exacerbada pelo uso anti-inflamatório não esteroidal.

### Respostas Clínicas (SINUS-24 e SINUS-52)

Os resultados dos objetivos primários e secundários nos estudos de RSCcPN estão apresentados na Tabela 21.

**Tabela 21: Resultados dos objetivos primários e secundários nos estudos de RSCcPN**

	SINUS -24					SINUS -52				
	Placebo (n=133)		DUPIXENT 300mg a cada 2 semanas (n=143)		Diferença da média dos LS vs. Placebo (95%CI)	Placebo (n=153)		DUPIXENT 300mg a cada 2 semanas (n=295)		Diferença da média dos LS vs. Placebo (95%CI)
<b>Objetivos primários na Semana 24</b>										
Pontuações	Média Inicial	Alteração da média dos LS	Média Inicial	Alteração da média dos LS		Média Inicial	Alteração da média dos LS	Média Inicial	Alteração da média dos LS	
NPS	5,86	0,17	5,64	-1,89	-2,06 (-2,43, -1,69)	5,96	0,10	6,18	-1,71	-1,80 (-2,10, -1,51)
NC	2,45	-0,45	2,26	-1,34	-0,89 (-1,07, -0,71)	2,38	-0,38	2,46	-1,25	-0,87 (-1,03, -0,71)
<b>Objetivos secundários chave na Semana 24</b>										
Pontuações	Média Inicial	Alteração da média dos LS	Média Inicial	Alteração da média dos LS		Média Inicial	Alteração da média dos LS	Média Inicial	Alteração da média dos LS	
Pontuação de LMK na TC	19,55	-0,74	18,55	-8,18	-7,44 (-8,35, -6,53)	17,65	-0,09	18,12	-5,21	-5,13 (-5,80, -4,46)
Pontuação total dos sintomas	7,28	-1,17	6,82	-3,77	-2,61 (-3,04, -2,17)	7,08	-1,00	7,30	-3,45	-2,44 (-2,87, -2,02)
UPSIT	14,44	0,70	14,68	11,26	10,56 (8,79, 12,34)	13,78	-0,81	13,53	9,71	10,52 (8,98, 12,07)
Perda de olfato	2,73	-0,29	2,70	-1,41	-1,12 (-1,31, -0,93)	2,72	-0,23	2,77	-1,21	-0,98 (-1,15, -0,81)
SNOT-22	50,87	-9,31	48,0	-30,43	-21,12 (-25,17, -17,06)	53,48	-10,40	51,02	-27,77	-17,36 (-20,87, -13,85)
VAS	7,96	-1,34	7,42	-4,54	-3,20 (-3,79, -2,60)	7,98	-1,39	8,01	-4,32	-2,93 (-3,45, -2,40)

Uma redução na pontuação indica melhoria, exceto UPSIT, em que um aumento indica melhora. NC = congestão nasal; NPS = pontuação de pólipos nasais; LMK = pontuação total de sinus de Lund-MacKay na TC; UPSIT = teste de identificação de odores da Universidade da Pensilvânia; SNOT-22 = teste de resultado sino-nasal de 22 itens; TSS = pontuação total de sintomas; VAS = escala analógica visual para rinosinusite.  
(todos p valor <0,0001, nominais para VAS).

Os resultados do estudo SINUS-52 na semana 52 estão apresentados na Tabela 22.

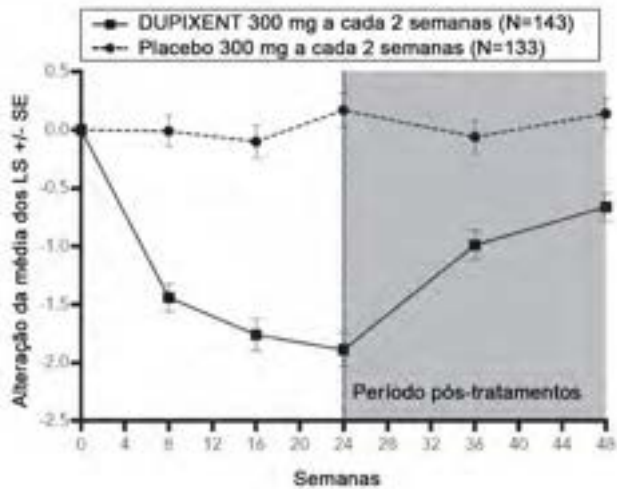
**Tabela 22: Resultados de eficácia da semana 52 no estudo SINUS-52**

	Placebo (n=153)		DUPIXENT 300mg a cada 2 semanas (n=150)		Diferença da média dos LS vs. Placebo (95%CI)	DUPIXENT 300mg a cada 2 semanas - a cada 4 semanas (n=145)		Diferença da média dos LS vs. Placebo (95%CI)
	Média Inicial	Alteração da média dos LS	Média Inicial	Alteração da média dos LS		Média Inicial	Alteração da média dos LS	
NPS	5,96	0,15	6,07	-2,24	-2,40 (-2,77, -2,02)	6,29	-2,06	-2,21 (-2,59, -1,83)
NC	2,38	-0,37	2,48	-1,35	-0,98 (-1,17, -0,79)	2,44	-1,48	-1,10 (-1,29, -0,91)
Pontuação de LMK na TC	17,65	0,11	18,42	-6,83	-6,94 (-7,87, -6,01)	17,81	-5,60	-5,71 (-6,64, -4,77)
Pontuação total dos sintomas	7,08	-0,94	7,31	-3,79	-2,85 (-3,35, -2,35)	7,28	-4,16	-3,22 (-3,73, -2,72)
UPSIT	13,78	-0,77	13,46	9,53	10,30 (8,50, 12,10)	13,60	9,99	10,76 (8,95, 12,57)
Perda de olfato	2,72	-0,19	2,81	-1,29	-1,10 (-1,31, -0,89)	2,73	-1,49	-1,30 (-1,51, -1,09)
SNOT-22	53,48	-8,88	50,16	-29,84	-20,96 (-25,03, -16,89)	51,89	-30,52	-21,65 (-25,71, - 17,58)
VAS	7,98	-0,93	8,24	-4,74	-3,81 (-4,46, -3,17)	7,78	-4,39	-3,46 (-4,10, -2,81)

Uma redução na pontuação indica melhoria, exceto UPSIT, em que um aumento indica melhora. NC = congestão nasal; NPS = pontuação de pólipos nasais; LMK = pontuação total de sinus de Lund-MacKay na TC; UPSIT = teste de identificação de odores da Universidade da Pensilvânia; SNOT-22 = teste de resultado sino-nasal de 22 itens; TSS = score total de sintomas; VAS = escala analógica visual para rinosinusite.  
(todos p-valor <0,0001, nominais para VAS).

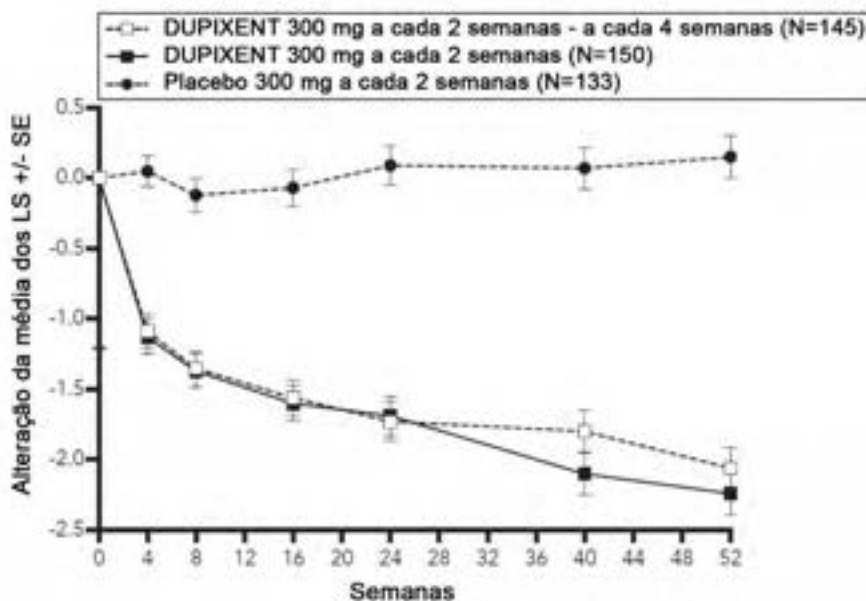
Foi observada uma eficácia clínica estatisticamente significativa no SINUS-24 em relação à melhoria na pontuação da endoscopia bilateral NPS na semana 24. No período pós-tratamento quando os pacientes estavam sem dupilumabe, o efeito do tratamento diminuiu ao longo do tempo (vide Figura 17).

**Figura 17. Alteração da média dos LS da linha de base na pontuação de pólipos nasais bilateral (NPS) até a Semana 48 na população ITT no estudo SINUS-24**



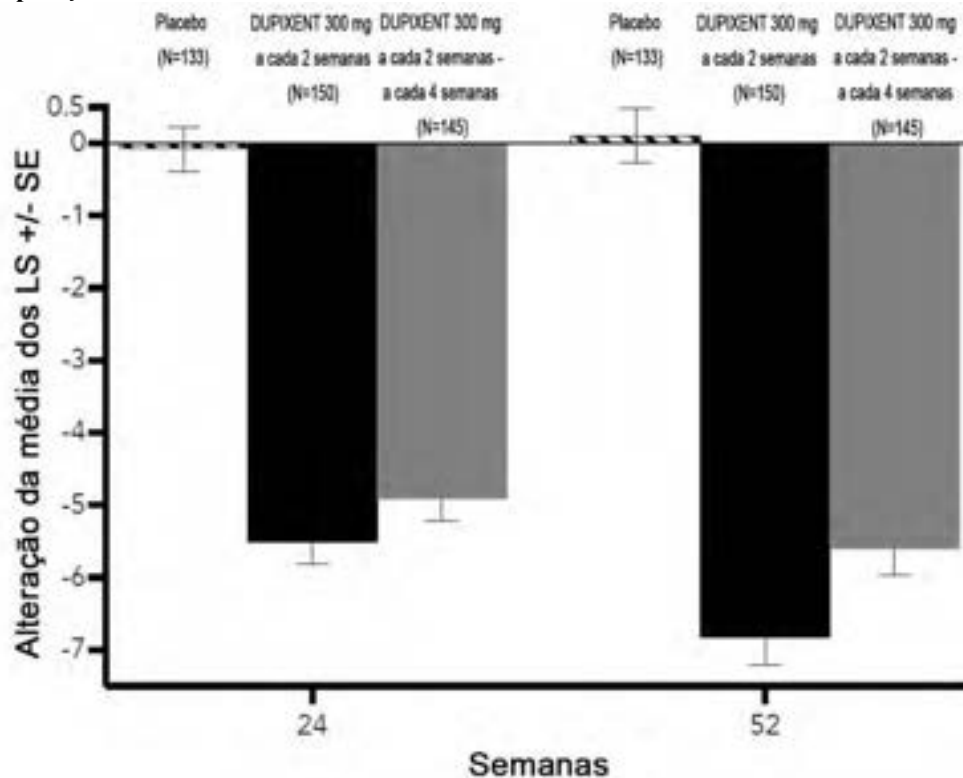
Resultados clínicos estatisticamente significativos também foram observados no SINUS-52 na semana 24 e 52, com uma melhoria progressiva ao longo do tempo (vide Figura 18).

**Figura 18. Alteração da média dos LS da linha de base na pontuação de pólipos nasais bilateral (NPS) até a semana 52 na população ITT de SINUS-52**



Também foi observada uma diminuição significativa na pontuação de LMK na tomografia computadorizada no estudo SINUS-52 na semana 24, com melhora adicional na semana 52 (veja a Figura 19). Resultados semelhantes foram observados no estudo SINUS-24 na semana 24.

Figura 19. Alteração da média dos LS da linha de base na pontuação de LMK na TC, na semana 24 e 52, na população ITT de SINUS-52



Em ambos os estudos foi observado melhora significativa na congestão nasal (NC) e melhora da grave perda diária do olfato desde a primeira avaliação, na semana 4. A diferença da média dos mínimos quadrados (LS) para NC na semana 4 no grupo DUPIXENT versus placebo foi de -0,41 (IC 95%: -0,52, -0,30) no SINUS-24 e -0,37 (IC 95%: -0,46, -0,27) no SINUS-52. A diferença da média dos LS para perda de olfato na semana 4 no grupo DUPIXENT versus placebo foi de -0,34 (IC95%: -0,44, -0,25) no SINUS-24 e -0,31 (IC 95%: -0,41, -0,22) no SINUS-52.

Observou-se melhora no pico de fluxo inspiratório nasal (NPIF) no SINUS-24 e SINUS-52 na semana 24. A diferença da média dos LS no grupo dupilumabe versus placebo foi de 40,4 L / min (IC95%: 30,4, 50,4) e 36,6 L / min (IC 95%: 28,0, 45,3), respectivamente.

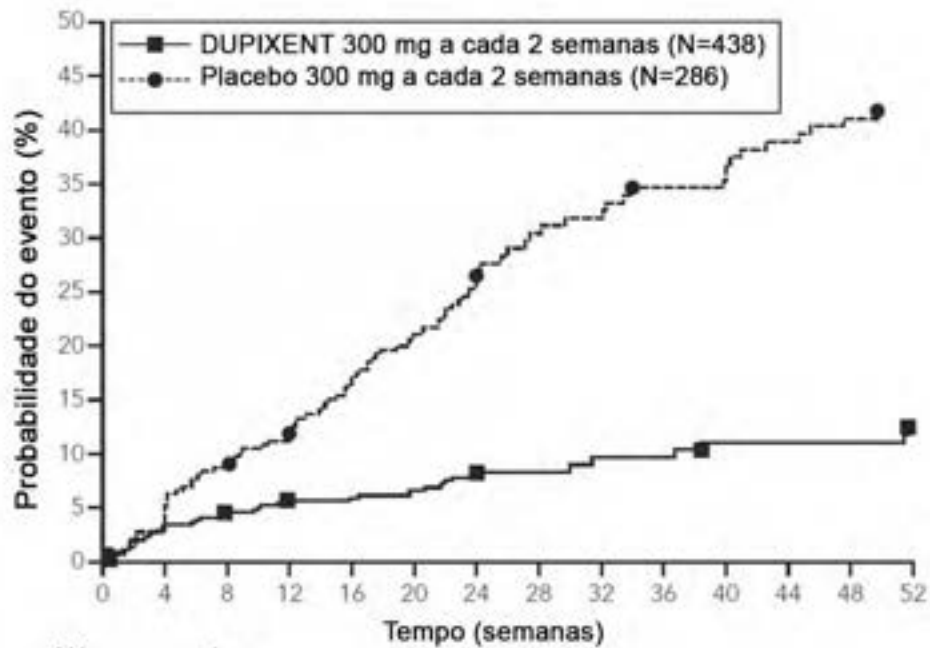
Foi observada uma redução na proporção de pacientes com anosmia de 74% na linha de base para 24% na semana 24 no grupo DUPIXENT do estudo SINUS-24, em comparação com nenhuma alteração (78% nos dois pontos de coleta) no grupo placebo. Foi observada uma redução na proporção de indivíduos com anosmia de 79% na linha de base para 30% na semana 24 no grupo DUPIXENT do SINUS-52 em comparação com nenhuma alteração (77% nos dois momentos) no grupo do placebo.

No SINUS-24, entre os pacientes com pontuação VAS de rinossinusite > 7 no início do estudo, uma porcentagem maior de pacientes diminuiu o VAS para uma categoria não grave ( $\leq 7$ ) no grupo dupilumabe em comparação com o grupo placebo (83,3% versus 39,4%) na semana 24. No SINUS-52, entre os pacientes com pontuação inicial de VAS de rinossinusite > 7, na semana 24, uma porcentagem maior de pacientes apresentou VAS em uma categoria não grave ( $\leq 7$ ) no grupo dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas comparado com o grupo placebo (75,0% versus 39,3%).

Na análise combinada pré-especificada ajustada à multiplicidade de ambos os estudos, o tratamento com DUPIXENT resultou em redução significativa do uso sistêmico de corticosteroides e da necessidade de cirurgia sino-nasal versus placebo (FC de 0,24; IC95%: 0,17, 0,35) (vide Figura 20). A proporção de pacientes que necessitaram de corticosteroides sistêmicos foi reduzida em 74% (FC de 0,26; IC 95%: 0,18, 0,38). O número total de períodos de uso de corticosteroides sistêmicos por ano foi reduzido em 75% (RR de 0,25; IC 95%: 0,17, 0,37).

A dose média anual de corticosteroides sistêmicos prescritos individualmente (em mg) durante o período de tratamento foi 71% menor no grupo de dupilumabe em comparação com o grupo placebo (60,5 [531,3] mg versus 209,5 [497,2] mg, respectivamente). A proporção de pacientes que necessitaram de cirurgia foi reduzida em 83% (FC de 0,17; IC 95%: 0,07, 0,46).

Figura 20. Curva de Kaplan Meier pelo tempo para o uso do primeiro corticosteroide sistêmico e/ou cirurgia sino-nasal durante o período de tratamento - população ITT [SINUS-24 e SINUS-52 reunidos]

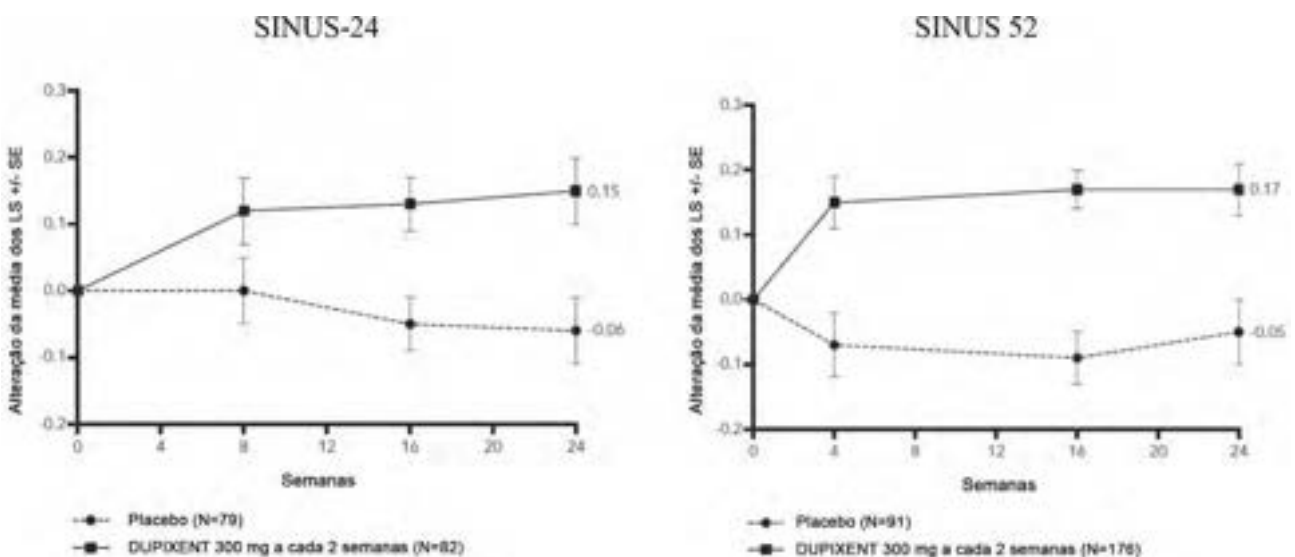


	Número em risco					
DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas	438	416	411	376	129	100
Placebo 300 mg a cada 2 semanas	286	260	253	187	93	61

Em pacientes com asma como comorbidade, foi observada melhora significativa no VEF1 pré-broncodilatador na Semana 24 no grupo ajustado por multiplicidade pré-especificado nos dois estudos, independentemente dos níveis iniciais de eosinófilos no sangue. A alteração da média dos LS inicial no VEF1 na semana 24 para o DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas foi de 0,14 vs -0,07 L para placebo, para uma diferença de 0,21 L (IC 95%: 0,13, 0,29).

Além disso, foram observadas melhorias no VEF1 desde a primeira avaliação pós-linha de base, na Semana 8 do SINUS-24 e na Semana 4 no SINUS-52 (veja a Figura 21).

Figura 21. Alteração da média dos LS da linha de base no VEF1 (L) por visita de pacientes com asma até a semana 24 - população ITT





Melhorias no ACQ-6 em pacientes com asma como comorbidade foram observadas em ambos os estudos. A resposta foi definida como uma melhora de 0,5 ou mais na pontuação. No SINUS-24, na semana 24, a diferença da média dos LS no grupo DUPIXENT versus placebo foi de -0,76 (IC 95%: -1,00 a -0,51). No SINUS-52, na semana 52, a diferença da média dos LS no grupo DUPIXENT versus placebo foi de -0,94 (IC 95%: -1,19, -0,69).

A taxa de resposta do ACQ-6 para DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas no SINUS-24 na semana 24 foi de 56% versus 28% no placebo (razão 3,17; IC95%: 1,65, 6,09). A taxa de resposta do ACQ-6 para DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas no SINUS-52 foi de 46% versus 14% no placebo na semana 52 (razão 7,02; IC95%: 3,10, 15,90).

Em pacientes com NSAID-ERD, os efeitos de DUPIXENT nos objetivos primários de NPS e NC e no objetivo secundário principal de pontuação de LMK na tomografia computadorizada foram consistentes com os observados na população geral de RSCcPN.

## 2.4 Prurigo Nodular

O programa de desenvolvimento de Prurigo Nodular (PN) incluiu dois estudos de 24 semanas randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, multicêntricos, de grupos paralelos (PRIME e PRIME2) em 311 pacientes com 18 anos de idade ou mais com prurido grave (WI-NRS  $\geq 7$  em uma escala de 0 a 10) e maior ou igual a 20 lesões nodulares cuja doença não foi adequadamente controlada com terapias tópicas de prescrição ou quando essas terapias não eram aconselháveis. PRIME e PRIME2 avaliaram o efeito do DUPIXENT na melhora do prurido, bem como seu efeito nas lesões de PN, Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI), Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) e dor na pele.

Nesses dois estudos, os pacientes receberam 600 mg de DUPIXENT por via subcutânea (duas injeções de 300 mg) no dia 1, seguidos de 300 mg uma vez a cada duas semanas (Q2W) por 24 semanas, ou placebo correspondente.

Nesses estudos, a média de idade foi de 49,5 anos, o peso médio foi de 71,3 kg, 65,3% dos pacientes eram do sexo feminino, 56,6% eram brancos, 6,1% eram negros e 34,1% eram asiáticos. Na linha de base, o WI-NRS médio foi de 8,5, 66,3% tinham 20 a 100 nódulos (moderado), 33,7% tinham mais de 100 nódulos (grave), 99,7% receberam terapias tópicas anteriores, 17,4% receberam corticosteroides sistêmicos anteriores, 20,6% receberam imunossupressores não esteroidais sistêmicos prévios e 2,6% receberam gabapentinoides prévios. Onze por cento dos pacientes estavam tomando doses estáveis de antidepressivos no início do estudo e foram instruídos a continuar tomando esses medicamentos durante o estudo. Quarenta e três por cento tinham história de atopia (definida como história médica de DA, rinite/rinoconjuntivite alérgica, asma ou alergia alimentar).

O WI-NRS é composto por um único item, avaliado em uma escala de 0 (“sem coceira”) a 10 (“pior coceira imaginável”). Os participantes foram solicitados a avaliar a intensidade de seu pior prurido (coceira) nas últimas 24 horas usando esta escala. A IGA PN-S é uma escala que mede o número aproximado de nódulos usando uma escala de 5 pontos de 0 (pele sem lesões) a 4 (grave).

O desfecho primário de eficácia foi a proporção de pacientes com melhora (redução) em WI NRS em  $\geq 4$  pontos. Os principais desfechos secundários incluíram a proporção de participantes com IGA PN-S 0 ou 1 (o equivalente a 0-5 nódulos) e a proporção de indivíduos que obtiveram resposta em WI-NRS e IGA PN-S de acordo com os critérios descritos acima.

Os resultados de eficácia para PRIME e PRIME2 são apresentados na Tabela 23 e nas Figuras 22 e 23.

**Tabela 23: Resultados dos desfechos primários e secundários no PRIME e PRIME2**

	PRIME			PRIME2		
	Placebo (N=76)	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas (N=75)	Diferença (IC 95%) para DUPIXENT vs. Placebo	Placebo (N=82)	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas (N=78)	Diferença (IC 95%) para DUPIXENT vs. Placebo
Proporção de pacientes com melhora (redução) no WI-NRS em $\geq 4$ pontos da linha de base na semana 24 (desfecho primário no PRIME) <sup>b</sup>	18,4%	60,0%	42,7% (27,76; 57,72)	19,5%	57,7%	42,6% (29,06; 56,08)

Proporção de pacientes com melhora (redução) no WI-NRS em $\geq 4$ pontos da linha de base na semana 12. (Desfecho primário no PRIME2) <sup>b</sup>	15,8% <sup>a</sup>	44,0% <sup>a</sup>	29,2% (14,49; 43,81) <sup>a</sup>	22,0%	37,2%	16,8% (2,34; 31,16)
Proporção de pacientes com IGA PN-S 0 ou 1 na semana 24. <sup>b</sup>	18,4%	48,0%	28,3% (13,41; 43,16)	15,9%	44,9%	30,8% (16,37; 45,22)
Proporção de pacientes com uma melhora (redução) no WI-NRS em $\geq 4$ pontos desde o início até a Semana 24 e um IGA PN-S 0 ou 1 na Semana 24. <sup>b</sup>	9,2%	38,7%	29,6% (16,42; 42,81)	8,5%	32,1%	25,5% (13,09; 37,86)
% de alteração da linha de base em WI-NRS na semana 24 (SE)	-22,22 (5,74)	-48,89 (5,61)	-26,67 (-38,44; -14,90)	-36,18 (6,21)	-59,34 (6,39)	-23,16 (-33,81; -12,51)
Alteração da linha de base no DLQI na semana 24 (SE)	-5,77 (1,05)	-11,97 (1,02)	-6,19 (-8,34; -4,05)	-6,77 (1,18)	-13,16 (1,21)	-6,39 (-8,42; -4,36)
Alteração da linha de base na dor na pele-NRS na semana 24 (SE) <sup>c</sup>	-2,16 (0,44)	-4,33 (0,43)	-2,17 (-3,07; -1,28)	-2,74 (0,51)	-4,35 (0,53)	-1,61 (-2,49; -0,73)
Alteração da linha de base na HADS na semana 24 (SE) <sup>c</sup>	-2,02 (0,94)	-4,62 (0,93)	-2,60 (-4,52; -0,67)	-2,59 (1,03)	-5,55 (1,06)	-2,96 (-4,73; -1,19)

<sup>a</sup> Não ajustado para multiplicidade em PRIME.

<sup>b</sup> Indivíduos que receberam tratamento de resgate mais cedo ou tiveram dados ausentes foram considerados como não respondedores.

<sup>c</sup> Os indivíduos que receberam tratamento de resgate mais cedo ou descontinuaram devido à falta de eficácia foram imputados usando a pior observação realizada; outros dados ausentes foram imputados usando imputação múltipla.

O início da ação na mudança da linha de base no WI-NRS, definido como o primeiro ponto de tempo em que a diferença do placebo foi e permaneceu significativa ( $p$  nominal  $<0,05$ ) na média semanal do WI-NRS diário, foi observado já na Semana 3 no PRIME (Figura 22a) e Semana 4 no PRIME2 (Figura 22b).

**Figura 22. Alteração percentual média de LS desde a linha de base em WI-NRS em PRIME e PRIME2 até a Semana 24.**

Fig 22a. PRIME

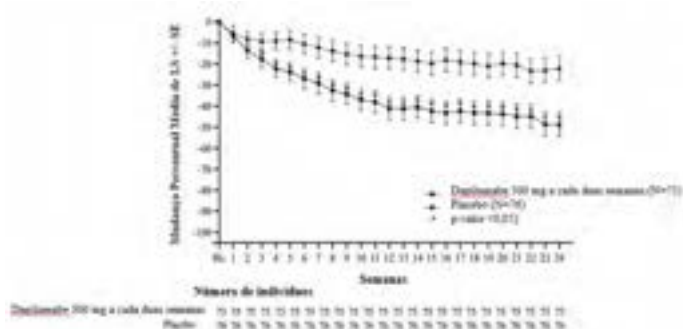
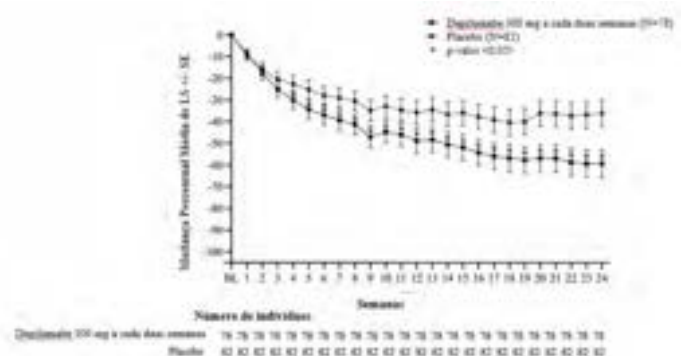


Fig 22b. PRIME2



Uma proporção maior de pacientes experimentou melhorias de WI-NRS de  $\geq 4$  pontos da linha de base nas semanas 4 e 11 no grupo dupilumabe em comparação com o grupo placebo em PRIME (Figura 23a nominal  $p <0,007$ ) e PRIME2

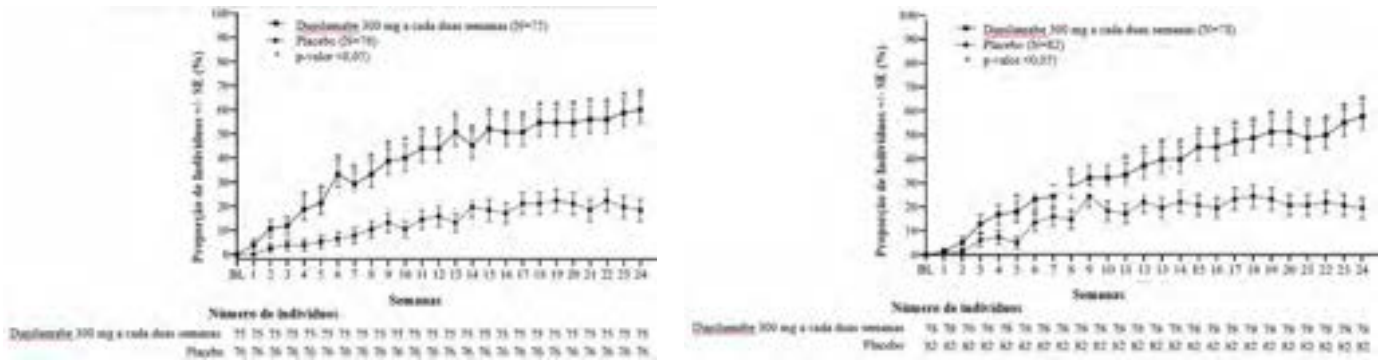


(Figura 23b nominal  $p < 0,013$ ), respectivamente, e essa diferença permaneceu significativa durante todo o período de tratamento.

**Figura 23. Proporção de pacientes com WI-NRS  $\geq 4$  pontos de melhora ao longo do tempo no PRIME e PRIME2**

Fig 23a. PRIME

Fig 23b. PRIME2



Os efeitos do tratamento tanto no prurido quanto nas lesões em subgrupos (peso, idade, sexo, raça, histórico médico de atopia, uso prévio de imunossuppressores e neuromoduladores e tratamento concomitante com CST) foram consistentes com os resultados na Semana 24 na população geral do estudo.

## 2.5 Esofagite Eosinofílica

O programa de desenvolvimento de esofagite eosinofílica (EEO) incluiu um protocolo de três partes (TREET) que consiste em dois estudos separados de tratamento de 24 semanas, randomizados, duplo-cegos, de grupos paralelos, multicêntricos, controlados por placebo e (TREET Parte A e TREET Parte B) em pacientes adultos e pediátricos de 12 a 17 anos de idade, excluindo pacientes  $< 40$  kg. Em ambas as partes, os pacientes precisavam ter  $\geq 15$  eosinófilos intraepiteliais por campo de alta potência (eos/hpf) após um curso de pelo menos 8 semanas de um inibidor de bomba de prótons (IBP) de alta dose antes ou durante o período de triagem e uma pontuação do Questionário de Sintomas de Disfagia (QSD)  $\geq 10$  em uma escala de 0 a 84. Os pacientes foram estratificados com base na idade no momento da consulta de triagem (12 a 17 anos de idade vs. 18 anos ou mais) e uso de IBP na randomização. O TREET Parte A foi realizado primeiro. O TREET Parte B foi aberto após o encerramento da inclusão de pacientes no TREET Parte A. Os pacientes que completaram as 24 semanas do período de tratamento duplo-cego nas Partes A ou B tiveram a opção de serem incluídos em um estudo de extensão de tratamento ativo de 28 semanas (TREET Parte C).

Na Parte A, um total de 81 pacientes, dos quais 61 eram adultos e 20 eram pacientes pediátricos de 12 a 17 anos de idade, foram randomizados para receber 300 mg de DUPIXENT todas as semanas (N=42) ou placebo (N=39). Na Parte B, um total de 240 pacientes, dos quais 161 eram adultos e 79 eram pacientes pediátricos de 12 a 17 anos de idade, foram randomizados para receber 300 mg de DUPIXENT a cada semana (N=80), 300 mg de DUPIXENT a cada duas semanas (N = 81; o regime de dosagem de 300 mg a cada duas semanas não é aprovado para EEO) ou placebo (N = 79). Na Parte C, todos os pacientes que participaram anteriormente da Parte A receberam 300 mg de DUPIXENT (N=77) todas as semanas. Dos pacientes que participaram anteriormente da Parte B, aqueles que receberam DUPIXENT na Parte B continuaram seu regime de dosagem na Parte C e aqueles que receberam placebo foram randomizados para qualquer regime de dosagem por mais 28 semanas. O resgate com corticosteroides tópicos sistêmicos e/ou deglutidos ou dilatação esofágica de emergência foi permitido durante o estudo, a critério do investigador.

Na Parte A, um total de 74,1% dos pacientes randomizados tinha histórico de uso prévio de corticosteroides tópicos deglutidos para o tratamento de EEO e 43,2% tinham histórico de dilatação esofágica prévia. Na Parte B, um total de 73,3% dos pacientes randomizados tinha história de uso prévio de corticosteroides tópicos deglutidos para o tratamento de EEO e 35,4% tinham histórico de dilatação esofágica prévia.

Os desfechos de eficácia coprimários em ambos os estudos foram a proporção de pacientes que atingiram remissão histológica definida como pico de contagem de eosinófilos intraepiteliais no tecido esofágico  $\leq 6$  eos/hpf na Semana 24 e a alteração absoluta na pontuação QSD relatada pelo paciente desde a linha de base até a Semana 24. Os desfechos secundários incluíram alteração da linha de base no seguinte: alteração percentual no pico de contagem de eosinófilos intraepiteliais no tecido esofágico (eos/hpf), alteração absoluta na pontuação de grau médio do Histology Scoring System

(EoEHSS), alteração absoluta na pontuação de estágio médio da EoEHSS, alteração absoluta no EoE-Endoscopic Reference Score (EoE-EREFS), e proporção de pacientes que atingem o pico de contagem de eosinófilos intraepiteliais esofágicos <15 eos/hpf.

As características demográficas e de linha de base do TREET Partes A e B são fornecidas na Tabela 22.

**Tabela 24: Características demográficas e de linha de base (TREET Partes A e B)**

Parâmetro	TREET Parte A (N=81)	TREET Parte B (N=240)
Idade (anos), média (DP)	31.5 (14.3)	28.1 (13.1)
% Masculina	60.5	63.8
% Branca	96.3	90.4
Peso (kg), média (DP)	77.8 (21.0)	76.2 (20.6)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), média (DP)	26.1 (6.3)	25.7 (6.2)
Duração da EEO (anos), média (DP)	5.01 (4.3)	5.57 (4.8)
Uso prévio de esteroide tópico ingerido (%)	74.1	73.3
Dilatações esofágicas prévias (%)	43.2	35.4
Uso de IBP na randomização (%)	67.9	72.5
Dieta de eliminação de alimentos na triagem (%)	40.7	37.1
QSD (0-84 <sup>a</sup> ), média (DP)	33.6 (12.4)	36.7 (11.2)
Pico de contagem de eosinófilos (EOS) intraepiteliais esofágicos de 3 regiões, média (DP)	89.3 (48.3)	87.1 (45.8)
Média de eosinófilos (EOS) intraepiteliais esofágicos de 3 regiões, média (DP)	64.3 (37.6)	60.5 (32.9)
Pontuação do grau EoEHSS [0-3 <sup>a</sup> ], média (DP)	1.3 (0.4)	1.3 (0.4)
Pontuação do estágio EoEHSS [0-3 <sup>a</sup> ], média (DP)	1.3 (0.4)	1.3 (0.3)
Pontuação total EREFS [0-18 <sup>a</sup> ], média (DP)	6.3 (2.8)	7.2 (3.2)

<sup>a</sup> Pontuações mais altas indicam maior gravidade da doença  
DP = desvio padrão

Os resultados para TREET Partes A e B são apresentados na Tabela 23.

**Tabela 25: Resultados de eficácia de DUPIXENT na semana 24 em pacientes a partir de 12 anos de idade com EEO (TREET Partes A e B)**

	TREET Parte A			TREET Parte B		
	DUPIXENT 300 mg a cada semana (QW)  N = 42	Placebo  N = 39	Diferença vs. Placebo (95% IC) <sup>d</sup>	DUPIXENT 300 mg a cada semana (QW)  N = 80	Placebo  N = 79	Diferença vs. Placebo (95% IC) <sup>d</sup>
<b>Desfechos coprimários</b>						
Proporção de pacientes que atingem remissão histológica (pico de contagem de eosinófilos intraepiteliais esofágicos ≤6 eos/hpf), n (%)	25 (59,5)	2 (5,1)	55,3 (39,58; 71,04)	47 (58,8)	5 (6,3)	53,5 (41,20; 65,79)
Alteração absoluta da linha de base na pontuação de QSD (0-84 <sup>a</sup> ), média do LS (SE)	-21,92 (2,53)	-9,60 (2,79)	-12,32 (-19,11; -5,54)	-23,78 (1,86)	-13,86 (1,91)	-9,92 (-14,81; -5,02)
<b>Desfechos secundários</b>						

Alteração percentual da linha de base no pico de contagem de eosinófilos intraepiteliais esofágicos, média do LS (SE)	-71,24 (6,95)	-2,98 (7,60)	-68,26 (-86,90; -49,62)	-80,24 (8,34)	8,38 (10,09)	-88,62 (-112,19; 65,05)
Alteração absoluta desde a linha de base na pontuação média do escore EoEHSS (0-3 <sup>b</sup> ), média do LS (SE)	-0,76 (0,06)	-0,00 (0,06)	-0,76 (-0,91; -0,61)	-0,83 (0,04)	-0,15 (0,05)	-0,682 (-0,79; -0,57)
Alteração absoluta da linha de base na pontuação média do estágio EoEHSS (0-3 <sup>b</sup> ), média do LS (SE)	-0,75 (0,06)	-0,01 (0,06)	-0,74 (-0,88; -0,60)	-0,80 (0,04)	-0,13 (0,04)	-0,672 (-0,78; -0,57)
Alteração absoluta da linha de base em EoE-EREFS (0-18 <sup>c</sup> ), média do LS (SE)	-3,2 (0,41)	-0,3 (0,41)	-2,9 (-3,91; -1,84)	-4,5 (0,36)	-0,6 (0,38)	-3,8 (-4,77; -2,93)
Proporção de pacientes que atingiram o pico de contagem de eosinófilos intraepiteliais esofágicos de <15 eos/hpf, n (%)	27 (64,3)	3 (7,7)	57 (41,69; 73,33)	66 (82,5)	6 (7,6)	74,9 (64,25; 85,5)

<sup>a</sup> As pontuações totais quinzenais de QSD variam de 0 a 84; pontuações mais altas indicam maior frequência e gravidade da disfagia

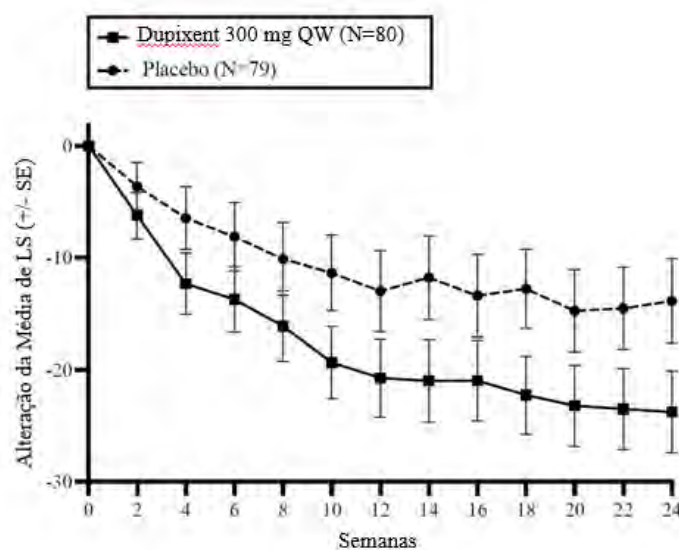
<sup>b</sup> As pontuações de EoEHSS variam de 0 a 3; pontuações mais altas indicam maior gravidade e extensão das anormalidades histológicas

<sup>c</sup> As pontuações gerais de EoE-EREFS variam de 0 a 18; pontuações mais altas indicam piores achados endoscópicos inflamatórios e de remodelação

<sup>d</sup> A diferença média do LS para desfechos contínuos e diferença absoluta em proporções para desfechos categóricos

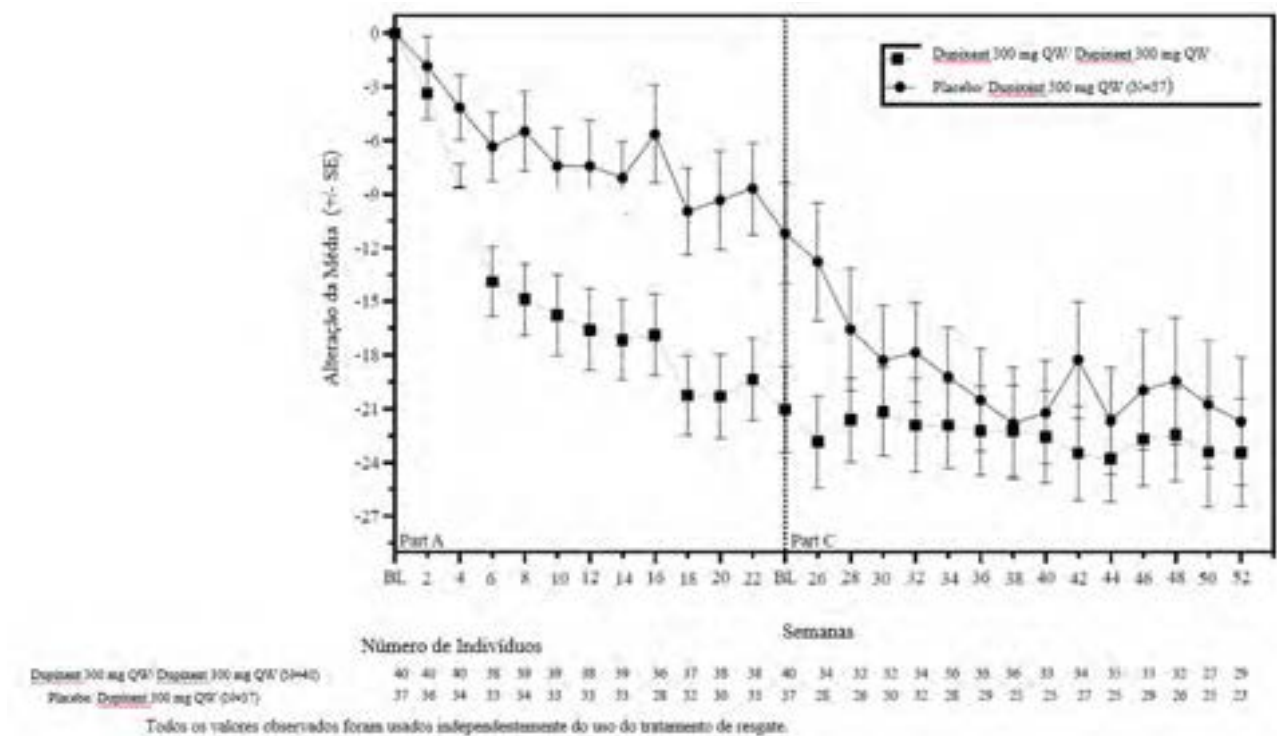
Nas Partes A e B, uma proporção maior de pacientes randomizados para DUPIXENT alcançou remissão histológica (pico de contagem de eosinófilos intraepiteliais esofágicos de  $\leq 6$  eos/hpf) em comparação ao placebo. O tratamento com DUPIXENT também resultou em uma melhora significativa na alteração da média do LS na pontuação do QSD em comparação com o placebo já na Semana 4 e foi mantida até a Semana 24 (TREET Parte B; Figura 21).

**Figura 24. Alteração da média do LS da linha de base na pontuação QSD ao longo do tempo em pacientes a partir de 12 anos de idade com EEO (TREET Parte B)**



As melhorias observadas após 24 semanas de tratamento com DUPIXENT 300 mg a cada semana (QW) na Parte A foram mantidas por 52 semanas (TREET Partes A e C; Figura 22). A proporção de pacientes com remissão histológica observada após 24 semanas de tratamento na Parte A foi mantida por 52 semanas na Parte C. Da mesma forma, outras melhorias histológicas e endoscópicas foram mantidas por 52 semanas.

**Figura 25. Alteração na média da linha de base na pontuação do QSD ao longo do tempo em pacientes a partir de 12 anos de idade com EEO (TREET Partes A e C)**



Consistente com a melhora na pontuação total do QSD no TREET Parte A e Parte B, melhorias nominalmente significativas foram observadas na semana 24 em comparação com placebo na dor relacionada à disfagia (pontuação de dor QSD), qualidade de vida relacionada à saúde QoL (EoE-IQ) e a frequência de outros sintomas não disfágicos (EoE-SQ).

### População pediátrica

#### - Dermatite atópica

A segurança e eficácia de dupilumabe foram estabelecidas em pacientes pediátricos com 6 meses de idade a mais velhos com dermatite atópica moderada a grave. A administração de DUPIXENT nessa faixa etária é suportada pelos estudos AD-1526 que incluiu 251 adolescentes com idades de 12 a 17 anos com dermatite atópica moderada a grave, estudo AD-1652 que incluiu 367 pacientes com idades de 6 a 11 anos com dermatite atópica grave e estudo AD-1539 que incluiu 162 crianças com idades de 6 meses a 5 anos com dermatite atópica moderada a grave. O uso é fundamentado pelo estudo AD-1434, que incluiu 823 pacientes pediátricos com idades de 6 meses a 17 anos, incluindo 275 adolescentes, 368 crianças de 5 a 11 anos de idade e 180 crianças de 6 meses a 5 anos de idade. O uso é fundamentado pelo estudo AD-1924, que incluiu 27 pacientes adolescentes com idade de 12 a 17 anos com dermatite atópica de mãos e pés moderada a grave. A segurança e eficácia foram, de forma geral, consistentes entre as crianças de 6 meses a 5 anos de idade, 6 a 11 anos de idade, adolescentes (12 a 17 anos de idade) e pacientes adultos com dermatite atópica (vide "9. REAÇÕES ADVERSAS" e "2. RESULTADOS DE EFICÁCIA"). A segurança e eficácia em pacientes pediátricos (<6 meses de idade) com dermatite atópica não foram estabelecidas.

#### - Asma

### - Adolescentes (12 a 17 anos de idade)

Um total de 107 adolescentes com idade entre 12 e 17 anos com asma moderada a grave foram incluídos no estudo QUEST e receberam 200 mg (N = 21) ou 300 mg (N = 18) de dupilumabe (ou placebo correspondente a 200 mg [N = 34] ou 300 mg [N = 34]) a cada duas semanas. A eficácia em relação às exacerbações da asma grave e à função pulmonar foi observada em adolescentes e adultos. Para ambas as doses, de 200 mg e 300 mg a cada duas semanas, foram observadas melhorias significativas no VEF1 (alteração da média dos LS desde o início do estudo, na semana 12) (0,36 L e 0,27 L, respectivamente). Para a dose de 200 mg a cada duas semanas, os pacientes tiveram uma redução na taxa de exacerbações graves que foi consistente com a dos adultos. O perfil de eventos adversos em adolescentes foi geralmente semelhante à dos adultos (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

A segurança e eficácia a longo prazo do DUPIXENT foram avaliadas em 89 pacientes adolescentes que participaram em um estudo de extensão aberto com asma moderada a grave (TRAVERSE). Neste estudo, os pacientes foram acompanhados por até 96 semanas, resultando em 99 pacientes-ano de exposição cumulativa ao DUPIXENT. O perfil de segurança do DUPIXENT no TRAVERSE foi consistente com o perfil de segurança observado nos estudos pivotais de asma em até 52 semanas de tratamento. Não foram identificadas reações adversas adicionais. Neste estudo, o benefício clínico de DUPIXENT, incluindo redução de exacerbações e melhora da função pulmonar observada nos estudos pivotais de asma, foi sustentado até 96 semanas.

### - Crianças de 6 a 11 anos

Um total de 408 crianças de 6 a 11 anos com asma moderada a grave foram inscritas no estudo VOYAGE, que avaliou doses de 100 mg a cada duas semanas e 200 mg a cada duas semanas. A eficácia de DUPIXENT 300 mg a cada quatro semanas em crianças de 6 a 11 anos é extrapolada da eficácia de 100 mg e 200 mg a cada 2 semanas no VOYAGE e 200 mg e 300 mg a cada duas semanas em adultos e adolescentes (QUEST). Os pacientes que completaram o período de tratamento do estudo VOYAGE puderam participar do estudo de extensão aberto (EXCURSION). Quatorze pacientes ( $\geq 15$  a  $< 30$  kg) de 365 pacientes foram expostos a 300 mg a cada quatro semanas neste estudo e o perfil de segurança foi semelhante ao observado no VOYAGE.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Mecanismo de ação

DUPIXENT é um anticorpo monoclonal IgG4 recombinante humano que inibe a sinalização da interleucina-4 e interleucina-13 ligando-se especificamente à subunidade IL-4R $\alpha$  compartilhada pelos complexos de receptores IL-4 e IL-13. DUPIXENT inibe a sinalização da IL-4 através do receptor Tipo I (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c) e ambas as sinalizações IL-4 e IL-13 através do receptor Tipo II (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ).

IL-4 e IL-13 são citocinas importantes do Tipo 2 (incluindo Th2) envolvidas na doença atópica.

DUPIXENT normaliza o perfil de expressão de RNA de biópsias esofágicas, incluindo genes relacionados à inflamação tipo 2, eosinófilos e outras vias biológicas envolvidas na EEO (como proliferação celular, função de barreira, fibrose e remodelação).

### Propriedades Farmacodinâmicas

#### Dermatite atópica

Em estudos clínicos, o tratamento com DUPIXENT foi associado a uma redução, com relação ao basal, das concentrações de biomarcadores associados a inflamação do tipo 2, tais como timo e quimiocina regulada por ativação (TARC/CCL17), IgE sérica total e IgE sérica alérgeno específica. Uma redução de lactato desidrogenase (LDH), um biomarcador associado com a atividade e gravidade da doença dermatite atópica, foi observada com o tratamento com DUPIXENT.

DUPIXENT suprime o TARC com relação ao placebo já a partir da Semana 2, com tendência a continuar a diminuir até supressão máxima e constante na Semana 12. A maioria dos pacientes tratados com DUPIXENT no Estudo CHRONOS (87,0% e 84,9% dos pacientes recebendo DUPIXENT 300 mg uma vez a cada duas semanas e 300 mg uma vez por semana, respectivamente) atingiram níveis normalizados de TARC comparado com 20,0% no grupo recebendo placebo na semana 52.

A IgE total foi reduzida -74,8% e -73,9% na Semana 52 (alteração média a partir do basal) com DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas e 300 mg uma vez por semana, respectivamente, comparado com -0% no grupo recebendo placebo. Tendências similares foram observadas para IgEs alérgenos específicos. Após 52 semanas de tratamento, IgE total foi normalizada em 11,7% e 15,9% dos pacientes recebendo DUPIXENT 300 mg uma vez a cada duas semanas e 300 mg uma vez por semana, respectivamente, comparado com 4,4% no grupo recebendo placebo. Tendências similares foram observadas com IgEs alérgenos específicas, incluindo enterotoxina A específica para *S. aureus*, grama e pólen de árvore.

#### Asma

Nos estudos clínicos, o tratamento com DUPIXENT diminuiu acentuadamente, em relação ao placebo, o valor de FeNO (fração exalada de óxido nítrico) e as concentrações circulantes de eotaxina-3, IgE total, IgE alérgenos específicas, TARC

(timo quimiocina regulada por ativação) e periostina em indivíduos com asma grave, com inflamação tipo 2, definida como eosinofilia  $\geq 150$  células/mcL e/ou FeNO  $\geq 20$  ppb. Estas reduções nos biomarcadores de inflamação do tipo 2 foram comparáveis nos regimes de 200 mg a cada duas semanas e 300 mg a cada duas semanas. Estes biomarcadores estavam próximos da máxima supressão após 2 semanas de tratamento, exceto para a IgE, que diminuiu mais lentamente. Estes efeitos mantiveram-se durante todo o tratamento.

### **RSCcPN**

Entre os indivíduos com RSCcPN, o leucotrieno E4 (LTE4) urinário, um marcador associado à ativação de mastócitos, basófilos e eosinófilos também foi suprimido pelo tratamento com dupilumabe.

### **Propriedades Farmacocinéticas**

A farmacocinética do dupilumabe é semelhante em indivíduos com dermatite atópica, asma e RSCcPN.

#### **Absorção**

Após uma dose única subcutânea (SC) de 75-600 mg de dupilumabe, os tempos médios para a concentração máxima no soro ( $t_{\text{máx}}$ ) foram de 3-7 dias. A biodisponibilidade absoluta de dupilumabe após uma dose SC é semelhante entre pacientes com DA, asma, RSCcPN, EEo e PN, variando de 61% a 64%, conforme determinado por uma análise farmacocinética populacional (PK).

A administração de uma dose de carga única no Dia 1 leva à rápida obtenção de concentrações clinicamente eficazes em 2 semanas.

Para a dosagem a cada duas semanas (Q2W) com 200 mg ou 300 mg, começando com uma dose de carga respectiva de 400 mg ou 600 mg, ou com 300 mg sem uma dose de carga, a análise farmacocinética da população determinou as concentrações no estado de equilíbrio a serem alcançadas em 16 semanas em um paciente típico. A concentração média no estado estacionário foi de 29-37 mg/L a 200 mg a cada 2 semanas (Q2W) e 60-80 mg/L a 300 mg a cada 2 semanas (Q2W) e 172-195 mg/L a 300 mg por semana (QW).

#### **Distribuição**

O volume total de distribuição estimado foi de aproximadamente  $4,8 \pm 1,3$  L.

#### **Eliminação**

A via metabólica do dupilumabe não foi caracterizada. Como um anticorpo monoclonal humano IgG4, espera-se que o dupilumabe seja degradado em pequenos peptídeos e aminoácidos através de vias catabólicas da mesma forma que o IgG endógeno.

Após a última dose em estado de equilíbrio de dupilumabe 300 mg a cada semana, 300 mg a cada duas semanas, 200 mg a cada 2 semanas, 300 mg a cada 4 semanas, ou 200mg a cada 4 semanas, os tempos medianos para as concentrações de dupilumabe reduzirem abaixo do limite inferior de detecção, determinado pela análise farmacocinética da população, variaram de 9 a 13 semanas em adultos e adolescentes e são aproximadamente 1,5 vezes e 2,5 vezes mais longas em crianças de 6 a 11 anos de idade e crianças com menos de 6 anos de idade, respectivamente.

#### **Linearidade da dose**

Dupilumabe exibiu uma farmacocinética mediada pelo alvo não linear com exposições que aumentaram de uma maneira maior do que proporcional à dose. A exposição sistêmica aumentou 30 vezes quando a dose aumentou 8 vezes após uma dose única de dupilumabe de 75 mg a 600 mg (ou seja, 0,25 vezes a 2 vezes a dose recomendada).

#### **Imunogenicidade**

O desenvolvimento de anticorpos ao dupilumabe foi associado a baixas concentrações séricas de dupilumabe. Alguns indivíduos que apresentavam títulos elevados de anticorpos também não apresentavam concentrações séricas detectáveis de dupilumabe.

### **POPULAÇÕES ESPECIAIS**

#### **Gênero**

O gênero não foi associado a nenhum impacto clinicamente significativo na exposição sistêmica do dupilumabe, determinada pela análise da farmacocinética da população.

#### **Idade**



A idade não foi associada a qualquer impacto clinicamente significativo na exposição sistêmica de DUPIXENT determinada pela análise farmacocinética populacional em pacientes adultos e pediátricos de 6 a 17 anos de idade. Em pacientes pediátricos de 6 meses a 5 anos de idade, a depuração aumentou com a idade, mas é acomodada no regime posológico recomendado.

### **Pacientes idosos**

Dos 1.539 pacientes com dermatite atópica, incluindo pacientes com dermatite atópica de mãos e pés, expostos ao DUPIXENT em um estudo de fase 2 com avaliação de dose ou estudo de fase 3 controlado por placebo, um total de 71 tinha 65 anos ou mais. Embora não tenham sido observadas diferenças de segurança ou eficácia entre pacientes idosos e mais jovens com dermatite atópica, o número de pacientes com 65 anos ou mais não é suficiente para determinar se eles respondem de maneira diferente dos pacientes mais jovens.

No entanto, havia apenas 61 pacientes acima de 65 anos incluídos nesta análise.

Dos 1.977 pacientes com asma expostos ao DUPIXENT, um total de 240 pacientes tinha 65 anos ou mais e 39 pacientes tinham 75 anos ou mais. A eficácia e a segurança nessa faixa etária foram semelhantes à população geral do estudo.

Dos 440 pacientes com RSCcPN expostos ao DUPIXENT, um total de 79 tinham 65 anos ou mais. A eficácia e a segurança nessa faixa etária foram semelhantes à população geral do estudo. Um total de 11 pacientes tinham 75 anos ou mais.

Dos 152 pacientes com PN expostos ao DUPIXENT, um total de 37 tinham 65 anos de idade ou mais. A eficácia e a segurança nesta faixa etária foram semelhantes à população geral do estudo. Um total de 8 pacientes tinham 75 anos de idade ou mais.

Os estudos clínicos de DUPIXENT em EEO não incluíram um número suficiente de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem de forma diferente dos pacientes mais jovens.

### **Etnia**

A etnia não foi associada a nenhum impacto clinicamente significativo na exposição sistêmica do dupilumabe pela análise da farmacocinética da população.

### **Insuficiência hepática**

DUPIXENT, como anticorpo monoclonal, não deve sofrer eliminação hepática significativa. Não foram realizados estudos clínicos para avaliar o efeito da insuficiência hepática na farmacocinética do dupilumabe.

### **Insuficiência renal**

DUPIXENT, como anticorpo monoclonal, não deve sofrer eliminação renal significativa. Não foram realizados estudos clínicos para avaliar o efeito da insuficiência renal na farmacocinética do dupilumabe. A análise da farmacocinética da população não identificou insuficiência renal leve ou moderada como tendo uma influência clinicamente significativa na exposição sistêmica ao dupilumabe. Dados não estão disponíveis em pacientes com insuficiência renal grave.

### **Peso corporal**

As concentrações mínimas de DUPIXENT foram mais baixas em indivíduos com maior peso corporal, sem impacto significativo na eficácia.

Não é recomendado ajuste de dose devido a peso corporal em pacientes com asma e EEO de 12 anos ou mais e em adultos com dermatite atópica, RSCcPN ou PN.

Para pacientes de 6 a 17 anos com dermatite atópica, a dose recomendada é de 300 mg a cada 4 semanas (15 kg a < 30 kg), 200 mg a cada 2 semanas (30 kg a < 60 kg) e 300 mg a cada 2 semanas ( $\geq$  60 kg).

Para pacientes de 6 meses a 5 anos de idade com dermatite atópica, a dose recomendada é de 200 mg a cada 4 semanas (5 kg a < 15 kg) e 300 mg a cada 4 semanas (15 kg a < 30 kg).

Para pacientes de 6 a 11 anos com asma, as doses recomendadas são 300 mg a cada 4 semanas ( $\geq$  15 kg a < 30 kg) e 200 mg a cada 2 semanas ( $\geq$  30 kg).

### **População pediátrica**

#### **Dermatite atópica**

A farmacocinética de dupilumabe não foi estudada em pacientes pediátricos (<6 meses de idade) com dermatite atópica.

Para adolescentes de 12 a 17 anos de idade com dermatite atópica recebendo a dose de 200 mg (<60 kg) ou 300 mg ( $\geq$ 60 kg) a cada duas semanas, a concentração média mínima  $\pm$  desvio padrão (DP) de dupilumabe no estado de equilíbrio foi  $54,5 \pm 27,0$  mcg/mL.

Para crianças de 6 a 11 anos de idade com dermatite atópica recebendo a dose de 200 mg a cada duas semanas ( $\geq$ 30 kg) ou 300 mg a cada 4 semanas (<30 kg), as concentrações médias mínimas  $\pm$  desvio padrão (DP) no estado de equilíbrio foram  $86,0 \pm 34,6$  mcg/mL e  $98,7 \pm 33,2$  mcg/mL, respectivamente.

Para crianças de 6 meses a 5 anos de idade com dermatite atópica recebendo a dose a cada quatro semanas com 300 mg ( $\geq 15$  a  $< 30$  kg) ou 200 mg ( $\geq 5$  a  $< 15$  kg), as concentrações médias mínimas  $\pm$  desvio padrão (DP) no estado de equilíbrio no estado de equilíbrio foram de  $110 \pm 42,8$  mcg/mL e  $109 \pm 50,8$  mcg/mL, respectivamente.

#### **Asma**

##### **- Adolescentes (12 a 17 anos de idade)**

Um total de 107 adolescentes de 12 a 17 anos com asma foram incluídos no estudo QUEST. As concentrações médias mínimas  $\pm$  DP no estado de equilíbrio de dupilumabe foram  $107 \pm 51,6$  mcg / mL e  $46,7 \pm 26,9$  mcg / mL, respectivamente, para 300 mg ou 200 mg administrados a cada duas semanas. Não foi observada diferença farmacocinética relacionada à idade em pacientes adolescentes após a correção do peso corporal.

##### **- Crianças de 6 a 11 anos**

No estudo VOYAGE, a farmacocinética de dupilumabe foi investigada em 405 pacientes com asma moderada a grave após administração subcutânea de 100 mg a cada 2 semanas (para 91 crianças pesando  $< 30$  kg) ou 200 mg a cada 2 semanas (para 179 crianças pesando  $\geq 30$  kg). A concentração média  $\pm$  DP no estado de equilíbrio foi de  $58,4 \pm 28,0$  mcg/mL e  $85,1 \pm 44,9$  mcg/mL, respectivamente. A simulação de uma dose subcutânea de 300 mg a cada 4 semanas em crianças de 6 a 11 anos com peso corporal de  $\geq 15$  a  $< 30$  kg e  $\geq 30$  a  $< 60$  kg resultaram em estado de equilíbrio previsto de concentrações semelhantes às concentrações observadas de 200 mg a cada 2 semanas ( $\geq 30$  kg) e 100 mg a cada 2 semanas ( $< 30$  kg), respectivamente. Além disso, a simulação de uma dose subcutânea de 300 mg a cada 4 semanas em crianças de 6 a 11 anos com peso corporal de  $\geq 15$  a  $< 60$  kg resultaram em estado de equilíbrio previsto de concentrações semelhantes às demonstradas como eficazes em adultos e adolescentes.

Não foi estudada a farmacocinética em pacientes pediátricos ( $< 6$  anos de idade) com asma.

#### **RSCcPN**

Normalmente, o RSCcPN não ocorre em crianças. A farmacocinética do dupilumabe não foi estudada em crianças ( $< 18$  anos de idade) com RSCcPN.

#### **PN**

A PN raramente ocorre em crianças. A farmacocinética de dupilumabe não foi estudada em crianças ( $< 18$  anos de idade) com PN.

#### **Esofagite Eosinofílica**

Um total de 35 adolescentes de 12 a 17 anos com esofagite eosinofílica pesando  $\geq 40$  kg foram incluídos no TREET Parte A e Parte B, recebendo 300 mg de dose semanal (QW). A média  $\pm$  desvio padrão da concentração mínima de dupilumabe no estado de equilíbrio foi de  $227 \pm 95,3$  mcg/mL.

### **DADOS DE SEGURANÇA NÃO CLÍNICOS**

O dupilumabe não interage adequadamente com a IL-4R $\alpha$  não humana em animais normalmente utilizados em avaliações pré-clínicas de toxicologia, gravidez, lactação e fertilidade. Portanto, algumas destas avaliações foram conduzidas utilizando anticorpos substitutos contra a IL-4R $\alpha$  de macacos e ratos.

#### **Farmacologia animal**

O dupilumabe se liga com alta afinidade ao IL-4R $\alpha$  humana e inibe a sinalização mediada por IL-4 e a IL-13 “in vitro” e “in vivo”. A administração do dupilumabe leva à redução da inflamação Tipo 2 (incluindo Th2) em diferentes modelos de ratos utilizando camundongos que expressam IL-4R $\alpha$  humana e IL-4 humana. No modelo de inflamação ao alérgeno ácaro doméstico (HDM), o dupilumabe reduz os níveis de IgE circulante e do IgG1 alérgeno específico, reduzindo a infiltração pulmonar dos eosinófilos e reduzindo a metaplasia das células calciformes neste modelo de inflamação Tipo 2 (incluindo Th-2).

#### **Toxicidade aguda**

Estudos de toxicologia de dose única não foram conduzidos.

#### **Toxicidade crônica**

Não foram observadas toxicidades dose-limitantes ou órgãos alvo em estudos de toxicologia de dose repetida com duração de até 5 semanas em ratos e 6 meses em macacos *cinomolgus* conduzidos com anticorpos substitutos. O nível de efeitos adversos não observados (NOAEL) foi atingido com a maior dose administrada nestes estudos (200 mg/kg/semana em ratos e 100 mg/kg/semana em macacos). Os níveis séricos do fármaco, atingidos com estas doses, foram suficientes para saturar completamente a IL-4R $\alpha$  em ambas as espécies.

Nenhum efeito adverso foi observado em macacos utilizando anticorpos substitutos contra IL-4R $\alpha$  quando administrado por via subcutânea em doses de até 100 mg/kg/semana por 26 semanas. Nenhum estudo de toxicologia juvenil foi conduzido com dupilumabe ou qualquer de seus substitutos.

#### **Carcinogenicidade**



Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com dupilumabe. Uma avaliação das evidências disponíveis relacionadas à inibição da IL-4R $\alpha$  e dados de toxicologia animal com anticorpos substitutos não sugerem um aumento no risco de câncer para o dupilumabe.

#### **Mutagenicidade**

O potencial mutagênico do dupilumabe não foi avaliado; entretanto, não se espera que os anticorpos monoclonais alterem o DNA ou os cromossomos.

#### **Genotoxicidade**

Nenhum estudo de genotoxicidade foi conduzido.

#### **Teratogenicidade**

Durante o estudo de toxicologia reprodutiva conduzido em macaco, utilizando anticorpos substitutos específicos para a IL-4R $\alpha$  do macaco, nenhuma anormalidade fetal foi observada com doses que saturam a IL-4R $\alpha$ . A taxa geral de perda embriofetal durante a gestação foi de 5 de 20 (25%) em animais controle, 10 de 20 (50%) em animais tratados com 25 mg/kg/semana e 3 de 18 (17%) em animais tratados com 100 mg/kg/semana. A exposição com doses de 25 mg/kg/semana ou mais foi no mínimo cinco vezes acima da concentração necessária para saturar os receptores de IL-4R $\alpha$ . A taxa de perda embriofetal observada em animais controle de outros estudos conduzidos em laboratório variou de 7 a 39%. A concentração de anticorpos substitutos observados em macacos bebês no nascimento foi comparável àquela observada no soro materno, indicando que o anticorpo substituto, assim como outros anticorpos IgG, atravessa a barreira placentária. Não houve efeitos adversos dos anticorpos substitutos das mães macacas que receberam doses de até 100 mg/kg/semana (a maior dose administrada). Os níveis séricos do fármaco, atingidos durante este estudo, foram suficientes para saturar completamente a IL-4R $\alpha$  em macacos em todas as doses.

Um estudo de desenvolvimento pré/pós-natal aprimorado, no qual as macacas *cinomolgus* grávidas foram tratadas com anticorpos substitutos contra IL-4R $\alpha$ , foi realizado com doses de até 100 mg/kg/semana uma vez por semana por aproximadamente 21 semanas, do dia 20 da gestação até a data do parto natural.

Não houve efeitos adversos em animais maternos e suas crias por até 6 meses pós-parto/pós nascimento. Os níveis séricos do fármaco atingidos durante este estudo foram suficientes para saturar completamente a IL-4R $\alpha$  em macacos. Concentrações mensuráveis de anticorpo substituto em soro de macaco foram observados em macacos bebês, indicando que este anticorpo, tal como outros anticorpos IgG, atravessa a barreira placentária. O nível de efeitos adversos não observados (NOAEL) para toxicidade materna e em desenvolvimento foi considerado como sendo 100 mg/kg/semana, a maior dose administrada.

#### **Diminuição da fertilidade**

Estudos de fertilidade conduzidos em ratos machos e fêmeas usando anticorpos substitutos contra a IL-4R $\alpha$  demonstrou nenhuma diminuição da fertilidade. O nível de efeitos adversos não observados (NOAEL) foi a dose máxima estudada, 200 mg/kg/semana administrada subcutânea.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

DUPIXENT é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao dupilumabe ou a qualquer excipiente (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

#### **ADVERTÊNCIAS**

DUPIXENT não deve ser usado para tratar sintomas agudos de asma ou exacerbações. DUPIXENT não deve ser usado para tratar broncoespasmo agudo ou estado de mal asmático.

Os corticosteroides sistêmicos, tópicos ou inalatório não devem ser descontinuados abruptamente após o início do tratamento com DUPIXENT. Reduções na dose de corticosteroides, se apropriado, devem ser graduais e realizadas sob a supervisão direta de um médico. A redução na dose de corticosteroide pode estar associada a sintomas de abstinência sistêmica e/ou revelar condições previamente suprimidas pelo tratamento sistêmico com corticosteroides.

Os biomarcadores da inflamação tipo 2 podem ser suprimidos pelo uso de corticosteroides sistêmicos. Isto deve ser levado em consideração para determinar a inflamação tipo 2 em pacientes recebendo corticosteroides orais (vide “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacodinâmicas”).

#### **Hipersensibilidade**

Caso ocorra uma reação de hipersensibilidade sistêmica, a administração de DUPIXENT deve ser descontinuada imediatamente e terapia apropriada iniciada. Reações de hipersensibilidade foram relatadas, incluindo reação anafilática, angioedema e reações de doença do soro ou semelhante à doença do soro (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

#### **Eventos relacionados à conjuntivite e ceratite**

Foram relatados eventos relacionados à conjuntivite e ceratite com uso de DUPIXENT, predominantemente em pacientes com dermatite atópica. Alguns pacientes relataram distúrbios visuais (por exemplo, visão embaçada) associados à conjuntivite ou ceratite (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Os pacientes devem reportar novos sintomas oculares ou agravamento dos sintomas oculares ao seu médico. Os pacientes tratados com DUPIXENT que desenvolvem conjuntivite que não se resolve após tratamento padrão ou sinais e sintomas sugestivos de ceratite devem ser submetidos a exame oftalmológico, conforme apropriado (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

#### **Dermatite atópica ou RSCcPN em pacientes com asma como comorbidade**

Os pacientes tratados com DUPIXENT para dermatite atópica moderada a grave ou RSCcPN grave que também têm asma como comorbidade não devem ajustar ou parar os tratamentos para a asma sem consultar os respectivos médicos. Os pacientes com asma como comorbidade devem ser cuidadosamente monitorados após a descontinuação de DUPIXENT.

#### **Condições eosinofílicas**

Casos de pneumonia eosinofílica e casos de vasculite consistentes com granulomatose eosinofílica com poliangiite (GÉPA) foram notificados com o uso de DUPIXENT em pacientes adultos que participaram no programa de desenvolvimento da asma. Foram notificados casos de vasculite consistentes com GÉPA com dupilumabe e placebo em pacientes adultos com asma como comorbidade no programa de desenvolvimento de RSCcPN. Os médicos devem estar alertas para erupção vasculítica, agravamento dos sintomas pulmonares, complicações cardíacas e/ou neuropatia nos pacientes com eosinofilia. Pacientes em tratamento da asma podem apresentar eosinofilia sistêmica grave, apresentando por vezes características clínicas de pneumonia eosinofílica ou vasculite consistente com granulomatose eosinofílica com poliangiite, condições que são frequentemente tratadas com corticoterapia sistêmica. Esses eventos geralmente, mas nem sempre, podem estar associados à redução da terapêutica com corticosteroide oral.

#### **Infecções helmínticas**

Pacientes com infecções helmínticas conhecidas foram excluídos da participação dos estudos clínicos de DUPIXENT. DUPIXENT pode influenciar a resposta imune contra as infecções helmínticas ao inibir a sinalização IL-4/IL-13. Os pacientes com infecções helmínticas preexistentes devem ser tratados antes de iniciarem o uso do DUPIXENT. Se os pacientes contraírem a infecção durante o tratamento com DUPIXENT e não responderem ao tratamento anti-helmíntico, o tratamento com DUPIXENT deve ser descontinuado até resolução da infecção. Reações adversas de enterobiose foram reportadas em crianças de 6 a 11 anos que participaram do programa de desenvolvimento da asma pediátrica (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

## **PRECAUÇÕES**

### **Gravidez**

Os dados disponíveis de relatos de casos e uma série de casos com uso de DUPIXENT em mulheres grávidas não identificaram um risco de defeitos congênitos graves, aborto espontâneo ou resultados adversos maternos ou fetais associados ao medicamento.

Sabe-se que anticorpos IgG humanos atravessam a barreira placentária; portanto, DUPIXENT pode ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Há efeitos adversos em desfechos maternos e fetais associados à asma na gravidez (vide Considerações Clínicas abaixo). Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento de descendentes nascidos de macacas grávidas após administração subcutânea de um anticorpo homólogo contra o receptor alfa de interleucina-4 (IL-4R $\alpha$ ) desde a organogênese até parto em doses até 10 vezes maior do que a máxima dose humana recomendada (DHMR) (vide Dados abaixo). O risco estimado de defeitos congênitos e aborto para as populações indicadas são desconhecidos. Em todas as gestações há um risco de ocorrer malformações, aborto ou outros desfechos adversos. Na população geral dos EUA, o risco estimado de nascimento de bebês com malformações congênitas e de aborto espontâneo em gestações clinicamente reconhecidas é de 2% a 4% e 15% a 20%, respectivamente.

### **Considerações Clínicas**

#### **Doença associada ao risco materno e/ou Risco Embrifetal**

Em mulheres com asma pouco ou moderadamente controlada, as evidências demonstram que há um risco aumentado de pré-eclâmpsia na mãe e prematuridade do recém-nascido, baixo peso ao nascer e baixa estatura em relação à idade

gestacional. O nível de controle da asma deve ser monitorado de perto em mulheres grávidas e o tratamento deve ser ajustado conforme necessário para o controle da doença.

#### **Dados**

##### **Dados de Animais**

Num estudo de toxicidade de desenvolvimento pré e pós-natal, macacas cinomolgos prenhas foram administradas semanalmente com doses subcutâneas de anticorpo homólogo contra IL-4R $\alpha$  até 10 vezes a dose máxima recomendada (com base em mg / kg de 100 mg / kg / semana) desde o começo da organogênese até o momento do parto. Não foram observados efeitos adversos na toxicidade embriofetal ou nas malformações embrionárias relacionadas ao tratamento, ou no desenvolvimento morfológico, funcional ou imunológico nos recém-nascidos observados desde o nascimento até os 6 meses de idade.

**Categoria de gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

##### **Lactação**

Não existem dados sobre a presença de dupilumabe no leite materno e seus efeitos na criança amamentada ou seus efeitos na produção de leite. Sabe-se que a IgG humana está presente no leite humano. Os efeitos da exposição gastrointestinal local e a exposição sistêmica limitada ao dupilumabe na criança amamentada são desconhecidos. Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e para a saúde da criança amamentada devem ser considerados junto com a necessidade clínica da mãe em usar DUPIXENT e os potenciais eventos adversos na criança amamentada.

##### **Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

DUPIXENT apresenta uma influência insignificante ou inexistente sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

**Atenção diabéticos: contém açúcar.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

##### **Vacinas de vírus vivo**

O DUPIXENT não foi estudado com vacinas de vírus vivo.

Vacinas com vírus vivo não devem ser administradas concomitantemente com DUPIXENT.

##### **Vacinas com vírus inativado**

As respostas imunológicas à vacinação foram avaliadas em um estudo no qual os pacientes com dermatite atópica foram tratados uma vez por semana por 16 semanas com 300 mg de dupilumabe. Após 12 semanas de administração de dupilumabe, os pacientes foram vacinados com vacina dTpa (célula T-dependente) e vacina meningocócica polissacarídica (célula T-dependente) e as respostas imunológicas foram avaliadas 4 semanas depois. As respostas de anticorpos tanto da vacina de tétano quanto da vacina meningocócica polissacarídica foram similares nos grupos de pacientes tratados com dupilumabe e placebo. Nenhuma interação adversa entre a vacina com vírus inativado e dupilumabe foi observada no estudo.

##### **Interações com substratos CYP450**

Os efeitos de dupilumabe na farmacocinética de substratos do CYP foram avaliados em um estudo clínico de pacientes com dermatite atópica. Os dados coletados deste estudo não indicaram um efeito clinicamente relevante do dupilumabe nas atividades de CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP2C9.

##### **Uso com outros medicamentos para o tratamento de asma**

Não é esperado efeito de dupilumabe na farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente. Com base na análise populacional, os medicamentos comumente coadministrados não tiveram efeito sobre a farmacocinética do DUPIXENT em pacientes com asma moderada a grave.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

DUPIXENT deve ser mantido sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Proteger da luz. Não congelar. Não expor ao calor. Não agitar.

Depois de retirar a seringa preenchida de 300 mg do refrigerador, mantê-la em repouso por 45 minutos até atingir a temperatura ambiente, antes de administrar DUPIXENT.

Depois de retirar a seringa preenchida de 200 mg do refrigerador, mantê-la em repouso por 30 minutos até atingir a temperatura ambiente, antes de administrar DUPIXENT.

Se necessário, as seringas preenchidas podem ser mantidas à temperatura ambiente de até 30°C por, no máximo, 14 dias. Não armazene acima de 30°C. Depois de retirar do refrigerador, DUPIXENT deve ser utilizado dentro de 14 dias ou descartado.

**Prazo de validade:** 36 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade:** vide embalagem.

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

#### Características físicas e organolépticas

DUPIXENT é uma solução clara a levemente opalescente, incolor a amarelada, livre de partículas visíveis.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Posologia

#### 8.1 Dermatite atópica

##### Adultos

A dose recomendada de DUPIXENT em pacientes adultos é uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguida de 300 mg administrada uma vez a cada duas semanas (a cada 14 dias).

##### Pacientes pediátricos e adolescentes (6 a 17 anos de idade)

A dose recomendada de DUPIXENT em pacientes pediátricos e adolescentes de 6 a 17 anos está especificada na tabela 26 abaixo:

**Tabela 26: Dose de DUPIXENT para administração subcutânea em pacientes pediátricos e adolescentes de 6 a 17 anos de idade com dermatite atópica**

Peso Corporal	Dose Inicial	Doses subsequentes
15 até menos de 30 Kg	600 mg (2 injeções de 300 mg)	300 mg a cada 4 semanas
30 até menos de 60 Kg	400 mg (2 injeções de 200 mg)	200 mg a cada 2 semanas
60 Kg ou mais	600 mg (2 injeções de 300 mg)	300 mg a cada 2 semanas

##### Pacientes pediátricos (6 meses a 5 anos de idade)

A dose recomendada de dupilumabe para crianças de 6 meses a 5 anos de idade está especificada na Tabela 27.

**Tabela 27: Dose de DUPIXENT para administração subcutânea em pacientes pediátricos de 6 meses a 5 anos de idade com dermatite atópica**

Peso Corporal	Dose Inicial	Doses subsequentes
5 até menos de 15 Kg	200 mg (1 injeção de 200 mg)	200 mg a cada 4 semanas
15 até menos de 30 Kg	300 mg (1 injeção de 300 mg)	300 mg a cada 4 semanas

DUPIXENT pode ser usado com ou sem terapia tópica.

#### 8.2 Asma

##### Adultos e adolescentes

A dose recomendada de DUPIXENT para adultos e adolescentes (idade igual ou superior a 12 anos) é:

- Em pacientes com asma grave e que estão fazendo uso de corticosteroide oral ou pacientes com asma grave e dermatite atópica moderada a grave como comorbidade ou adultos com rinossinusite crônica grave com pólipos nasal como comorbidade, uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguida de 300 mg administrada a cada duas semanas (a cada 14 dias) sob a forma de injeção subcutânea.
- Para todos os outros pacientes, uma dose inicial de 400 mg (duas injeções de 200 mg), seguida de 200 mg administrada a cada duas semanas (a cada 14 dias) sob a forma de injeção subcutânea.

Os pacientes tratados concomitantemente com corticosteroide oral podem reduzir a sua dose de corticosteroide uma vez que tenha ocorrido uma melhoria clínica com o uso do DUPIXENT (vide “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacodinâmicas”). A redução dos esteroides deve ser realizada gradualmente (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

DUPIXENT destina-se a tratamento de longo prazo. Deve ser considerada a necessidade da continuidade da terapia pelo menos durante um ano, conforme determinado pela avaliação médica de acordo com o nível de controle da asma do paciente.

#### **Pacientes pediátricos (6 a 11 anos de idade)**

A dose recomendada de DUPIXENT para pacientes pediátricos de 6 a 11 anos de idade está especificada na tabela 28 abaixo:

**Tabela 28: Dose de DUPIXENT para administração subcutânea em pacientes pediátricos de 6 a 11 anos de idade com asma**

<b>Peso Corporal</b>	<b>Dose inicial* e Doses subsequentes</b>
15 até menos de 30 kg	300 mg a cada 4 semanas
≥ 30 kg	200 mg a cada 2 semanas

\* Para pacientes pediátricos (6 a 11 anos de idade) com asma não é recomendada nenhuma dose inicial.

Para pacientes pediátricos (6-11 anos) com asma e dermatite atópica comórbida grave, a dose recomendada deve ser seguida conforme Tabela 26.

#### **8.3 Rinossinusite crônica com pólipos nasal**

A dose recomendada de DUPIXENT para pacientes adultos é uma dose inicial de 300 mg seguida de 300 mg administrado a cada duas semanas (a cada 14 dias).

#### **8.4 Prurigo Nodular**

A dose recomendada de DUPIXENT para pacientes adultos é uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguidas de 300 mg administrados a cada duas semanas.

#### **8.5 Esofagite Eosinofílica**

A dose recomendada de DUPIXENT para pacientes com idade igual ou superior a 12 anos é de 300 mg administrado a cada semana.

DUPIXENT 300 mg administrado a cada semana não foi estudado em pacientes com EEO com peso inferior a 40 kg

#### **Esquecimento de dose**

Se uma dose semanal for esquecida, administre a dose o mais rápido possível, iniciando um novo esquema com base nessa data.

Se uma dose a cada duas semanas for esquecida, administre a injeção dentro de 7 dias a partir da dose esquecida e, em seguida, retome o esquema original do paciente. Se a dose esquecida não for administrada em 7 dias, espere até a próxima dose do esquema original.

Se uma dose a cada 4 semanas for esquecida, administre a injeção dentro de 7 dias a partir da dose esquecida e, em seguida, retome o esquema original do paciente. Se a dose esquecida não for administrada em 7 dias, administre a dose, iniciando um novo esquema com base nesta data.

### **POPULAÇÕES ESPECIAIS**

#### **Pacientes pediátricos**

- Dermatite atópica

A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos com dermatite atópica com menos de 6 meses de idade não foram estabelecidas (vide “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Populações especiais”).

- Asma

A segurança e eficácia de DUPIXENT em crianças com asma grave com menos de 6 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

- Rinossinusite crônica com pólipos nasal

Normalmente, a RSCcPN não ocorre em crianças. A segurança e eficácia em pacientes pediátricos, menores de 18 anos, com RSCcPN não foram estabelecidas.

**- Prurigo Nodular (PN)**

A PN raramente ocorre em crianças. A segurança e eficácia em pacientes pediátricos com PN com menos de 18 anos não foram estabelecidas.

**- Esofagite Eosinofílica (EEO)**

A segurança e eficácia em pacientes pediátricos com EEO com menos de 12 anos de idade não foram estabelecidas.

**Idosos**

Não se recomenda ajuste na dose em pacientes idosos.

**Insuficiência hepática**

Não existem dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática.

**Insuficiência renal**

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Não existem dados disponíveis em pacientes com insuficiência renal severa.

**Peso corpóreo**

Não é recomendado ajuste de dose com base no peso corpóreo em pacientes com asma com 12 anos de idade ou mais e em adultos com dermatite atópica, RSCcPN, PN ou EEO.

Para pacientes com 6 a 17 anos de idade com dermatite atópica, a dose recomendada é de 300 mg a cada 4 semanas (15 kg a <30 kg), 200 mg a cada 2 semanas (30 kg a <60 kg) e 300 mg a cada 2 semanas ( $\geq$ 60 kg).

Para pacientes de 6 meses a 5 anos de idade com dermatite atópica, a dose recomendada é de 200 mg a cada 4 semanas (5 kg a <15 kg) e 300 mg a cada 4 semanas (15 kg a <30 kg).

Para pacientes de 6 a 11 anos com asma, as doses recomendadas são de 300 mg a cada 4 semanas ( $\geq$  15 kg a < 30 kg) e 200 mg a cada 2 semanas ( $\geq$  30 kg).

**Modo de usar**

DUPIXENT deve ser administrado através de injeção subcutânea.

Não há estudos dos efeitos de DUPIXENT administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via subcutânea.

Antes da administração, produtos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente para verificar a presença de partículas ou alterações de coloração. Se a solução está descolorida ou contém partículas visíveis, a solução não deve ser utilizada.

Para a dose inicial de 600 mg, administrar duas injeções de 300 mg de DUPIXENT consecutivamente em diferentes locais de injeção.

Para a dose inicial de 400 mg, administrar duas injeções de 200 mg de DUPIXENT consecutivamente em diferentes locais de injeção.

DUPIXENT pode ser autoadministrado pelo paciente, administrado por um profissional de saúde ou administrado por um cuidador, após receber orientações de um profissional de saúde sobre as técnicas apropriadas para injeção subcutânea.

Fornecer treinamento apropriado ao paciente e/ou cuidador com relação à preparação e administração de DUPIXENT antes do uso de acordo com o Folheto de Instruções de Uso (fornecido com o medicamento).

O DUPIXENT é autoadministrado através de injeção subcutânea na coxa ou abdômen, exceto nos 5 cm ao redor do umbigo, utilizando uma seringa preenchida de uso único. Se outra pessoa for administrar a injeção, também pode ser aplicado na parte superior do braço.

Recomenda-se que o local da injeção seja rotativo para cada injeção.

DUPIXENT não deve ser injetado em áreas sensíveis, machucadas ou que tenham hematomas ou cicatrizes.

Os pacientes devem ser orientados a ler o Folheto de Instruções para Uso antes da administração de DUPIXENT.

**9. REAÇÕES ADVERSAS**

**9.1 Dermatite atópica**

No grupo de exposição geral, um total de 2.526 pacientes adultos com dermatite atópica foram tratados com DUPIXENT em ensaios clínicos controlados e não controlados. Destes, 739 pacientes foram expostos por pelo menos 1 ano.

A segurança da monoterapia com DUPIXENT foi avaliada até a semana 16 com base em dados de três estudos multicêntricos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (SOLO 1, SOLO 2 e um estudo de fase 2 de variação de dose) que incluíram 1.564 pacientes adultos com dermatite atópica (DA) moderada a grave. A população do estudo



tinha uma média de idade de 38,2 anos, 41,1% eram do sexo feminino, 67,9% branca, 21,9% asiática, 7,1% negra e relatou comorbidades atópicas como asma (39,6%), rinite alérgica (49,0%), alergia alimentar (37,3%) e conjuntivite alérgica (23,1%).

A segurança de DUPIXENT com corticosteroides tópicos concomitantes (CST) foi avaliada com base em dados de um estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (CHRONOS). Um total de 740 pacientes foram tratados até 52 semanas. A população do estudo tinha uma média de idade de 37,1 anos, 39,7% eram do sexo feminino, 66,2% branca, 27,2% asiática, 4,6% negra e relatadas comorbidades atópicas como asma (39,3%), rinite alérgica (42,8%), alergia alimentar (33,4%) e conjuntivite alérgica (23,2%).

Nos estudos de monoterapia, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 1,9% do grupo DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas (Q2W), 1,5% do grupo DUPIXENT 300 mg por semana (QW) e 1,9% do grupo placebo. Um paciente em tratamento com DUPIXENT descontinuou o tratamento devido a uma reação adversa: conjuntivite alérgica.

No estudo CST concomitante, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 1,8% do grupo DUPIXENT 300 mg Q2W + CST, 2,9% do grupo DUPIXENT 300 mg QW + CST e 7,6% do grupo placebo + CST grupo. Três pacientes em tratamento com DUPIXENT descontinuaram o tratamento devido a uma reação adversa: reação no local da injeção (2 pacientes) e prurido ocular (1 paciente).

### Segurança no estudo clínico CAFÈ

Cefaleia foi identificada como uma reação adversa devido à inclusão de eventos adversos do estudo CAFÈ no grupo de população de segurança.

**Tabela 29: Reação adversa identificada de DUPIXENT com a inclusão do estudo CAFÈ no grupo de população de segurança**

Reação adversa	Análise dos dados de 16 semanas <sup>1</sup>		Análise dos dados de 52 semanas <sup>1</sup>	
	Placebo (N=940) n (%)	300 mg a cada duas semanas (N=746) n (%)	Placebo (N=940) n (%)	300 mg a cada duas semanas (N=746) n (%)
Cefaleia	50 (5,3)	59 (7,9)	54 (5,7)	60 (8,0)

<sup>1</sup> Análise agrupada dos estudos SOLO1, SOLO 2, estudo de fase 2 de avaliação de dose, CHRONOS e CAFÈ.

### Dermatite Atópica de Mãos e Pés

A Segurança de DUPIXENT foi avaliada em 133 pacientes adultos e adolescentes de 12 a 17 anos de idade com dermatite atópica de mãos e pés moderada a grave (Liberty-AD-HAFT). O perfil de segurança de DUPIXENT nesses pacientes até a semana 16 foi consistente como o perfil de segurança dos estudos em pacientes adultos e pediátricos de 6 meses de idade ou mais com dermatite atópica moderada a grave.

### 9.2 Asma

A reação adversa mais frequente foi eritema no local da injeção. Foram notificados casos muito raros de reação anafilática no programa de desenvolvimento clínico da asma (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Um total de 2.888 pacientes adultos e adolescentes com asma moderada a grave foram avaliados em 3 estudos randomizados, controlados por placebo, multicêntricos, de 24 a 52 semanas de duração (DRI12544, QUEST e VENTURE). Destes, 2.678 tinham história de 1 ou mais exacerbações graves no ano anterior ao recrutamento, apesar da utilização regular de corticosteroides inalatórios de dose média a alta, mais um controlador adicional (DRI12544 e QUEST). Foram recrutados um total de 210 pacientes com asma, dependentes de corticosteroides orais, recebendo doses elevadas de corticosteroides inalatórios e com até mais dois controles adicionais (VENTURE).

A população de segurança (DRI12544 e QUEST) tinha uma idade média de 48,1 anos, 63,4% eram do sexo feminino, 81,9% eram brancos, 12,5% asiáticos, 4,4% negros e 76,9% relataram comorbidades atópicas, como rinite alérgica (67,5%), conjuntivite alérgica (14,5%), rinosinusite crônica (17,3%), pólipos nasais (12,3%), dermatite atópica (9,7%) e alergia

alimentar (8,5%). DUPIXENT 200 mg ou 300 mg foi administrado por via subcutânea a cada duas semanas, após uma dose inicial de 400 mg ou 600 mg, respectivamente.

Nos estudos DRI12544 e QUEST, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 3,2% do grupo DUPIXENT 200 mg a cada 2 semanas (Q2W), 6,1% do grupo DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas (Q2W) e 4,3% do grupo placebo.

### 9.3 Rinossinusite crônica com pólipo nasal

As reações adversas mais comuns foram reação no local da injeção e inchaço no local da injeção.

Um total de 722 pacientes adultos com rinossinusite crônica com pólipo nasal (RSCcPN) foram avaliados em 2 estudos randomizados, multicêntricos, controlados por placebo, com duração de 24 a 52 semanas (SINUS-24 e SINUS-52). O grupo de segurança consistiu em dados das primeiras 24 semanas de tratamento.

No grupo de segurança, a proporção de indivíduos que interromperam o tratamento devido a eventos adversos foi de 2,0% do grupo DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas e 4,6% do grupo placebo.

A Tabela 30 resume as reações adversas que ocorreram a uma taxa de pelo menos 1% nos pacientes tratados com DUPIXENT e a uma taxa mais alta do que em seu respectivo grupo comparador no SINUS-24 e SINUS-52.

**Tabela 30: Reações adversas ocorridas em  $\geq 1\%$  do grupo de DUPIXENT em SINUS-24 e SINUS-52 e superior ao placebo (Grupo de segurança 24ª semana)**

Reações Adversas	SINUS-24 e SINUS-52	
	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas N=440 n (%)	Placebo N=282 n (%)
Reações no local da injeção <sup>a</sup>	20 (4,5%)	6 (2,1%)
Conjuntivite	6 (1,4%)	0 (0%)

<sup>a</sup> O grupo de reações no local da injeção inclui reações e inchaço no local da injeção.

### 9.4 Prurigo Nodular

Um total de 309 pacientes adultos com prurigo nodular (PN) foram avaliados em dois estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, de 24 semanas (PRIME e PRIME2). O conjunto de segurança incluiu dados do tratamento de 24 semanas e períodos de acompanhamento de 12 semanas de ambos os estudos.

No grupo de segurança, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 3% do grupo placebo e 0% do grupo DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas (Q2W).

A Tabela 31 resume as reações adversas que ocorreram a uma taxa de pelo menos 1% em pacientes tratados com DUPIXENT e a uma taxa mais alta do que em seus respectivos grupos de comparação no PRIME e PRIME2.

**Tabela 31: Reações Adversas Ocorrendo em  $\geq 1\%$  do grupo DUPIXENT em PRIME e PRIME2 e maior que Placebo (Grupo de Segurança)**

Reação adversa	PRIME e PRIME2	
	DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas (Q2W) N=152 n (%)	Placebo N=157 n (%)
Conjuntivite <sup>a</sup>	6 (4%)	2 (1%)



<sup>a</sup> O grupo de conjuntivite inclui conjuntivite, conjuntivite alérgica, conjuntivite bacteriana, conjuntivite viral, conjuntivite papilar gigante, irritação ocular e inflamação ocular. No programa PN, os eventos observados do cluster no braço DUPIXENT foram conjuntivite e conjuntivite alérgica

### 9.5 Esofagite Eosinofílica

Um total de 321 pacientes adultos e pediátricos de 12 a 17 anos de idade com EEO foram avaliados em um protocolo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, multicêntrico, controlado por placebo, consistindo em dois estudos de tratamento de 24 semanas (TREET Parte A e TREET Parte B). Os pacientes que completaram as 24 semanas do período de tratamento duplo-cego nas Partes A ou B tiveram a opção de participar do estudo de extensão de tratamento ativo de 28 semanas (TREET Parte C). O grupo de segurança consistiu de 239 pacientes nas Partes A e B que receberam DUPIXENT 300 mg a cada semana (QW) ou placebo.

No grupo de segurança, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 1,7% do grupo placebo e 2,5% do grupo DUPIXENT 300 mg a cada semana (QW).

A Tabela 32 resume as reações adversas que ocorreram a uma taxa de pelo menos 1% em pacientes tratados com DUPIXENT e a uma taxa mais alta do que em seu respectivo grupo comparador nas Partes A e B do TREET.

**Tabela 32: Reações Adversas Ocorrendo em ≥1% do grupo DUPIXENT em TREET Partes A e B e maior que Placebo (Grupo de Segurança 24 Semanas)**

Reação adversa	TREET Parts A and B	
	DUPIXENT 300 mg a cada duas semanas (Q2W) N=122 n (%)	Placebo N=117 n (%)
Reações no local da injeção <sup>a</sup>	15 (12,3%)	4 (3,4%)

<sup>a</sup> O conjunto de reações no local da injeção inclui inchaço e hematomas no local da injeção

### 9.6 Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais comuns em estudos clínicos controlados de dupilumabe em dermatite atópica, asma e RSCcPN foram reações no local da injeção (incluindo eritema, edema, prurido, dor e inchaço), conjuntivite, artralgia, herpes oral e eosinofilia. Uma reação adversa adicional de hematomas no local da injeção foi relatada na EEO. Casos raros de doença do soro, reação semelhante à doença do soro, reação anafilática e ceratite ulcerativa foram relatados.

Nos estudos de monoterapia com dermatite atópica em adultos, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 1,9% do grupo placebo, 1,9% do grupo dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas, 1,5% do grupo dupilumabe 300 mg a cada semana. No estudo concomitante de CST em adultos, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 7,6% do grupo placebo + CST, 1,8% do grupo dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas + CST e 2,9% do grupo dupilumabe 300 mg a cada semana + CST.

Nos estudos de asma DRI12544 e QUEST, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 4,3% do grupo placebo, 3,2% do grupo dupilumabe 200 mg a cada 2 semanas e 6,1% do grupo dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas.

Nos estudos de RSCcPN SINUS-24 e SINUS-52, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 2,0% do grupo dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas e 4,6% do grupo placebo.

No grupo de segurança EEO (TREET Parte A e Parte B), a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 1,7% do grupo placebo e 2,5% do grupo DUPIXENT 300 mg a cada semana (QW).

Nos estudos de PN, PRIME e PRIME2, a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi 0% do grupo dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas (Q2W) e 2,5% do grupo placebo.

### Lista tabulada de reações adversas

Os dados de segurança de dupilumabe apresentados na tabela 30 foram predominantemente derivados de 12 estudos randomizados, controlados por placebo, incluindo dermatite atópica, asma e pacientes com RSCcPN. Estes estudos envolveram 4.206 pacientes que receberam dupilumabe e 2.326 pacientes que receberam placebo durante o período controlado e são representativos do perfil de segurança geral do dupilumabe.

Listadas na Tabela 33 estão as reações adversas observadas em ensaios clínicos de dermatite atópica, asma e RSCcPN e/ou cenário pós-comercialização apresentados por classe de sistema de órgãos e frequência, usando as seguintes

categorias: muito comuns ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ).

**Tabela 33. Lista de reações adversas**

Classificação sistema/órgão	Frequência	Reação adversa
Infecções e infestações	Comum	Conjuntivite* Herpes oral*
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Comum	Eosinofilia
Distúrbios do sistema imune	Raro	Reações da doença do soro Reações semelhantes à doença do soro Reações anafiláticas
	Incomum	Angioedema
Distúrbios oculares	Comum	Conjuntivite alérgica*
	Incomum	Prurido no olho *† Blefarite*† Ceratite* Olho seco*†
	Raro	Ceratite ulcerativa*†
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Incomum	Erupção facial (rash)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Comum	Artralgia
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Comum	Reações no local da injeção (incluindo eritema, edema, prurido, dor e inchaço)

\*Distúrbios oculares e herpes oral ocorreram predominantemente em estudos de dermatite atópica.

†As frequências de prurido ocular, blefarite e olho seco foram comuns e ceratite ulcerativa foi incomum em estudos de dermatite atópica.

## 9.7 População Pediátrica

### 1. Dermatite atópica

#### - Adolescentes (12 a 17 anos de idade)

A segurança de DUPIXENT foi avaliada em um estudo com 250 pacientes de 12 a 17 anos de idade com dermatite atópica moderada a grave (AD-1526). O perfil de segurança de DUPIXENT nestes pacientes, acompanhados até a semana 16, foi semelhante ao perfil de segurança dos estudos em adultos com dermatite atópica.

#### - Pacientes pediátricos (6 a 11 anos de idade)

A segurança de DUPIXENT foi avaliada em um estudo com 367 pacientes de 6 a 11 anos de idade com dermatite atópica grave (AD-1652). O perfil de segurança de DUPIXENT + CST nestes pacientes até a semana 16 foi similar ao perfil de segurança dos estudos com adultos e adolescentes com dermatite atópica.

#### - Pacientes pediátricos (6 meses a 5 anos de idade)

A segurança de DUPIXENT + CST foi avaliada em um estudo com 161 pacientes de 6 meses a 5 anos de idade com dermatite atópica moderada a grave (AD-1539). O perfil de segurança de DUPIXENT + CST nesses pacientes até a Semana 16 foi semelhante ao perfil de segurança de estudos em pacientes adultos e pediátricos de 6 a 17 anos de idade com dermatite atópica.

### 2. Asma

#### - Pacientes pediátricos (6 a 11 anos de idade)

A segurança de DUPIXENT foi avaliada em 405 pacientes de 6 a 11 anos de idade com asma moderada a grave (VOYAGE). O perfil de segurança de DUPIXENT nesses pacientes até a Semana 52 foi semelhante ao perfil de segurança de estudos em adultos e adolescentes com asma moderada a grave, com reações adversas adicionais de enterobíase e eosinofilia. A enterobíase foi relatada em 1,8% (5 pacientes) nos grupos DUPIXENT e nenhum relato no grupo placebo. Todos os casos de enterobíase foram leves a moderados e os pacientes se recuperaram com tratamento anti-helmíntico sem interrupção do tratamento com DUPIXENT.

Eosinofilia (eosinófilos sanguíneos  $\geq 3.000$  células/mcL ou considerada pelo pesquisador como um evento adverso) foi relatada em 6,6% dos grupos DUPIXENT e 0,7% no grupo placebo.

A segurança a longo prazo de DUPIXENT foi avaliada em um estudo de extensão aberto (EXCURSION) em crianças de 6 a 11 anos de idade com asma moderada a grave que participaram anteriormente do VOYAGE. Entre os 365 pacientes que entraram no EXCURSION, 350 completaram 52 semanas de tratamento e 228 pacientes completaram uma duração cumulativa de tratamento de 104 semanas (VOYAGE e EXCURSION). O perfil de segurança a longo prazo de

DUPIXENT no EXCURSION foi consistente com o perfil de segurança observado no estudo pivotal de asma (VOYAGE) durante 52 semanas de tratamento.

## 9.8 Segurança a longo prazo

### 1. Dermatite atópica

#### - Adultos

O perfil de segurança do DUPIXENT + CST em pacientes adultos com dermatite atópica até a Semana 52 foi consistente com o perfil de segurança observado na Semana 16.

Em um estudo de extensão aberto (OLE) multicêntrico em fase 3 (AD-1225), a segurança a longo prazo de doses repetidas de DUPIXENT foi avaliada em adultos com dermatite atópica grave a moderada que já haviam participado anteriormente de estudos controlados de DUPIXENT ou que haviam sido selecionados para um estudo de fase 3 (SOLO1 ou SOLO2). Os dados de segurança do estudo AD-1225 refletem a exposição de DUPIXENT em 2.677 pacientes com dermatite atópica adulta, incluindo 2.254 que completaram pelo menos 52 semanas, 1.224 que completaram pelo menos 100 semanas 561 que completaram pelo menos 148 semanas e 179 que completaram pelo menos 260 semanas do estudo. A maioria dos pacientes no Ensaio 5 (99,7%) foram expostos à dosagem semanal de DUPIXENT 300 mg. O perfil de segurança a longo prazo observado neste estudo em até 5 anos foi geralmente consistente com o perfil de segurança de DUPIXENT observado em estudos controlados.

#### - Adolescentes (12 a 17 anos de idade)

A segurança a longo prazo de DUPIXENT foi avaliada em um estudo de extensão aberto em pacientes com idades entre 12 e 17 anos com dermatite atópica moderada a grave (AD-1434). O perfil de segurança de DUPIXENT nestes pacientes até a semana 52 foi semelhante ao perfil de segurança observado na semana 16 do estudo AD-1526. O perfil de segurança a longo prazo do DUPIXENT observado em adolescentes foi consistente com o observado em adultos com dermatite atópica.

#### - Pediátricos (6 a 11 anos de idade)

A segurança a longo prazo de DUPIXENT + CST foi avaliada em um estudo de extensão aberto com 368 pacientes de 6 a 11 anos de idade com dermatite atópica (AD-1434). Entre os pacientes que participaram deste estudo, 110 (29,9%) tinham dermatite atópica moderada e 72 (19,6%) tinham dermatite atópica grave no momento da inclusão no estudo AD-1434. O perfil de segurança de DUPIXENT + CST nestes pacientes acompanhados até a semana 52 foi semelhante ao perfil de segurança observado na semana 16 do estudo AD-1652. O perfil de segurança a longo prazo de DUPIXENT + CST observado em pacientes pediátricos foi consistente com o observado em adultos e adolescentes com dermatite atópica.

#### - Pacientes pediátricos (6 meses a 5 anos de idade)

A segurança a longo prazo de DUPIXENT + CST foi avaliada em um estudo de extensão aberto com 180 pacientes de 6 meses a 5 anos de idade com dermatite atópica (AD-1434). O perfil de segurança de DUPIXENT + CST em indivíduos acompanhados até a Semana 52 foi semelhante ao perfil de segurança observado até a Semana 16 em (AD-1539). O perfil de segurança a longo prazo de DUPIXENT + CST observado em pacientes pediátricos de 6 meses a 5 anos de idade foi consistente com o observado em adultos e pacientes pediátricos de 6 a 17 anos com dermatite atópica.

### 2. Asma

A segurança a longo prazo de DUPIXENT foi avaliada em um estudo de extensão aberto em 2.282 pacientes de 12 anos de idade ou mais com asma moderada a grave (TRAVERSE). Neste estudo, os pacientes foram acompanhados por até 96 semanas, resultando em uma exposição acumulativa ao DUPIXENT de 3.169 pacientes-ano. O perfil de segurança de DUPIXENT no TRAVERSE foi consistente com o perfil de segurança observado nos estudos pivotais de asma por até 52 semanas de tratamento.

O perfil de segurança de DUPIXENT em crianças com asma de 6 a 11 anos de idade que participaram do estudo de segurança de longo prazo de 52 semanas (EXCURSION) foi consistente com o perfil de segurança observado no estudo pivotal de asma (VOYAGE) durante 52 semanas de tratamento.

### 3. RSCcPN

O perfil de segurança de DUPIXENT até a Semana 52 foi geralmente consistente com o perfil de segurança observado na semana 24.

### 4. Esofagite Eosinofílica

O perfil de segurança de DUPIXENT até a Semana 52 para pacientes do estudo TREET Parte A posteriormente inscritos na Parte C foi geralmente consistente com o perfil de segurança observado na Semana 24.

## 9.9 Reações adversas específicas

### Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, angioedema, eritema multiforme e doença do soro ou reações semelhantes à doença do soro (ver secções “4. CONTRA INDICAÇÕES”, “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

#### **Eventos relacionados à conjuntivite e ceratite**

Durante o estudo de dermatite atópica com terapia concomitante e período de tratamento de 52 semanas (CHRONOS), a conjuntivite foi relatada em 16% no grupo DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas + CST (20 em 100 pacientes-ano) e em 9% do grupo placebo + CST (10 em 100 pacientes-ano).

Nos estudos de dermatite atópica de DUPIXENT em monoterapia (SOLO 1, SOLO 2 e estudo de avaliação de dose de fase 2) até a Semana 16, ceratite foi relatada em <1% do grupo DUPIXENT (1 por 100 indivíduos-ano) e em 0% do grupo placebo (0 por 100 indivíduos-ano). No estudo de dermatite atópica de 52 semanas de DUPIXENT + corticosteroides tópico (CST) (CHRONOS), ceratite foi relatada em 4% do grupo DUPIXENT + CST (12 por 100 indivíduos-ano) e em 0% do grupo placebo + CST (0 por 100 indivíduos-ano).

Eventos relacionados à conjuntivite e ceratite ocorreram com maior frequência em pacientes com dermatite atópica que receberam DUPIXENT nos estudos de dermatite atópica controlados por placebo. A maioria dos pacientes com conjuntivite ou ceratite se recuperou ou estava se recuperando durante o período de tratamento. As respectivas taxas de conjuntivite e ceratite permaneceram semelhantes por 5 anos durante o estudo de longo prazo OLE (AD-1225). Entre os pacientes com asma, a frequência de conjuntivite e ceratite foi baixa e semelhante entre DUPIXENT e placebo. Nos pacientes com RSCcPN e PN, a frequência de conjuntivite foi baixa, embora a frequência no grupo DUPIXENT tenha sido maior do que no grupo placebo. Não há casos de relato de ceratite no programa de desenvolvimento de RSCcPN ou PN (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Entre os pacientes com EEO, a frequência de conjuntivite foi baixa e semelhante entre os grupos dupilumabe e placebo. Não houve casos de ceratite no programa de desenvolvimento de EEO.

#### **Eczema Herpético e Herpes-Zóster**

A taxa de eczema herpético foi semelhante nos grupos placebo e DUPIXENT nos estudos de dermatite atópica.

Herpes-zóster foi relatado em <0,1% nos grupos com DUPIXENT (<1 em 100 pacientes-ano) e em <1% do grupo placebo (1 em 100 pacientes-ano) nos estudos de monoterapia de 16 semanas de dermatite atópica. No estudo clínico de dermatite atópica de DUPIXENT + CST de 52 semanas, herpes-zóster foi relatado em 1% do grupo DUPIXENT + CST (1 em 100 pacientes-ano) e 2% do grupo placebo + CST (2 em 100 pacientes-ano). Entre os pacientes de asma, a frequência de herpes-zóster foi semelhante entre DUPIXENT e placebo. Entre os pacientes de RSCcPN não houve casos notificados de herpes-zóster ou eczema herpeticum.

#### **Eosinófilos**

Os pacientes tratados com DUPIXENT tiveram um aumento inicial médio maior a partir do basal na contagem de eosinófilos em comparação com pacientes tratados com placebo nas indicações de dermatite atópica, asma e RSCcPN. As contagens de eosinófilos diminuíram para perto dos níveis basais durante o tratamento no estudo. A contagem de eosinófilos continuou a diminuir abaixo dos níveis basais durante o estudo de extensão aberto em pacientes com asma.

Comparado ao placebo, não foi observado aumento na contagem média de eosinófilos no sangue em PN (PRIME e PRIME2). As contagens médias e medianas de eosinófilos no sangue diminuíram para próximo da linha de base ou permaneceram abaixo dos níveis basais na EEO (TREET Partes A e B) durante o tratamento do estudo.

Nas indicações de dermatite atópica, asma e RSCcPN, a incidência de eosinofilia emergente do tratamento ( $\geq 500$  células/mcL) foi semelhante nos grupos DUPIXENT e placebo. Em PN e EEO, a incidência de eosinofilia emergente do tratamento ( $\geq 500$  células/mcL) foi menor no grupo DUPIXENT do que no placebo. A eosinofilia emergente do tratamento ( $\geq 5.000$  células/mcL) foi relatada em <3% dos pacientes tratados com DUPIXENT e em <0,5% dos pacientes tratados com placebo (estudos SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST e VOYAGE, SINUS-24, SINUS-52, TREET Partes A e B PRIME e PRIME2).

A eosinofilia emergente do tratamento ( $\geq 5.000$  células/mcL) foi relatada em 8,4% dos pacientes tratados com DUPIXENT e 0% nos pacientes tratados com placebo no estudo AD-1539, com contagens medianas de eosinófilos diminuindo abaixo do início do estudo no final do período de tratamento.

#### **Infecções**

Na dermatite atópica, asma, RSCcPN, PN e EEO, a taxa de infecções graves foi semelhante entre os pacientes tratados com DUPIXENT e com placebo.

Não foi observado aumento na incidência geral de infecções ou infecções graves com DUPIXENT em comparação ao placebo no grupo de segurança primário nos estudos clínicos de dermatite atópica. No grupo de segurança primária dos estudos clínicos em monoterapia de 16 semanas, foram relatadas infecções graves em 0,5% dos pacientes tratados com DUPIXENT e em 1,0% dos pacientes tratados com placebo. No estudo CHRONOS de 52 semanas, foram relatadas

infecções graves em 0,2% dos pacientes tratados com DUPIXENT e em 0,6% dos pacientes tratados com placebo. As taxas de infecções graves permaneceram estáveis por 5 anos durante o estudo de longo prazo OLE (AD-1225).

Não foi observado aumento na incidência geral de infecções por DUPIXENT em comparação com o placebo na pesquisa de segurança para estudos clínicos de asma. Na pesquisa de segurança de 24 semanas, foram relatadas infecções graves em 1,0% dos pacientes tratados com DUPIXENT e 1,1% dos pacientes tratados com placebo. No estudo QUEST de 52 semanas, infecções graves foram relatadas em 1,3% dos pacientes tratados com DUPIXENT e 1,4% dos pacientes tratados com placebo.

Não foi observado aumento na incidência geral de infecções com DUPIXENT em comparação ao placebo no grupo de segurança nos estudos clínicos de RSCcPN. No grupo de segurança de 24 semanas, foram relatadas infecções graves em 0,7% dos pacientes tratados com DUPIXENT e em 1,1% dos pacientes tratados com placebo. No estudo SINUS-52, na semana 52, foram relatadas infecções graves em 1,3% dos pacientes tratados com DUPIXENT e em 1,3% dos pacientes tratados com placebo.

Não foi observado aumento na incidência geral de infecções com DUPIXENT em comparação com placebo no grupo de segurança para estudos clínicos de PN. No grupo de segurança, infecções graves foram relatadas em 1,3% dos pacientes tratados com DUPIXENT e 1,3% dos pacientes tratados com placebo.

A incidência geral de infecções foi numericamente maior em DUPIXENT (32,0%) em comparação ao placebo (24,8%) no grupo de segurança para estudos EEO TREET (Partes A e B). No pool de segurança de 24 semanas, infecções graves foram relatadas em 0,5% dos pacientes tratados com DUPIXENT e 0% dos pacientes tratados com placebo.

### **Imunogenicidade**

Assim como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial de imunogenicidade com dupilumabe.

Aproximadamente 5% dos pacientes com dermatite atópica, asma ou RSCcPN que receberam 300 mg de dupilumabe a cada 2 semanas por 52 semanas desenvolveram anticorpos antidroga (ADA) para dupilumabe; aproximadamente 2% apresentaram respostas persistentes de ADA e aproximadamente 2% tiveram anticorpos neutralizantes. Foram observados resultados similares em pacientes adultos com PN que receberam DUPIXENT 300 mg a cada 2 semanas por 24 semanas, em pacientes pediátricos (6 meses a 11 anos de idade) com dermatite atópica que receberam DUPIXENT 200 mg a cada duas semanas, 200 mg a cada 4 semanas ou 300 mg a cada 4 semanas e pacientes (6 a 11 anos de idade) com asma que receberam DUPIXENT 100 mg a cada 2 semanas ou 200 mg a cada 2 semanas por até 52 semanas.

Aproximadamente 16% dos pacientes adolescentes com dermatite atópica que receberam DUPIXENT 300 mg ou 200 mg a cada duas semanas por 16 semanas desenvolveram anticorpos contra o dupilumabe; aproximadamente 3% apresentaram respostas persistentes de ADA e aproximadamente 5% apresentaram anticorpos neutralizantes.

Aproximadamente 9% dos pacientes com asma que receberam 200 mg de dupilumabe a cada duas semanas por 52 semanas desenvolveram anticorpos contra dupilumabe; aproximadamente 4% apresentaram respostas persistentes de ADA e aproximadamente 4% apresentaram anticorpos neutralizantes.

Aproximadamente 1% dos pacientes com EEO que receberam DUPIXENT 300 mg a cada semana (QW) ou 300 mg a cada 2 semanas (Q2W) por 24 semanas desenvolveram anticorpos para dupilumabe.

Independentemente da idade ou população, até 4% dos pacientes nos grupos placebo foram positivos para anticorpos para DUPIXENT; aproximadamente 2% exibiram respostas persistentes de ADA e aproximadamente 1% apresentou anticorpos neutralizantes. As respostas da ADA geralmente não foram associadas ao impacto na exposição, segurança ou eficácia de DUPIXENT. Menos de 1% dos pacientes que receberam DUPIXENT em regimes de dosagem aprovados exibiram respostas de alto título de ADA associadas a exposição e eficácia reduzidas. Além disso, houve um paciente com doença do soro e um com reação semelhante à doença do soro (<0,1%) associada a títulos elevados de ADA.

A incidência observada de respostas persistentes de ADA e atividade neutralizante no ensaio são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade do ensaio utilizado. Além disso, a incidência observada de positividade de anticorpos em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo a metodologia do ensaio, manuseio da amostra, tempo de coleta da amostra, medicamentos concomitantes e estado da doença subjacente do paciente individual. Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos para DUPIXENT com a incidência de anticorpos para outros produtos pode ser mal interpretada.

### **9.10 Experiência pós-comercialização**

As seguintes reações adversas adicionais foram relatadas durante o uso pós-aprovação de DUPIXENT. As reações adversas são derivadas de notificações espontâneas e, portanto, a frequência é “desconhecida” (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

#### **Doenças do sistema imune**

- Angioedema

#### **Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo**

- Erupção facial

#### **Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos**

- Artralgia
- Distúrbios oculares**
- Ceratite e ceratite ulcerativa

**Atenção:** este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

## 10. SUPERDOSE

### Sinais e sintomas

Em estudos clínicos não foram identificados problemas de segurança com dose única intravenosa de até 12 mg/kg.

### Tratamento

Não há tratamento específico para superdose de DUPIXENT.

Caso ocorra uma superdose, monitore o paciente quanto aos sinais e sintomas de reações adversas e tratamento sintomático apropriado deve ser iniciado imediatamente.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## DIZERES LEGAIS

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS 1.8326.0335

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF-SP n° 40.796

Registrado e Importado por:

**Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.**

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Fabricado por (seringas preenchidas 200 mg e 300 mg):

**Sanofi Winthrop Industrie**

Le Trait – França

Ou

Fabricado por (seringas preenchidas 300 mg):

**Genzyme Ireland Ltd.**

Waterford – Irlanda

 *Atendimento ao consumidor*  
**@ sac.brasil@sanofi.com**  
0800-703-0014



**IB170223A**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/01/2024.**

**Manual de instrução de uso de  
DUPIXENT<sup>®</sup>**



**DUPIXENT<sup>®</sup> 200 mg**  
**Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único**

**Instruções de Uso**



## DUPIXENT 200 mg Seringa Preenchida com Sistema de Segurança

### Instruções de Uso

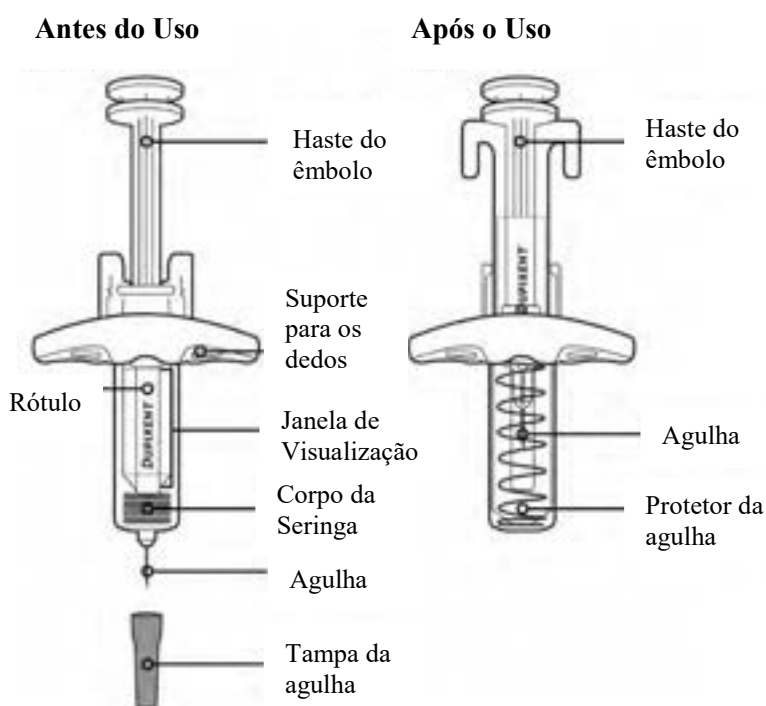
Leia as Instruções de Uso antes de usar as seringas preenchidas de DUPIXENT.

Este dispositivo é uma seringa preenchida de dose única (chamado simplesmente de ‘seringa’ nestas instruções de uso). Ele contém 200 mg de DUPIXENT para injeção sob a pele (injeção subcutânea).

Não realize a auto injeção ou aplique em outra pessoa sem antes lhe mostrarem como é feita a aplicação de DUPIXENT. Um profissional de saúde pode mostrar como preparar e injetar a dose de DUPIXENT antes de você utilizar o medicamento pela primeira vez. Em adolescentes a partir de 12 anos de idade, é recomendado que DUPIXENT seja administrado por ou sob a supervisão de um adulto. Em crianças com menos de 12 anos de idade, DUPIXENT deve ser administrado por um cuidador.

**Guarde este folheto contendo as Instruções de Uso. Se você tiver alguma dúvida, pergunte ao seu médico, ou ligue para 0800-703-0014, ou mande e-mail para [sac.brasil@sanofi.com](mailto:sac.brasil@sanofi.com).**

As partes da seringa de DUPIXENT são apresentadas nesta figura.



## Informações Importantes

É importante que você ou outra pessoa não tente administrar a injeção antes que vocês tenham recebido treinamento de um profissional de saúde.

- Leia todas as instruções atentamente antes de utilizar a seringa.
- Pergunte ao profissional de saúde com qual frequência você precisará injetar o medicamento.
- Pergunte ao profissional de saúde o modo correto de utilizar a seringa antes de injetar pela primeira vez.
- Altere o local da injeção a cada aplicação.
- **Não** utilize a seringa se ela tiver caído sobre uma superfície dura ou estiver danificada.
- **Não** utilize a seringa se a tampa da agulha estiver ausente ou não estiver fechada.
- **Não** toque na haste do êmbolo até que você esteja pronto para injetar.
- **Não** injete através das roupas.
- **Não** retire qualquer bolha de ar na seringa.
- Para reduzir o risco de perfuração acidental com a agulha, cada seringa preenchida apresenta um protetor de agulha (sistema de segurança) que é automaticamente ativado para cobrir a agulha depois que você terminar de administrar a injeção.
- **Não** puxe de volta a haste do êmbolo em qualquer momento.
- **Não** reutilize a seringa.

## Como armazenar DUPIXENT

- Mantenha a seringa fora do alcance das crianças.
- Mantenha as seringas não utilizadas em sua embalagem original e armazene sob refrigeração entre 2°C e 8° C.
- Remova a seringa do refrigerador pelo menos 30 minutos antes da injeção para que ela atinja temperatura ambiente.
- Não mantenha DUPIXENT à temperatura ambiente (até 30°C) por mais de 14 dias. Descarte qualquer seringa preenchida que tenha sido deixada à temperatura ambiente por mais de 14 dias.
- **Não** agite a seringa em qualquer momento.
- **Não** aqueça a seringa.
- **Não** congele a seringa.
- **Não** exponha a seringa à luz solar direta.

## Etapa 1: Remoção

Remova a seringa da embalagem segurando-a pelo meio do corpo.



**Não remova a tampa da agulha até que você esteja pronto para a aplicação.**



**Não utilize a seringa se ela tiver caído sobre uma superfície dura ou estiver danificada.**



## Etapa 2: Preparação

Certifique-se que você tenha o seguinte:

- A seringa preenchida de DUPIXENT.
- 1 algodão com álcool.\*
- 1 pedaço de algodão ou gaze.\*
- 1 recipiente resistente a perfurações, apropriado para coleta de materiais perfurocortantes.\* (vide Etapa 12)

\* *Itens não incluídos na embalagem.*

Olhe para o rótulo:

- Verifique a data de vencimento.
- Certifique-se que você está com o produto certo e a dosagem correta.



**Não utilize a seringa se estiver vencida.**



Data de vencimento

### Etapa 3: Inspeção

Olhe para o medicamento através da Janela de visualização da seringa:

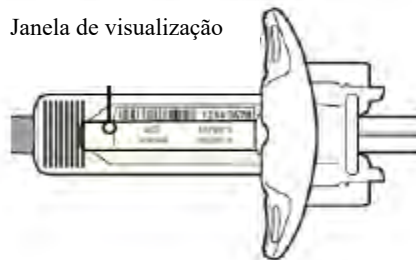
Certifique-se que o líquido seja uma solução clara a levemente opalescente, incolor a amarelada.

*Nota: Você pode observar uma bolha de ar; isso é normal.*



**Não utilize a seringa se o líquido estiver opaco ou turvo, ou se ele contiver partículas ou flocos visíveis.**

Janela de visualização



### Etapa 4: Espere 30 minutos

Mantenha a seringa em uma superfície plana e deixe-a atingir naturalmente a temperatura ambiente por pelo menos 30 minutos.



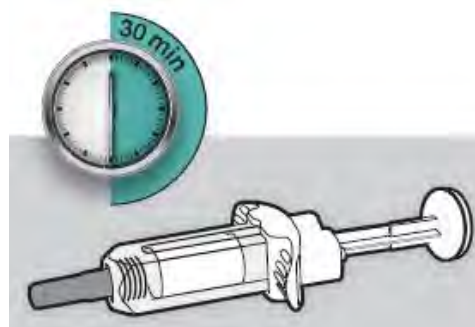
**Não aqueça a seringa.**



**Não exponha a seringa à luz solar direta.**



**Não mantenha DUPIXENT à temperatura ambiente por mais de 14 dias. Descarte qualquer seringa de DUPIXENT que tenha sido deixada à temperatura ambiente por mais de 14 dias.**



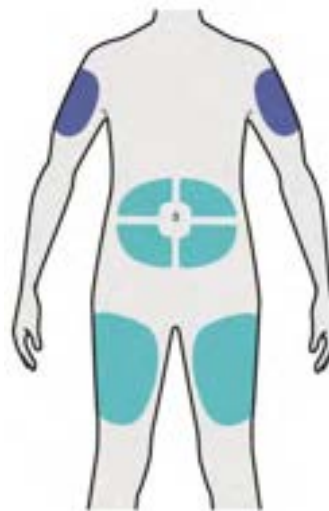
### Etapa 5: Seleção



Selecione o local da injeção.

- Você pode injetar na sua coxa ou barriga (abdômen), exceto 5 centímetros ao redor do umbigo.
- Caso outra pessoa aplique a injeção, você pode utilizar a parte superior do braço.



**Não aplique a injeção sobre pele sensível, ferida, com hematomas ou cicatrizes.**



-  = Auto injeção ou aplicação pelo cuidador
-  = Injeção aplicada apenas pelo cuidador

### Etapa 6: Limpeza

Lave suas mãos.

Limpe o local da injeção com algodão embebido em álcool.

Deixe sua pele secar antes da injeção.




**Não toque o local da injeção novamente, nem assopre sobre o local da injeção antes da injeção.**



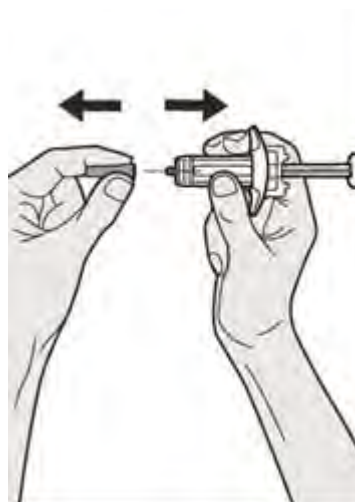
### Etapa 7: Puxe

Segure a seringa pelo meio do corpo da seringa, com a agulha apontada em direção contrária a você e retire a tampa da agulha.

 **Não coloque a tampa da agulha de volta.**

 **Não toque a agulha.**

Injete o medicamento imediatamente após a remoção da tampa da agulha.



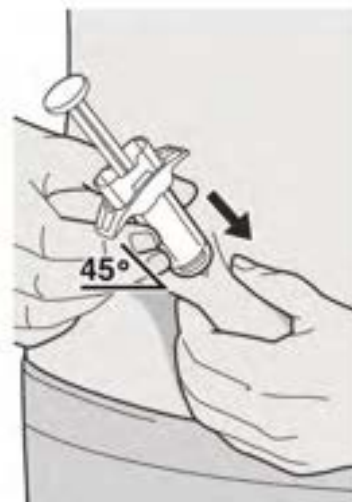
### Etapa 8: Aperte a pele

Aperte a pele para formar uma dobra no local da injeção, conforme demonstrado na figura.



### Etapa 9: Injeção

Introduza a agulha completamente na dobra da pele a um ângulo de cerca de 45°.



### Etapa 10: Empurre

Solte a dobra de pele.

Empurre o corpo do êmbolo para baixo lentamente e constantemente até o limite, até esvaziar a seringa.

*Nota: Você sentirá alguma resistência. Isso é normal.*



### Etapa 11: Solte e Remova

Levante o dedo para que a agulha seja retraída para o protetor de agulha e, em seguida, remova a seringa do local da injeção.

Pressione levemente um pedaço de algodão ou gaze no local da injeção caso você veja sangue.



**Não coloque a tampa da agulha de volta.**



**Não esfregue sua pele após a injeção.**



## Etapa 12: Descarte

Descarte a seringa e a tampa da agulha em um recipiente resistente a perfurações, apropriado para coleta de materiais perfurocortantes.



**Não coloque a tampa da agulha de volta.**

Sempre mantenha o recipiente fora do alcance das crianças.



MS 1.8326.0335

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF-SP n° 40.796

Registrado e Importado por:

**Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.**

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Fabricado por:

**Sanofi Winthrop Industrie**

Le Trait – França

Atendimento ao consumidor  
 [sac.brasil@sanofi.com](mailto:sac.brasil@sanofi.com)  
 0800-703-0014



IB211119C



**DUPIXENT<sup>®</sup> 300 mg**  
**Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único**

**Instruções de Uso**

## DUPIXENT 300 mg Seringa Preenchida com Sistema de Segurança

### Instruções de Uso

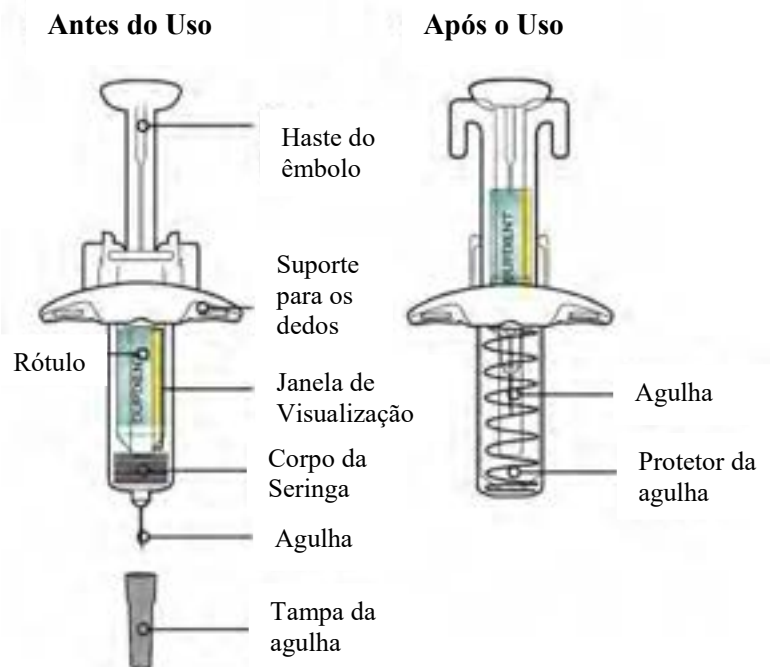
Leia as Instruções de Uso antes de usar as seringas preenchidas de DUPIXENT.

Não realize a auto injeção ou aplique em outra pessoa sem antes lhe mostrarem como é feita a aplicação de DUPIXENT. Um profissional de saúde pode mostrar como preparar e injetar a dose de DUPIXENT antes de você utilizar o medicamento pela primeira vez. Em adolescentes a partir de 12 anos de idade, é recomendado que DUPIXENT seja administrado por ou sob a supervisão de um adulto. Em crianças com menos de 12 anos de idade, DUPIXENT deve ser administrado por um cuidador.

Este dispositivo é uma seringa preenchida de dose única (chamado simplesmente de ‘seringa’ nestas instruções de uso). Ele contém 300 mg de DUPIXENT para injeção sob a pele (injeção subcutânea).

**Guarde este folheto contendo as Instruções de Uso. Se você tiver alguma dúvida, pergunte ao seu médico, ou ligue para 0800-703-0014, ou mande e-mail para [sac.brasil@sanofi.com](mailto:sac.brasil@sanofi.com).**

As partes da seringa de DUPIXENT são apresentadas nesta figura.



## Informações Importantes

É importante que você ou outra pessoa não tente administrar a injeção antes que vocês tenham recebido treinamento de um profissional de saúde.

- Leia todas as instruções atentamente antes de utilizar a seringa.
- Pergunte ao profissional de saúde com qual frequência você precisará injetar o medicamento.
- Pergunte ao profissional de saúde o modo correto de utilizar a seringa antes de injetar pela primeira vez.
- Altere o local da injeção a cada aplicação.
- **Não** utilize a seringa se ela tiver caído sobre uma superfície dura ou estiver danificada.
- **Não** utilize a seringa se a tampa da agulha estiver ausente ou não estiver fechada.
- **Não** toque na haste do êmbolo até que você esteja pronto para injetar.
- **Não** injete através das roupas.
- **Não** retire qualquer bolha de ar na seringa.
- Para reduzir o risco de perfuração acidental com a agulha, cada seringa preenchida apresenta um protetor de agulha (sistema de segurança) que é automaticamente ativado para cobrir a agulha depois que você terminar de administrar a injeção.
- **Não** puxe de volta a haste do êmbolo em qualquer momento.
- **Não** reutilize a seringa.

## Como armazenar DUPIXENT

- Mantenha a seringa fora do alcance das crianças.
- Mantenha as seringas não utilizadas em sua embalagem original e armazene sob refrigeração entre 2°C e 8° C.
- Remova a seringa do refrigerador pelo menos 45 minutos antes da injeção para que ela atinja temperatura ambiente.
- Não mantenha DUPIXENT à temperatura ambiente (até 30°C) por mais de 14 dias. Descarte qualquer seringa preenchida que tenha sido deixada à temperatura ambiente por mais de 14 dias.
- **Não** agite a seringa em qualquer momento.
- **Não** aqueça a seringa.
- **Não** congele a seringa.
- **Não** exponha a seringa à luz solar direta.

### Etapa 1: Remoção

Remova a seringa da embalagem segurando-a pelo meio do corpo.



**Não remova a tampa da agulha até que você esteja pronto para a aplicação.**



**Não utilize a seringa se ela tiver caído sobre uma superfície dura ou estiver danificada.**



### Etapa 2: Preparação

Certifique-se que você tenha o seguinte:

- A seringa preenchida de DUPIXENT.
- 1 algodão com álcool.\*
- 1 pedaço de algodão ou gaze.\*
- 1 recipiente resistente a perfurações, apropriado para coleta de materiais perfurocortantes.\* (vide Etapa 12)

\* *Itens não incluídos na embalagem.*

Olhe para o rótulo:

- Verifique a data de vencimento.
- Certifique-se que você está com o produto certo e a dosagem correta.



**Não utilize a seringa se estiver vencida.**



Data de vencimento

### Etapa 3: Inspeção

Olhe para o medicamento através da Janela de visualização da seringa:

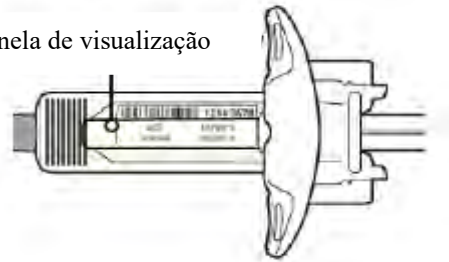
Certifique-se que o líquido seja uma solução clara a levemente opalescente, incolor a amarelada.

*Nota: Você pode observar uma bolha de ar; isso é normal.*



**Não utilize a seringa se o líquido estiver opaco ou turvo, ou se ele contiver partículas ou flocos visíveis.**

Janela de visualização



### Etapa 4: Espere 45 minutos

Mantenha a seringa em uma superfície plana e deixe-a atingir naturalmente a temperatura ambiente por pelo menos 45 minutos.



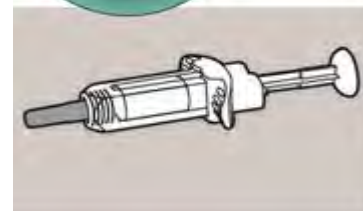
**Não aqueça a seringa.**



**Não exponha a seringa à luz solar direta.**



**Não mantenha DUPIXENT à temperatura ambiente por mais de 14 dias. Descarte qualquer seringa de DUPIXENT que tenha sido deixada à temperatura ambiente por mais de 14 dias.**



### Etapa 5: Seleção



Selecione o local da injeção.

- Você pode injetar na sua coxa ou barriga (abdômen), exceto 5 centímetros ao redor do umbigo.
- Caso outra pessoa aplique a injeção, você pode utilizar a parte superior do braço.



**Não aplique a injeção sobre pele sensível, ferida, com hematomas ou cicatrizes.**



-  = Auto injeção ou aplicação pelo cuidador
-  = Injeção aplicada apenas pelo cuidador

### Etapa 6: Limpeza

Lave suas mãos.

Limpe o local da injeção com algodão embebido em álcool.

Deixe sua pele secar antes da injeção.



**Não toque o local da injeção novamente, nem assopre o local antes da injeção.**



### Etapa 7: Puxe

Segure a seringa pelo meio do corpo da seringa, com a agulha apontada em direção contrária a você e retire a tampa da agulha.

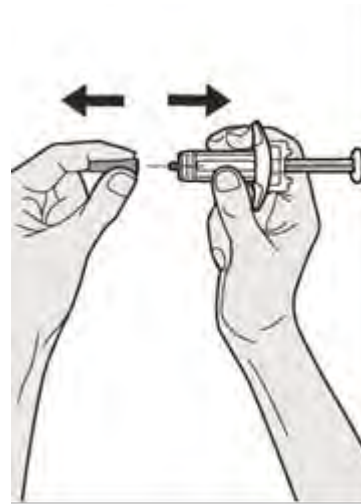


**Não coloque a tampa da agulha de volta.**



**Não toque a agulha.**

Injete o medicamento imediatamente após a remoção da tampa da agulha.



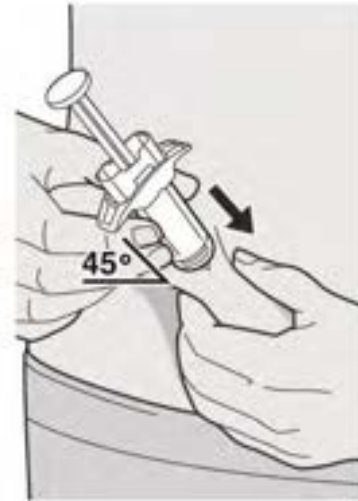
### Etapa 8: Aperte a pele

Aperte a pele para formar uma dobra no local da injeção, conforme demonstrado na figura.



### Etapa 9: Injeção

Introduza a agulha completamente na dobra da pele a um ângulo de cerca de 45°.



### Etapa 10: Empurre

Solte a dobra de pele.

Empurre o corpo do embolo para baixo lentamente e constantemente até o limite, até esvaziar a seringa.

*Nota: Você sentirá alguma resistência. Isso é normal.*







### Etapa 11: Solte e Remova

Levante o dedo para que a agulha seja retraída para o sistema de segurança e, em seguida, remova a seringa do local da injeção.

Pressione levemente um pedaço de algodão ou gaze no local da injeção caso você veja sangue.


 **Não coloque a tampa da agulha de volta.**

 **Não esfregue sua pele após a injeção.**



### Etapa 12: Descarte

Descarte a seringa e a tampa da agulha em um recipiente resistente a perfurações, apropriado para coleta de materiais perfurocortantes.

 **Não coloque a tampa da agulha de volta.**

Sempre mantenha o recipiente fora do alcance das crianças.



MS 1.8326.0335

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF-SP n° 40.796

Registrado e Importado por:

**Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.**

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Fabricado por:

**Sanofi Winthrop Industrie**

Le Trait – França

Ou

Fabricado por:

**Genzyme Ireland Ltd.**

Waterford - Irlanda

 *Atendimento ao consumidor*  
**sac.brasil@sanofi.com**  
0800-703-0014



IB211119D

**Anexo B**  
**Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA  175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA
04/05/2023	0449255/23-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA  175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA
03/04/2023	0333279/23-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/08/2022	4640521/22-6	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	03/04/2023	VPS 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS  VP 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE	VP/VPS	150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML  150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA  150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + 2 CAN APLIC

							MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		
23/01/2023	0069190/23-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/08/2022	4558719/22-1	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	09/01/2023	<p>VPS</p> <p>1. INDICAÇÕES</p> <p>2. RESULTADOS DE EFICÁCIA</p> <p>3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</p> <p>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p> <p>VP</p> <p>1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?</p> <p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p>	VP/VPS	<p>150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA</p> <p>175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA</p>
12/12/2022	5041420/22-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/04/2022	2449721/22-5	11969 – PRODUTOS BIOLÓGICOS – 77.c Ampliação de Uso	12/12/2022	<p>VPS</p> <p>1. INDICAÇÕES;</p> <p>2. RESULTADOS DE EFICÁCIA;</p> <p>3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS;</p> <p>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR;</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS; DIZERES LEGAIS.</p> <p>VP:</p> <p>1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?;</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?;</p> <p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?;</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE</p>	VP/VPS	<p>150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA</p> <p>175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA</p>

							ME CAUSAR?; DIZERES LEGAIS		
23/02/2022	0675984/22-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/02/2022	0675984/22-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/02/2022	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML  150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA  175 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA
19/01/2022	0241571/22-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/04/20 21	1551435/21-8	11961 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 73. Alteração nas condições de armazenamento do produto biológico terminado (fechado ou após aberto) ou do produto biológico reconstituído ou diluído - Moderada	27/12/2021	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?  7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP VPS	300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA  200 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA
			14/04/20 21	1429565/21-2	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada				
			23/06/20 20	1999230/20-1	11343 - PRODUTO	03/01/2022			

					BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos.				
06/12/2021	4802803/21-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/04/20 21	1442725/21-7	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso	06/12/2021	VP: 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA  200 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA
			18/11/20 20	4078752/20-4	1923 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária	28/06/2021			

17/03/2021	1041443/21-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  VPS: 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA  200 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA
22/02/2021	0709387/21-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  VPS: 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA  200 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA
01/09/2020	2958598/20-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/05/20 20	1507386/20-6	1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	31/08/2020	VP: 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?  VPS: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA  200 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA
31/08/2020	2942893/20-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/04/20 20  13/05/20 20	1309239/20-1  1507386/20-6	10408 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação do prazo de validade do produto terminado  1692 - PRODUTO BIOLÓGICO -	17/08/2020  31/08/2020	VP: 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  VPS: 1. INDICAÇÕES	VP/VPS	300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA  200 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA

					Ampliação de Uso		<p>2. RESULTADOS DE EFICÁCIA</p> <p>3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</p> <p>7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</p> <p>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p>		
07/07/2020	2183215/20-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/10/2019	2310773/19-1	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	22/06/2020	<p>VP:</p> <p>2. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>VPS:</p> <p>1. INDICAÇÕES</p> <p>2. RESULTADOS DE EFICÁCIA</p> <p>3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p>	VP/VPS	<p>300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA</p> <p>200 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA</p>
19/05/2020	1572054/20-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de	05/04/2019	0314992/19-7	11343 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula relacionada a	15/04/2020	<p>VP:</p> <p>DIZERES LEGAIS</p> <p>VPS:</p> <p>2. RESULTADOS DE EFICÁCIA</p>	VP/VPS	<p>300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA</p> <p>200 MG SOL INJ CT 2</p>



		Bula - RDC 60/12			dados clínicos.		9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS		SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA
27/03/2020	0923583/20-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/03/2020	0923583/20-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/03/2020	VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  VPS: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA  200 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA
05/03/2020	0673378/20-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/05/2019	0467402/19-2	1922 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	26/02/2020	VP: 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  VPS: 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E	VP/VPS	300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA  200 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA

							<p>PRECAUÇÕES</p> <p>6. INTERAÇÕES</p> <p>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p> <p>10. SUPERDOSE</p>		
16/09/2019	2184749/19-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/08/2019 29/03/2019 29/03/2019	1965629/19-7 0290167/19-6 0290169/19-2	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DE POSOLOGIA  1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - AMPLIAÇÃO DE USO  1533 - PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO	19/08/2019	<p>VP:</p> <p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>VPS:</p> <p>2. RESULTADOS DE EFICÁCIA</p>	VP/VPS	<p>300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA</p> <p>200 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA</p>
29/08/2019	2076189/19-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/08/2019 29/03/2019 29/03/2019	1965629/19-7 0290167/19-6 0290169/19-2	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DE POSOLOGIA  1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - AMPLIAÇÃO DE USO  1533 - PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO	19/08/2019	<p>VP:</p> <p>APRESENTAÇÕES</p> <p>RESTRICÇÃO DO USO POR IDADE</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>VPS:</p>	VP/VPS	<p>300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA</p> <p>200 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS + SISTEMA DE SEGURANÇA</p>

							APRESENTAÇÕES RESTRIÇÃO DO USO POR IDADE 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		
29/08/2019	2075610/19-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0290570/19-1	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de transferência de transferência de titularidade de registro (incorporação de empresa)	10/06/2019	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA
09/11/2018	1074604/18-8	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/11/2018	1074604/18-8	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/11/2018	Bula para lançamento	VP/VPS	300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA