



**Instituto Nacional de Cardiologia
Coordenação de Ensino e Pesquisa
Programa de Pós-Graduação
Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde**

Dupilumabe para asma grave não controlada

Autor: Heber Dobis Bernarde

Revisão: Márcia Gisele Santos da Costa

Janeiro / 2023

Sumário

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA.....	2
2. TECNOLOGIA	4
3. OBJETIVOS	8
4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	8
5. RESULTADOS	10
6. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS	14
8. REFERÊNCIAS	16

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA

1.1. - Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A asma é uma doença inflamatória crônica que afeta crianças e adultos, sendo a doença crônica mais comum entre as crianças. É considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma das principais doenças não transmissíveis (1).

Caracteriza-se pela inflamação das vias aéreas inferiores, associada ao aumento da responsividade dessas vias a diferentes estímulos, com consequente obstrução do fluxo aéreo, tornando as passagens de ar no pulmão estreitas. Os sintomas variam na sua duração e intensidade. A inflamação e o estreitamento das vias aéreas causam falta de ar, dor no peito, tosse e limitação do fluxo expiratório, e quando não controlada, pode impor limites importantes ao cotidiano, chegando a ser fatal em alguns casos (1–3).

Esta doença afetou mais de 262 milhões de pessoas no mundo em 2019, e as taxas de mortalidade foram mais altas em países de baixo e médio Índice de Desenvolvimento Sustentável (*Sustainable Development Index – SDI*) (4).

A prevalência global de asma diagnosticada por médicos em adultos foi estimada em 4,3% de acordo com Pesquisa Mundial de Saúde desenvolvida e implementada pela Organização Mundial da Saúde em 2002-2003 (5). O mesmo estudo encontrou taxas 22,5% de adultos entre 18 e 45 anos sintomáticos no Brasil e 12,4 % para asma diagnosticada por médico. Entre crianças e adolescentes, a prevalência média brasileira de asma ativa foi de 23,3% e 22,7%, respectivamente (6). Com base nos critérios modificados do *Global Initiative for Asthma (GINA)*, entre as 397 crianças avaliadas em estudo de prevalência da gravidade da asma na infância, 143 (36%) tinham asma intermitente; 160 (40%), asma leve persistente; 51 (12,8%), asma persistente moderada; e 43 (10,8%), asma persistente grave. No mesmo estudo, foi observado que 60 crianças referiram como indicador de maior gravidade o comprometimento eventual das atividades diárias (7).

O controle da asma compreende dois domínios distintos: (i) o controle das limitações clínicas atuais, como sintomas mínimos durante o dia e ausência de sintomas à noite, necessidade reduzida de medicamentos para alívio dos sintomas; ausência de limitação das atividades físicas; e (ii) redução de riscos futuros, como exacerbações, perda acelerada da função pulmonar e efeitos adversos do tratamento (8). Já a gravidade tem relação com a quantidade de medicamentos para atingir o controle das exacerbações, subdividindo-se em (8,9):

Asma leve: definida como aquela que fica bem controlada apenas com o uso de corticoide inalatório (CI) + formoterol de demanda em dispositivo inalatório único ou CI + beta 2-agonistas inalatórios de curta duração (SABA) de demanda ou CI em dose baixa de manutenção + SABA de demanda.

Asma moderada: definida como aquela que necessita, para manter o seu controle, tratamento com CI em dose baixa + formoterol de manutenção e resgate em dispositivo inalatório único ou CI em dose baixa + beta 2-agonistas de longa duração (LABA) de manutenção + SABA de resgate.

Asma grave: definida como aquela que necessita, para manter o seu controle, dose média/alta de CI (em geral equivalente a 1.600 mcg de budesonida) associada em um mesmo dispositivo com LABA + outro controlador (por exemplo, antagonista muscarínico de longa duração (LAMA) disponível no SUS ou antileucotrieno, não disponível no SUS) ou corticoterapia oral para manter a doença controlada ou que, apesar desse tratamento, permanece não controlada.

1.2. - Tratamentos recomendados

As opções farmacológicas para tratamento da asma podem ser divididas em duas categorias principais: medicamentos controladores e medicamentos de alívio ou de resgate. Os controladores são a base do tratamento da asma persistente e possuem atividade anti-inflamatória. Os fármacos para alívio ou resgate são aqueles usados de acordo com a necessidade do paciente, atuando rapidamente no alívio dos sintomas e na reversão da broncoconstrição (10).

Os principais medicamentos para controle são os corticosteroides inalatórios (CI), considerados os mais efetivos. Além dos CI, outros medicamentos controladores são os corticosteroides orais (CO), os beta 2-agonistas de longa ação (LABA), os antileucotrienos (LTRA), a teofilina de ação prolongada, o tiotrópio (antimuscarínico de longa duração/LAMA) e a imunoterapia com anticorpos monoclonais, antiimunoglobulina E (anti-IgE) ou anti-imunoglobulina 5 (anti-IL-5) (10).

Os medicamentos de alívio incluem os beta 2-agonistas inalatórios de curta ação (SABA), os anticolinérgicos inalatórios de curta ação e a teofilina de curta ação, sendo os SABA os medicamentos de escolha para os episódios de exacerbação aguda da asma (10).

No SUS estão disponíveis atualmente os seguintes medicamentos (9):

Quadro 1: medicamentos disponíveis no SUS.

Classe terapêutica	Medicamento
CI	Beclometasona e budesonida
LABA	Formoterol e salmeterol
SABA	Fenoterol e salbutamol
CO	Prednisona e prednisolona
Associação CI + LABA	Formoterol + budesonida
Anticorpos monoclonais	Omalizumabe e mepolizumabe

Legenda: CI (corticosteroide inalatório); LABA (beta 2-agonistas de longa ação); SABA (beta 2-agonistas inalatórios de curta ação; CO (corticosteroide oral).

1.2.1. Imunobiológicos

O omalizumabe é uma terapia inespecífica anti-IgE indicada exclusivamente para adultos e crianças (acima de 6 anos de idade) com asma alérgica persistente, moderada a grave (etapas IV e V), cujos sintomas são inadequadamente controlados apesar do uso de CI associado a um LABA (11).

O mepolizumabe é um anticorpo monoclonal que tem como alvo a interleucina-5 (IL5), uma citocina eosinófilopoiética, que impede a ligação da IL5 aos receptores específicos existentes nos basófilos e eosinófilos, foi incorporado ao SUS para o tratamento de pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com CI + LABA (12).

2. TECNOLOGIA

Dupilumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano. Funciona inibindo a sinalização da interleucina-4 (IL-4) e interleucina-13 (proteínas importantes na resposta alérgica). Em pacientes com dermatite atópica e com asma tipo 2 essas proteínas estão presentes em níveis elevados causando inflamação e sintomas como irritação e coceira da pele. Dupilumabe inibe a IL-4 e a IL-13 (que são os principais impulsionadores de doenças inflamatórias, tais como a dermatite atópica e a asma), reduzindo os sintomas da doença pela diminuição do processo de inflamação. A concentração clinicamente eficaz é geralmente atingida na segunda semana de tratamento (13).

Dupilumabe foi registrado na ANVISA em 2019 (14). Conforme indicação da bula aprovada na agência regulatória brasileira, além da indicação para dermatite atópica, dupilumabe é indicado para pacientes com idade igual ou superior a 6 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. É indicado como terapia de manutenção para pacientes com asma grave e que são dependentes de corticosteroide oral, independentemente dos níveis basais dos biomarcadores de inflamação do tipo 2 (13).

2.1. Ficha técnica

Quadro 2. Ficha técnica do dupilumabe.

Tipo	Medicamento biológico
Princípio ativo	Dupilumabe
Nome comercial	Dupixent®
Apresentações	Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 2mL contendo 300mg de dupilumabe: embalagem com 2. Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 1,14mL contendo 200mg de dupilumabe: embalagem com 2.
Detentor do registro	Sanofi Medley Farmacêutica LTDA.
Fabricante	Genzyme Ireland Limited.
Indicação aprovada na ANVISA	De acordo com o registrado em bula, é indicado para pacientes acima de 6 anos, com asma grave com inflamação tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO (fração exalada de óxido nítrico) aumentada, que estão inadequadamente controlados com doses médias ou altas de corticosteroide inalatório associado a outro medicamento para tratamento de manutenção.
Posologia e forma de administração	Em pacientes com asma grave e que estão fazendo uso de corticosteroides oral ou pacientes que possuem asma grave e dermatite atópica de moderada a grave 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 sob a forma de injeção subcutânea. 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 sob a forma de injeção subcutânea.

Eventos adversos na asma (13):

Os eventos adversos mais comuns incluem reação anafilática (muito raro); eritema no local da injeção (muito frequente); edema, dor e prurido no local da injeção (frequentes).

Eventos adversos específicos (13):

Conjuntivite: Durante o período de estudo de tratamento de 52 semanas com corticosteroides tópicos concomitantes (CST) (estudo CHRONOS), a conjuntivite foi relatada em 16% no grupo DUPIXENT® 300 mg a cada 2 semanas + CST (16 em 100 pacientes-ano) e em 9% do grupo placebo + CST (9 em 100 pacientes-ano).

Eczema Herpético e Herpes-Zóster: A taxa de eczema herpético foi semelhante nos grupos placebo e DUPIXENT®. O herpes-zóster foi relatado em <0,1% nos grupos com DUPIXENT® (<1

em 100 pacientes-ano) e em <1% do grupo placebo (1 em 100 pacientes-ano) nos estudos de monoterapia de 16 semanas. No estudo clínico de DUPIXENT® + CST de 52 semanas, o herpes-zóster foi relatado em 1% do grupo DUPIXENT + CST (1 em 100 pacientes-ano) e 2% do grupo placebo + CST (2 em 100 pacientes-ano).

Reações de hipersensibilidade: Reações de hipersensibilidade (alergia generalizada) foram relatadas em <1% dos pacientes tratados com DUPIXENT®. Estes incluíam reação de doença do soro, reação semelhante à doença do soro, urticária generalizada, erupção cutânea, eritema nodoso (nódulos sensíveis sob a pele) e reação anafilática.

Eosinófilos: Os pacientes tratados com DUPIXENT® tiveram um aumento inicial médio maior a partir do basal na contagem de eosinófilos em comparação com pacientes tratados com placebo nos estudos de monoterapia. As contagens de eosinófilos diminuíram para próximo dos níveis basais durante o estudo. A incidência de eosinofilia emergente do tratamento (≥ 500 células/mcL) foi semelhante nos grupos DUPIXENT® e placebo. A eosinofilia emergente do tratamento ($\geq 5,000$ células / mcL) foi relatada em <2% dos pacientes tratados com DUPIXENT® e <0,5% dos pacientes tratados com placebo.

Imunogenicidade: Assim como com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial de imunogenicidade com o dupilumabe. A quantidade de anticorpos detectados em pacientes usando DUPIXENT e placebo foram geralmente baixos.

Advertências e precauções(13):

Hipersensibilidade: DUPIXENT® pode potencialmente causar reações adversas graves, incluindo hipersensibilidade (alergia generalizada). Reações de hipersensibilidade foram relatadas, incluindo reação anafilática, reações de doença do soro ou semelhante à doença do soro e angioedema (inchaço em região subcutânea ou em mucosas).

Conjuntivite: Informar o médico sobre qualquer novo sintoma ocular ou piora dos sintomas oculares incluindo dor nos olhos e alterações na visão.

Dermatite atópica em pacientes com asma: Informar seu médico sobre qualquer novo sintoma ocular ou piora dos sintomas oculares incluindo dor nos olhos e alterações na visão.

Condições eusinofílicas: Raramente, os pacientes que tomam um medicamento para asma podem desenvolver inflamação dos vasos sanguíneos ou dos pulmões devido a um aumento dos glóbulos brancos (eosinofilia). Não se sabe se isso é causado por DUPIXENT®. Essa condição acontece, mas nem sempre, em indivíduos que também fazem uso de corticosteroide e tem seu uso interrompido ou tem a dose reduzida. Informar imediatamente o médico se desenvolver algumas das seguintes condições: sintomas semelhantes ao da gripe, prurido (coceira) ou

sensação de dormência nos braços ou pernas, agravamento dos sintomas pulmonares ou rash (erupção cutânea).

Infecções helmínticas: Tratar antes de iniciar o tratamento com DUPIXENT®. Se a infecção surgir durante o tratamento com DUPIXENT® e não responder ao tratamento antiparasitário, o tratamento com DUPIXENT deverá ser interrompido até que a infecção esteja curada.

Condições atópicas concomitantes: A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em condições alérgicas ou atópicas diferentes de dermatite atópica e asma.

Gravidez: Dados disponíveis de relatos de casos e uma série de casos com uso de DUPIXENT em mulheres grávidas não identificaram risco de defeitos congênitos graves, aborto espontâneo ou resultados adversos maternos ou fetais associado ao medicamento. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactantes: Não existem dados sobre a presença de dupilumabe no leite materno, e seus efeitos na criança amamentada ou seus efeitos na produção de leite. Sabe-se que a IgG humana está presente no leite humano. Os efeitos da exposição gastrointestinal local e a exposição sistêmica limitada ao dupilumabe na criança amamentada são desconhecidos. Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e para a saúde da criança amamentada devem ser considerados junto com a necessidade clínica da mãe em usar DUPIXENT® e os potenciais eventos adversos na criança amamentada.

2.2. Preço da tecnologia

No Quadro 3, são apresentados os preços do dupilumabe, por apresentação, de acordo com a tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e com o Banco de Preços em Saúde (BPS).

Quadro 3. Preço do medicamento dupilumabe.

Apresentação	PMVG 18%*	BPS**
150 mg/ml sol inj ct 2 ser preenc vd trans x 2,0 mL	R\$ 7.005,51	R\$ 3.158,76
175 mg/mL sol inj ct 2 ser preenc vd trans x 1,14 mL	R\$ 7.005,51	R\$ 3.158,76

*Tabela da CMED consultada em 13/01/2022. Para este medicamento não há Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) ou isenção fiscal para o medicamento. Foi considerado o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com ICMS 18%. **Preços obtidos por meio do site eletrônico do banco de Preços em Saúde (BPS). Realizada busca dia 13/01/2023. Compra realizada pelo município de Jaguariúna-SP, na modalidade pregão, em 14/12/2021 (para apresentação 150 mg/mL), e pela secretaria estadual de saúde de São Paulo, na modalidade pregão, em 29/12/2021 (para apresentação de 175 mg/mL).

O custo do tratamento mensal para pacientes acima de 6 anos, com asma grave com inflamação tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO (fração exalada de óxido nítrico) aumentada, que estão inadequadamente controlados com doses médias ou altas de corticosteroide inalatório associado a outro medicamento para tratamento de manutenção, é de:

1 dose de ataque de 400 mg + 200 mg a cada 15 dias = total de 4 seringas de 200 mg por mês.

Custo CMED PMVG 18% = R\$ 28.022,04. OU

Custo BPS = R\$ 12.635,04

2.3. Comparador

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de asma publicado em versão final pelo Ministério da Saúde (9), o mepolizumabe está indicado no SUS aos pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com CI + LABA e com contagem de eosinófilos no sangue periférico maior ou igual a 300 células/mL.

3. OBJETIVOS

Avaliar a eficácia e segurança do dupilumabe comparado ao mepolizumabe, em pacientes acima de seis anos com asma grave eosinofílica não controlada.

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

4.1. Pergunta estruturada

Para embasar a busca de evidências científicas sobre a comparação de segurança e eficácia do dupilumabe em relação ao mepolizumabe, foi utilizado o acrônimo PICO, descrito no Quadro

4.

Quadro 4. Acrônimo PICO.

População	Pacientes acima de 6 anos com asma grave eosinofílica não controlada
Intervenção	Dupilumabe
Comparador	Mepolizumabe
Desfechos (outcomes)	Exacerbações, controle dos sintomas (ACQ, ACT, ACQ6, ACQ5, GINA, JACQ), qualidade de vida (SGRQ, AQLQ), hospitalizações, função pulmonar, redução de corticoide oral. Eventos adversos (segurança)
Tipos de estudo	Ensaio Clínico Randomizado e revisões sistemáticas com ou sem meta-análise

Legenda: ACT-Asthma Control Test, ACQ- Asthma Control Questionnaire, ACQ 6- Asthma Control Questionnaire 6 items, ACQ5-Asthma Control Questionnaire, GINA- Global Initiative for Asthma, JACQ (Juniper Asthma Control Questionnaire), SGRQ -St. George Respiratory Questionnaire, AQLQ-Asma Quality of Life Questionnaire.

Com base nos elementos estruturados a partir do PICO, definiu-se a pergunta de pesquisa:

O dupilumabe é seguro e eficaz no tratamento de manutenção de pacientes acima de 6 anos com asma grave eosinofílica não controlada, comparado ao mepolizumabe?

4.2. Busca por evidências

4.2.1. Fontes de Informação e estratégia de busca

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via PubMed) e Cochrane Library. As estratégias de buscas por base de dados estão descritas no quadro 5.

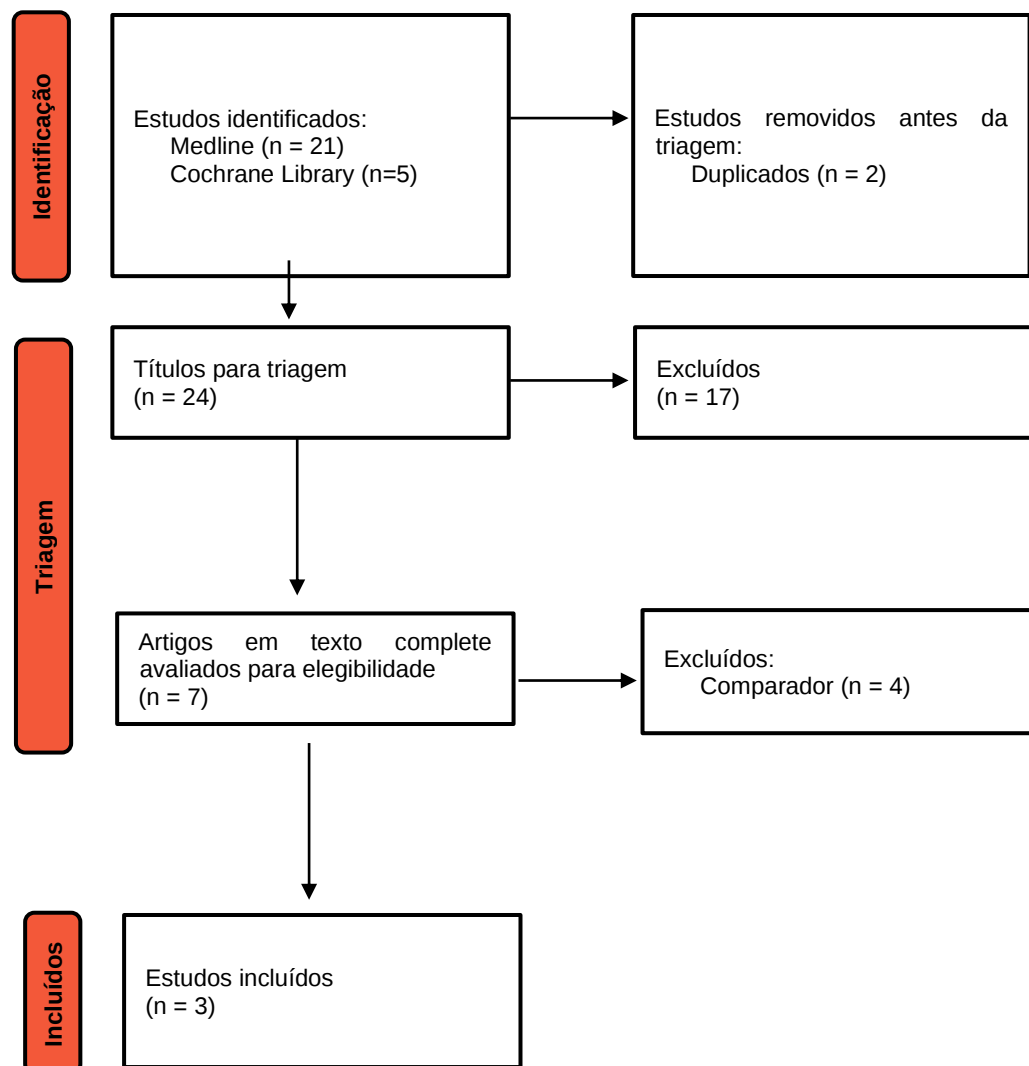
Quadro 5. Estratégia busca sobre dupilumabe versus mepolizumabe em asma.

Base	Estratégia de busca	Artigos localizados (n)	Artigos selecionados (n)
Medline (via PubMed)	((("Asthma"[MeSH Terms] OR "Asthma"[Title/Abstract] OR "Bronchial Asthma"[Title/Abstract]) AND ("mepolizumab"[Supplementary Concept] OR "mepolizumab"[Title/Abstract] OR "nucala"[Title/Abstract]) AND ("dupilumab"[Supplementary Concept] OR "dupilumab"[Title/Abstract] OR "dupixent"[Title/Abstract])) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (english[Filter] OR portuguese[Filter]))	21	3
Cochrane Library	#1 = MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees #2 = dupilumab #3 = mepolizumab #4 = #1 AND #2 AND #3	5	0

5. RESULTADOS

Foram recuperados no total das duas bases de dados 202 artigos (sem aplicação do filtro para ECR e RS). Após aplicação dos filtros específicos, 176 foram excluídos por apresentar delineamento diferente do de interesse, restando 26 artigos para aplicação dos critérios de seleção. Ao final, 3 estudos foram incluídos para análise, todos revisões sistemáticas seguidos de meta-análise em rede (Figura 1).

Figura 1 – Diagrama de seleção dos estudos



Fonte: Adaptado do Prisma 2020 diagrama

5.1. Características gerais dos estudos incluídos

Akenroye et al, 2022 (15), realizaram um estudo com objetivo de comparar, por meio de uma metanálise em rede, a segurança e eficácia de mepolizumabe, benralizumabe e dupilumabe em pacientes com asma grave eusinofílica. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados controlados por placebo, com pacientes acima de 12 anos. O desfecho primário do estudo foram as exacerbações clinicamente significativas, enquanto os secundários foram o volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) e o controle da asma, utilizando o *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) versão 5 ou 6. O desfecho de segurança de interesse foi a ocorrência de efeitos adversos graves. No total, oito estudos com 6.461 pacientes foram incluídos na meta-análise, três compararam mepolizumabe com placebo, três benralizumabe com placebo, e dois compararam dupilumabe com placebo.

A revisão sistemática de Edris et al, 2019 (16), teve como objetivo avaliar por meio de meta-análise em rede, a eficácia dos anticorpos monoclonais na redução das exacerbações em pacientes com asma eusinofílica. Para isso, foram realizadas buscas na literatura para identificar ensaios clínicos de fase II e III. No total, foram incluídos 30 estudos na revisão sistemática, sendo que 13 deles foram incluídos na metanálise com foco na exacerbação.

Ando et al, 2022 (17) compararam a segurança e eficácia de tezepelumabe e outros medicamentos biológicos em pacientes com idade mínima de 12 anos, controle inadequado de asma, e pelo menos um episódio de exacerbação no último ano. Para isso, foi realizada uma revisão sistemática seguida de uma meta-análise em rede dos cinco tratamentos diferentes (tezepelumabe, dupilumabe, benralizumabe, mepolizumabe e placebo). O desfecho primário foi a taxa anualizada de hospitalizações, e os secundários foram o volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1), e o controle da asma pela mudança no valor do *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) e do *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ). O desfecho primário de segurança foi a frequência de eventos adversos. Para classificação da segurança e eficácia de cada tratamento foi calculado o valor da superfície sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA do inglês *surface under the cumulative ranking curve*), por desfecho. No total, foram incluídos oito estudos na meta-análise em rede. Dados de 5.524 pacientes foram analisados nos oito estudos, sendo que 468 pacientes era de estudos com mepolizumabe e 633 com dupilumabe.

5.2. Qualidade metodológica dos estudos

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada com o instrumento *Assessment of Multiple Systematic Reviews* (AMSTAR-2). O resultado está descrito no quadro 6.

Quadro 5. Qualidade das revisões sistemáticas avaliadas.

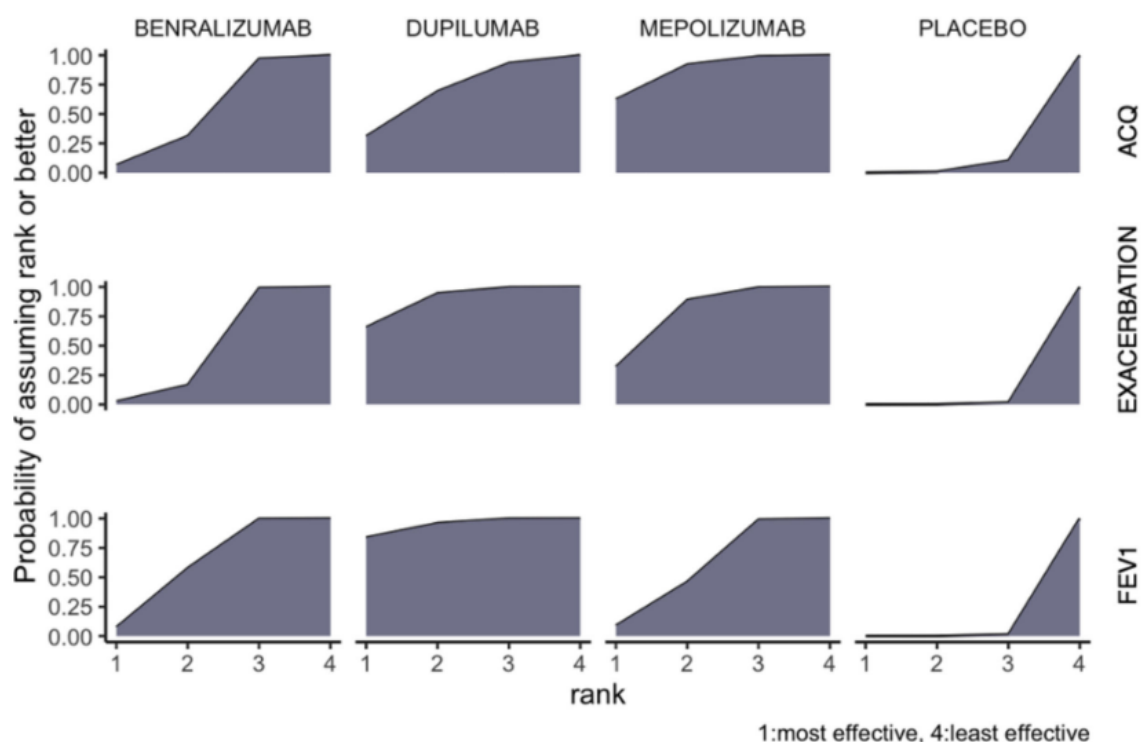
Estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Qualidade Geral
Akenroye et al, 2022	N	N	S	P	S	S	N	S	P	S	S	N	N	S	N	N	Criticamente baixa
Edris et al, 2019	N	N	S	P	S	S	N	S	P	S	S	N	N	N	N	N	Criticamente baixa
Ando et al, 2022	S	N	S	S	S	S	N	N	S	S	S	N	S	S	S	S	Criticamente baixa

Legenda: N = não; S = sim; P = parcialmente

5.3. Síntese das evidências

Na revisão sistemática de Akenroye et al(15), no subgrupo de pacientes com contagens de eosinófilos acima de 300 células/mcL, os três biológicos foram significativamente melhores do que placebo na redução das exacerbações: dupilumabe RR 0,32; 95% IC (0,23–0,45), mepolizumabe RR 0,37; 95% CI (0,30– 0,45) e benralizumabe RR 0,49; 95% CI (0,43–0,55). Melhora de VEF1: dupilumabe (diferença média em mililitros [MD] 230; CI 160–300), benralizumabe (MD 150; IC 95%, 100–200) e mepolizumabe (MD 150; IC 95%, 66–220). ACQ: mepolizumabe (MD –0,63; CI, –0,81 a –0,45), dupilumabe (MD –0,48; 95% CI, –0,83 a –0,14) e benralizumabe (MD –0,32; 95% CI, –0,43 para -0,21). O mepolizumabe e o benralizumabe tiveram 30% e 10% de chance de serem classificados como os melhores, respectivamente, enquanto o placebo teve uma probabilidade <1% de ser classificado como melhor, segundo ou terceiro melhor. Quanto ao desfecho de segurança eventos adversos graves, dupilumabe não demonstrou diferença significativa em relação ao placebo (odds ratio (OR) 1,0; 95% CI, 0,74–1,4). Mepolizumabe teve chances menores de eventos adversos graves que dupilumabe (OR 0,65; 95% IC, 0,41-1,0). Dupilumabe teve o maior valor SUCRA na redução da taxa de exacerbação e melhora da função pulmonar, com mais de 95% de probabilidade de ter o maior ou o segundo melhor valor SUCRA geral na redução das taxas de exacerbação e melhora da função pulmonar (Figura 2).

Figura 2: Surface under the cumulative ranking curve (SUCRA), por desfecho de eficácia: ACQ, exacerbação e VEF1 em indivíduos com contagem de eosinófilos de 300 células por microlitro. (15).



A metanálise em rede elaborada por Edris et al(16), não revelou superioridade de nenhum biológico na taxa de exacerbação nas comparações indiretas. Análises de subgrupos foram realizadas com base no mecanismo de ação. O grupo placebo combinado dos sete estudos com medicamentos que atuam na via da IL-5 (mepolizumabe, benralizumabe e reslizumabe) teve uma taxa média de exacerbação mais alta em comparação com o grupo placebo combinado de estudos conduzidos com outros agentes. Apenas o braço de benralizumabe foi suficientemente potente ($n = 2.051$) para demonstrar uma taxa de exacerbação significativamente diminuída de $-0,730$ (IC 95% $-1,490, -0,051$) em comparação com o placebo neste subgrupo análise. No segundo subgrupo (que não atua na via da IL-5), nenhum agente isolado foi suficientemente potente para mostrar superioridade em relação ao placebo. Quanto à segurança, mepolizumabe demonstrou ser geralmente bem tolerado, não houve morte relatada em nenhum dos estudos da RS e eventos adversos sérios foram geralmente raros. Os eventos relatados foram geralmente leves a moderados, como dores de cabeça e infecções do trato respiratório superior. Relato similar em relação à segurança foi atribuído ao dupilumabe.

Na meta-análise em rede elaborada por Ando et al (17), não foi encontrada superioridade do dupilumabe em relação ao mepolizumabe no desfecho taxa anual de exacerbação (Figura 3). Todavia, ainda que os autores afirmem que os valores de SUCRA por si só não podem verificar a significância da diferença na eficácia dos medicamentos, a classificação para este desfecho atribui pontuação maior ao mepolizumabe. Não foram realizadas comparações indiretas entre os dois medicamentos para os desfechos: variação do VEF1; e mudanças nos questionários ACQ e AQLQ.

Figura 2. Eficácia comparativa em relação à taxa anualizada de exacerbações na população geral e em subgrupos por limiares de contagem de eosinófilos.

Treatment comparison		Overall	PBEC thresholds			
			≥300 cells/mm ³	<300 cells/mm ³	≥150 cells/mm ³	<150 cells/mm ³
Teze vs.	Plac	0.440 (0.368–0.526)*	0.300 (0.222–0.404)*	0.590 (0.462–0.753)*	0.390 (0.315–0.482)*	0.610 (0.421–0.881)*
	Mepo	0.991 (0.751–1.310)	0.960 (0.569–1.624)	0.939 (0.557–1.580)	1.004 (0.660–1.528)	1.015 (0.487–2.115)
	Benr	0.734 (0.588–0.916)*	0.508 (0.356–0.725)*	0.828 (0.586–1.169)	0.659 (0.512–0.850)*	0.847 (0.497–1.440)
	Dupi	0.815 (0.609–1.092)	0.909 (0.581–1.429)	0.714 (0.479–1.067)	0.987 (0.699–1.398)	0.531 (0.302–0.939)*
Dupi vs.	Plac	0.540 (0.429–0.679)*	0.330 (0.236–0.461)*	0.826 (0.602–1.133)	0.395 (0.301–0.519)*	1.148 (0.747–1.764)
	Mepo	1.216 (0.889–1.662)	1.056 (0.611–1.823)	1.316 (0.751–2.300)	1.017 (0.646–1.599)	1.913 (0.887–4.114)
	Benr	0.901 (0.692–1.172)	0.558 (0.379–0.824)*	1.160 (0.778–1.731)	0.668 (0.492–0.907)*	1.595 (0.898–2.847)
Benr vs.	Plac	0.599 (0.526–0.683)*	0.591 (0.485–0.718)*	0.713 (0.557–0.910)*	0.592 (0.514–0.680)*	0.720 (0.490–1.057)
	Mepo	1.350 (1.052–1.732)*	1.891 (1.179–3.027)*	1.134 (0.673–1.908)	1.522 (1.033–2.238)*	1.198 (0.571–2.510)
Mepo vs.	Plac	0.444 (0.359–0.549)*	0.312 (0.203–0.481)*	0.628 (0.397–0.997)*	0.389 (0.271–0.559)*	0.601 (0.320–1.135)

Quanto à segurança, os resultados da metanálise em rede não demonstram diferença significativa entre os dois medicamentos, no entanto mepolizumabe teve pontuação maior que dupilumabe na classificação SUCRA, 68,4 e 57,7 respectivamente (17).

6. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), recomenda o dupilumabe (200 mg) para o tratamento da asma muito grave com inflamação tipo 2 inadequadamente controlada, em pacientes com mais de 12 anos que não responderem adequadamente aos outros tratamentos biológicos (mepolizumabe, reslizumabe ou benralizumabe).

O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomenda o reembolso de dupilumabe como tratamento de manutenção adicional em pacientes com idade igual ou superior a 12 anos com asma grave eosinofílica.

Não foi encontrado relato de avaliação do dupilumabe no *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) na Austrália.

7. DISCUSSÃO

Não foram encontrados estudos com avaliação direta de segurança e eficácia de dupilumabe versus mepolizumabe (medicamento já disponível no SUS para mesma indicação terapêutica). As evidências científicas para análise comparativa que compõe esse parecer são oriundas de comparações indiretas (metanálise em rede), realizadas com base em dados de revisões sistemáticas com qualidade geral criticamente baixa. A partir das três revisões sistemáticas avaliadas para elaboração deste parecer, não foram identificadas evidências suficientes para realização do julgamento sobre a superioridade de segurança e eficácia entre dupilumabe e mepolizumabe.

8. REFERÊNCIAS

1. World Health Organisation (WHO). ASMA [Internet]. Ficha técnica. 2022. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
2. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2006. Glob Initiat Asthma. 2006;
3. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma - 2012 Free Full Text in English. J Bras Pneumol. 2012;38((supl.1)):S1–46.
4. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global burden of disease 2019 - Asthma. Lancet [Internet]. 2020;396:108–9. Available from: <https://www.thelancet.com/pb-assets/Lancet/gbd/summaries/diseases/asthma.pdf>
5. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: Findings from the cross-sectional world health survey. BMC Public Health [Internet]. 2012;12(1):204. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/12/204>
6. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC. A asma na criança e no adolescente brasileiro: Contribuição do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Rev Paul Pediatr. 2014;32(1):114–25.
7. Simões SDM, Da Cunha SS, Barreto ML, Cruz ÁA. Distribution of severity of asthma in childhood. J Pediatr (Rio J). 2010;86(5):417–23.
8. Pizzichini MMM et al. PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma -2012. J Bras Pneumol v J Bras Pneumol Abril [Internet]. 2020;38(1):1–46. Available from: www.jornaldepneumologia.com.br
9. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta Nº 14, de 24 de agosto de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. 2021; Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>
10. GINA committee. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2022 Update [Internet]. Global Initiative for Asthma. 2022. p. 225. Available from: <http://www.ginasthma.org>
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IE. 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 TT - Omalizumab for the treatment of severe uncontrolled allergic asthma despite the use of inhaled co. 2019; Available from: <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/9yw3p>
12. Secretaria de Ciência T e IE em S (Brasil). Benralizumabe e mepolizumabe no tratamento da asma eosinofílica grave refratária em pacientes com idade de 18 anos ou mais TT - Benralizumab and mepolizumab in the treatment of severe refractory eosinophilic asthma in patients with age 18 years or older. 2021; Available from:

http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210602_Relatorio_613_benralizumabe_mepolizumabe_asma_grave_P_22.pdf

13. Medley S, Ltda F. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Solução injetável 200 mg 300 mg. 2021; 0Ahttp://fi-admin.bvsalud.org/document/view/w7266 Medley S, Ltda F. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Solução injetável 200 mg 300 mg. 2021;

14. Anvisa. Consulta. Medicamentos. Dupilumabe [Internet]. 2019. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351189487201920/?substancia=26064>

15. Keet C, Segal J, Alexander GC. analysis. 2022;150(5):1097–105.

16. Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: A systematic review and network meta-analysis. *Respir Res.* 2019;20(1):1–15.

17. Ando K, Fukuda Y, Tanaka A, Sagara H. Comparative Efficacy and Safety of Tezepelumab and Other Biologics in Patients with Inadequately Controlled Asthma According to Thresholds of Type 2 Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cells.* 2022;11(5).