

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título

Dupilumabe para adolescente e adultos com asma

NATS-UNIFESP-D

Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde – Unifesp - Diadema

Novembro de 2023

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título: Dupilumabe para adolescentes e adultos com 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	12
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde	12
3.2. Tratamento atualmente recomendado para a condição de saúde	13
4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA.....	15
4.2 Tecnologias comparadoras	17
4.3 Vantagens e desvantagens da tecnologia em relação aos comparadores disponíveis no SUS.....	18
4.4 Custos da tecnologia e dos comparadores	18
5.1 Pergunta estruturada	19
5.2. Critérios de elegibilidade.....	20
5.4 Busca por estudos	22
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.....	24
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.....	30
6.4 Resultados dos estudos incluídos.....	45
6.5 Avaliação da certeza da evidência.....	53
7. DISCUSSÃO	58
8. CONCLUSÕES	59
9. REFERÊNCIAS	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACQ: Asthma Control Questionnaire

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

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 Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica de asma (2021)	14
Figura 2. Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos para população de adolescentes e adultos.....	25

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia.....	15
Quadro 2. Descrição de custos da tecnologia e dos comparadores.....	18
Quadro 3. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS.....	19
Quadro 4. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos para população de adolescentes e adultos.....	26
Quadro 5 Características da revisão sistemática incluída para população de adolescentes e adultos.....	29
Quadro 6 . Risco de viés ou qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados incluídos na análise.	31
Quadro 7 Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática incluída de acordo com a ferramenta AMSTAR-2	44
Quadro 8 Resultados, por desfecho, dos ECR incluídos.....	46
Quadro 9 Resultados, por desfecho, do estudo Menzies-Gow (2022) para população de adolescentes e adultos – comparação dupilumabe versus omalizumabe.....	52
Quadro 10 Resultados, por desfecho, do estudo Menzies-Gow (2022) para população de adolescentes e adultos – comparação dupilumabe versus mepolizumabe	52
Quadro 11. Avaliação da certeza das evidências referente aos resultados dos desfechos de interesse para a população de adolescentes e de adultos – dupilumabe 300 mg.....	54
Quadro 12. Avaliação da certeza das evidências referente aos resultados dos desfechos de interesse para a população de adolescentes e de adultos – dupilumabe 200 mg.....	55

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I	70
----------------------	----

1. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: O dupilumabe é eficaz e seguro para o tratamento de adolescentes e adultos 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 placebo, tratamento de suporte ou alternativas farmacológicas incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS) ou disponíveis na saúde suplementar para o tratamento da asma. Sendo assim, foram considerados como comparadores o omalizumabe e o mepolizumabe. 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. Apesar de, em 2023, ter sido elaborada uma atualização do PCDT devido a adição de uma nova forma farmacêutica do omalizumabe (150 mg/mL solução injetável), essa versão ainda não teve sua portaria publicada e não está disponível no *website* do Ministério da Saúde. Essa atualização pode ser encontrada apenas na consulta pública do *website* da Conitec.

Delimitação 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 nova estratégia de busca para ensaios clínicos randomizados. A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando os instrumentos AMSTAR-2 para revisões sistemáticas e Cochrane RoB para ECR. A avaliação da certeza da evidência foi avaliada pela abordagem GRADE.

Estudos incluídos: Foram incluídos sete ECR avaliando dupilumabe *versus* placebo para a população de adolescentes e adultos com asma, e uma revisão sistemática em rede avaliando dupilumabe *versus* omalizumabe e *versus* mepolizumabe. Com relação aos ECR, quando comparado ao placebo, o dupilumabe (200 mg e 300 mg, a cada duas semanas) apresentou os seguintes resultados:

- Mortalidade:
 - 300 mg: provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na mortalidade, após 52 semanas de tratamento (risco relativo [RR] 0,85; Intervalo de confiança de 95% [IC 95%] 0,20 a 3,52; um ECR; 953 participantes; evidência de certeza moderada);
- Frequência de exacerbações graves ao ano:
 - 300 mg: provavelmente resulta em redução da frequência de exacerbações anuais, após 52 semanas de tratamento (RR 0,39; IC 95% 0,21 a 0,75; 592 participantes; evidência de certeza moderada);

- 200 mg: resulta em redução da frequência de exacerbações anuais, após 52 semanas de tratamento (RR 0,57; IC 95% 0,39 a 0,83; 953 participantes; evidência de alta certeza).
- Eventos adversos graves:
 - 300 mg: pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de eventos adversos graves, após 12 a 52 semanas de tratamento (RR 1,12; IC 95% 0,79 a 1,59; 1729 participantes; evidência de baixa certeza);
 - 200 mg: pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de eventos adversos graves, após 24 a 52 semanas de tratamento (RR 0,98; IC 95% 0,66 a 1,47; 1250 participantes; evidência de certeza moderada);
- Qualidade de vida (AQLQ):
 - 300 mg: pode melhorar a qualidade de vida, após 24 a 52 semanas de tratamento (diferença de média - mudança do *baseline* [DM] 0,27; IC95% 0,10 a 0,45; 1370 participantes; evidência de certeza moderada);
 - 200 mg: melhora a qualidade de vida, após 24 a 52 semanas de tratamento (DM 0,23; IC95% 0,11 a 0,35; 1256 participantes; evidência de alta certeza);
- Qualquer evento adverso:
 - 300 mg: provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos, após 12 a 52 semanas de tratamento (RR 0,99; IC 95% 0,94 a 1,04; 1729 participantes; evidência de certeza moderada);
 - 200 mg: resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos, após 12 a 52 semanas de tratamento (RR 1,03; IC 95% 0,96 a 1,11; 1734 participantes; evidência de alta certeza);
- Controle dos sintomas (ACQ-5):
 - 300 mg: provavelmente resulta em redução dos sintomas, após 12 a 52 semanas de tratamento (DM 0,35; IC95% 0,16 a 0,54; 1490 participantes; evidência de certeza moderada);
 - 200 mg: provavelmente resulta em melhora do controle dos sintomas, após 12 a 52 semanas de tratamento (DM 0,30; IC95% 0,20 a 0,40; 1623 participantes; evidência de certeza moderada);
- Função pulmonar (VEF1):
 - 300 mg: provavelmente resulta em melhora da função pulmonar, após 12 a 52 semanas de tratamento (DM 0,14; IC95% 0,13 a 0,26; 2074 participantes; evidência de certeza moderada);

- 200 mg: pode melhorar a função pulmonar, após 12 a 52 semanas de tratamento (DM 0,20; IC95% 0,11 a 0,29; 1597 participantes; evidência de baixa certeza).

Em relação ao mepolizumabe e omalizumabe, a revisão sistemática com metanálise em rede encontrada sugere que ambos os medicamentos tiveram eficácia semelhante ao dupilumabe com relação à frequência de exacerbações asmáticas graves ao ano. Esta revisão foi classificada como de qualidade criticamente baixa.

Conclusão: Para adolescentes e adultos com asma moderada a grave, quando comparado ao placebo, o dupilumabe 300 mg (a cada 2 semanas) provavelmente resulta em redução da frequência de exacerbações graves ao ano, melhora da qualidade de vida, do controle dos sintomas e da função pulmonar, provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na taxa de mortalidade e incidência de quaisquer eventos adversos (evidência de certeza moderada) e pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de eventos graves (evidência de baixa certeza). Com relação ao dupilumabe 200 mg (a cada 2 semanas), resulta em redução da frequência de exacerbações graves ao ano, melhora da qualidade de vida e pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos (evidência de alta moderada), provavelmente melhora o controle dos sintomas e resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de eventos adversos graves (evidência de certeza moderada), e pode melhorar a função pulmonar (evidência de baixa certeza).

2. OBJETIVO

Identificar, avaliar e sumarizar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do dupilumabe para adolescentes e adultos 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

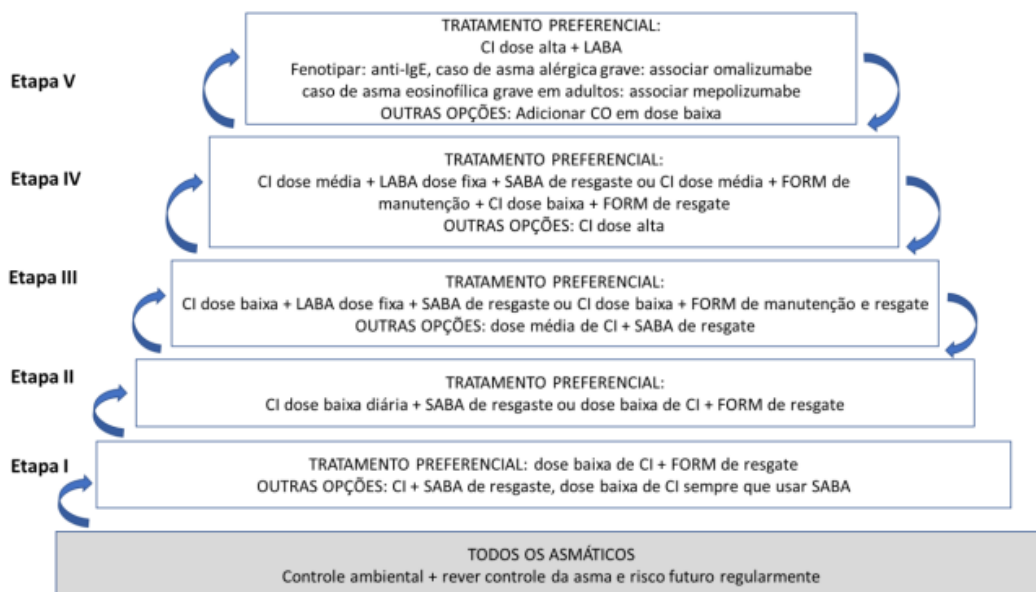
O objetivo do manejo da asma é o controle da doença que pode ser definido como (i) ausência de sintomas diurnos, despertares noturnos, medicação de resgate, exacerbações, e limitações de atividade diária, (ii) função pulmonar normal – identificada por volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) 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 β 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 em crianças de ao menos seis anos de idade, adolescentes e adultos 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 Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica de asma (2021).



CI: corticoide inalatório; SABA: broncodilatador β_2 -agonista de curta duração; FORM: formoterol; LABA: broncodilatador β_2 -agonista de longa duração; Anti-IgE: anti-imunoglobulina E, CO; corticosteroide oral.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica de Asma, traduzido de GINA 2020 ¹² CI: corticoide inalatório; SABA: broncodilatador β_2 -agonista de curta duração; FORM: formoterol; LABA: broncodilatador β_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: 2017 / 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	<p>Asma</p> <p>-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, 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</p>

		<p>para pacientes com asma grave e que são dependentes de corticosteroide oral, independentemente dos níveis basais dos biomarcadores de inflamação do tipo 2.</p> <p>-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, que estão inadequadamente controlados com doses médias ou altas de corticosteroide inalatório associado a outro medicamento para tratamento de manutenção.</p> <p>Adicionalmente é indicado para dermatite atópica, rinossinusite crônica com pólipos nasal, prurigo nodular e esofagite eosinofílica.</p>
8	Indicação avaliada no PTC	Asma (leve, moderada ou grave) em adolescentes e adultos.
9	Posologia e forma de administração	O dupilumabe é administrado por meio de injeção subcutânea. Para pessoas com idade igual ou superior a 12 anos recomenda-se, para aqueles que fazem uso de corticoide oral, dose inicial de 600 mg seguida de dose de 300 mg a cada duas semanas. Para as demais pessoas de mesma idade, recomenda-se dose inicial de 400 mg seguida de dose de 200 mg administrada a cada duas semanas.
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 adultos e adolescentes, o dupilumabe é indicado como tratamento de manutenção complementar para asma grave com inflamação tipo 2 inadequadamente controlados, apesar de doses elevadas de corticosteroide inalatório e como terapia de manutenção para a mesma população com asma grave dependente de corticosteroide oral.

Além da asma, o dupilumabe, também, é indicado para pessoas com dermatite atópica, rinossinusite crônica com pólipos nasal, 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 asma¹⁷ publicado em 2021, prevê os seguintes comparadores para pessoas com quatro anos de idade ou superior:

- Omalizumabe
- 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 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/mL¹⁷.

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, não está inserido no PCDT de asma e não foi avaliado para a 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 citados²⁷.

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\$)
Adultos e adolescentes (12 anos ou mais)^b					
Dupilumabe (150 mg/mL) ^b	Seringa de 2 mL	R\$ 3.885,12	R\$ 7.770,24 (2 srg)	Dose inicial: R\$ 7.770,24 A cada duas semanas: R\$ 3.885,12	R\$ 104.898,24
Dupilumabe (175 mg/mL) ^c	Seringa de 1,14 mL	R\$ 3.336,00	R\$ 6.720,00 (2 srg)	Dose inicial: R\$ 6.720,00 A cada duas semanas: R\$ 3.336,00	R\$ 90.072,00
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.

a. média ponderada de preços praticados em 2022 obtidos pelo Banco de Preços em Saúde; **b.** bula: em pacientes com asma grave e que estão fazendo uso de corticosteroide oral ou pacientes que possuem asma grave e dermatite atópica de moderada a grave simultaneamente ou adultos com rinosinusite crônica grave com pólipos nasais simultaneamente, é recomendada uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguida de uma dose de 300 mg administrada a cada duas semanas (a cada 14 dias) sob a forma de injeção subcutânea; **c.** bula: para todos os outros pacientes, é recomendada uma dose inicial de 400 mg (duas injeções de 200 mg), seguida de uma dose de 200 mg administrada a cada duas semanas (a cada 14 dias) sob a forma de injeção subcutânea; **d.** PCDT de asma: em adultos, a dose preconizada é de 100 mg administrada por injeção SC, uma vez a cada quatro semanas; **e.** 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); **f.** 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); **g.** 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 adolescentes e adultos 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)	Adolescentes e adultos 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, tratamento de suporte 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"> ○ Mortalidade; ○ Frequência de exacerbações da asma; ○ Eventos adversos graves. • Desfechos secundários <ul style="list-style-type: none"> ○ Qualidade de vida; ○ Quaisquer eventos adversos; ○ Controle dos sintomas; ○ 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:** Adolescentes e adultos com diagnóstico de asma, com 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 adolescentes e adultos (idade igual ou superior a 12 anos): se em uso de corticoide oral, dose inicial de 600 mg seguida de dose de 300 mg a cada duas semanas. Para os demais de mesma idade, recomenda-se dose inicial de 400 mg seguida de dose 200 mg administrada a cada duas semanas.
- **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. Foram também considerados placebo ou tratamento de suporte como 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, seriam considerados os resultados dos ensaios clínicos randomizados identificados por busca manual nas revisões sistemáticas. Caso a revisão sistemática incluída ultrapassasse seis meses da busca por evidências (data limite: janeiro de 2023), seria feita nova busca para identificação de ensaios clínicos.

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 crianças³². 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:
 - Mortalidade;
 - Frequência de exacerbação da asma;
 - Eventos adversos graves.
- Secundários:
 - Qualidade de vida;
 - Quaisquer eventos adversos;
 - Controle dos sintomas;
 - 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:** adolescentes e adultos diagnosticados com asma.
- b) Tipo de intervenção:** dupilumabe, de acordo com dose preconizada em bula.
- c) Tipo de comparador:** placebo, tratamento de suporte ou alternativas farmacológicas disponíveis no Sistema Único de Saúde e/ou na Saúde Suplementar.
- d) Tipo de estudos:** revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR). 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, ensaios clínicos *quasi*-randomizados, ensaios clínicos não-randomizados, estudos comparativos observacionais longitudinais (coorte prospectivo, coorte histórico e caso-controle).

- e) **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.
- f) **Data:** não foi realizada qualquer restrição quanto a data de publicação.

Estudos que não apresentavam análise conjunta dos dados ou que não separavam a análise de dados de acordo com a dose ou posologia do medicamento não foram incluídos neste PTC.

Caso as buscas das revisões sistemática incluídas ultrapassassem seis meses (data limite: janeiro de 2023), nova busca para identificação de ensaios clínicos randomizados seria realizada.

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 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. A qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi analisada a partir da segunda versão do instrumento *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews* (AMSTAR-2)²⁹.

5.8 Apresentação e interpretação dos resultados

Existindo uma ou mais revisões sistemáticas recentes que contemplassem o PICO do PTC, os resultados do PTC seriam embasados na revisão mais recente, preferencialmente classificada como de alta qualidade metodológica de acordo com a ferramenta AMSTAR-2²⁹, e que incluísse

maior número de estudos em relação às outras revisões sistemáticas. Na ausência de revisões sistemáticas atualizadas que contemplassem o PICOS, seria realizada nova busca na literatura e 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).

Os resultados dos estudos incluídos foram apresentados para adolescentes e adultos. 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. Quando disponíveis e homogêneos, os dados dos ECR foram agrupados em metanálise, por meio do programa Review Manager. Para os dicotômicos foi calculado o risco relativo (RR) e para os contínuos, diferença de média (DM). Ambos com intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

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 GDT.

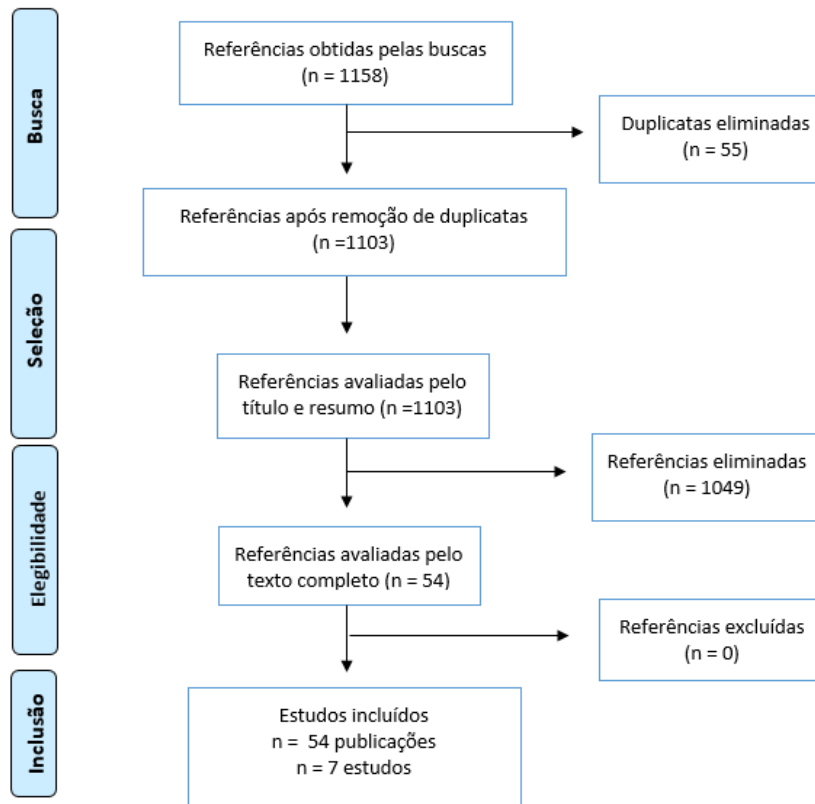
6. RESULTADOS

6.1 Resultados da busca

Inicialmente, foram identificados 149 registros na busca por revisões sistemáticas. Após exclusão de duplicatas (n = 37) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 28 referências foram selecionadas para avaliação por texto completo. Uma revisão sistemática com comparação indireta⁴⁴, avaliando os comparadores disponíveis no SUS omalizumabe e mepolizumabe, foi incluída. Na ausência de revisões sistemáticas atualizadas que contemplassem o PICOS de interesse, considerando placebo como comparador, foi realizada uma busca por ensaios clínicos randomizados, sendo identificadas 1158 referências. Após a eliminação de 55 duplicatas e triagem pela leitura de títulos e resumos, 54 referências foram selecionadas para avaliação por texto completo. Após análise, todas foram incluídas, sendo referentes a sete ensaios clínicos

randomizados. O fluxograma do processo de seleção de ensaios clínicos está apresentado na **Figura 2**.

Figura 2. Fluxograma do processo de seleção de ensaios clínicos incluídos para população de adolescentes e adultos



6.2 Características dos estudos incluídos

As características dos estudos incluídos e que são de interesse para este PTC estão apresentadas nos **Quadros 4 e 5**.

Quadro 4. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos para população de adolescentes e adultos

Estudo (Autor, ano)	Pais, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Financiamento
Castro 2018 Liberty Quest NCT02414854	22 países (413 centros)	ECR	Adultos e adolescentes com asma não controlada moderada a grave, persistente por 12 meses ou mais Idade ≥ 12 anos Tratamento de suporte: corticosteroide inalatório (propionato de fluticasona ≥ 500 µg por dia) + LABA ou antagonista do receptor de leucotrieno (n = 1902)	Dupilumabe <ul style="list-style-type: none"> 200 mg subcutâneo (dose de carga 400 mg), a cada 2 semanas, por 52 semanas 300 mg subcutâneo (dose de carga 600 mg) a cada 2 semanas, por 52 semanas 	Placebo Dois grupos: <ul style="list-style-type: none"> 1,14 mL corresponde ao grupo dupilumabe 200 mg 2,00 mL corresponde ao grupo dupilumabe 300 mg 	<ul style="list-style-type: none"> Exacerbações da asma Eventos adversos graves Qualidade de vida (escore AQLQ) Qualquer evento adverso Controle dos sintomas (escore ACQ-5) Função pulmonar (VEF1) <i>Timepoint:</i> após a intervenção (52 semanas) e 12 semanas após o tratamento	Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals
Wenzel 2013 NCT01312961	EUA (28 centros)	ECR	Adultos com asma persistente moderada a grave por pelo menos 12 meses, contagem elevada de eosinófilos (>300 células por microlitro), não controlada Idade ≥ 18 anos Tratamento de suporte: corticoides inalatórios + LABA (luticasona (250 ou 500 µg) e	Dupilumabe 300 mg subcutâneo, 1 aplicação/semana, por 12 semanas ou até uma exacerbação	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> Exacerbações da asma Eventos adversos graves Qualquer evento adverso Controle dos sintomas (escore ACQ-5) Função pulmonar (VEF1) <i>Time point:</i> após a intervenção (12 semanas)	Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals

Estudo (Autor, ano)	Pais, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Financiamento
			salmeterol (50 µg) duas vezes/dia, até a 4ª semana (n = 104)				
Wenzel 2016 NCT01854047	16 países (174 centros)	ECR	Adultos com asma persistente por pelo menos 12 meses (subgrupo de pacientes com contagem de eosinófilos no sangue ≥ 300 células/microlitro) Idade ≥ 18 anos Tratamento de suporte: doses médias a altas de corticosteroides inalatórios (propionato de fluticasona ≥ 250 µg duas vezes ao dia) associados a LABA (n = 1.532)	Dupilumabe • 200 mg a cada 4 semanas • 300 mg a cada 4 semanas • 200 mg a cada 2 semanas • 300 mg a cada 2 semanas Duração dos tratamentos: 24 semanas	Placebo Dois grupos correspondentes às intervenções	<ul style="list-style-type: none"> • Exacerbações da asma • Eventos adversos graves • Qualquer evento adverso • Qualidade de vida (AQLQ global basal) • Controle dos sintomas (mudança no escore ACQ-5) • Função pulmonar (FEV1) <i>Time point:</i> após a intervenção (24 semanas) e 16 semanas após o tratamento	Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals
Rabe 2018 (Liberty Venture) NCT02528214	16 países,	ECR	Adultos e adolescentes com asma grave por pelo menos 12 meses, dependente de corticoide oral Idade ≥ 12 anos Tratamento de suporte: corticosteroide inalatório (propionato de fluticasona em dose diária total > 500 µg)	Dupilumabe 300 mg a cada 2 semanas	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Exacerbações da asma • Eventos adversos graves • Qualquer evento adverso • Redução de corticosteroides orais • Função pulmonar <i>Time point:</i> após a intervenção (24 semanas) e 12 semanas após o tratamento	Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals

Estudo (Autor, ano)	Pais, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Financiamento
			(n = 210)				
Wechsler 2021 NCT03387852	8 países (70 centros)	ECR Fase 2	Adultos com asma por pelo menos 12 meses, em uso de corticoide oral e beta agonista de longa duração Idade 18 aos 70 anos (n= 296)	Dupilumabe <ul style="list-style-type: none"> Itepekimabe subcutâneo (300 mg) Itepekimabe + dupilumabe (ambos em 300 mg; terapia combinada), dupilumabe (300 mg) Duração dos tratamentos: todos medicamentos uso a cada 2 semanas por 12 semanas	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> Exacerbações da asma Qualidade de vida (AQLQ global basal) Controle dos sintomas (mudança no escore ACQ-5) Função pulmonar (FEV1) Eventos adversos graves Qualquer evento adverso <i>Timepoint:</i> após a intervenção (32 semanas) e 12 semanas após o tratamento	Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals
Zhang 2023 NCT03782532	China e Índia	ECR Resumo congresso	Adultos e adolescentes com asma, inadequadamente controlada apesar do uso de corticosteróides em doses médias/altas com pelo menos 1 outro medicamento de controle, com/sem uso de corticosteróides orais Idade ≥ 12 anos (n= 486)	Dupilumabe <p>200 mg (não recebendo manutenção corticoide oral) e 300 mg (recebendo manutenção corticoide oral)</p> Duração dos tratamentos: a cada 2 semanas por 12 semanas	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> Volume expiratório forçado pré-broncodilatador (VEF1 pré-BD) Controle dos sintomas (mudança no escore ACQ-5) Exacerbações da asma Eventos adversos graves Qualquer evento adverso <i>Timepoint:</i> após a intervenção (24 semanas) e 12 semanas após o tratamento	Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals
Svenningsen 2023	Canadá	ECR Resumo congresso	Adultos (> 18 anos) com asma não controlada, hiperresponsividade das vias aéreas e fenótipo tipo 2 (FeNO >25 ppb ou expectoração	Dupilumabe <p>300 mg a cada 2 semanas, por 16 semanas</p>	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> Exacerbações da asma Porcentagem de defeito de ventilação (VDP) pré e pós-broncodilatador 	: Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals

Estudo (Autor, ano)	Pais, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Financiamento
			eosinófilos $\geq 3\%$ ou eosinófilos no sangue ≥ 300 células/ μL (n=24)			<ul style="list-style-type: none"> Alteração na pontuação do muco FeNO Questionário de Controle da Asma-5 (ACQ-5) Questionário de Qualidade de Vida da Asma (AQLQ) Timepoint: : após a intervenção (16 semanas)	

ACQ-5: Asthma Control Questionnaire; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; ECR: ensaio clínico randomizado; IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; mg: miligramas; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Quadro 5 Características da revisão sistemática incluída para população de adolescentes e adultos

Autor, ano	Delineamento do estudo	Local	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Fontes de financiamento
Menzies-Gow, 2022	Revisão sistemática com metanálise em rede	NA	Adultos e adolescentes acima de 12 anos com asma não controlada de acordo com as diretrizes GINA, 2022	Dupilumabe	Omalizumabe Mepolizumabe	Frequência de exacerbações da asma	AstraZeneca

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

A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos está apresentada no **Quadro 6** e a avaliação de qualidade metodológica da revisão incluída está presente no **Quadro 7**. Não existe até o momento uma ferramenta para avaliar o risco de viés de metanálises em rede, contudo, foi utilizada a a ferramenta AMSTAR-2²⁹, com adaptações necessárias, levando em consideração as limitações da avaliação diante das diferenças metodológicas existentes entre revisão sistemática e revisão sistemática com metanálise em rede.

Quadro 6. Risco de viés ou qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados incluídos na análise.

Estudo	Castro 2018 (Liberty Quest)	Rabe 2018 (Liberty Venture)	Wenzel 2013	Wenzel 2016	Wechsler 2021	Zhang 2023	Svenningsen 2023
Geração da sequência 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.</i>”</p> <p>Justificativa: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “<i>Randomization was conducted by means of interactive voice–Web response technology.</i>”</p> <p>Justificativa: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.</p>	<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.</i>”</p> <p>Justificativa: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “<i>Patients were randomised (1:1:1:1) by a centralised treatment allocation system.</i>”</p> <p>Justificativa: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “<i>Patients were randomly assigned in a 1:1:1:1 ratio (...)</i> Randomization was stratified by blood eosinophil count at screening (<150/cells/μl, 150 to <300 cells/μl, and ≥300 cells/μl) and by country”</p> <p>“<i>The Sanofi clinical supplies team will provide the randomized treatment kit number lists and the randomization scheme to the centralized treatment allocation system (IVRS/IWRS)</i>”</p> <p>Justificativa: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.</p>	<p>Alto risco</p> <p>Citação: “<i>This multicenter, double-blind, parallel-group, phase 3 study (...) were randomized 1:1 to receive</i>”</p> <p>Justificativa: o método de geração da sequência randômica não foi descrito.</p>	<p>Alto risco</p> <p>Citação: “<i>This as a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.</i>”</p> <p>Justificativa: o método de geração da sequência randômica não foi descrito.</p>
Sigilo de alocação	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “<i>This centralized treatment</i></p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “<i>Randomization was conducted by means of</i></p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “<i>This centralized treatment</i></p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “<i>Patients were randomly allocated</i></p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “<i>Patients were randomly assigned in a</i></p>	<p>Alto risco</p> <p>Citação: “<i>This multicenter, double-blind, parallel-</i></p>	<p>Alto risco</p>

Estudo	Castro 2018 (Liberty Quest)	Rabe 2018 (Liberty Venture)	Wenzel 2013	Wenzel 2016	Wechsler 2021	Zhang 2023	Svenningsen 2023
	<p><i>allocation system will generate the patient randomization list according to which it will allocate the treatments to the patients. The Investigator obtains treatment kit numbers at randomization and subsequent scheduled visits via an Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System (IVRS/IWRS) that will be available 24 hours a day.</i></p> <p>Justificativa: o método para manutenção do sigilo foi descrito e parece adequado.</p>	<p><i>interactive voice–Web response technology</i>”.</p> <p>Justificativa: o método para manutenção do sigilo foi descrito e parece adequado.</p>	<p><i>allocation system will generate the patient randomization list according to which it will allocate the treatments to the patients. The Investigator obtains treatment kit numbers at randomization and subsequent scheduled visits via an Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System (IVRS/IWRS) that will be available 24 hours a day.</i></p> <p>Justificativa: o método para manutenção do sigilo foi descrito e parece adequado.</p>	<p><i>according to a central randomisation scheme provided by an interactive voice response system or an interactive web response system.</i>”</p> <p>Justificativa: o método para manutenção do sigilo foi descrito e parece adequado.</p>	<p>1:1:1:1 ratio (...) Randomization was stratified by blood eosinophil count at screening (<150/cells/μl, 150 to <300 cells/μl, and ≥300 cells/μl) and by country”</p> <p>“The Sanofi clinical supplies team will provide the randomized treatment kit number lists and the randomization scheme to the centralized treatment allocation system (IVRS/IWRS)”</p> <p>Justificativa: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.</p>	<p>group, phase 3 study (...) were randomized 1:1 to receive”</p> <p>Justificativa: o método para manutenção do sigilo não foi descrito.</p>	<p>Citação: “This as a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.”</p> <p>Justificativa: o método para manutenção do sigilo não foi descrito.</p>
Mascaramento (participantes/ equipe) (mortalidade)	Desfecho não avaliado por este estudo.	Desfecho não avaliado por este estudo.	Desfecho não avaliado por este estudo.	Desfecho não avaliado por este estudo.	Desfecho não avaliado por este estudo.	Desfecho não avaliado por este estudo.	Desfecho não avaliado por este estudo.
Mascaramento (participantes/ equipe) (frequência de exacerbações da asma)	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “Both the patient and investigator will be blinded to assigned active drug or</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “Dupilumab and placebo will be provided in identically matched 2 mL prefilled syringes. Both the</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “SAR231893/REGN668 and placebo will be provided in identically</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “Study patients, investigators, and site personnel</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “In accordance with the double-blind design, study patients,</p>	<p>Alto risco</p> <p>Citação: “This multicenter, double-blind, parallel-group, phase 3 study (...)</p>	<p>Alto risco</p> <p>Justificativa: o método de mascaramento não foi descrito e o desfecho</p>

Estudo	Castro 2018 (Liberty Quest)	Rabe 2018 (Liberty Venture)	Wenzel 2013	Wenzel 2016	Wechsler 2021	Zhang 2023	Svenningsen 2023
	<p><i>placebo. Dupilumab and placebo will be provided in identically matched 2 mL or 1.14 mL pre-filled syringes... identical and indistinguishable and will be labeled with a treatment kit number.</i></p> <p>Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.</p>	<p><i>patient and the investigator will be blinded to the assigned active drug or placebo.</i></p> <p>Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.</p>	<p><i>matched glass 5 mL vials. To protect the blind, each treatment kit will be prepared such that the treatments are identical and indistinguishable and will be labeled with a treatment kit number. The randomized treatment kit number list will be generated by sanofi-aventis.</i></p> <p>Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.</p>	<p><i>remained masked to study treatment.</i></p> <p>Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.</p>	<p>Investigators, and study site personnel (except the personnel who conduct the reconstitution of the IMP and preparation of syringes for injection) will remain blinded to study treatment and will not have access to the randomization.</p> <p>Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.</p>	<p>were randomized 1:1 to receive.</p> <p>Clinical trials: "Masking: Triple (Participant/Care Provider/Investigator)"</p> <p>Justificativa: o método de mascaramento não foi adequadamente descrito e o desfecho pode ser influenciado pela ausência de mascaramento.</p>	<p>pode ser influenciado pela ausência de mascaramento.</p>
Mascaramento (participantes/ equipe) (eventos adversos graves)	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: <i>"Both the patient and investigator will be blinded to assigned active drug or placebo. Dupilumab and placebo will be provided in identically matched 2 mL or 1.14 mL pre-filled syringes... identical and indistinguishable and will be labeled with a treatment kit number."</i></p> <p>Justificativa: o método de mascaramento foi</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: <i>"Dupilumab and placebo will be provided in identically matched 2 mL prefilled syringes. Both the patient and the investigator will be blinded to the assigned active drug or placebo."</i></p> <p>Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: <i>"SAR231893/REGN668 and placebo will be provided in identically matched glass 5 mL vials. To protect the blind, each treatment kit will be prepared such that the treatments are identical and indistinguishable and will be labeled with a treatment kit number. The randomized treatment kit number</i></p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: <i>"Study patients, investigators, and site personnel remained masked to study treatment."</i></p> <p>Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: <i>"In accordance with the double-blind design, study patients, Investigators, and study site personnel (except the personnel who conduct the reconstitution of the IMP and preparation of syringes for injection) will remain blinded to study treatment and will not have access to the randomization"</i></p>	<p>Desfecho não avaliado por este estudo.</p>	<p>Desfecho não avaliado por este estudo.</p>

Estudo	Castro 2018 (Liberty Quest)	Rabe 2018 (Liberty Venture)	Wenzel 2013	Wenzel 2016	Wechsler 2021	Zhang 2023	Svenningsen 2023
	descrito e parece adequado.		<i>list will be generated by sanofi-aventis.</i> Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.		Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.		
Mascaramento (participantes/ equipe) (qualidade de vida)	Baixo risco Citação: <i>"Both the patient and investigator will be blinded to assigned active drug or placebo. Dupilumab and placebo will be provided in identically matched 2 mL or 1.14 mL pre-filled syringes... identical and indistinguishable and will be labeled with a treatment kit number."</i> Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.	Desfecho não avaliado por este estudo.	Desfecho não avaliado por este estudo.	Baixo risco Citação: <i>"Study patients, investigators, and site personnel remained masked to study treatment."</i> Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.	Baixo risco Citação: <i>"In accordance with the double-blind design, study patients, Investigators, and study site personnel (except the personnel who conduct the reconstitution of the IMP and preparation of syringes for injection) will remain blinded to study treatment and will not have access to the randomization"</i> Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.	Desfecho não avaliado por este estudo.	Alto risco Justificativa: o método de mascaramento não foi descrito e o desfecho pode ser influenciado pela ausência de mascaramento.
Mascaramento (participantes/ equipe) (qualquer evento adverso)	Baixo risco Citação: <i>"Both the patient and investigator will be blinded to assigned active drug or placebo. Dupilumab and placebo will be provided</i>	Baixo risco Citação: <i>"Dupilumab and placebo will be provided in identically matched 2 mL prefilled syringes. Both the patient and the Investigator will be blinded</i>	Baixo risco Citação: <i>"SAR231893/REGN668 and placebo will be provided in identically matched glass 5 mL vials. To protect the</i>	Baixo risco Citação: <i>"Study patients, investigators, and site personnel remained masked to study treatment."</i>	Baixo risco Citação: <i>"In accordance with the double-blind design, study patients, Investigators, and study site personnel (except the personnel who conduct the</i>	Alto risco Citação: <i>"This multicenter, double-blind, parallel-group, phase 3 study (...) were randomized 1:1 to receive."</i>	Desfecho não avaliado por este estudo.

Estudo	Castro 2018 (Liberty Quest)	Rabe 2018 (Liberty Venture)	Wenzel 2013	Wenzel 2016	Wechsler 2021	Zhang 2023	Svenningsen 2023
	<i>in identically matched 2 mL or 1.14 mL pre-filled syringes... identical and indistinguishable and will be labeled with a treatment kit number.</i> Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.	<i>to the assigned active drug or placebo.</i> Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.	<i>blind, each treatment kit will be prepared such that the treatments are identical and indistinguishable and will be labeled with a treatment kit number. The randomized treatment kit number list will be generated by sanofi-aventis.</i> Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.	Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.	reconstitution of the IMP and preparation of syringes for injection) will remain blinded to study treatment and will not have access to the randomization” Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.	Clinical trials: “Masking: Triple (Participant/Care Provider/Investigator)” Justificativa: o método de mascaramento não foi adequadamente descrito e o desfecho pode ser influenciado pela ausência de mascaramento.	
Mascaramento (participantes/ equipe) (controle dos sintomas)	Baixo risco Citação: “Both the patient and investigator will be blinded to assigned active drug or placebo. Dupilumab and placebo will be provided in identically matched 2 mL or 1.14 mL pre-filled syringes... identical and indistinguishable and will be labeled with a treatment kit number.” Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.	Desfecho não avaliado por este estudo.	Baixo risco Citação: “SAR231893/REGN668 and placebo will be provided in identically matched glass 5 mL vials. To protect the blind, each treatment kit will be prepared such that the treatments are identical and indistinguishable and will be labeled with a treatment kit number. The randomized treatment kit number list will be generated by sanofi-aventis.”	Baixo risco Citação: “Study patients, investigators, and site personnel remained masked to study treatment.” Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.	Baixo risco Citação: “In accordance with the double-blind design, study patients, Investigators, and study site personnel (except the personnel who conduct the reconstitution of the IMP and preparation of syringes for injection) will remain blinded to study treatment and will not have access to the randomization”	Alto risco Citação: “This multicenter, double-blind, parallel-group, phase 3 study (...) were randomized 1:1 to receive.” Clinical trials: “Masking: Triple (Participant/Care Provider/Investigator)” Justificativa: o método de mascaramento não foi	Alto risco Justificativa: o método de mascaramento não foi descrito e o desfecho pode ser influenciado pela ausência de mascaramento.

Estudo	Castro 2018 (Liberty Quest)	Rabe 2018 (Liberty Venture)	Wenzel 2013	Wenzel 2016	Wechsler 2021	Zhang 2023	Svenningsen 2023
			Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.		Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.	adequadamente descrito e o desfecho pode ser influenciado pela ausência de mascaramento.	
Mascaramento (participantes/ equipe) (função pulmonar)	Baixo risco Citação: “Both the patient and investigator will be blinded to assigned active drug or placebo. Dupilumab and placebo will be provided in identically matched 2 mL or 1.14 mL pre-filled syringes... identical and indistinguishable and will be labeled with a treatment kit number.” Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.	Baixo risco Citação: “Dupilumab and placebo will be provided in identically matched 2 mL prefilled syringes. Both the patient and the Investigator will be blinded to the assigned active drug or placebo.” Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.	Baixo risco Citação: “SAR231893/REGN668 and placebo will be provided in identically matched glass 5 mL vials. To protect the blind, each treatment kit will be prepared such that the treatments are identical and indistinguishable and will be labeled with a treatment kit number. The randomized treatment kit number list will be generated by sanofi-aventis.” Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.	Baixo risco Citação: “Study patients, investigators, and site personnel remained masked to study treatment.” Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.	Baixo risco Citação: “In accordance with the double-blind design, study patients, Investigators, and study site personnel (except the personnel who conduct the reconstitution of the IMP and preparation of syringes for injection) will remain blinded to study treatment and will not have access to the randomization” Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.	Alto risco Citação: “This multicenter, double-blind, parallel-group, phase 3 study (...) were randomized 1:1 to receive.” Clinical trials: “Masking: Triple (Participant/Care Provider/Investigator)” Justificativa: o método de mascaramento não foi adequadamente descrito e o desfecho pode ser influenciado pela ausência de mascaramento.	Desfecho não avaliado por este estudo.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos) (mortalidade)	Desfecho não avaliado por este estudo.	Desfecho não avaliado por este estudo.	Desfecho não avaliado por este estudo.	Desfecho não avaliado por este estudo.	Desfecho não avaliado por este estudo.	Desfecho não avaliado por este estudo.	Desfecho não avaliado por este estudo.

Estudo	Castro 2018 (Liberty Quest)	Rabe 2018 (Liberty Venture)	Wenzel 2013	Wenzel 2016	Wechsler 2021	Zhang 2023	Svenningsen 2023
Mascaramento (avaliadores dos desfechos) (frequência de exacerbações da asma)	Baixo risco Citação: <i>"Both the patient and investigator will be blinded to assigned active drug or placebo. Dupilumab and placebo will be provided in identically matched 2 mL or 1.14 mL pre-filled syringes... identical and indistinguishable and will be labeled with a treatment kit number."</i> Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.	Baixo risco Citação: <i>"Dupilumab and placebo will be provided in identically matched 2 mL prefilled syringes. Both the patient and the Investigator will be blinded to the assigned active drug or placebo."</i> Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.	Baixo risco Citação: <i>"In accordance with the double-blind design, study patients, Investigators, and study site personnel will remain blinded to study treatment and will not have access to the randomization."</i> Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.	Baixo risco Citação: <i>"Study patients, investigators, and site personnel remained masked to study treatment."</i> Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado	Baixo risco Citação: <i>"In accordance with the double-blind design, study patients, Investigators, and study site personnel (except the personnel who conduct the reconstitution of the IMP and preparation of syringes for injection) will remain blinded to study treatment and will not have access to the randomization"</i> Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.	Alto risco Citação: <i>"This multicenter, double-blind, parallel-group, phase 3 study (...) were randomized 1:1 to receive"</i> Clinical trials: <i>"Masking: Triple (Participant/Care Provider/Investigator)"</i> Justificativa: o método de mascaramento não foi adequadamente descrito e o desfecho pode ser influenciado pela ausência de mascaramento.	Alto risco Justificativa: o método de mascaramento não foi descrito e o desfecho pode ser influenciado pela ausência de mascaramento.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos) (eventos adversos graves)	Baixo risco Citação: <i>"Both the patient and investigator will be blinded to assigned active drug or placebo. Dupilumab and placebo will be provided in identically matched 2 mL or 1.14 mL pre-filled syringes... identical and indistinguishable and will be labeled with a treatment kit number."</i>	Baixo risco Citação: <i>"Dupilumab and placebo will be provided in identically matched 2 mL prefilled syringes. Both the patient and the Investigator will be blinded to the assigned active drug or placebo."</i> Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.	Baixo risco Citação: <i>"In accordance with the double-blind design, study patients, Investigators, and study site personnel will remain blinded to study treatment and will not have access to the randomization."</i> Justificativa: o método de mascaramento foi	Baixo risco Citação: <i>"Study patients, investigators, and site personnel remained masked to study treatment."</i> Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado	Baixo risco Citação: <i>"In accordance with the double-blind design, study patients, Investigators, and study site personnel (except the personnel who conduct the reconstitution of the IMP and preparation of syringes for injection) will remain blinded to study treatment</i>	Desfecho não avaliado por este estudo.	Desfecho não avaliado por este estudo.

Estudo	Castro 2018 (Liberty Quest)	Rabe 2018 (Liberty Venture)	Wenzel 2013	Wenzel 2016	Wechsler 2021	Zhang 2023	Svenningsen 2023
	Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.		descrito e parece adequado.		and will not have access to the randomization” Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.		
Mascaramento (avaliadores dos desfechos) (qualidade de vida)	Baixo risco Citação: “Both the patient and investigator will be blinded to assigned active drug or placebo. Dupilumab and placebo will be provided in identically matched 2 mL or 1.14 mL pre-filled syringes... identical and indistinguishable and will be labeled with a treatment kit number.” Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.	Desfecho não avaliado por este estudo.	Desfecho não avaliado por este estudo.	Baixo risco Citação: “Study patients, investigators, and site personnel remained masked to study treatment.” Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado	Baixo risco Citação: “In accordance with the double-blind design, study patients, Investigators, and study site personnel (except the personnel who conduct the reconstitution of the IMP and preparation of syringes for injection) will remain blinded to study treatment and will not have access to the randomization” Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.	Desfecho não avaliado por este estudo.	Alto risco Justificativa: o método de mascaramento não foi descrito e o desfecho pode ser influenciado pela ausência de mascaramento.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos) (qualquer evento adverso)	Baixo risco Citação: “Both the patient and investigator will be blinded to assigned active drug or placebo. Dupilumab and placebo will be provided in identically matched 2	Baixo risco Citação: “Dupilumab and placebo will be provided in identically matched 2 mL prefilled syringes. Both the patient and the Investigator will be blinded	Baixo risco Citação: “In accordance with the double-blind design, study patients, Investigators, and study site personnel will remain blinded to study treatment and will not	Baixo risco Citação: “Study patients, investigators, and site personnel remained masked to study treatment.”	Baixo risco Citação: “In accordance with the double-blind design, study patients, Investigators, and study site personnel (except the personnel who conduct the	Alto risco Citação: “This multicenter, double-blind, parallel-group, phase 3 study (...) were randomized 1:1 to receive”	Desfecho não avaliado por este estudo.

Estudo	Castro 2018 (Liberty Quest)	Rabe 2018 (Liberty Venture)	Wenzel 2013	Wenzel 2016	Wechsler 2021	Zhang 2023	Svenningsen 2023
	<i>mL or 1.14 mL pre-filled syringes... identical and indistinguishable and will be labeled with a treatment kit number.</i> Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.	<i>to the assigned active drug or placebo.</i> Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.	<i>have access to the randomization.</i> Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.	Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado	reconstitution of the IMP and preparation of syringes for injection) will remain blinded to study treatment and will not have access to the randomization” Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.	Clinical trials: “Masking: Triple (Participant/Care Provider/Investigator)” Justificativa: o método de mascaramento não foi adequadamente descrito e o desfecho pode ser influenciado pela ausência de mascaramento.	
Mascaramento (avaliadores dos desfechos) (controle dos sintomas)	Baixo risco Citação: <i>“Both the patient and investigator will be blinded to assigned active drug or placebo. Dupilumab and placebo will be provided in identically matched 2 mL or 1.14 mL pre-filled syringes... identical and indistinguishable and will be labeled with a treatment kit number.”</i> Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado	Desfecho não avaliado por este estudo.	Baixo risco Citação: <i>“In accordance with the double-blind design, study patients, Investigators, and study site personnel will remain blinded to study treatment and will not have access to the randomization.”</i> Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.	Baixo risco Citação: <i>“Study patients, investigators, and site personnel remained masked to study treatment.”</i> Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado	Baixo risco Citação: <i>“In accordance with the double-blind design, study patients, Investigators, and study site personnel (except the personnel who conduct the reconstitution of the IMP and preparation of syringes for injection) will remain blinded to study treatment and will not have access to the randomization”</i> Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.	Alto risco Citação: <i>“This multicenter, double-blind, parallel-group, phase 3 study (...) were randomized 1:1 to receive”</i> Clinical trials: <i>“Masking: Triple (Participant/Care Provider/Investigator)”</i> Justificativa: o método de mascaramento não foi adequadamente descrito e o desfecho pode ser influenciado pela ausência de mascaramento.	Alto risco Justificativa: o método de mascaramento não foi descrito e o desfecho pode ser influenciado pela ausência de mascaramento.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Baixo risco Citação: <i>“Both the patient and investigator</i>	Baixo risco Citação: <i>“Dupilumab and placebo will be provided in</i>	Baixo risco Citação: <i>“SAR231893/REGN668</i>	Baixo risco Citação: <i>“Study patients, investigators,</i>	Baixo risco	Alto risco	Desfecho não avaliado por este estudo.

Estudo	Castro 2018 (Liberty Quest)	Rabe 2018 (Liberty Venture)	Wenzel 2013	Wenzel 2016	Wechsler 2021	Zhang 2023	Svenningsen 2023
(função pulmonar)	<p><i>will be blinded to assigned active drug or placebo. Dupilumab and placebo will be provided in identically matched 2 mL or 1.14 mL pre-filled syringes [...] identical and indistinguishable and will be labeled with a treatment kit number."</i></p> <p>Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.</p>	<p><i>identically matched 2 mL prefilled syringes. Both the patient and the Investigator will be blinded to the assigned active drug or placebo."</i></p> <p>Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.</p>	<p><i>and placebo will be provided in identically matched glass 5 mL vials. To protect the blind, each treatment kit will be prepared such that the treatments are identical and indistinguishable and will be labeled with a treatment kit number. The randomized treatment kit number list will be generated by sanofi-aventis."</i></p> <p>Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.</p>	<p><i>and site personnel remained masked to study treatment."</i></p> <p>Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado</p>	<p>Citação: "In accordance with the double-blind design, study patients, Investigators, and study site personnel (except the personnel who conduct the reconstitution of the IMP and preparation of syringes for injection) will remain blinded to study treatment and will not have access to the randomization"</p> <p>Justificativa: o método de mascaramento foi descrito e parece adequado.</p>	<p>Citação: "This multicenter, double-blind, parallel-group, phase 3 study (...) were randomized 1:1 to receive"</p> <p>Clinical trials: "Masking: Triple (Participant/Care Provider/Investigator)"</p> <p>Justificativa: o método de mascaramento não foi adequadamente descrito e o desfecho pode ser influenciado pela ausência de mascaramento.</p>	
Dados incompletos dos desfechos (mortalidade)	Desfecho não avaliado por este estudo.	Desfecho não avaliado por este estudo.	Desfecho não avaliado por este estudo.	Desfecho não avaliado por este estudo.	Desfecho não avaliado por este estudo.	Desfecho não avaliado por este estudo.	Desfecho não avaliado por este estudo.
Dados incompletos dos desfechos (frequência de exacerbações da asma)	<p>Alto risco</p> <p>Justificativa: perda de 23,5% nos grupos intervenção (297/1263) e 24% (158/636) nos grupos comparadores.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Justificativa: perda de 4,6% (5/107) no grupo intervenção e 1,9% (2/101) no grupo comparador.</p>	<p>Alto risco</p> <p>Justificativa: perdas de 33% (13/52) no grupo intervenção e 13% (7/52) no grupo comparador. Não há descrição do número de perdas no subgrupo analisado nesta revisão (contagem de</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Justificativa: total de 8,68% de perdas: placebo 12/158 (7,5%), dupilumabe 200 mg/2 x 15/150 (10%), dupilumabe 300 mg/2 x 15/150 (10%), dupilumabe 200 mg/4 x 15/150 (10%),</p>	<p>Alto risco</p> <p>Justificativa: total de 32,4% de perdas em 12 semanas: placebo 33/74 (44,5%), itepekimab 18/73 (24,6%), itepekimab +dupilumabe 27/74 (23%), dupilumabe 18/74 (24,3%)</p>	<p>Risco incerto</p> <p>Justificativa: foram randomizados 486 e são apresentados resultados sobre 414 pacientes com inflamação tipo 2 sem uso de corticoide oral (população primária) para desfechos de eficácia. Não</p>	<p>Risco incerto</p> <p>Justificativa: Não há informação sobre perdas de seguimento.</p>

Estudo	Castro 2018 (Liberty Quest)	Rabe 2018 (Liberty Venture)	Wenzel 2013	Wenzel 2016	Wechsler 2021	Zhang 2023	Svenningsen 2023
			eosinófilos \geq 300 células/ microlitro).	dupilumabe 300 mg/4 x 15/150 (10%).		há informação sobre perdas de seguimento.	
Dados incompletos dos desfechos (eventos adversos graves)	Baixo risco Citação: <i>"The safety population included all the patients who received at least one dose or part of a dose."</i> Justificativa: não houve perdas na análise de segurança.	Baixo risco Justificativa: perda de 4,6% (5/107) no grupo intervenção e 1,9% (2/101) no grupo comparador.	Alto risco Justificativa: perdas de 33% (13/52) no grupo intervenção e 13% (7/52) no grupo comparador. Não há descrição do número de perdas no subgrupo analisado nesta revisão (contagem de eosinófilos \geq 300 células/ microlitro).	Baixo risco Justificativa: total de 8,68% de perdas: placebo 12/158 (7,5%), dupilumabe 200 mg/2 x 15/150 (10%), dupilumabe 300 mg/2 x 15/150 (10%), dupilumabe 200 mg/4 x 15/150 (10%), dupilumabe 300 mg/4 x 15/150 (10%).	Alto risco Justificativa: total de 32,4% de perdas em 12 semanas: placebo 33/74 (44,5%), itepekimab 18/73 (24,6%), itepekimab +dupilumabe 27/74 (23%), dupilumabe 18/74 (24,3%)	Risco incerto Justificativa: foram randomizados 486 e são apresentados resultados sobre 484 pacientes para desfechossegurança. Apesar de não haver informação sobre perdas de seguimento, o número de pacientes não avaliados é pequeno.	Desfecho não avaliado por este estudo.
Dados incompletos dos desfechos (qualidade de vida)	Baixo risco Citação: <i>"The safety population included all the patients who received at least one dose or part of a dose."</i> Justificativa: não houve perdas na análise de segurança.	Desfecho não avaliado por este estudo.	Desfecho não avaliado por este estudo.	Baixo risco Justificativa: total de 8,68% de perdas: placebo 12/158 (7,5%), dupilumabe 200 mg/2 x 15/150 (10%), dupilumabe 300 mg/2 x 15/150 (10%), dupilumabe 200 mg/4 x 15/150 (10%), dupilumabe 300 mg/4 x 15/150 (10%).	Alto risco Justificativa: total de 32,4% de perdas em 12 semanas: placebo 33/74 (44,5%), itepekimab 18/73 (24,6%), itepekimab +dupilumabe 27/74 (23%), dupilumabe 18/74 (24,3%)	Desfecho não avaliado por este estudo.	Risco incerto Justificativa: Não há informação sobre perdas de seguimento.
Dados incompletos dos desfechos (qualquer evento adverso)	Baixo risco Citação: <i>"The safety population included all the patients who</i>	Baixo risco Justificativa: perda de 4,6% (5/107) no grupo	Alto risco Justificativa: perdas de 33% (13/52) no grupo intervenção e 13%	Baixo risco Justificativa: total de 8,68% de perdas: placebo 12/158 (7,5%),	Alto risco Justificativa: total de 32,4% de perdas em 12 semanas: placebo 33/74 (44,5%),	Risco incerto Justificativa: foram randomizados 486 e são	Desfecho não avaliado por este estudo.

Estudo	Castro 2018 (Liberty Quest)	Rabe 2018 (Liberty Venture)	Wenzel 2013	Wenzel 2016	Wechsler 2021	Zhang 2023	Svenningsen 2023
	<i>received at least one dose or part of a dose."</i> Justificativa: não houve perdas na análise de segurança.	intervenção e 1,9% (2/101) no grupo comparador.	(7/52) no grupo comparador.	dupilumabe 200 mg/2 x 15/150 (10%), dupilumabe 300 mg/2 x 15/150 (10%), dupilumabe 200 mg/4 x 15/150 (10%), dupilumabe 300 mg/4 x 15/150 (10%).	itepekimab 18/73 (24,6%), itepekimab +dupilumabe 27/74 (23%), dupilumabe 18/74 (24,3%)	apresentados resultados sobre 484 pacientes para desfecho de segurança. Apesar de não haver informação sobre perdas de seguimento, o número de pacientes não avaliados é pequeno.	
Dados incompletos dos desfechos (controle dos sintomas)	Alto risco Justificativa: perda de 23,5% nos grupos intervenção (297/1263) e 24% (158/636) nos grupos comparadores.	Desfecho não avaliado por este estudo.	Alto risco Justificativa: perdas de 33% (13/52) no grupo intervenção e 13% (7/52) no grupo comparador.	Baixo risco Justificativa: total de 8,68% de perdas: placebo 12/158 (7,5%), dupilumabe 200 mg/2 x 15/150 (10%), dupilumabe 300 mg/2 x 15/150 (10%), dupilumabe 200 mg/4 x 15/150 (10%), dupilumabe 300 mg/4 x 15/150 (10%).	Alto risco Justificativa: total de 32,4% de perdas em 12 semanas: placebo 33/74 (44,5%), itepekimab 18/73 (24,6%), itepekimab +dupilumabe 27/74 (23%), dupilumabe 18/74 (24,3%)	Risco incerto Justificativa: foram randomizados 486 e são apresentados resultados sobre 414 pacientes com inflamação tipo 2 sem uso de corticoide oral (população primária) para desfechos de eficácia. Não há informação sobre perdas de seguimento.	Risco incerto Justificativa: Não há informação sobre perdas de seguimento.
Dados incompletos dos desfechos (função pulmonar)	Alto risco Justificativa: perda de 23,5% nos grupos intervenção combinados (297/1263) e 24% (158/636) nos grupos comparadores combinados.	Baixo risco Justificativa: número reduzido de perdas em ambos os grupos 4,6% (5/107) no grupo intervenção e 1,9% (2/101) no grupo comparador.	Alto risco Justificativa: perdas de 33% (13/52) no grupo intervenção e 13% (7/52) no grupo comparador.	Baixo risco Justificativa: total de 8,68% de perdas: placebo 12/158 (7,5%), dupilumabe 200 mg/2 x 15/150 (10%), dupilumabe 300 mg/2 x 15/150 (10%), dupilumabe 200 mg/4 x 15/150 (10%), dupilumabe 300 mg/4 x 15/150 (10%).	Alto risco Justificativa: total de 32,4% de perdas em 12 semanas: placebo 33/74 (44,5%), itepekimab 18/73 (24,6%), itepekimab +dupilumabe 27/74 (23%), dupilumabe 18/74 (24,3%)	Risco incerto Justificativa: foram randomizados 486 e são apresentados resultados sobre 414 pacientes com inflamação tipo 2 sem uso de corticoide oral (população primária) para desfechos de eficácia. Não há informação sobre perdas de seguimento.	Desfecho não avaliado por este estudo.

Estudo	Castro 2018 (Liberty Quest)	Rabe 2018 (Liberty Venture)	Wenzel 2013	Wenzel 2016	Wechsler 2021	Zhang 2023	Svenningsen 2023
Relato seletivo dos desfechos	Baixo risco Justificativa: o protocolo do estudo foi registrado (NCT02414854) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram avaliados e seus resultados relatados.	Baixo risco Justificativa: o protocolo do estudo foi registrado (NCT02528214) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram avaliados e seus resultados relatados.	Baixo risco Justificativa: o protocolo do estudo foi registrado (NCT01312961) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram avaliados e seus resultados relatados.	Baixo risco Justificativa: o protocolo do estudo foi registrado (NCT01854047) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram avaliados e seus resultados relatados.	Baixo risco Justificativa: o protocolo do estudo foi registrado (NCT03387852) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram avaliados e seus resultados relatados.	Alto risco Justificativa: o protocolo do estudo foi registrado (NCT03782532) de maneira prospectiva, contudo não foi apresentado os resultados para todos os desfechos planejados.	Alto risco Justificativa: o protocolo do estudo não foi identificado.
<i>Outros vieses</i>	Baixo risco Justificativa: nenhuma fonte adicional de viés foi identificada.	Baixo risco Justificativa: nenhuma fonte adicional de viés foi identificada.	Baixo risco Justificativa: nenhuma fonte adicional de viés foi identificada.	Baixo risco Justificativa: nenhuma fonte adicional de viés foi identificada.	Baixo risco Justificativa: nenhuma fonte adicional de viés foi identificada.	Alto risco Justificativa: os dados foram apresentados como resumo de congresso, havendo pouco detalhamento da metodologia.	Alto risco Justificativa: os dados foram apresentados como resumo de congresso, havendo pouco detalhamento da metodologia.

Quadro 7 Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática incluída de acordo com a ferramenta AMSTAR-2

Domínio	Menzies-Gow 2022
1-As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	Sim
2-A revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? *	Não
3-Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim
4-Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura? *	Sim
5-Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	Sim
6-Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Parcialmente sim
7-Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões? *	Não
8-Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim
9-Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais que foram incluídos na revisão? *	Parcialmente sim
10-Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Não
11-Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados? *	Sim
12-Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	Não
13-Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão? *	Não
14-Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim
15-Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? *	Não
16-Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	Sim
Avaliação geral	Qualidade criticamente baixa

* Domínios críticos.

6.4 Resultados dos estudos incluídos

Os resultados dos estudos incluídos para cada desfecho estão apresentados no **Quadro 8**.

Quadro 8 Resultados, por desfecho, dos ECR incluídos

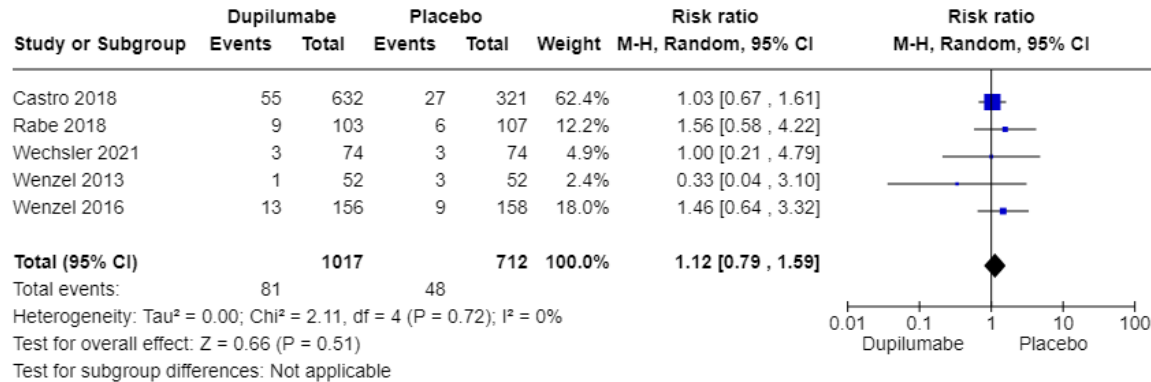
Desfechos de interesse	Resultados																																																								
Mortalidade	RR 0,85 (IC 95% 0,20 a 3,52); 1 ECR; 953 participantes. IC 95% compatível com redução de 80% e aumento de 3,5 vezes da mortalidade com o uso de dupilumabe, após 52 semanas de tratamento.																																																								
Frequência de exacerbações asmáticas graves por paciente/ano	<p>Dose 300 mg:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Dupilumabe</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk ratio</th> <th rowspan="2">Risk ratio M-H, Random, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>M-H, Random, 95% CI</th> <th>M-H, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Svenningsen 2023</td> <td>3</td> <td>13</td> <td>9</td> <td>11</td> <td>19.1%</td> <td>0.28</td> <td>[0.10 , 0.79]</td> <td rowspan="5"> </td> </tr> <tr> <td>Wechsler 2021</td> <td>14</td> <td>75</td> <td>30</td> <td>74</td> <td>29.5%</td> <td>0.46</td> <td>[0.27 , 0.80]</td> </tr> <tr> <td>Wenzel 2013</td> <td>3</td> <td>52</td> <td>23</td> <td>52</td> <td>17.2%</td> <td>0.13</td> <td>[0.04 , 0.41]</td> </tr> <tr> <td>Wenzel 2016</td> <td>41</td> <td>157</td> <td>57</td> <td>158</td> <td>34.1%</td> <td>0.72</td> <td>[0.52 , 1.01]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>297</td> <td></td> <td>295</td> <td>100.0%</td> <td>0.39</td> <td>[0.21 , 0.75]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Total events: 61 (Dupilumabe) / 119 (Placebo) Heterogeneity: Tau² = 0.29; Chi² = 11.14, df = 3 (P = 0.01); I² = 73% Test for overall effect: Z = 2.84 (P = 0.005) Test for subgroup differences: Not applicable</p> <p>A frequência de exacerbação da asma foi 61% menor no grupo de dupilumabe quando comparado ao placebo após 12 a 32 semanas de tratamento; RR 0,39 (IC 95% 0,21 a 0,75); 4 ECR; 592 participantes; IC 95% compatível com redução de 79% a 25% da frequência de exacerbação da asma com o uso de dupilumabe.</p> <ul style="list-style-type: none"> No estudo Liberty Quest a taxa anual de exacerbações graves de asma foi 46% menor com o dupilumabe (RR 0,54; IC 95% 0,43 a 0,68; 954 participantes) comparado ao placebo, após 52 semanas de tratamento. <p>Dose 200 mg:</p> <p>A frequência de exacerbação da asma foi 43% menor no grupo de dupilumabe quando comparado ao placebo após 24 semanas de tratamento; RR 0,57 (IC 95% 0,39 a 0,83); 1 ECR; 953 participantes;</p>	Study or Subgroup	Dupilumabe		Placebo		Weight	Risk ratio		Risk ratio M-H, Random, 95% CI	Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	Svenningsen 2023	3	13	9	11	19.1%	0.28	[0.10 , 0.79]		Wechsler 2021	14	75	30	74	29.5%	0.46	[0.27 , 0.80]	Wenzel 2013	3	52	23	52	17.2%	0.13	[0.04 , 0.41]	Wenzel 2016	41	157	57	158	34.1%	0.72	[0.52 , 1.01]	Total (95% CI)		297		295	100.0%	0.39	[0.21 , 0.75]
Study or Subgroup	Dupilumabe		Placebo		Weight	Risk ratio		Risk ratio M-H, Random, 95% CI																																																	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI																																																		
Svenningsen 2023	3	13	9	11	19.1%	0.28	[0.10 , 0.79]																																																		
Wechsler 2021	14	75	30	74	29.5%	0.46	[0.27 , 0.80]																																																		
Wenzel 2013	3	52	23	52	17.2%	0.13	[0.04 , 0.41]																																																		
Wenzel 2016	41	157	57	158	34.1%	0.72	[0.52 , 1.01]																																																		
Total (95% CI)		297		295	100.0%	0.39	[0.21 , 0.75]																																																		

IC 95% compatível com redução de 61% a 17% da frequência de exacerbação da asma com o uso de dupilumabe.

- No estudo Liberty Quest a taxa anual de exacerbações graves de asma foi 48% menor com o dupilumabe (RR 0,52; IC 95% 0,43 a 0,66; 948 participantes).

Eventos adversos graves

Dose 300 mg:

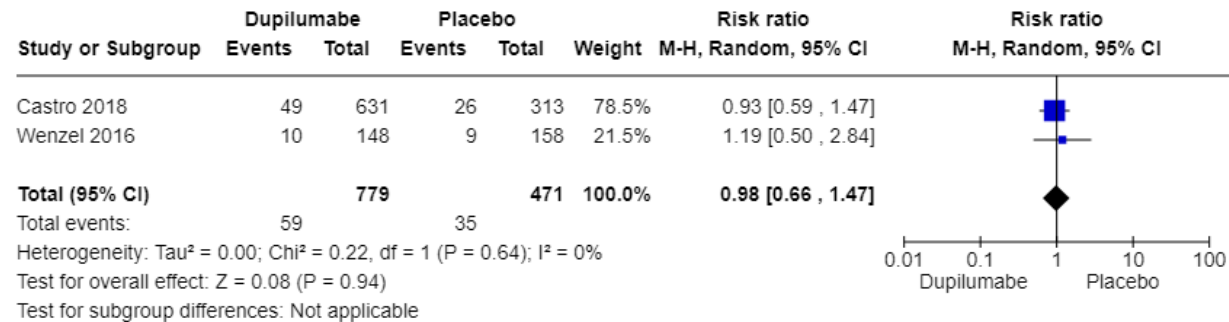


Ocorreram em 8% (n=81/1017) dos pacientes no grupo dupilumabe e 6,7% (n=48/712) no grupo placebo, após 12 a 52 semanas de tratamento.

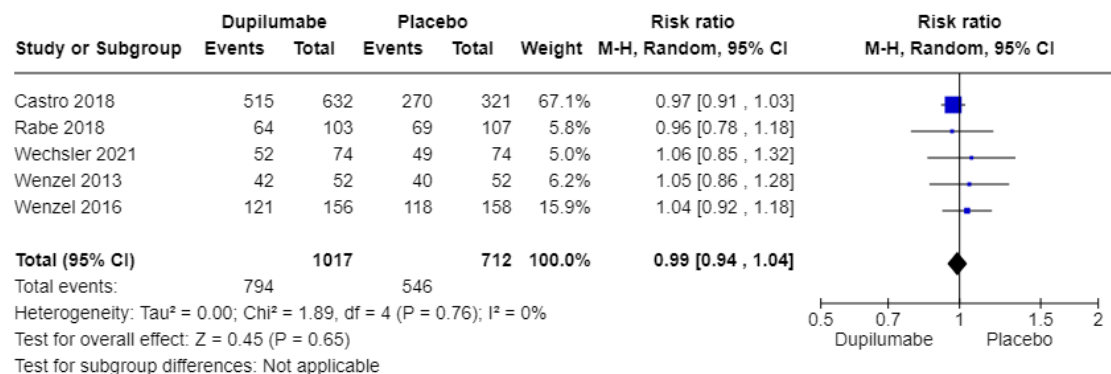
RR 1,12 (IC 95% 0,79 a 1,59); 5 ECR; 1729 participantes

IC 95% compatível com uma redução de 21% a um aumento de 59% no risco de eventos adversos graves com o uso de dupilumabe.

Dose 200 mg:



	<p>Ocorreram em 7,5% (n=59/779) dos pacientes no grupo dupilumabe e 7,4% (n=35/471) no grupo controle.</p> <p>RR 0,98 (IC 95% 0,66 a 1,47); 2 ECR; n=1250</p> <p>IC 95% compatível com uma redução de 44% a um aumento de 47% no risco de eventos adversos graves com o uso de dupilumabe.</p>																																																					
<p>Qualidade de vida [AQLQ]</p> <p>Maior pontuação, melhor qualidade de vida</p> <p>Diferença mínima clinicamente relevante 2,0 pontos</p>	<p>Dose 300 mg:</p> <table border="1" data-bbox="638 414 1859 694"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="3">Dupilumabe</th> <th colspan="3">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Mean difference IV, Random, 95% CI</th> <th rowspan="2">Mean difference IV, Random, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Castro 2018</td> <td>1.15</td> <td>1.00638</td> <td>633</td> <td>1.074988</td> <td>1.074988</td> <td>321</td> <td>48.1%</td> <td>0.15 [0.01, 0.29]</td> <td rowspan="4"> </td> </tr> <tr> <td>Wechsler 2021</td> <td>0.85</td> <td>0.946256</td> <td>74</td> <td>1.032279</td> <td>1.032279</td> <td>74</td> <td>21.1%</td> <td>0.42 [0.10, 0.74]</td> </tr> <tr> <td>Wenzel 2016</td> <td>1.24</td> <td>0.949947</td> <td>141</td> <td>1.014248</td> <td>1.014248</td> <td>127</td> <td>30.8%</td> <td>0.36 [0.12, 0.60]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>848</td> <td></td> <td></td> <td>522</td> <td>100.0%</td> <td>0.27 [0.10, 0.45]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 3.76, df = 2 (P = 0.15); I² = 47% Test for overall effect: Z = 3.04 (P = 0.002) Test for subgroup differences: Not applicable</p> <p>DM 0,27 (IC 95% 0,10 a 0,45); 3 ECR; n=1370</p> <p>IC 95% compatível com uma melhora de 1 a 4,5 pontos na mudança do escore AQLQ a partir do início do estudo com o uso de dupilumabe, após 24 a 52 semanas de tratamento.</p>	Study or Subgroup	Dupilumabe			Placebo			Weight	Mean difference IV, Random, 95% CI	Mean difference IV, Random, 95% CI	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Castro 2018	1.15	1.00638	633	1.074988	1.074988	321	48.1%	0.15 [0.01, 0.29]		Wechsler 2021	0.85	0.946256	74	1.032279	1.032279	74	21.1%	0.42 [0.10, 0.74]	Wenzel 2016	1.24	0.949947	141	1.014248	1.014248	127	30.8%	0.36 [0.12, 0.60]	Total (95% CI)			848			522	100.0%	0.27 [0.10, 0.45]
Study or Subgroup	Dupilumabe			Placebo			Weight	Mean difference IV, Random, 95% CI				Mean difference IV, Random, 95% CI																																										
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total																																																
Castro 2018	1.15	1.00638	633	1.074988	1.074988	321	48.1%	0.15 [0.01, 0.29]																																														
Wechsler 2021	0.85	0.946256	74	1.032279	1.032279	74	21.1%	0.42 [0.10, 0.74]																																														
Wenzel 2016	1.24	0.949947	141	1.014248	1.014248	127	30.8%	0.36 [0.12, 0.60]																																														
Total (95% CI)			848			522	100.0%	0.27 [0.10, 0.45]																																														
	<p>Dose 200 mg:</p> <table border="1" data-bbox="638 893 1859 1141"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="3">Dupilumabe</th> <th colspan="3">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Mean difference IV, Random, 95% CI</th> <th rowspan="2">Mean difference IV, Random, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Castro 2018</td> <td>1.14</td> <td>1.004789</td> <td>631</td> <td>0.94</td> <td>1.06827</td> <td>317</td> <td>75.7%</td> <td>0.20 [0.06, 0.34]</td> <td rowspan="3"> </td> </tr> <tr> <td>Wenzel 2016</td> <td>1.2</td> <td>1.10227</td> <td>150</td> <td>0.88</td> <td>1.131282</td> <td>158</td> <td>24.3%</td> <td>0.32 [0.07, 0.57]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>781</td> <td></td> <td></td> <td>475</td> <td>100.0%</td> <td>0.23 [0.11, 0.35]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.67, df = 1 (P = 0.41); I² = 0% Test for overall effect: Z = 3.65 (P = 0.0003) Test for subgroup differences: Not applicable</p> <p>DM 0,23 (IC 95% 0,11 a 0,35); 2 ECR; n=1256</p> <p>IC 95% compatível com aumento de 1,1 a 3,5 pontos na mudança do escore AQLQ a partir do início do estudo, com o uso de dupilumabe.</p>	Study or Subgroup	Dupilumabe			Placebo			Weight	Mean difference IV, Random, 95% CI	Mean difference IV, Random, 95% CI	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Castro 2018	1.14	1.004789	631	0.94	1.06827	317	75.7%	0.20 [0.06, 0.34]		Wenzel 2016	1.2	1.10227	150	0.88	1.131282	158	24.3%	0.32 [0.07, 0.57]	Total (95% CI)			781			475	100.0%	0.23 [0.11, 0.35]									
Study or Subgroup	Dupilumabe			Placebo			Weight	Mean difference IV, Random, 95% CI				Mean difference IV, Random, 95% CI																																										
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total																																																
Castro 2018	1.14	1.004789	631	0.94	1.06827	317	75.7%	0.20 [0.06, 0.34]																																														
Wenzel 2016	1.2	1.10227	150	0.88	1.131282	158	24.3%	0.32 [0.07, 0.57]																																														
Total (95% CI)			781			475	100.0%	0.23 [0.11, 0.35]																																														
<p>Qualquer evento adverso</p>	<p>Dose 300 mg:</p>																																																					

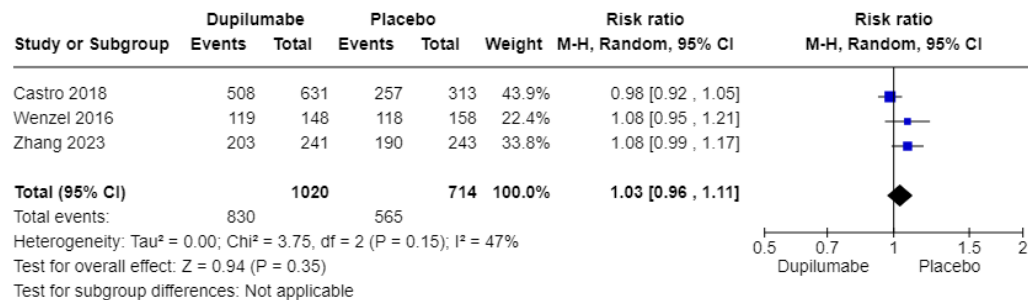


Ocorreram em 78% (n=794/1017) dos pacientes no grupo dupilumabe e 77% (n=546/712) no grupo placebo, após 12 a 52 semanas de tratamento.

RR 0,99 (IC 95% 0,94 a 1,04); 5 ECR; 1729 participantes

IC 95% compatível com uma redução de 6% a um aumento de 4% no risco de quaisquer eventos adversos com o uso de dupilumabe, após 12 a 52 semanas de tratamento.

Dose 200 mg:



Ocorreram em 81% (n=830/1020) dos pacientes no grupo dupilumabe e 79% (n=565/714) no grupo placebo, após 12 a 52 semanas de tratamento.

RR 1,03 (IC 95% 0,96 a 1,11); 3 ECR; 1734 participantes

	IC 95% compatível com uma redução de 6% a um aumento de 11% no risco de quaisquer eventos adversos com o uso de dupilumabe, após 12 a 52 semanas de tratamento.																																																																		
Controle dos sintomas [escore ACQ-5] Menor pontuação, maior controle dos sintomas	Dose 300 mg: <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="3">Dupilumabe</th> <th colspan="3">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Mean difference IV, Random, 95% CI</th> <th rowspan="2">Mean difference IV, Random, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Castro 2018</td> <td>-1.4</td> <td>1.00638</td> <td>633</td> <td>-1.21</td> <td>1.074988</td> <td>321</td> <td>37.6%</td> <td>-0.19 [-0.33, -0.05]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Wechsler 2021</td> <td>-1</td> <td>0.946256</td> <td>74</td> <td>-0.54</td> <td>1.032279</td> <td>74</td> <td>20.3%</td> <td>-0.46 [-0.78, -0.14]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Wenzel 2013</td> <td>-1</td> <td>1.153776</td> <td>52</td> <td>-0.27</td> <td>1.153776</td> <td>52</td> <td>13.3%</td> <td>-0.73 [-1.17, -0.29]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Wenzel 2016</td> <td>-1.45</td> <td>1.002397</td> <td>157</td> <td>-1.14</td> <td>0.901554</td> <td>127</td> <td>28.8%</td> <td>-0.31 [-0.53, -0.09]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>916</td> <td></td> <td></td> <td>574</td> <td>100.0%</td> <td>-0.35 [-0.54, -0.16]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 6.80, df = 3 (P = 0.08); I² = 56% Test for overall effect: Z = 3.61 (P = 0.0003) Test for subgroup differences: Not applicable</p> <p>DM -0,35 (IC 95% -0,54 a -0,16); 4 ECR; 1490 participantes</p> <p>IC 95% compatível com redução de 0,40 a 0,20 na mudança do escore ACQ-5 a partir do início do estudo, com com o uso de dupilumabe após 12 a 52 semanas de tratamento.</p>	Study or Subgroup	Dupilumabe			Placebo			Weight	Mean difference IV, Random, 95% CI	Mean difference IV, Random, 95% CI	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Castro 2018	-1.4	1.00638	633	-1.21	1.074988	321	37.6%	-0.19 [-0.33, -0.05]		Wechsler 2021	-1	0.946256	74	-0.54	1.032279	74	20.3%	-0.46 [-0.78, -0.14]		Wenzel 2013	-1	1.153776	52	-0.27	1.153776	52	13.3%	-0.73 [-1.17, -0.29]		Wenzel 2016	-1.45	1.002397	157	-1.14	0.901554	127	28.8%	-0.31 [-0.53, -0.09]		Total (95% CI)			916			574	100.0%	-0.35 [-0.54, -0.16]	
	Study or Subgroup		Dupilumabe			Placebo						Weight	Mean difference IV, Random, 95% CI	Mean difference IV, Random, 95% CI																																																					
Mean		SD	Total	Mean	SD	Total																																																													
Castro 2018	-1.4	1.00638	633	-1.21	1.074988	321	37.6%	-0.19 [-0.33, -0.05]																																																											
Wechsler 2021	-1	0.946256	74	-0.54	1.032279	74	20.3%	-0.46 [-0.78, -0.14]																																																											
Wenzel 2013	-1	1.153776	52	-0.27	1.153776	52	13.3%	-0.73 [-1.17, -0.29]																																																											
Wenzel 2016	-1.45	1.002397	157	-1.14	0.901554	127	28.8%	-0.31 [-0.53, -0.09]																																																											
Total (95% CI)			916			574	100.0%	-0.35 [-0.54, -0.16]																																																											
	Dose 200 mg: <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="3">Dupilumabe</th> <th colspan="3">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Mean difference IV, Random, 95% CI</th> <th rowspan="2">Mean difference IV, Random, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Castro 2018</td> <td>-1.44</td> <td>1.004789</td> <td>631</td> <td>-1.1</td> <td>1.06827</td> <td>317</td> <td>49.6%</td> <td>-0.34 [-0.48, -0.20]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Wenzel 2016</td> <td>-1.49</td> <td>0.926067</td> <td>134</td> <td>-1.14</td> <td>0.901554</td> <td>127</td> <td>20.1%</td> <td>-0.35 [-0.57, -0.13]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Zhang 2023</td> <td>-1.29</td> <td>1.002247</td> <td>205</td> <td>-1.09</td> <td>0.86741</td> <td>209</td> <td>30.3%</td> <td>-0.20 [-0.38, -0.02]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>970</td> <td></td> <td></td> <td>653</td> <td>100.0%</td> <td>-0.30 [-0.40, -0.20]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.68, df = 2 (P = 0.43); I² = 0% Test for overall effect: Z = 5.90 (P < 0.00001) Test for subgroup differences: Not applicable</p> <p>DM -0,30 (IC 95% -0,40 a -0,20); 3 ECR; 1623 participantes</p> <p>IC 95% compatível com redução de 0,40 a 0,20 na mudança do escore ACQ-5 a partir do início do estudo, com com o uso de dupilumabe após 24 a 52 semanas de tratamento.</p>	Study or Subgroup	Dupilumabe			Placebo			Weight	Mean difference IV, Random, 95% CI	Mean difference IV, Random, 95% CI	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Castro 2018	-1.44	1.004789	631	-1.1	1.06827	317	49.6%	-0.34 [-0.48, -0.20]		Wenzel 2016	-1.49	0.926067	134	-1.14	0.901554	127	20.1%	-0.35 [-0.57, -0.13]		Zhang 2023	-1.29	1.002247	205	-1.09	0.86741	209	30.3%	-0.20 [-0.38, -0.02]		Total (95% CI)			970			653	100.0%	-0.30 [-0.40, -0.20]											
Study or Subgroup	Dupilumabe			Placebo			Weight	Mean difference IV, Random, 95% CI				Mean difference IV, Random, 95% CI																																																							
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total																																																													
Castro 2018	-1.44	1.004789	631	-1.1	1.06827	317	49.6%	-0.34 [-0.48, -0.20]																																																											
Wenzel 2016	-1.49	0.926067	134	-1.14	0.901554	127	20.1%	-0.35 [-0.57, -0.13]																																																											
Zhang 2023	-1.29	1.002247	205	-1.09	0.86741	209	30.3%	-0.20 [-0.38, -0.02]																																																											
Total (95% CI)			970			653	100.0%	-0.30 [-0.40, -0.20]																																																											
	Dose 300 mg:																																																																		

Função pulmonar [FEV1]	Placebo		Dupilumabe		Mean difference		Mean difference		
	Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI
	Castro 2018	0.34	0.493964	610	0.21	0.353836	313	27.2%	0.13 [0.07, 0.19]
	Rabe 2018	0.01	0.507445	103	-0.22	0.517204	107	12.5%	0.23 [0.09, 0.37]
	Wechsler 2021	0.12	0.430116	74	-0.04	0.430116	74	12.5%	0.16 [0.02, 0.30]
	Wenzel 2013	0.05	0.432666	52	-0.22	0.432666	52	9.7%	0.27 [0.10, 0.44]
	Wenzel 2016	0.28	0.340735	146	0.12	0.340735	129	21.8%	0.16 [0.08, 0.24]
	Zhang 2023	0.37	0.572713	205	0.06	0.578273	209	16.3%	0.31 [0.20, 0.42]
	Total (95% CI)			1190			884	100.0%	0.20 [0.13, 0.26]
	Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 10.26, df = 5 (P = 0.07); I ² = 51%								
	Test for overall effect: Z = 6.29 (P < 0.00001)								
	Test for subgroup differences: Not applicable								
	DM 0,14 (IC 95% 0,13 a 0,26); 6 ECR; 2074 participantes								
	IC 95% compatível com aumento de 0,02 a 0,25 litros na mudança do FEV1 a partir do início do estudo, com com o uso de dupilumabe após 12 a 52 semanas.								
Dose 200 mg:									
	Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	Mean difference IV, Random, 95% CI
	Castro 2018	0.32	0.494368	611	0.18	0.350428	307	39.5%	0.14 [0.08, 0.20]
	Wenzel 2016	0.31	0.349857	136	0.12	0.340735	129	33.3%	0.19 [0.11, 0.27]
	Zhang 2023	0.37	0.572713	205	0.06	0.578273	209	27.2%	0.31 [0.20, 0.42]
	Total (95% CI)			952			645	100.0%	0.20 [0.11, 0.29]
	Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 7.33, df = 2 (P = 0.03); I ² = 73%								
	Test for overall effect: Z = 4.44 (P < 0.00001)								
	Test for subgroup differences: Not applicable								
	DM 0,20 (IC 95% 0,11 a 0,29); 3 ECR; 1734 participantes								
	IC 95% compatível com aumento de 0,11 a 0,29 litros na mudança do FEV1 a partir do início do estudo, com com o uso de dupilumabe, após 12 a 52 semanas.								

ACQ-5: Asthma Control Questionnaire; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; DM: Diferença de média; IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; mg: miligramas; OR: Odds ratio; RR: Risco Relativo; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

A revisão sistemática de comparação indireta publicada por Menzies-Gow et al. 2022⁴⁴ avaliando imunobiológicos para o tratamento da asma incluiu um total de 169 publicações para análise qualitativa referente a 39 ensaios clínicos. Para a comparação indireta entre o omalizumabe e o dupilumabe para pessoas com asma alérgica foi incluído apenas um estudo que avaliou o dupilumabe e quatro que avaliaram o omalizumabe. Já para o mepolizumabe, foram incluídos dois estudos que avaliaram o dupilumabe e outros dois que avaliaram o mepolizumabe. Os resultados estão apresentados no **Quadro 8** (dupilumabe *versus* omalizumabe) e no **Quadro 9** (dupilumabe *versus* mepolizumabe).

Quadro 9 Resultados, por desfecho, do estudo Menzies-Gow (2022)⁴⁴ para população de adolescentes e adultos – comparação dupilumabe *versus* omalizumabe

Comparações:	
Grupo 1: dupilumabe 200 mg a cada duas semanas <i>versus</i> omalizumabe	
Grupo 2: dupilumabe 300 mg a cada duas semanas <i>versus</i> omalizumabe	
Desfecho avaliado	Resultado
Frequência de exacerbações asmáticas graves por paciente/ano	300 mg: RR 0,71 (IC 95% 0,42 a 1,18) IC 95% compatível com redução de 58% a um aumento de 18% da frequência de exacerbação da asma em pacientes em uso de dupilumabe.
	200 mg: 0,72 (IC 95% 0,42 a 1,18) IC 95% compatível com redução de 58% a um aumento de 18% da frequência de exacerbação da asma em pacientes em uso de dupilumabe.

RR: Risco relativo; IC 95%, intervalo de confiança de 95%.

Quadro 10 Resultados, por desfecho, do estudo Menzies-Gow (2022)⁴⁴ para população de adolescentes e adultos – comparação dupilumabe *versus* mepolizumabe

Comparações:	
Grupo 1: dupilumabe 200 mg a cada duas semanas <i>versus</i> mepolizumabe 100 mg a cada quatro semanas	
Grupo 2: dupilumabe 300 mg a cada duas semanas <i>versus</i> mepolizumabe 100 mg a cada quatro semanas	
Desfecho avaliado	Resultado
Frequência de exacerbações asmáticas graves por paciente/ano	200 mg: RR 0,98 (IC 95% 0,52 a 1,77) IC 95% compatível com redução de 48% a um aumento de 77% da frequência de exacerbação da asma em pacientes em uso de dupilumabe.
	300 mg: RR 0,98 (IC 95% 0,53 a 1,78) IC 95% compatível com redução de 47% a um aumento de 78% da frequência de exacerbação da asma em pacientes em uso de dupilumabe.

RR: Risco relativo; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

6.5 Avaliação da certeza da evidência

A certeza no conjunto final das evidências foi avaliada por meio da abordagem GRADE para os desfechos de interesse estão detalhadas nos **Quadros 11 e 12**.

Quadro 9. Avaliação da certeza das evidências referente aos resultados dos desfechos de interesse para a população de adolescentes e de adultos – dupilumabe 300 mg

Dupilumabe comparado a placebo em adultos e adolescentes						
Paciente ou população: Adultos e adolescentes com asma						
Intervenção: dupilumabe 300mg						
Comparação: placebo						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com placebo	Risco com dupilumabe				
Mortalidade	9 por 1.000	8 por 1.000 (2 para 33)	RR 0,85 (0,20 para 3,52)	953 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	DUPILUMABE provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na mortalidade, após 52 semanas de tratamento.
Frequência de exacerbações graves ao ano	210 por 1.000	82 por 1.000 (44 para 158)	RR 0,39 (0,21 para 0,75)	592 (4 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	DUPILUMABE provavelmente resulta em redução do risco de exacerbações graves, comparado ao placebo, após 12 a 32 semanas de tratamento. No estudo Liberty Quest a taxa anual foi 46% menor com o dupilumabe (RR 0,54; IC 95% 0,43 a 0,68; 954 participantes) comparado ao placebo, após 52 semanas de tratamento.
Eventos adversos graves	80 por 1.000	89 por 1.000 (63 para 127)	RR 1,12 (0,79 para 1,59)	1729 (5 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	DUPILUMABE pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de eventos adversos graves, quando comparado ao placebo, após 12 a 52 semanas de tratamento.
Qualidade de vida (AQLQ)	A mudança de <i>baseline</i> foi de 0,88 pontos	DM 0,27 maior (0,1 maior para 0,45 maior)	-	1370 (3 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	DUPILUMABE pode melhorar a qualidade de vida comparado ao placebo, após 24 a 52 semanas de tratamento.
Qualquer evento adverso	781 por 1.000	773 por 1.000 (734 para 812)	RR 0,99 (0,94 para 1,04)	1729 (5 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	DUPILUMABE provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer adversos quando comparado ao placebo, após 12 a 52 semanas de tratamento.
Controle de sintomas (ACQ-5)	A mudança de <i>baseline</i> foi de -1,14 pontos	DM 0,35 menor (0,54 menor para 0,16 menor)	-	1490 (4 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	DUPILUMABE provavelmente resulta em redução dos sintomas da asma moderada a grave, comparado ao placebo, após 12 a 52 semanas de tratamento.
Função pulmonar (VEF1)	A mudança de <i>baseline</i> foi de 0,06 litros	DM 0,14 litros a mais (0,13 maior para 0,26 maior)	-	2074 (6 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	DUPILUMABE provavelmente melhora a função pulmonar comparado ao placebo, após 12 a 52 semanas de tratamento.

Dupilumabe comparado a placebo em adultos e adolescentes

Paciente ou população: Adultos e adolescentes com asma

Intervenção: dupilumabe 300mg

Comparação: placebo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com placebo	Risco com dupilumabe				

* O risco no grupo de 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%).

IC: Intervalo de confiança; DM: Diferença de média; RR: Risco relativo; ACQ-5: Asthma Control Questionnaire; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

a. Imprecisão: rebaixado um nível devido ao IC contemplar tanto potencial benefício como potencial risco.

b. Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito e um estudo incluído foi relatado por meio de resumo de congresso, com limitado número de informações metodológicas (redução de um nível). Não foi penalizado dois níveis pois o resumo de congresso obteve resultados semelhantes aos estudos com maior qualidade metodológica.

Quadro 12. Avaliação da certeza das evidências referente aos resultados dos desfechos de interesse para a população de adolescentes e de adultos – dupilumabe 200 mg

Dupilumabe comparado a placebo em adultos e adolescentes

Paciente ou população: adultos e adolescentes

Intervenção: dupilumabe 200 mg

Comparação: placebo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com placebo	Risco com dupilumabe				
Mortalidade - não relatado	-	-	-	-	-	-

Dupilumabe comparado a placebo em adultos e adolescentes

Paciente ou população: adultos e adolescentes

Intervenção: dupilumabe 200 mg

Comparação: placebo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	N� de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com placebo	Risco com dupilumabe				
Frequência de exacerba�es graves ao ano	9 por 1.000	5 por 1.000	RR 0,57 (0,39 a 0,83)	953 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ Alta	DUPILUMABE resulta em redu�o do risco de exacerba�es graves, comparado ao placebo, após 24 semanas de tratamento. No estudo Liberty Quest a taxa foi 48% menor com o dupilumabe (RR 0,52; IC 95% 0,43 a 0,66; 948 participantes), após 52 semanas de tratamento.
Eventos adversos graves	74 por 1.000	73 por 1.000 (49 para 109)	RR 0,98 (0,66 para 1,47)	1250 (2 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	DUPILUMABE provavelmente resulta em uma diferença na incidência de eventos adversos graves, quando comparado ao placebo, após 24 a 52 semanas de tratamento.
Qualidade de vida (AQLQ)	A mudança de <i>baseline</i> foi de 0,88 pontos	DM 0,23 maior (0,11 maior para 0,35 maior)	-	1256 (2 ECR)	⊕⊕⊕⊕ Alta	DUPILUMABE resulta em melhora a qualidade de comparado ao placebo, após 24 a 52 semanas de tratamento.
Qualquer evento adverso	791 por 1.000	815 por 1.000 (760 para 878)	RR 1,03 (0,96 para 1,11)	1734 (3 ECR)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^b	DUPILUMABE resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer adversos quando comparado ao placebo, após 24 a 52 semanas de tratamento.
Controle de sintomas (ACQ-5)	A mudança de <i>baseline</i> foi de -1,09 pontos	DM 0,3 menor (0,4 menor para 0,2 menor)	-	1623 (3 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^c	DUPILUMABE provavelmente resulta em melhor controle dos sintomas da asma comparado ao placebo, após 24 a 52 semanas de tratamento.
Fun�o pulmonar (VEF1)	A mudança de <i>baseline</i> foi de 0,06 litros	DM 0,2 litros a mais (0,11 maior para 0,29 maior)	-	1597 (3 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^{c,d}	DUPILUMABE pode melhorar a fun�o pulmonar comparado ao placebo, após 12 a 52 semanas.

* **O risco no grupo de interven o** (e seu intervalo de confiança de 95%)   baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da interven o (e seu IC 95%).

IC: Intervalo de confiança; DM: Diferença de média; RR: Risco relativo; ACQ-5: Asthma Control Questionnaire; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo pr -broncodilatador.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Dupilumabe comparado a placebo em adultos e adolescentes

Paciente ou população: adultos e adolescentes

Intervenção: dupilumabe 200 mg

Comparação: placebo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com placebo	Risco com dupilumabe				

- a. Imprecisão: rebaixado um nível devido ao IC rebaixado um nível devido ao IC contemplar tanto potencial benefício como potencial risco, e o pequeno tamanho de amostra.
- b. Apesar do estudo de Zhang apresentar importante limitações metodológicas, não foi penalizado pois seus resultados são semelhantes aos encontrados nos estudos com maior qualidade.
- c. Inconsistência: rebaixado um nível devido á heterogeneidade 73%
- d. Limitações metodológicas: alto risco de viés de de atrito (redução de um nível).
-

7. DISCUSSÃO

A utilização do dupilumabe para a população de adolescentes e adultos com idade superior a 12 anos foi avaliada pela análise dos resultados de sete ensaios clínicos randomizados e uma revisão sistemática com metanálise em rede³⁷⁻⁴⁴ que atendiam aos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. Com base em evidências de certeza baixa a alta, os efeitos do dupilumabe quando comparado ao placebo para o tratamento de adolescentes e adultos diagnosticados com asma moderada a grave favorecem a indicação do medicamento. Observa-se também a falta de estudos de comparação direta (*head-to-head*) entre o dupilumabe e outros imunobiológicos disponíveis no SUS como mepolizumabe e omalizumabe. Os resultados deste PTC não foram analisados considerando os subgrupos por contagem de eosinófilos.

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 atópica⁴⁵. 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 2⁴⁶.

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 2018²². 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 orais²³.

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 placebo⁴⁷.

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 meses⁴⁸.

No Brasil, o dupilumabe (Dupixent[®]) foi registrado em 2017 com indicação para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave⁴⁹ 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 2⁵⁰. 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 controle²⁰. 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)²⁷. Para todos os medicamentos disponíveis na Saúde Suplementar, não são feitas restrições de idade para a disponibilização.

8. CONCLUSÕES

Para adolescentes e adultos com asma moderada a grave, quando comparado ao placebo, o dupilumabe 300 mg (a cada 2 semanas) provavelmente resulta em redução da frequência de exacerbações graves ao ano, melhora da qualidade de vida, do controle dos sintomas e da função pulmonar, provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na taxa de mortalidade e incidência de quaisquer eventos adversos (evidência de certeza moderada) e pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de eventos graves (evidência de baixa certeza). Com relação ao dupilumabe 200 mg (a cada 2 semanas), resulta em redução da frequência de exacerbações graves ao ano, melhora da qualidade de vida e pouca ou nenhuma

diferença na incidência de quaisquer eventos adversos (evidência de alta moderada), provavelmente melhora o controle dos sintomas e resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de eventos adversos graves (evidência de certeza moderada), e pode melhorar a função pulmonar (evidência de baixa certeza).

Limitações: Não foram encontrados estudos de comparação direta que avaliaram o dupilumabe frente a outras tecnologias indicadas, 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, Adeloye 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, Strek 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 grave 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. Garritty C, Gartlehner G, Nussbaumer-streit B, King VJ. Cochrane Rapid Reviews Methods Group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews. *J Clin Epidemiol*. 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.

Estudios incluidos

37. Menzies-Gow A, Steenkamp J, Singh S, Erhardt W, Rowell J, Rane P, Martin N, Ackert JL, Quinton A. Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison. *J Med Econ*. 2022 Jan-Dec;25(1):679-690. doi: 10.1080/13696998.2022.2074195.

38. LIBERTY ASTHMA QUEST study

- Bousquet J, Maspero JF, Chipps BE, 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. doi: doi:10.1016/j.jaci.2018.12.307
- Busse W, Maspero JF, Katelaris CH, et al. Dupilumab improves SNOT-22 scores in asthma patients with chronic rhinosinusitis or nasal polyps (CRS/NP) in liberty asthma quest. *Eur Respir J* 2018;52 doi: doi:10.1183/13993003.congress-2018.PA1125
- Busse W, Pavord I, Wenzel S, 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. doi: doi:10.1016/j.jaci.2019.12.79
- Carr W, Jackson DJ, Corren J, et al. Dupilumab efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma by immunoglobulin E levels at baseline. *Eur Respir J* 2019;54 doi: doi:10.1183/13993003.congress-2019.PA536
- Castro M, Busse WW, Zhang B, 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
- Castro M, Corren J, Pavord ID, 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
doi: doi:

- Castro M, Rabe KF, Corren J, et al. Dupilumab improves lung function in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. *ERJ Open Res* 2020;6(1) doi: doi:10.1183/23120541.00204-2019
- Castro M, Rabe KF, Kraft M, et al. Dupilumab improved lung function in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199(9)
- Castro M., Corren J., Pavord ID., et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. United States 2018.
- Rhee CK., Park JW., Park HW., et al. Effect of Dupilumab in Korean Patients With Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma: A LIBERTY ASTHMA QUEST Sub-analysis. *Allergy, asthma & immunology research* 2022;14(2):182-95. doi: doi:10.4168/aair.2022.14.2.182
- Corren J, Castro M, Guillonneau S, 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 doi: doi:
- Corren J, Castro M, Maspero JF, et al. Effect of Dupilumab on patient-reported breathing and rescue medication use. *Eur Respir J* 2020;56 doi: doi:10.1183/13993003.congress-2020.233
- Corren J, Castro M, Maspero JF, 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 doi: doi:10.1183/13993003.congress-2018.PA1124
- Corren J, Jackson DJ, Casale TB, 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 Eur J Allergy Clin Immunol* 2020;75:39-40. doi: doi:10.1111/all.14504
- Douglass J, Langton D, Corren 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;48:22-23. doi: doi:10.1111/imj.14077

- Hanania NA., Castro M., Bateman E., et al. Efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma and persistent airflow obstruction. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2023;130(2):206-14.e2. doi: doi:10.1016/j.anai.2022.10.018
- Katelaris C, Rabe K, Corren J, et al. Dupilumab improves asthma outcomes regardless of baseline lung function. *Respirology* 2019;24:110. doi: doi:10.1111/resp.13492
- Korn S, Busse WW, Echave-Sustaeta JM, et al. Dupilumab efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma by body mass index. *Eur Respir J* 2019;54 doi: doi:10.1183/13993003.congress-2019.PA2753
- Maspero JF., Cardona G., Schonfeldt P., et al. Dupilumab efficacy and safety in Latin American patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST study. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 2023;60(5):981-90. doi: doi:10.1080/02770903.2022.2115927
- Maspero J, Busse WW, Katelaris CH, 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 Eur J Allergy Clin Immunol* 2018;73:30. doi: doi:10.1111/all.13535
- Papi A, Corren J, Castro M, 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. doi: doi:10.1111/all.15456
- Papi A, Chapman KR, Castro M, et al. Impact of severe exacerbations on lung function in dupilumab-treated patients: LIBERTY ASTHMA QUEST. *Eur Respir J* 2021;58 doi: doi:10.1183/13993003.congress-2021.OA2836
- Pavord I, Papi A, Wenzel S, 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 Eur J Allergy Clin Immunol* 2018;73:463-64. doi: doi:10.1111/all.13539
- Pavord I, Papi A, Wenzel S, et al. 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:A48. doi: doi:10.1136/thorax-2018-212555.84

- Pavord ID, Brusselle G, Jackson DJ, et al. FeNO as a Potential Prognostic and Predictive Marker of Lung Function Decline in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma: LIBERTY ASTHMA QUEST. Am J Respir Crit Care Med 2022;205(1) doi: doi:10.1164/ajrccm-conference.2022.205.1_MeetingAbstracts.A3418
- Pavord ID, Deniz Y, Casale T, et al. RELATION BETWEEN CHANGE IN TYPE 2 BIOMARKER LEVELS AND EFFICACY OUTCOMES IN PATIENTS WITH ASTHMA TREATED WITH DUPILUMAB. Thorax 2022;77:A78-A79. doi: doi:10.1136/thorax-2022-BTSabstracts.133
- Pavord ID, Deniz Y, Casale T, et al. Relation between reduction in fractional exhaled nitric oxide and efficacy in asthma patients treated with dupilumab. Eur Respir J 2022;60 doi: doi:10.1183/13993003.congress-2022.2256
- Rabe K, FitzGerald JM, Castro M, et al. Dupilumab Efficacy in GINA-Defined Difficult-to-Treat Type 2 Asthma Patients in the LIBERTY ASTHMA QUEST Study. J Allergy Clin Immunol 2021;147(2):AB59. doi: doi:10.1016/j.jaci.2020.12.237
- Rabe KF, Pavord ID, Castro M, et al. Effect of dupilumab on severe exacerbations and lung function in patients with baseline blood eosinophils ≥ 500 cells/ μ L. Eur Respir J 2020;56 doi: doi:10.1183/13993003.congress-2020.234
- Rabe KF., FitzGerald JM., Bateman ED., et al. Dupilumab Is Effective in Patients With Moderate-to-Severe Uncontrolled GINA-Defined Type 2 Asthma Irrespective of an Allergic Asthma Phenotype. The journal of allergy and clinical immunology In practice 2022;10(11):2916-24.e4. doi: doi:10.1016/j.jaip.2022.06.036
- Sanofi. Evaluation of Dupilumab in Patients With Persistent Asthma (Liberty Asthma Quest). clinicaltrials.gov 2015 doi: doi:
- Tohda Y., Nakamura Y., Fujisawa T., et al. Dupilumab efficacy and safety in Japanese patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma in the phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST study. England2020.
- Wark P, Pavord I, Brusselle G, et al. FeNO and lung function decline in patients with asthma. Respiriology 2023;28:130-32. doi: doi:10.1111/resp.14460

- Wenzel S, Pavord ID, Rabe KF, et al. Dupilumab shows rapid and sustained suppression of inflammatory biomarkers in asthma patients in liberty asthma quest. *Eur Respir J* 2018;52 doi: doi:10.1183/13993003.congress-2018.PA5005

39. LIBERTY ASTHMA VENTURE study

- Brusselle G, Papi A, Chipps BE, 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. *Eur Respir J* 2021;58 doi: doi:10.1183/13993003.congress-2021.PA2521
- Castro M, Rabe KF, Brusselle G, 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 Eur J Allergy Clin Immunol* 2019;74:27. doi: doi:10.1111/all.13957
- Ford LB, Rabe KF, Wolfe RN, 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)
- Ford LB, Rabe KF, Wolfe RN, 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 doi: doi:10.1186/s13223-020-00445-x
- Hanania N, Castro M, Mirapeix C, 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-A32. doi: 10.1016/j.chest.2019.08.868
- Maspero JF, Halpin DMG, Jackson D, et al. Effect of dupilumab on oral corticosteroid use in severe asthma patients with improving lung function. *Eur Respir J* 2020;56 doi: doi:10.1183/13993003.congress-2020.5282
- Maspero JF, Rabe KF, Castro M, 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 Eur J Allergy Clin Immunol* 2019;74:35-36. doi: doi:10.1111/all.13957
- Merman E, Stanbrook MB, Anand A. Liberty Asthma Venture Trial: Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *Can J Respir*

Crit Care Sleep Med 2019;3(2):121-22. doi:
doi:10.1080/24745332.2018.1539932

- Rabe KF, Brusselle G, Castro M, 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 doi: doi:10.1183/13993003.congress-2018.PA5003
- Rabe KF., Nair P., Brusselle G., et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. The New England journal of medicine 2018;378(26):2475-85. doi: doi:10.1056/NEJMoa1804093
- Rabe KF, Nair PK, Brusselle GG, 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
- Sher L, Passalacqua G, Taillé C, et al. Effect of dupilumab on patient-reported sleep outcomes in patients with severe asthma. Eur Respir J 2021;58 doi: doi:10.1183/13993003.congress-2021.PA3733
- Sher L, Rabe KF, Wolfe RN, 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)

40.NCT01854047

- Corren J, Castro M, Joish V, et al. Burden of persistent asthma in patients treated with medium-to high-dose inhaled corticosteroids: Baseline data from a phase 2 clinical trial of dupilumab. Chest 2015;148(4) doi: doi:10.1378/chest.2280468
- Wenzel S., Castro M., Corren J., et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. England2016.

41.NCT03387852

- Wechsler ME., Ruddy MK., Pavord ID., et al. Efficacy and Safety of Itepekimab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma. The New England journal of medicine 2021;385(18):1656-68. doi: doi:10.1056/NEJMoa2024257

42.NCT01312961

- Wenzel S., Ford L., Pearlman D., et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *The New England journal of medicine* 2013;368(26):2455-66. doi: doi:10.1056/NEJMoa1304048

43.NCT03782532

- Zhang Q, Nanshan Z, Dhooria S, 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. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;207(1) doi: doi:10.1164/ajrccm-conference.2023.C31
- Zhang Q, Zhong N, Fang H, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients From China With Persistent Asthma: A Subgroup Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Phase 3 Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;207(1) doi: doi:10.1164/ajrccm-conference.2023.C31

44. Svenningsen S, Kjarsgaard M, Haider E, et al. Dupilumab Reduces Sputum Eosinophils, Mucus Plugging and Improves Ventilation in Patients with Moderate-to-Severe Asthma. A99 Clinical Trials In Chronic Lung Disease: American Thoracic Society 2023:A2528-A28.

45. European Medicines Agency (EMA). Dupixent®. Dupilumabe. Summary of Product Characteristics. 2017.

46. European Medicines Agency (EMA). Dupixent (dupilumab) An overview of Dupixent and why it is authorised in the EU. 2021;44(0):1–2. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/mylotarg-epar-summary-public_en.pdf.

47. Canada's Drug and Health Technology Agency. CADTH Reimbursement Recommendation. Dupilumab (Dupixent). *Can J Heal Technol.* 2023;3(2).

48. National Institute for Health and Care Excellence. Dupilumab for treating severe asthma with type 2 inflammation. 2021;(December 2021). Available at: www.nice.org.uk/guidance/ta751.

49. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. [Bula] Dupixent® (dupilumabe) - Solução injetável 200 mg e 300 mg. 2019.

50. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. [Bula] Dupixent® (dupilumabe) - Solução injetável 200 mg e 300 mg. 2020.

ANEXO I

Estratégias de busca elaboradas para revisões sistemáticas.

Bases	Estratégia	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	60

	'systematically review':ti,ab,kw OR 'systematically reviewed':ti,ab,kw OR 'umbrella review':ti,ab,kw OR 'umbrella 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

Estratégias de busca elaboradas para ensaios clínicos randomizados.

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	447

	<p>#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])</p> <p>#5 #3 AND #4</p>	
Embase (via Elsevier)	<p>#1 'asthma'/exp OR Asthmas OR (Bronchial Asthma) OR (Asthma, Bronchial)</p> <p>#2 'dupilumab'/exp OR dupilumab OR "SAR231893" OR "SAR-231893" OR Dupixent OR "REGN668" OR "REGN-668"</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#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 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>	541
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>	81

	<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>	
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