

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título

Dupilumabe para crianças com asma

NATS-UNIFESP-D

Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde – Unifesp - Diadema

Outubro de 2023

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título: Dupilumabe para asma

Local e data: São Paulo, 21 de setembro de 2023

Nome do NATS elaborador do PTC: Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde – Unifesp –
Diadema (NUD)

Potenciais conflitos de interesse: os autores e colaboradores do NATS-UNIFESP-D declaram não possuir qualquer conflito de interesse para elaboração deste Parecer Técnico-Científico.

CONTEXTO

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode, assim, resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real ¹. Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde ². Na avaliação da segurança, possíveis riscos associados ao uso de uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

SUMÁRIO

CONTEXTO	3
1. RESUMO EXECUTIVO	8
2. OBJETIVO.....	11
3. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO.....	11
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde	11
3.2. Tratamento atualmente recomendado para a condição de saúde	13
4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	14
4.2 Tecnologias comparadoras.....	16
4.3 Vantagens e desvantagens da tecnologia em relação aos comparadores disponíveis no SUS	17
4.4 Custos da tecnologia e dos comparadores	17
5. MÉTODOS.....	19
5.1 Pergunta estruturada	19
5.2. Critérios de elegibilidade.....	19
5.4 Busca por estudos.....	21
5.5 Seleção dos estudos	22
5.6 Extração de dados	23
5.7 Avaliação da qualidade metodológica ou do risco de viés dos estudos incluídos	23
5.8 Apresentação e interpretação dos resultados	23
5.9 Avaliação da certeza da evidência	23
6. RESULTADOS.....	24
6.1 Resultados da busca	24
6.2 Características dos estudos incluídos	25
6.3 Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos.....	28
6.4 Resultados dos estudos incluídos	31
6.5 Avaliação da certeza da evidência	32
7. DISCUSSÃO	35
8. CONCLUSÕES	36
9. REFERÊNCIAS	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACQ: Asthma Control Questionnaire

ACQ-7-IA: Asthma Control Questionnaire 7 Interviewer-Administered

AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire

ACT: Asthma Control Test

Anti-IgE: anti-imunoglobulina E

AMSTAR-2: A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews

ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BPS: Banco de Preços em Saúde

BVS: Biblioteca Virtual em Saúde

CADTH: Canada's Drug and Health Technology Agency

CI: corticoide inalatório

COMET: Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials

Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

CO: corticoide oral

ECR: Ensaio clínico randomizado

DM: diferença de médias

DP: desvio padrão

EMA: European Medicine Agency

EP: erro padrão

FDA: Food and Drug Administration

FeNO: Fração exalada de óxido nítrico

FORM: formoterol

GBD: Global Burden of Disease

GINA: Global Initiative for Asthma

GRADE: The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

IC 95%: intervalo de confiança de 95%

IgE: imunoglobulina E

IL-4: Interleucina 4

IL-5: interleucina 5

IL-13: interleucina 13

LABA: β 2-agonista de longa ação

LILACS: Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

MMQ: média dos mínimos quadrados

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

OR: *odds ratio* (razão de chances)

PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PEF: Pico de fluxo expiratório

PICOS: acrônimo para população, intervenção, comparador, *outcomes* (desfechos), *study design* (tipo de estudo)

PTC: Parecer Técnico-Científico

RR: risco relativo

RoB: *risk of bias* (risco de viés)

SABA: β 2-agonista de curta ação

SUS: Sistema Único de Saúde

VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Etapas de tratamento da asma em crianças de ao menos seis anos de idade, adolescentes e adultos segundo o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica de asma (2021) 14

Figura 2 Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos para a população pediátrica.
..... 24

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia..... 14

Quadro 2. Descrição de custos da tecnologia e dos comparadores 17

Quadro 3. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS..... 19

Quadro 4. Características do estudo incluído para população pediátrica..... 27

Quadro 5. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico randomizado incluído. 28

Quadro 6. Resultados, por desfecho, do estudo incluído..... 31

Quadro 7. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) 33

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I.....44

1. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: o dupilumabe é eficaz e seguro para o tratamento de crianças com diagnóstico de asma?

Contextualização sobre a condição: a asma é uma condição clínica heterogênea e complexa do trato respiratório inferior caracterizada por obstrução das vias aéreas, que atinge mais de 260 milhões de pessoas ao redor do mundo. Os sinais e sintomas clássicos da asma podem variar entre sibilos, falta de ar (dispneia), aperto no peito ou tosse, e evidência de limitação variável do fluxo aéreo respiratório expiratório.

Caracterização da tecnologia: o dupilumabe é um anticorpo monoclonal que tem como alvo o receptor da interleucina 4 (IL-4). O medicamento age por meio do bloqueio da sinalização da IL-13 e da IL-4, responsáveis pela produção de IgE e recrutamento de células inflamatórias. Atualmente, o dupilumabe possui registro válido no Brasil com indicação em bula para pessoas a partir dos 12 anos com asma grave com inflamação do tipo 2 apesar da utilização de doses elevadas de corticoides inalatórios associados a outro medicamento de controle e para pessoas com asma grave dependente de corticoides orais, independentemente dos biomarcadores de inflamação do tipo 2. O medicamento é, também, recomendado para população pediátrica entre 6 e 11 anos, para o tratamento de manutenção da asma grave com inflamação do tipo 2, não controlada adequadamente com doses médias ou altas de corticoides inalatórios, associado a outro medicamento de controle.

Comparadores: no contexto de elaboração deste Parecer Técnico-Científico, foram considerados como comparadores alternativas farmacológicas incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS) ou disponíveis na saúde suplementar para o tratamento da asma. Foram também considerados placebo ou tratamento de suporte como comparadores.

Avaliações prévias da tecnologia: até o momento, não há Relatório de Recomendação publicado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) para avaliação do dupilumabe para o tratamento da asma. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma vigente, publicado em agosto de 2021, recomenda corticoides inalatórios ou orais, β 2-agonistas de curta ação (SABA), β 2-agonistas de longa ação (LABA) e dois imunobiológicos (mepolizumabe e omalizumabe) como alternativas farmacológicas para o

tratamento da asma de ao menos 6 anos de idade, adolescentes e adultos. Para crianças com idade inferior a 5 anos, recomenda-se o uso de corticoides inalatórios em diferentes doses e frequências combinados a SABA, conforme a necessidade. Na saúde suplementar, o dupilumabe está incorporado para asma eosinofílica grave e asma alérgica grave quando não controladas, apesar do uso de corticoide inalatório associado ao β 2-agonista de longa duração.

Delineamento de estudos elegíveis: foram consideradas revisões sistemáticas da literatura que contemplassem a pergunta de pesquisa e atendessem aos critérios de elegibilidade. Na ausência de revisões sistemáticas atualizadas que contemplassem o PICO, seriam considerados os seguintes desenhos de estudos primários, nesta sequência: ensaios clínicos randomizados (ECR), ensaios clínicos *quasi*-randomizados, ensaios clínicos não-randomizados, estudos comparativos observacionais longitudinais (coorte prospectivo, coorte histórico e caso-controle).

Processo de busca e análise de evidências científicas: foi realizada uma busca sistematizada da literatura nas bases de dados MEDLINE, Embase, Cochrane Library, LILACS e Epistemonikos, além da busca manual nas listas de referências dos estudos relevantes. Diante da ausência de revisões sistemáticas que contemplassem o PICOS e os critérios de elegibilidade deste PTC, foi realizada busca adicional por ensaios clínicos randomizados. A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando o instrumento Cochrane RoB e a avaliação da certeza da evidência foi avaliada pela abordagem GRADE.

Estudos incluídos: Foi incluído um ECR que avaliou dupilumabe *versus* placebo para a população de crianças com idade entre 6 e 11 anos. Quando comparado ao placebo, o dupilumabe apresentou os seguintes resultados:

- Frequência de exacerbações graves ao ano: redução da frequência de exacerbações anuais (risco relativo [RR] 0,46; IC 95% 0,31 a 0,67; 408 participantes; alta certeza da evidência);
- Controle dos sintomas (ACQ-7-IA): provavelmente melhora o controle dos sintomas (diferença dos mínimos quadrados [MMQ] -0,28; IC95% -0,44 a -0,12; 393 participantes; certeza da evidência moderada);
- Função pulmonar (VEF1): melhora da função pulmonar (MMQ 4,7%; IC95% 1,9 a 7,5%; 395 participantes; alta certeza da evidência);

- Eventos adversos graves: pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de eventos adversos graves (RR 1,07; IC 95% 0,42 a 2,76; 405 participantes; baixa certeza da evidência);
- Quaisquer eventos adversos: provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos (RR 1,04; IC 95% 0,94 a 1,15; 405 participantes; certeza da evidência moderada).

Conclusão: Para entre 6 e 11 anos com asma moderada a grave, quando comparado ao placebo, dupilumabe reduz a frequência de exacerbações graves ao ano, melhora o controle dos sintomas e o volume de função pulmonar (evidência de alta certeza), provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos (evidência de certeza moderada) e pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de eventos graves (evidência de certeza baixa).

2. OBJETIVO

Identificar, avaliar e sumarizar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do dupilumabe para crianças com asma. Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) do dupilumabe quando comparado aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde ou na saúde suplementar, ao placebo ou tratamento de suporte isolado.

Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia, à segurança do dupilumabe especificamente para asma, devendo considerar-se que a avaliação do dupilumabe para outras doenças extrapola o escopo (pergunta PICOS) deste parecer.

3. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

A asma é uma condição clínica heterogênea e complexa do trato respiratório inferior caracterizada por inflamação e obstrução das vias aéreas^{3,4}. É observada variabilidade significativa na apresentação dos sintomas, grau de obstrução das vias aéreas, nível de comprometimento, capacidade de resposta à medicação e frequência/gravidade das exacerbações. Os pacientes com asma também variam em relação à idade no momento do diagnóstico, gatilhos de sintomas, fatores psicossociais e comorbidades, sendo que a natureza heterogênea da asma pode complicar o diagnóstico e as decisões de tratamento⁵.

O relatório do Global Burden of Disease, publicado em 2019, estima que aproximadamente 260 milhões de pessoas são afetadas pela asma em todo mundo⁶, o equivalente a uma taxa padronizada por idade de 3,416 casos por 100.000 habitantes⁷. Os países de renda média e baixa são aqueles que concentram maior incapacidade e morte prematura por asma⁶. No Brasil, foi estimada prevalência de 8,06% (IC 95% 6,38 a 10,13) em 2019⁸.

A asma tem grande impacto na população brasileira. Entre o período de 2008 e 2013, o número absoluto de internações teve uma redução de 36% e o número de óbitos por asma, de cerca de

10%. Ainda assim, em 2013 foi registrado um total de 129.728 hospitalizações e cerca de 2.000 mortes por asma, totalizando cinco óbitos por dia no país⁹.

A asma apresenta-se com sintomas episódicos ou persistentes de falta de ar, dispneia e tosse que podem se exacerbar devido à exposição a alérgenos e irritantes do trato respiratório^{4,10}.

Atualmente, muitos fenótipos de asma têm sido propostos com o objetivo de fornecer cuidado individualizado ao paciente. A heterogeneidade da doença, entretanto, pode dificultar este processo. Apesar de não haver método reconhecidamente mais acurado para a caracterização de fenótipos, as características clínicas, fisiológicas e moleculares podem ser utilizadas para caracterização da doença¹¹. Segundo a Diretriz Clínica do Global Initiative for Asthma (GINA) publicada em 2023, os fenótipos mais comuns da asma são¹²:

- Asma alérgica: geralmente se inicia na infância e está associada a um passado e/ou histórico familiar de doenças alérgicas, como dermatite atópica ou rinite alérgica. O exame de escarro realizado antes do início do tratamento pode indicar inflamação eosinofílica das vias aéreas. Os sintomas podem ser controlados adequadamente com corticoides inalatórios;
- Asma não-alérgica: asma não associada a processos alérgicos. Perfil de escarro pode ser eosinofílico, neutrofílico ou com apenas algumas células inflamatórias. Normalmente demonstram resposta a curto prazo frente ao uso de corticoides inalatórios;
- Asma de início tardio: mais frequente em mulheres que apresentam episódios asmáticos pela primeira vez na vida adulta e em pessoas com poucas características alérgicas;
- Asma com limitação persistente de fluxo aéreo: comum em algumas pessoas com asma de longa duração. Pode se desenvolver devido à remodelação da parede das vias aéreas.

O diagnóstico de asma é baseado em padrões de sintomas característicos, como sibilos, falta de ar (dispneia), aperto no peito, tosse e limitação variável do fluxo aéreo expiratório, além da resposta a broncodilatadores¹²⁻¹⁴. Geralmente os pacientes apresentam mais de um tipo de sintomas e costumam piorar a noite ou no início da manhã, variando em intensidade e ao longo do tempo. Os sintomas podem ser desencadeados por infecções virais, exercício físico,

exposição a alérgenos, mudanças no clima, ou exposição a irritantes, como fumaça de escapamento de carros, fumaça ou odores¹².

Os critérios para classificação da asma são: ocorrência de sintomas diurnos mais de duas vezes na semana, presença de sintomas noturnos, uso de medicação de resgate mais de duas vezes na semana e limitação das atividades diárias; todos avaliados nas últimas quatro semanas. A asma é classificada como controlada quando nenhum dos critérios está presente, parcialmente controlada quando há entre um ou dois critérios, ou não controlada na presença de três ou quatro critérios. A gravidade da doença é estabelecida de acordo com a fase de tratamento necessária para controle dos sintomas¹².

3.2. Tratamento atualmente recomendado para a condição de saúde

O objetivo do manejo da asma é o controle da doença que pode ser definido como (i) ausência de sintomas diurnos, despertares noturnos, medicação de resgate, exacerbações, e limitações de atividade diária, (ii) função pulmonar normal – identificada por volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e/ou pico de fluxo expiratório (PFE) > 80% do previsto, e (iii) eventos adversos mínimos decorrentes da medicação¹⁵.

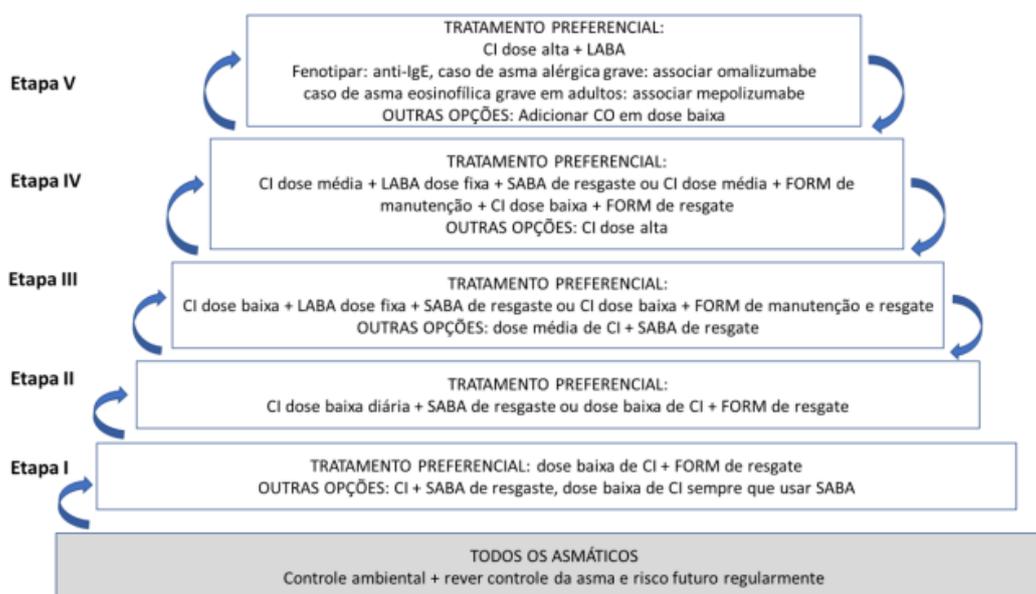
É recomendado que o tratamento considere as manifestações clínicas, o controle das mesmas no longo prazo e redução do risco de exacerbações. A terapia pode ser intensificada ou diminuída ao longo do tempo para atingir estes objetivos, considerando riscos e benefícios. A estrutura conceitual para o cuidado da asma também deve abranger a qualidade de vida e os valores e preferências dos pacientes. As escolhas terapêuticas são baseadas na tomada de decisão compartilhada e são periodicamente revisadas ao longo do tempo⁵.

As estratégias de manejo não farmacológico da doença variam entre programas de autogerenciamento e de educação dos pacientes, com planos de ação individuais, medidas de redução de exposição a alérgenos e irritantes, como uso de capas para colchão e, ventilação do ambiente^{15,16}.

De forma geral, em relação ao tratamento farmacológico, adultos e crianças com diagnóstico de asma devem receber um broncodilatador de ação curta para aliviar os sintomas, sendo que para aqueles com sibilos pouco frequentes e de curta duração, o uso ocasional de terapia de alívio pode ser o único tratamento necessário. Já os corticoides inalatórios são os medicamentos

preventivos mais eficazes para adultos e crianças mais velhas, e a dose deve ser ajustada conforme o controle da asma. Caso necessário, a adição de um $\beta 2$ agonista inalatório de ação prolongada (LABA), como o formoterol, pode melhorar a função pulmonar e os sintomas e diminuir as crises de asma em adultos e crianças. Ademais, outras medicações podem ser necessárias até obtenção do controle, como antagonistas muscarínicos de longa duração ou imunobiológicos (em casos mais graves)^{12,15}. O fluxograma de tratamento da asma priorizado pelo Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) está apresentado na **Figura 1**. Ressalta-se que, segundo o PCDT, não há tratamento preferencial fixo para a etapa I do tratamento¹⁷.

Figura 1 Etapas de tratamento da asma em crianças de ao menos seis anos de idade, adolescentes e adultos segundo o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica de asma (2021)



Fonte: Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica de Asma, 2020¹⁸, traduzido de GINA 2020¹³

CI: corticoide inalatório; SABA: broncodilatador $\beta 2$ -agonista de curta duração; FORM: formoterol; LABA: broncodilatador $\beta 2$ -agonista de longa duração; Anti-IgE: anti-imunoglobulina E, CO; corticosteroide oral.

4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

4.1 Descrição técnica

Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia

Item		Descrição
1	Tipo	Medicamento
2	Tecnologia	Dupilumabe
3	Nome comercial	Dupixent®
4	Fabricantes	Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
5	Detentor do registro	Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
6	Data e validade do registro	Data de registro: 2019 / validade: dezembro de 2027
6	Apresentação	<ul style="list-style-type: none"> Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 2 mL contendo 300 mg de dupilumabe: embalagem com 2 seringas. Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 1,14 mL contendo 200 mg de dupilumabe: embalagem com 2 seringas.
7	Indicação aprovada na Anvisa	<ul style="list-style-type: none"> Dermatite atópica moderada a grave. Asma grave com inflamação do tipo 2. Asma grave dependente de corticoides orais.
8	Indicação avaliada no PTC	Asma (leve, moderada ou grave) em crianças.
9	Posologia e forma de administração	Para pacientes de 6 a 11 anos com asma, as doses recomendadas são de 300 mg a cada 4 semanas (≥ 15 kg a < 30 kg) e 200 mg a cada 2 semanas (≥ 30 kg).
11	Contraindicações	Contraindicado em pessoas com hipersensibilidade conhecida ao dupilumabe ou a qualquer excipiente.
12	Precauções	Não utilizar para o tratamento de sintomas agudos, exacerbações, broncoespasmo agudo ou estado de mal asmático. Os efeitos em gestante não estão bem estabelecidos, por isso, é preferível evitar o uso de dupilumabe durante gravidez.
13	Eventos adversos	Eventos adversos comuns incluem reações no local da injeção (eritema, edema, prurido, dor e inchaço), eosinofilia, conjuntivite alérgica, artralgia e herpes oral. Entre eventos adversos incomuns ou raros estão angioedema, erupção facial (<i>rash</i>), prurido no olho, blefarite, ceratite, olho seco, reações anafiláticas, da doença do soro ou semelhantes à doença do soro.
14	Patente*	Requerente: Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Data do pedido: 12/01/2018 Número do pedido: 300922

*Informação referente a PATENTSCOPE.

Em crianças de 6 a 11 anos, o dupilumabe é indicado como tratamento de manutenção complementar para asma grave com inflamação do tipo 2 que estão inadequadamente controlados com doses médias ou altas de corticosteroide inalatório. Além da asma, o dupilumabe, também, é indicado para pessoas com dermatite atópica, rinossinusite crônica com pólipos nasais, prurigo nodular e esofagite eosinofílica^{18,19}.

Em outros países, a European Medicines Agency (EMA) concedeu ao dupilumabe a indicação de terapia adjuvante no tratamento de adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 12

anos para alguns tipos de asma grave em março de 2019²⁰. O Food and Drug Administration (FDA) concedeu o registro do dupilumabe para a asma em 2018 como terapia adjuvante no tratamento de pessoas com idade igual ou superior a 6 meses com diagnóstico de asma moderada a grave caracterizada por fenótipo eosinofílico ou dependência de corticoides orais^{21,22}

4.2 Tecnologias comparadoras

O PCDT direcionado para o tratamento de asma¹⁸ publicado em 2021, prevê os seguintes comparadores para pessoas com quatro anos de idade ou superior: omalizumabe e mepolizumabe.

O omalizumabe foi o primeiro imunobiológico incorporado pela Conitec para o tratamento da asma^{23,24}. Este medicamento liga-se às porções de fragmento cristalizável (Fc) da IgE, reduzindo a concentração da imunoglobulina livre e a expressão do receptor¹². No PCDT para o tratamento da asma, este medicamento é recomendado para pessoas com idade igual ou superior a seis anos, com asma alérgica grave não controlada com o uso de corticoide inalatório associada a um β 2-agonista de longa ação¹⁷.

O mepolizumabe, um anticorpo monoclonal anti-interleucina 5 (IL-5), foi incorporado em 2021 para o tratamento da asma²⁵. No PCDT, o medicamento é recomendado somente para adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento da associação de corticoide inalatório e β 2-agonista de longa ação e com contagem de eosinófilos no sangue periférico maior ou igual a 300 células/mL¹⁸.

Apesar de, em 2023, ter sido elaborada uma atualização do PCDT devido à adição de uma nova forma farmacêutica do omalizumabe (150 mg/mL solução injetável), esta versão ainda não teve sua portaria publicada e não está disponível no site do Ministério da Saúde. Esta atualização pode ser encontrada apenas na consulta pública do site da Conitec.

Quanto ao dupilumabe, este não está inserido no PCDT de asma e não foi avaliado para esta indicação pela Conitec. Na saúde suplementar, o dupilumabe já está incorporado para asma eosinofílica grave e asma alérgica grave quando não controladas, apesar do uso de corticoide inalatório associado ao β 2-agonista de longa duração. Outros medicamentos biológicos com a mesma finalidade também estão disponíveis na saúde suplementar: benralizumabe e

mepolizumabe para asma eosinofílica grave, e omalizumabe para asma alérgica grave. A Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) não faz distinção da utilização entre os medicamentos biológicos disponíveis e não há cobertura de outros medicamentos com exceção dos previamente citados²⁶.

4.3 Vantagens e desvantagens da tecnologia em relação aos comparadores disponíveis no SUS

Diferentemente de outros imunobiológicos disponíveis do SUS, o dupilumabe tem como alvo o receptor da interleucina 4 (IL-4), bloqueando a sinalização a IL-13 e IL-4^{27,28}. Estas duas interleucinas estão relacionadas à produção de IgE e ao recrutamento de células inflamatórias, hiperresponsividade e remodelação das vias aéreas²⁸.

Potenciais preditores para avaliação da resposta ao dupilumabe em pessoas com asma não controlada ou asma dependente de corticoides orais são os eosinófilos sanguíneos elevados ou o aumento da fração exalada de óxido nítrico (FeNO) – ambos considerados fortemente preditivos¹². Entre as reações adversas comuns relacionadas ao uso do dupilumabe estão reações no local da administração, como eritema, edema e prurido, eosinofilia e artralgia¹⁹.

4.4 Custos da tecnologia e dos comparadores

Os custos do tratamento para a tecnologia avaliada e para os comparadores utilizados neste PTC são apresentados no **Quadro 2**, incluindo os preços unitários, os preços das apresentações, o custo do tratamento semanal e o custo do tratamento anual. As informações de preços foram coletadas a partir do Banco de Preços em Saúde (BPS) referentes às compras de 2022. Para o cálculo do custo dos tratamentos, considerou-se um ano com 52 semanas, as maiores dosagens recomendadas no PCDT de asma (2021) para o mepolizumabe e o omalizumabe, e a posologia recomendada na bula do dupilumabe para o tratamento da asma.

Quadro 2. Descrição de custos da tecnologia e dos comparadores

Medicamento	Unidade de fornecimento	Preço unitário (R\$) ^a	Preço da apresentação (R\$)	Custo do tratamento semanal (R\$)	Custo do tratamento anual (R\$)
Crianças de 6 a 11 anos (peso corporal 15 até menos de 30 kg)					

Dupilumabe (150 mg/mL) ^b	Seringa de 2 mL	R\$ 3.885,12	R\$ 7.770,24 (2 srg)	R\$ 3.885,12	R\$50.506,56
Crianças de 6 a 11 anos (peso corporal ≥ 30 kg)					
Dupilumabe (175 mg/mL) ^c	Seringa de 1,14 mL	R\$ 3.336,00	R\$ 6.720,00 (2 srg)	R\$ 3.336,00	R\$86.736,00
Outros medicamentos:					
Mepolizumabe (100 mg/mL) ^d	FA de 1 mL ou srg de 1 mL	R\$ 4.805,93	R\$ 4.805,93	R\$ 4.805,93	R\$ 62.477,09
Omalizumabe (75 mg) ^e	FA + ampola com 0,75 mL do diluente	R\$ 1.122,84 ^g	R\$ 1.122,84	R\$ 1.122,84	R\$14.596,92
Omalizumabe (150 mg) ^f	FA + ampola com 2mL do diluente	R\$ 1.918,44	R\$ 1.918,44	R\$ 7.673,76	R\$199.517,76

Srg: seringa. FA: frasco-ampola.

d. PCDT de asma: dose de 75 mg a cada quatro semanas, considerando nível de IgE basal de > 30-100 UI/mL e pacientes com peso de > 30- 40 (dose mínima); e. PCDT de asma: dose de 600 mg a cada duas semanas, considerando nível de IgE basal de > 900-1.000 e pacientes com peso de > 60- 70 a kg (dose máxima); f. preço de fábrica, publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

5. MÉTODOS

5.1 Pergunta estruturada

O dupilumabe é eficaz e seguro para o tratamento de crianças com asma?

Tal pergunta pode ser mais bem compreendida quando estruturada no formato PICOS (acrônimo para população ou problema, intervenção, comparador, “outcomes” ou desfechos e *study design* (tipo de estudo), de acordo com o exposto **Quadro 3** abaixo:

Quadro 3. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS

P (população)	Crianças com asma de qualquer gravidade.
I (intervenção)	Dupilumabe (Dupixent®) em monoterapia, de acordo com a dose preconizada em bula – 200 mg ou 300 mg.
C (comparador(es))	Placebo ou alternativas farmacológicas disponíveis no Sistema Único de Saúde e/ou na saúde suplementar.
O (desfechos – outcomes)	<ul style="list-style-type: none">• Desfechos primários<ul style="list-style-type: none">(I) Mortalidade;(II) Frequência de exacerbações da asma;(III) Eventos adversos graves.• Desfechos secundários<ul style="list-style-type: none">(I) Qualidade de vida;(II) Quaisquer eventos adversos;(III) Controle dos sintomas;(IV) Função pulmonar.
S (tipo de estudo)	Foram consideradas revisões sistemáticas da literatura que contemplassem a pergunta de pesquisa e atendessem aos critérios de elegibilidade. Na ausência de revisões sistemáticas atualizadas que contemplassem o PICO, seriam considerados os seguintes desenhos de estudos primários, nesta sequência: ensaios clínicos randomizados (ECR), ensaios clínicos quase-randomizados, ensaios clínicos não-randomizados, estudos comparativos observacionais longitudinais (coorte prospectivo, coorte histórico e caso-controle).

5.2. Critérios de elegibilidade

- **Participantes:** Crianças com diagnóstico de asma de qualquer gravidade da doença, tendo ou não recebido algum tratamento prévio.
- **Intervenção:** dupilumabe isolado ou em associação com outras intervenções, na dose preconizada em bula pela Anvisa¹⁹:

Para a população pediátrica (idade entre 6 e 11 anos): com peso entre 15kg até menos de 30kg a dose é de 300 mg a cada quatro semanas, com peso igual ou superior a 30kg a

administração deve ser de 200 mg a cada duas semanas. Ambos sem necessidade de dose inicial.

- **Comparador(es):** foram considerados como comparadores todos os fármacos recomendados no Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica de Asma, publicado em 2021¹⁸. Entretanto, com o objetivo de comparar medicamentos utilizados na mesma linha de tratamento, priorizou-se como comparador a utilização dos imunobiológicos recomendados no PCDT: omalizumabe (pó para solução injetável de 150 mg + 1 ampola diluente com 2 mL) e mepolizumabe (pó para solução injetável de 100 mg ou caneta aplicadora (100 mg em 1 mL)). Como o dupilumabe já está incorporado na saúde suplementar para as duas indicações em bula, essa perspectiva não foi considerada na definição de comparadores.
- **Tipos de estudo incluídos no PTC:** para inclusão dos estudos, foi seguida a hierarquia dos níveis de evidência. Uma vez existindo uma ou mais revisões sistemáticas recentes e que contemplassem o PICOS deste PTC, os resultados do PTC seriam embasados na revisão sistemática de maior qualidade metodológica, de acordo com a ferramenta *A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews – 2 (AMSTAR-2)*²⁹, que incluíssem maior número de estudos primários e que contemplassem os medicamentos biológicos comparadores (omalizumabe e mepolizumabe). Na ausência de revisões sistemáticas atualizadas que contemplassem o PICOS e os critérios de elegibilidade deste PTC, seriam considerados os resultados de ECR.

5.3 Desfechos de interesse

Foi realizada consulta à iniciativa Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials (COMET)³⁰, em 16 de junho de 2023. A busca retornou 30 estudos, dos quais oito ainda estão em andamento. O estudo mais recente, publicado em 2023, faz a avaliação de desfechos relevantes para episódios de exacerbação de asma em crianças³¹. Foram realizadas entrevistas clínicas com médicos da emergência, cuidados intensivos e pediatria hospitalar em hospitais de 17 países. As medidas de desfechos mais importantes estabelecidas foram permanência hospitalar e parâmetros voltados para o paciente, como tempo para retornar para atividade diária normal e resolução de sintomas³¹.

Outro estudo, publicado em 2021, avaliou desfechos relevantes para asma em estudos clínicos de fase 3 e 4 – o coreASTHMA³². Foi utilizado o método Delphi para estabelecer o consenso entre as partes interessadas por meio de uma adaptação da abordagem recomendada pela iniciativa COMET. O projeto, que teve início em 2019, se dividiu em quatro etapas principais que envolviam o recrutamento dos *stakeholders*, identificação de resultados a serem considerados, priorização de desfechos pelo método Delphi e reunião de consenso. Na análise feita pelo coreASTHMA, foram incluídos 111 desfechos derivados de 117 estudos, sendo que outros 35 desfechos foram identificados por meio de entrevistas, busca manual e estudos de preferências dos pacientes. Os seguintes desfechos foram recomendados: 1) exacerbação grave; 2) alteração do controle; 3) qualidade de vida; 4) permanência hospitalar ou internação³².

Para este PTC foram elencados os seguintes desfechos:

- Primários:
 - (I) Mortalidade.
 - (II) Frequência de exacerbação da asma.
 - (III) Eventos adversos graves.
- Secundários:
 - (IV) Qualidade de vida.
 - (V) Quaisquer eventos adversos.
 - (VI) Controle dos sintomas.
 - (VII) Função pulmonar.

5.4 Busca por estudos

Fontes e bases de dados

Busca eletrônica

Foi realizada uma busca sistemática da literatura nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed), EMBASE (via Elsevier), Cochrane Library, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde [BVS]) e Epistemonikos. Todas as buscas foram realizadas no dia 11 de julho de 2023. A

estratégia combinou a população (pessoas com asma), a intervenção (dupilumabe) e filtro para tipo de estudo (revisão sistemática). Não foram aplicados filtros de data, idioma ou tipo de publicação. As estratégias de busca para cada uma das bases de dados consideradas, bem como o número de resultados, estão apresentadas no **Anexo I**.

5.5 Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado em duas etapas, ambas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação de títulos e resumos de cada uma das referências obtidas pelas estratégias de busca, utilizando a plataforma Rayyan QCRI³³. Na segunda etapa, realizou-se a leitura dos textos completo dos estudos incluídos na fase anterior de seleção, mantendo-se revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados que avaliassem o dupilumabe para asma. As divergências foram resolvidas por meio de consenso nas duas etapas de seleção.

Foram considerados como critérios de elegibilidade para inclusão de estudos:

- a) **Tipos de participantes:** crianças diagnosticadas com asma.
- b) **Tipo de intervenção:** dupilumabe, de acordo com dose preconizada em bula.
- c) **Tipo de comparador:** placebo, tratamento de suporte ou tecnologias disponíveis no SUS e/ou na saúde suplementar.
- d) **Idioma:** na etapa de seleção por texto completo, foram mantidos apenas textos publicados em inglês, português ou espanhol seguindo as recomendações do Cochrane Rapid Reviews Methods Group para a realização de revisões rápidas³⁴.
- e) **Data:** não foi realizada qualquer restrição quanto a data de publicação.
- f) **Tipo de estudos:** revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados. Na ausência de revisões sistemáticas atualizadas que contemplassem o PICOS, seriam considerados os resultados dos seguintes desenhos de estudos primários, nesta sequência: ensaios clínicos randomizados (ECR), ensaios clínicos *quasi*-randomizados, ensaios clínicos não-randomizados, estudos comparativos observacionais longitudinais (coorte prospectivo, coorte histórico e caso-controle).

5.6 Extração de dados

A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada por dois revisores independentes. Divergências foram resolvidas por meio de consenso. Foi utilizada uma planilha padronizada no programa Microsoft Excel® para extração das seguintes informações:

- a) **Participantes:** condição clínica apresentada, gravidade da asma, e idade dos participantes incluídos.
- b) **Grupos:** número de participantes em cada um dos grupos, nome da intervenção, dose da intervenção, nome e dose do comparador.
- c) **Desfechos:** medidas de efeito sumário e respectivas medidas de dispersão e intervalo de confiança de 95% (IC 95%) para cada um dos desfechos.

5.7 Avaliação da qualidade metodológica ou do risco de viés dos estudos incluídos

O risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos nas revisões sistemáticas e/ou atualização foram avaliados pela versão original da ferramenta Cochrane *Risk of Bias tool* – RoB³⁵. Essa etapa foi realizada por dois revisores, de forma independente, e as divergências foram resolvidas por meio de consenso.

5.8 Apresentação e interpretação dos resultados

Foram descritas as características dos estudos incluídos, tais como desenho, braços dos estudos, desfechos avaliados, dose utilizada e participantes (n). Para cada estudo, foram descritos os resultados para os desfechos incluídos neste PTC.

5.9 Avaliação da certeza da evidência

Foi utilizada a abordagem The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)³⁶ para a avaliação da certeza das evidências obtidas para os desfechos primários ao final do PTC. A avaliação foi apresentada como uma tabela de resumo dos achados (*Summary of Finding Table*), disponível por meio da ferramenta GRADEpro.

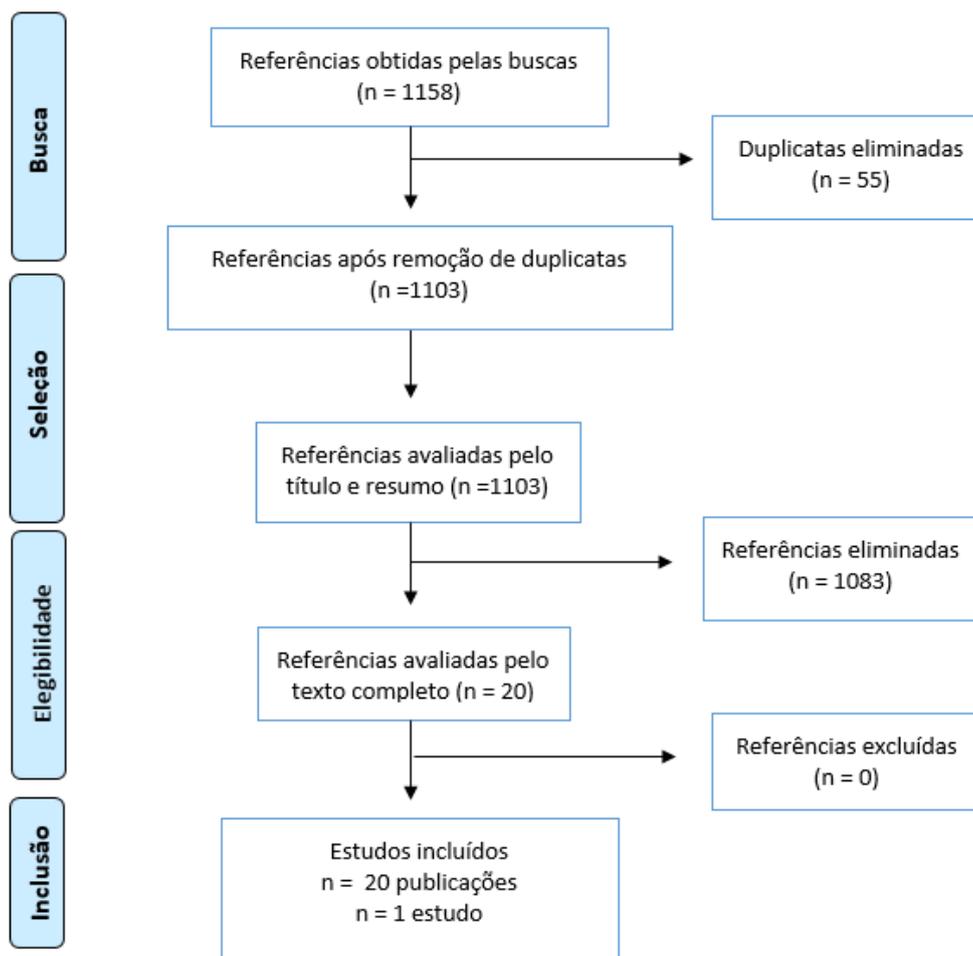
6. RESULTADOS

6.1 Resultados da busca

Inicialmente, foram identificados 149 registros na busca por revisões sistemáticas. Após exclusão das duplicatas (n = 37) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 24 referências foram selecionadas para avaliação por texto completo. Após análise da elegibilidade, foi identificada uma revisão sistemática que incluiu a população pediátrica³⁷. Entretanto, os desfechos foram relatados de forma conjunta para todas as populações incluídas na revisão (adultos, adolescentes e crianças).

Desta forma, foi realizada nova estratégia de busca por ECR que respondessem à pergunta de interesse. Nesta busca foram identificados 1158 registros. Após exclusão das duplicatas (n = 55) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 20 referências foram selecionadas para avaliação por texto completo. Verificou-se que todas as publicações relatavam resultados do mesmo estudo. Sendo assim, decidiu-se por descrever aqui a publicação principal do mesmo³⁸. O fluxograma do processo de seleção dos estudos para população pediátrica está apresentado na **Figura 2**.

Figura 2 Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos para a população pediátrica.



6.2 Características dos estudos incluídos

O estudo Liberty Asthma VOYAGE, publicado por Bacharier et al. em 2021, é um ensaio clínico randomizado (ECR), financiado pela Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals³⁸.

O estudo incluiu crianças com idade entre 6 e 11 anos, diagnosticadas com asma moderada a grave de acordo com os critérios estabelecidos pela diretriz do Global Initiative for Asthma, publicada em 2020³⁹. Os participantes também deveriam ter histórico de pelo menos três meses de uso de corticoides inalatórios de dose média ou alta em combinação com segundo inalador ou uso de corticoide inalatório isolado em dose alta.

Os participantes incluídos foram randomizados para receber placebo ou dupilumabe, de forma que crianças com peso de 30kg ou menos receberam 100 mg de dupilumabe a cada duas semanas ou o equivalente de placebo, enquanto aqueles com peso acima de 30kg receberam

200 mg de dupilumabe a cada duas semanas ou a quantidade correspondente de placebo – ambos durante 52 semanas. As características do estudo são apresentadas no

Quadro 4.



HOSPITAL
SÍRIO-LIBANÊS



CONSELHO
NACIONAL
DE JUSTIÇA



PROADI-SUS
Programa de Apoio ao Desenvolvimento
Institucional do Sistema Único de Saúde



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



GOVERNO FEDERAL

UNIÃO E RECONSTRUÇÃO

Quadro 4. Características do estudo incluído para população pediátrica.

Autor, ano	Delineamento do estudo	Local	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Fontes de financiamento
Bacharier, 2021	Ensaio clínico randomizado	99 centros em 18 países	Participantes com idade entre 6 e 11 anos com asma moderada a grave de acordo com a diretriz GINA, 2020	Dupilumabe Crianças com peso ≤30kg: 100 mg a cada duas semanas Crianças com peso >30kg: 200 mg a cada duas semanas	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> - Frequência anual de exacerbações - Eventos adversos graves - Qualquer evento adverso - Mudança VEF1 basal pré-broncodilatador - Controle dos sintomas (escore ACQ-7-IA) - Tempo até a primeira exacerbação - Tempo até a perda do controle da asma - Uso de corticosteroides sistêmicos - Biomarcadores (FeNO, IgE, TARC) <p><i>Timepoint:</i> após a intervenção (24 e 52 semanas) e 12 semanas após o tratamento.</p>	Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals

6.3 Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos

O ECR utilizado para análise da população pediátrica teve o risco de viés avaliado pela versão original da ferramenta Risk of Bias (RoB)³⁵ da Cochrane. A avaliação completa está apresentada no **Quadro 5**.

Quadro 5. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico randomizado incluído.

		Bacharier et al., 2021 (Estudo Liberty Asthma VOYAGE)
Geração da sequência de randomização		<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação <i>“The Sanofi Clinical Supplies team will provide the randomized treatment kit number list and the Study Biostatistician will provide the randomization scheme to the centralized treatment allocation system (IVRS/IWRS). This centralized treatment allocation system will generate the patient randomization list according to which it will allocate the treatments to the patients.”</i></p> <p>Comentário: geração da sequência realizada por sistema automatizado.</p>
Sigilo de alocação		<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação <i>“The Sanofi Clinical Supplies team will provide the randomized treatment kit number list and the Study Biostatistician will provide the randomization scheme to the centralized treatment allocation system (IVRS/IWRS). This centralized treatment allocation system will generate the patient randomization list according to which it will allocate the treatments to the patients.”</i></p> <p>Comentário: geração da sequência realizada por sistema automatizado.</p>
Mascaramento dos participantes e equipe	Frequência de exacerbações	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: <i>“Dupilumab and placebo will be provided in identically matched pre-filled syringes. To protect the blind, each treatment kit of 0.67 or 1.14 mL (dupilumab/placebo) glass pre-filled syringes will be prepared such that the treatments (dupilumab and its matching placebo) are identical and indistinguishable and will be labeled with a treatment kit number. The randomized treatment kit number list will be generated by Sanofi. Patients and Investigators will be blinded to assigned treatment. Patients and Investigators will not be blinded to dose regimen as the volumes are different. Patient(s)/parent(s)/caregiver(s)/legal guardian(s), Investigators, and study site personnel will not have access to the randomization (treatment codes)”</i></p> <p>Comentário: equipe e pacientes foram cegados de maneira apropriada.</p>
	Controle de sintomas pelo questionário ACQ-7-IA	<p>BAIXO RISCO</p> <p><i>Idem acima</i></p>
	Função pulmonar pela análise do VEF-	<p>BAIXO RISCO</p> <p><i>Idem acima</i></p>

	1 pré-broncodilatador	
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>
	Qualquer evento adverso	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>
	Qualidade de vida	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos	Taxa anual de exarcebações graves da asma	BAIXO RISCO Citação: <i>“Dupilumab and placebo will be provided in identically matched pre-filled syringes. To protect the blind, each treatment kit of 0.67 or 1.14 mL (dupilumab/placebo) glass pre-filled syringes will be prepared such that the treatments (dupilumab and its matching placebo) are identical and indistinguishable and will be labeled with a treatment kit number. The randomized treatment kit number list will be generated by Sanofi. Patients and Investigators will be blinded to assigned treatment. Patients and Investigators will not be blinded to dose regimen as the volumes are different. Patient(s)/parent(s)/caregiver(s)/legal guardian(s), Investigators, and study site personnel will not have access to the randomization (treatment codes)”</i> Comentário: avaliadores dos desfechos foram mascarados de maneira apropriada.
	Controle de sintomas pelo questionário ACQ-7-IA	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>
	Função pulmonar pela análise do VEF-1 pré-broncodilatador	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>
	Qualquer eventos adversos	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>
	Qualidade de vida	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>
	Dados incompletos dos desfechos	Taxa anual de exarcebações graves da asma
Controle de sintomas pelo questionário ACQ-7-IA		BAIXO RISCO Comentário: 262/273 (95,9%) pacientes randomizados para intervenção e 131/135 (97,0%) do grupo placebo completaram o tratamento.
Função pulmonar pela análise do VEF-1 pré-broncodilatador		BAIXO RISCO Comentário: 264/273 (96,7%) pacientes randomizados para intervenção e 131/135 (97,0%) do grupo placebo completaram o tratamento.
Qualquer evento adverso		BAIXO RISCO Comentário: 260/271 (95,9%) pacientes randomizados para intervenção e 132/134 (98,5%) do grupo placebo completaram o tratamento para desfechos de segurança.

	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO <i>Idem acima</i>
	Qualidade de vida	BAIXO RISCO Comentário: 260/273 (95,2%) pacientes randomizados para intervenção e 132/135 (97,7%) do grupo placebo completaram o tratamento.
Relato seletivo dos desfechos		BAIXO RISCO Comentário: os desfechos planejados no protocolo do estudo (NCT02948959) foram avaliados e seus resultados relatados.
Outras fontes de viés		BAIXO RISCO Comentário: Nenhuma fonte adicional de viés foi identificada.

ACQ-7-1A, *Asthma Control Questionnaire Interviewer Administered, 7-question version*. VEF-1, volume expiratório forçado no primeiro segundo.

6.4 Resultados dos estudos incluídos

Os resultados do estudo Liberty Asthma VOYAGE são apresentados no **Quadro 6** abaixo.

Quadro 6. Resultados, por desfecho, do estudo incluído.

Desfechos de interesse	Bacharier 2021 [Liberty Asthma VOYAGE]
Mortalidade	Desfecho não avaliado neste estudo. (nenhuma morte relatada)
Frequência de exacerbações asmáticas graves por paciente/ano	RR 0,46; IC 95% 0,31 a 0,67, n = 408 IC 95% compatível com redução de 31% a 67% do risco de exacerbações asmáticas graves por ano, após 52 semanas de tratamento com dupilumabe.
Controle dos sintomas [ACQ-7-IA]	Diferença em relação a linha de base [MMQ (EP)] -0,28; IC95% -0,44 a -0,12; n = 393 IC 95% compatível com melhora média dos sintomas variando de 0,44 a 0,12, após 24 semanas de tratamento com dupilumabe.
Função pulmonar [FEV1]	MMQ 4,7%; IC 95% 1,9 a 7,5; n = 395 IC 95% compatível com melhora de 1,9% a 7,5% do ppFEV1, após 12 semanas de tratamento com dupilumabe.
Eventos adversos graves	RR 1,07 IC 95% 0,42 a 2,76; n = 405 IC 95% compatível com redução de 58% e aumento de 2 vezes do risco de eventos adversos, após 24 semanas de tratamento com dupilumabe.
Qualquer evento adverso	RR 1,04 IC 95% 0,94 a 1,15; n = 405 IC 95% compatível com redução (6%) e aumento (15%) do risco de quaisquer eventos adversos, após 52 semanas de tratamento com dupilumabe.
Qualidade de vida [PAQLQ(S)-IA]	Dados numéricos não fornecidos para a população de interesse.

ACQ-7-IA: Asthma Control Questionnaire 7 Interviewer-Administered; ECR: ensaio clínico randomizado; EP: erro padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; MMQ: média dos mínimos quadrados; n: número de participantes; PAQLQ(S)-IA: Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardized Activities – Interviewer Administered; RR: risco relativo; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador.

6.5 Avaliação da certeza da evidência

A certeza no conjunto final das evidências foi avaliada por meio da abordagem GRADE³⁶ para os desfechos de interesse (**Quadro 7**).

Quadro 7. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE)

Dupilumabe para o tratamento de pacientes com asma alérgica grave

População: Crianças (6 a 11 anos) com asma alérgica grave

Contexto: Ambulatorial

Intervenção: Dupilumabe

Comparação: Placebo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participante (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
	Risco com Dupilumabe	Risco com Placebo				
Mortalidade (não avaliado)	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado. Nenhum óbito foi registrado durante o estudo.
Frequência de exacerbações graves (após 52 semanas)	-	-	RR 0,46 (0,31 a 0,67)	408 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Dupilumabe resulta em redução do risco de exacerbações, comparado ao placebo.
Controle de sintomas (ACQ-7-IA) (após 52 semanas)	-	MMQ 0,28 menor (0,44 menor para 0,12 menor)	-	393 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA ^a	Dupilumabe provavelmente resulta em melhor controle dos sintomas, comparado ao placebo.
Função pulmonar (VEF1) (após 12 semanas)	-	MMQ 4,7% mais alto (1,9% mais alto para 7,5 mais alto%)	-	395 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Dupilumabe resulta em melhora da função pulmonar, comparado ao placebo.
Eventos adversos graves (após 52 semanas)	45 por 1.000	48 por 1.000 (19 para 124)	RR 1,07 (0,42 a 2,76)	405 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^b	Dupilumabe pode resultar em uma diferença na incidência de eventos adversos graves, quando comparado ao placebo.

Quaisquer eventos adversos (após 52 semanas)	799 por 1.000	830 por 1.000 (751 para 918)	RR 1,04 (0,94 a 1,15)	405 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	Dupilumabe provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos graves, quando comparado ao placebo.
Qualidade de vida (PAQLQ(S)-IA) (após 52 semanas)	-	-	-	-	-	Não foram fornecidos dados separados para a população de interesse.

*O risco no grupo intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).
ACQ-7-IA: Asthma Control Questionnaire 7 Interviewer-Administered; IC: Intervalo de confiança; MMQ: Média dos mínimos quadrados; RR: Risco relativo; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador;

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito

Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicações

- Imprecisão: IC não contempla a diferença mínima clinicamente relevante preconizada pelo estudo (diferença da linha de base 0,5) (redução de um nível).
- Imprecisão: amplo intervalo de confiança, contemplando tanto potencial benefício como potencial risco, poucos eventos (redução de dois níveis).
- Imprecisão: intervalo de confiança contemplando tanto potencial benefício como potencial risco (redução de um nível).

7. DISCUSSÃO

Ressalta-se a escassez de estudos que avaliam a utilização do dupilumabe para o tratamento de crianças diagnosticadas com asma. Neste PTC, foi identificado apenas um ensaio clínico randomizado que avaliou o uso do dupilumabe para esta população³⁸. De forma geral, quando comparado ao placebo, o dupilumabe obteve resultados benéficos para os desfechos de eficácia, resultando em redução a frequência de exacerbações. No entanto as evidências sugerem que este medicamento pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de eventos adversos. Apesar disso, destaca-se a necessidade de estabelecer a comparação do medicamento com outras tecnologias já incorporadas no SUS, como o omalizumabe e o mepolizumabe.

Em relação ao registro sanitário em outros países, em março de 2019, a EMA concedeu ao dupilumabe a indicação de terapia adjuvante no tratamento de adolescentes e adultos com idade igual ou superior a 12 anos para o tratamento de alguns tipos de asma grave²⁰. O medicamento já havia sido registrado na mesma agência em 2017 com indicação para o tratamento da dermatite atópica⁴⁰. Devido às novas avaliações, a EMA recomenda atualmente que o dupilumabe seja utilizado para o tratamento de pessoas com idade igual ou superior a seis anos com asma não adequadamente controlada apesar da terapia combinada (corticoide inalatório associado a outro medicamento para prevenção de exacerbação) que apresentem inflamação das vias aéreas do tipo 2⁴¹.

O processo de registro do dupilumabe com indicação para o tratamento da asma foi parecido na FDA. Apesar do medicamento estar registrado desde 2017 para o tratamento da dermatite atópica, a indicação de asma só foi concedida em 2018²¹. Atualmente, a agência recomenda o dupilumabe como terapia adjuvante no tratamento de pessoas com idade igual ou superior a 6 anos com diagnóstico de asma moderada a grave caracterizada por fenótipo eosinofílico ou dependência de corticoides orais.

Agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde também avaliaram o dupilumabe para o tratamento da asma. Em 2021, o *Canada's Drug and Health Technology Agency* (CADTH) fez uma recomendação para utilização do dupilumabe como terapia adjuvante de manutenção para pessoas com idade igual ou superior a 12 anos diagnosticadas com asma grave caracterizada por fenótipo eosinofílico ou dependência de corticoides orais. A avaliação foi feita com base em três ensaios clínicos randomizados que compararam o dupilumabe ao placebo⁴².

A recomendação do NICE é semelhante à do CADTH. O dupilumabe é recomendado como adjuvante da terapia de manutenção de pessoas com idade igual ou maior a 12 anos diagnosticados com asma grave com inflamação do tipo 2 inadequadamente controlada apesar da terapia com altas doses de corticoides inalatórios e outro medicamento de manutenção. O instituto estabelece ainda algumas condições para utilização da tecnologia, como, por exemplo, dosagem inicial de 400 mg e injeções subcutâneas de 200 mg a cada semana, indicação para pessoas com contagem eosinofílica maior ou igual a 150 células/uL, FeNO igual ou superior a 25 ppb e no mínimo quatro exacerbações nos últimos 12 meses ⁴³.

No Brasil, o dupilumabe (Dupixent[®]) foi registrado em 2017 com indicação para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave ⁴⁴ e, em 2020, houve a ampliação da indicação do medicamento, que passou a ser indicado para pessoas com idade igual ou superior a 12 anos como tratamento de manutenção complementar para asma grave com inflamação tipo 2⁴⁵. Atualmente, o dupilumabe possui indicação em bula para pessoas a partir dos 12 anos com asma grave com inflamação do tipo 2 apesar da utilização de doses elevadas de corticoides inalatórios associado a outro medicamento de controle ou aqueles com asma grave dependente de corticoides orais, independentemente dos biomarcadores de inflamação do tipo 2. O medicamento é ainda indicado para população pediátrica entre 6 e 11 anos para o tratamento de manutenção da asma grave com inflamação do tipo 2, não controlada adequadamente com doses médias ou altas de corticoides inalatórios associados a outro medicamento de controle ¹⁹. Em relação à disponibilidade no sistema de saúde, o medicamento ainda não foi avaliado para incorporação no Sistema Único de Saúde para qualquer indicação.

Na Saúde Suplementar, o dupilumabe já está incorporado para asma eosinofílica grave e asma alérgica grave quando não controladas, apesar do uso de corticoide inalatório associado a β 2-agonista de longa duração. Outros medicamentos biológicos também estão disponíveis: o benralizumabe (asma eosinofílica grave), o mepolizumabe (asma eosinofílica grave) e o omalizumabe (asma alérgica grave)²⁶. Para todos os medicamentos disponíveis na Saúde Suplementar, não são feitas restrições de idade para a disponibilização.

8. CONCLUSÕES

Para crianças entre 6 e 11 anos com asma moderada a grave, quando comparado ao placebo, dupilumabe reduz a frequência de exacerbações graves ao ano, melhora o volume de função pulmonar (evidência de alta certeza) e provavelmente melhora o controle dos sintomas

(evidência de moderada certeza). Ainda, provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos (evidência de certeza moderada) e pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de eventos graves (evidência de certeza baixa).

Limitações: Não foram encontrados estudos que avaliaram o dupilumabe frente a outras tecnologias indicadas para casos mais graves da doença, em especial, aos medicamentos já disponíveis no SUS e na saúde suplementar.

9. REFERÊNCIAS

1. Gartlehner G, Hansen R, Nissman D, Lohr K, Carey TS. Criteria for distinguishing effectiveness from efficacy trials in systematic reviews. *Agency Healthc Res Qual.* 2006;(12):1–28.
2. Palmer S, Torgerson D. Definitions of efficiency. *BMJ.* 1999.
3. Mims JW. Asthma: Definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015:S2–6.
4. McCracken JL, Veeranki SP, Ameredes BT, Calhoun WJ. Diagnosis and management of asthma in adults a review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;318(3):279–90.
5. The Primary Care Management of Asthma Work Group. VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Primary Care Management of Asthma. 2019;1–156.
6. Vos T, Lim S, Abbas KM, Abbafati C, Abbasi-Kangevari M, Abd-Allah F, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1204–22.
7. The Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2022. 2022(26):1–104.
8. Song P, Adeloje D, Salim H, Dos Santos JP, Campbell H, Sheikh A, et al. Global, regional, and national prevalence of asthma in 2019: a systematic analysis and modelling study. *J Glob Health [Internet].* 2022;12:04052. Disponível em: <https://jogh.org/2022/jogh-12-04052>
9. de Araujo Cardoso T, Roncada C, da Silva ER, Pinto LA, Jones MH, Stein RT, et al. The impact of asthma in Brazil: A longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. *J Bras Pneumol.* 2017;43(3):163–8.
10. Maslan J, Mims JW. What is asthma? Pathophysiology, demographics, and health care costs. Vol. 47, *Otolaryngologic Clinics of North America.* 2014:13–22.
11. Schoettler N, Streck ME. Recent Advances in Severe Asthma: From Phenotypes to Personalized Medicine. Vol. 157, *Chest.* Elsevier Inc; 2020:516–28.

12. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) - 2023 Update. 2023.
13. Sockrider M, Fussner L. What Is Asthma? Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2020;202:25–6. Disponível em: www.aafa.org.
14. Krishnan JA, Cloutier MM, Schatz M. National Asthma Education and Prevention Program 2020 Guideline Update: Where Do We Go from Here? Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(2):164–7.
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)/British Thoracic Society (BTS). SIGN 158 - British guideline on the management of asthma. 2019:1–214.
16. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Guía Española para el Manejo de Asma - GEMA 5.2. [Internet]. 2022. Disponível em: www.gemasma.com
17. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta No 14, de 24 de agosto de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>,
18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Dupixent (dupilumabe): nova indicação [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/dupixent-dupilumabe-nova-indicacao-2>
19. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. [Bula] Dupixent® (dupilumabe) - Solução injetável 200 mg e 300 mg. 2023.
20. European Medicines Agency. New add-on treatment for patients with severe asthma. 2019;44:1–2. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-add-treatment-patients-severe-asthma>
21. Food and Drug Administration (FDA). [Label] DUPIXENT® (Dupilumab). Highlights of Prescribing. 2018. Disponível em: www.fda.gov/medwatch.
22. Food and Drug Administration (FDA). [Label] Dupixent®. Dupilumabe. 2022.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório para sociedade: Omalizumabe para o tratamento da asma alérgica gave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a um beta-2 agonista de longa ação. 2019.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação - Omalizumabe para o tratamento de asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a um beta-2 agonista de longa ação. Brasília; 2019.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação: benralizumabe e mepolizumabe no tratamento da asma grave refratária em pacientes com idade de 18 anos ou mais. Brasília; 2021.
26. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Lista completa de procedimentos - Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/assuntos/consumidor/o-que-o-seu-plano-de-saude-deve-cobrir-1/o-que-e-o-rol-de-procedimentos-e-evento-em-saude>

27. Ragnoli B, Morjaria J, Pignatti P, Montuschi P, Barbieri M, Mondini L, et al. Dupilumab and tezepelumab in severe refractory asthma: new opportunities. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13:1–19.
28. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of biologics in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(4):433–45.
29. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017;j4008. Disponível em: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j4008>
30. COMET Initiative. Core Outcome Measures in Effectiveness Trials [Internet]. 2023. Disponível em: <https://www.comet-initiative.org/>
31. Gray CS, Xu Y, Babl FE, Dalziel S, Powell CVE, Chong SL, et al. International perspective on research priorities and outcome measures of importance in the care of children with acute exacerbations of asthma: a qualitative interview study. *BMJ Open Respir Res*. 2023;10(1).
32. Tejwani V, Chang HY, Tran AP, Naber J Al, Gutzwiller FS, Winders TA, et al. A multistakeholder Delphi consensus core outcome set for clinical trials in moderate-to-severe asthma (coreASTHMA). *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2021;127(1):116-122.e7. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.03.022>
33. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 5 de dezembro de 2016;5(1):210. Disponível em: <http://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
34. Garrity C, Gartlehner G, Nussbaumer-streit B, King VJ. Cochrane Rapid Reviews Methods Group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews. *J Clin Epidemiol* 130. 2021;130:13–20.
35. Higgins J, Green S, (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. Cochrane Collab [Internet]. 2011. Disponível em: <https://handbook-5-1.cochrane.org/whnjs.htm>
36. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann H. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336.
37. Zaazouee MS, Alwarraqi AG, Mohammed YA, Badheeb MA, Farhat AM, Eleyan M, et al. Dupilumab efficacy and safety in patients with moderate to severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:1–16.

Estudo incluído

38. 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.

- 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-A7.
- Bacharier L, Jackson D, Pavord I, Maspero J, Mao X, Liu D, et al. Efficacy of Dupilumab in Quadrants of Elevated- vs Low- Type 2 Biomarkers in Children With Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma: LIBERTY ASTHMA VOYAGE. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(2):AB18.
- Bacharier L, Jackson DJ, Pavord I, Maspero J, Fiocchi A, Mao X, et al. Continuous associations of type 2 biomarkers and efficacy of dupilumab in children with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J*. 2022;60.
- 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;9:31.
- 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:S97-S8.
- Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, Fiocchi AG, Gagnon R, De Mir I, et al. Safety and efficacy of dupilumab in children with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: The phase 3 VOYAGE study. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2021;76:588-9.
- 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(9).
- Fiocchi A, Phipatanakul W, Durrani S, Cole J, Liu D, Msihid J, et al. Dupilumab Improves Asthma Control, and Allergic Rhinitis-Related Health-Related Quality of Life in Children With Uncontrolled Persistent Asthma With Comorbid Allergic Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(2):AB135.
- 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.
- Fiocchi AG, Phipatanakul W, Durrani S, Cole J, Msihid J, Lederer DJ, et al. Dupilumab Improves Quality of Life in Caregivers of Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma: Liberty Asthma Voyage Study. *Value Health*. 2022;25(7):S294-S5.
- Guilbert T, Tolcachier A, Fiocchi A, Katelaris C, Phipatanakul W, Begin P, et al. Impact Of Exacerbation History On Dupilumab Efficacy In Children With Asthma In The VOYAGE Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(2):AB19.
- Guilbert TW, Deschildre A, Jackson DJ, Begin P, Zeiger RS, Szeffler SJ, et al. Efficacy of Dupilumab in Pediatric Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma With and Without Ongoing Atopic Comorbid Disease: LIBERTY ASTHMA VOYAGE. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(1).
- 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(1).
- Maspero JF, Antila M, Jain NEAL, Deschildre A, Bacharier LB, Altincatal A, et al. Efficacy of dupilumab in children with uncontrolled type 2 asthma receiving high/medium doses of inhaled corticosteroids at baseline: the Liberty Asthma VOYAGE study. *Chest*. 2022;162(4):A1945-A7.

- Maspero JF, Antila MA, Jain N, Deschildre A, Bacharier LB, Altincatal A, et al. Dupilumab efficacy in children with uncontrolled type 2 asthma with baseline high/medium ICS dose. *Eur Respir J.* 2022;60.
 - Maspero JF, Antila MA, Jean N, Deschildre A, Bacharier LB, Altincatal A, et al. Dupilumab efficacy in children with uncontrolled type 2 asthma analyzed by baseline high or medium ics dose: LIBERTY ASTHMA VOYAGE STUDY. *Thorax.* 2022;77:A77-A8.
 - 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. *Pediatrics.* 2022;149.
 - 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 allergy, in the phase 3 VOYAGE study. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2021;76:175-6.
 - 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-S8.
39. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020.
40. European Medicines Agency (EMA). Dupixent®. Dupilumabe. Summary of Product Characteristics. 2017.
41. European Medicines Agency (EMA). Dupixent (dupilumab) An overview of Dupixent and why it is authorised in the EU. 2021;44(0):1–2. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/mylotarg-epar-summary-public_en.pdf
42. Canada's Drug and Health Technology Agency. CADTH Reimbursement Recommendation. Dupilumab (Dupixent). *Can J Heal Technol.* 2023;3(2).
43. National Institute for Health and Care Excellence. Dupilumab for treating severe asthma with type 2 inflammation. 2021. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ta751
44. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. [Bula] Dupixent® (dupilumabe) - Solução injetável 200 mg e 300 mg. 2019.
45. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. [Bula] Dupixent® (dupilumabe) - Solução injetável 200 mg e 300 mg. 2020.

ANEXO IA

Estratégias de busca para revisões sistemáticas		
Bases de dados	Estratégias	Resultados
MEDLINE (via PubMed)	("Asthma"[Mesh] OR (Asthmas) OR (Bronchial Asthma) OR (Asthma, Bronchial)) AND ("dupilumab" [Supplementary Concept] OR (SAR231893) OR (SAR-231893) OR (Dupixent) OR (REGN668) OR (REGN-668)) AND systematic [sb]	42
Embase (via Elsevier)	('asthma'/exp OR 'asthma bronchiale' OR 'asthma pulmonale' OR 'asthma, bronchial' OR 'asthmatic' OR 'asthmatic subject' OR 'bronchial asthma' OR 'bronchus asthma' OR 'childhood asthma' OR 'chronic asthma' OR 'lung allergy' OR 'asthma') AND ('dupilumab'/exp OR 'bat 2406' OR 'bat2406' OR 'dupixent' OR 'regn 668' OR 'regn668' OR 'sar 231893' OR 'sar231893' OR 'dupilumab') AND ('systematic review'/de OR 'systematic review (topic)'/de OR (('comprehensive':ti,ab,kw OR 'integrated':ti,ab,kw OR 'integrative':ti,ab,kw OR 'mapping':ti,ab,kw OR 'methodology':ti,ab,kw OR 'narrative':ti,ab,kw OR 'scoping':ti,ab,kw OR 'systematic':ti,ab,kw) AND ('search':ti,ab,kw OR 'searched':ti,ab,kw OR 'searches':ti,ab,kw OR 'studies':ti,ab,kw) AND ('cinahl':ti,ab,kw OR 'cochrane':ti,ab,kw OR 'embase':ti,ab,kw OR 'psycinfo':ti,ab,kw OR 'pubmed':ti,ab,kw OR 'medline':ti,ab,kw OR 'scopus':ti,ab,kw OR 'web of science':ti,ab,kw OR 'bibliographic review':ti,ab,kw OR 'bibliographic reviews':ti,ab,kw OR 'literature review':ti,ab,kw OR 'literature reviews':ti,ab,kw OR 'literature search':ti,ab,kw OR 'literature searches':ti,ab,kw OR 'narrative review':ti,ab,kw OR 'narrative reviews':ti,ab,kw OR 'qualitative review':ti,ab,kw OR 'qualitative reviews':ti,ab,kw OR 'quantitative review':ti,ab,kw OR 'quantitative reviews':ti,ab,kw)) OR 'comprehensive review':ti,ab,kw OR 'comprehensive reviews':ti,ab,kw OR 'comprehensive search':ti,ab,kw OR 'comprehensive searches':ti,ab,kw OR 'critical review':ti,ab,kw OR 'critical reviews':ti,ab,kw OR 'evidence assessment':ti,ab,kw OR 'evidence review':ti,ab,kw OR 'exploratory review':ti,ab,kw OR 'framework synthesis':ti,ab,kw OR 'integrated review':ti,ab,kw OR 'integrated reviews':ti,ab,kw OR 'integrative review':ti,ab,kw OR 'integrative reviews':ti,ab,kw OR 'mapping review':ti,ab,kw OR 'meta-review':ti,ab,kw OR 'meta-synthesis':ti,ab,kw OR 'methodology review':ti,ab,kw OR 'mixed methods review':ti,ab,kw OR 'mixed methods synthesis':ti,ab,kw OR (overview NEAR/4 reviews) OR ('prisma':ti,ab,kw AND 'preferred':ti,ab,kw) OR 'prisma-p':ti,ab,kw OR 'prognostic review':ti,ab,kw OR 'psychometric review':ti,ab,kw OR 'rapid evidence assessment':ti,ab,kw OR 'rapid literature review':ti,ab,kw OR 'rapid literature search':ti,ab,kw OR 'rapid realist':ti,ab,kw OR 'rapid review':ti,ab,kw OR 'rapid reviews':ti,ab,kw OR 'realist review':ti,ab,kw OR 'review of reviews':ti,ab,kw OR 'scoping review':ti,ab,kw OR 'scoping reviews':ti,ab,kw OR 'scoping study':ti,ab,kw OR 'state of the art review':ti,ab,kw OR 'systematic evidence map':ti,ab,kw OR 'systematic evidence mapping':ti,ab,kw OR 'systematic literature':ti,ab,kw OR 'systematic medline':ti,ab,kw OR 'systematic pubmed':ti,ab,kw OR 'systematic review':ti,ab,kw OR 'systematic reviews':ti,ab,kw OR 'systematic search':ti,ab,kw OR 'systematic searches':ti,ab,kw OR 'systematical literature review':ti,ab,kw OR 'systematical review':ti,ab,kw OR 'systematical reviews':ti,ab,kw OR 'systematically identified':ti,ab,kw OR 'systematically review':ti,ab,kw OR 'systematically reviewed':ti,ab,kw OR 'umbrella review':ti,ab,kw OR 'umbrella	60

	reviews':ti,ab,kw OR '13616137':is OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	
Cochrane Library	#1 - MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees #2 - Asthma, Bronchial #3 - Bronchial Asthma #4 - Asthmas #5 - #1 OR #2 OR #3 OR #4 #6 - dupilumab #7 - SAR231893 #8 - SAR-231893 #9 - Dupixent #10 - REGN668 #11 - REGN-668 #12 - #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 #13 - #5 AND #12	10
Lilacs (via BVS)	(mh: "Asma " OR (Asma) OR (Asthma) or mh:C08.127.108 OR mh: C08.381.495.108 OR mh: C08.674.095 OR mh: C20.543.480.680.095) AND ((dupilumabe) OR (dupilumab) OR (dupixent)) AND (db:("LILACS"))	6
Epistemonikos	(dupilumab OR SAR231893 OR SAR-231893 OR Dupixent OR REGN668 OR REGN-668) AND (Asthma OR Asthmas OR (Bronchial Asthma) OR (Asthma, Bronchial)) Filtro Tipo de publicação: Revisão sistemática PubMed Central: no PMC Cochrane reviews: no	31

B

Estratégias de busca para ensaios clínicos randomizados		
Bases de dados	Estratégia	Resultados (05/10/2023)
MEDLINE (via PubMed)	#1 "Asthma"[Mesh] OR Asthmas OR (Bronchial Asthma) OR (Asthma, Bronchial) #2 "dupilumab"[Supplementary Concept] OR dupilumab OR "SAR231893" OR "SAR-231893" OR Dupixent OR "REGN668" OR "REGN-668" #3 #1 AND #2 #4 ((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]) #5 #3 AND #4	447
Embase (via Elsevier)	#1 'asthma'/exp OR Asthmas OR (Bronchial Asthma) OR (Asthma, Bronchial) #2 'dupilumab'/exp OR dupilumab OR "SAR231893" OR "SAR-231893" OR Dupixent OR "REGN668" OR "REGN-668" #3 #1 AND #2 #4 ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR random*:ti,ab,tt OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR placebo:ti,ab,tt OR compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR	541

	<p>compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab,tt) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly):ti,ab,tt) OR 'double blind procedure'/de OR ((parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt) OR crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt OR (((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt) OR assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt) OR volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt OR 'human experiment'/de OR trial:ti,tt) NOT (((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt) OR ('cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)) OR ('case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)) OR ('systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)) OR (nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt) OR 'random field*':ti,ab,tt OR (('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt) OR (review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt) OR ('we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)) OR 'update review':ab OR ((databases NEAR/5 searched):ab) OR ((rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de) OR ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)))</p> <p>#5 #3 AND #4</p> <p>#6 #5 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
Cochrane CENTRAL	<p>#1 MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees</p> <p>#2 Asthmas OR (Bronchial Asthma) OR (Asthma, Bronchial)</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 dupilumab OR "SAR231893" OR "SAR-231893" OR Dupixent OR "REGN668" OR "REGN-668"</p> <p>#5 #3 AND #4</p> <p>#6 #5 in Trials</p>	81
Lilacs (via BVS)	<p>#1 mh: Asma OR Asthma OR Asma OR C08.127.108 OR C08.381.495.108 OR C08.674.095 OR C20.543.480.680.095 OR SP4.012.143.134 OR SP4.046.452.698.904.175</p> <p>#2 Dupilumab OR "SAR231893" OR "SAR-231893" OR Dupixent OR "REGN668" OR "REGN-668"</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#3 AND (db:("LILACS"))</p>	6
Epistemonikos	<p>#1 (title:(title:(dupilumab)) OR abstract:(dupilumab))) OR abstract:(title:(dupilumab)) OR abstract:(dupilumab))) AND (title:(Asthma) OR abstract:(Asthma))</p> <p>#2 #1 AND publication type: primary studies</p>	83