

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

DUPIXENT (DUPILUMAB)

Tratamento de adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos como tratamento complementar de manutenção para asma grave com inflamação tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO aumentada, que são inadequadamente controlados apesar das doses elevadas de corticosteróides inalados associada a outro medicamento para tratamento de manutenção

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

17/02/2022

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 28/01/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Dupilumab

Nome do medicamento: Dupixent

Apresentação(ões):

- 2 unidades, seringa pré-cheia de 2 ml, 300 mg/2 ml, nº de registo 5730577
- 2 unidades, seringa pré-cheia de 1.14 ml, 200 mg/1.14 ml, nº de registo 5775937

Titular da AIM: Sanofi-Aventis Groupe, S.A.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Dupixent é indicado em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos como tratamento complementar de manutenção para asma grave com inflamação tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO aumentada, que são inadequadamente controlados apesar das doses elevadas de corticosteroides inalados associados a outro medicamento para tratamento de manutenção.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Dupixent (Dupilumab), face aos comparadores mepolizumab, rezlimubab, benralizumab e omalizumab, não demonstrou valor terapêutico acrescentado. No entanto, o dupilumab mostrou-se eficaz na indicação de interesse, pelo que se recomendou o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 8, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O custo da terapêutica com Dupixent (dupilumab) é inferior ao custo da terapêutica com reslizumab.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A asma brônquica é uma doença inflamatória crónica, associada a um grau variável de obstrução brônquica e remodelação tecidual. Trata-se de uma doença inflamatória crónica das vias aéreas, clinicamente caracterizada por sintomas de dispneia, sibilância, tosse e opressão torácica, traduzindo uma obstrução generalizada, variável, habitualmente reversível espontaneamente ou sob ação de terapêutica e que afeta cerca de 1 milhão dos residentes em Portugal (Inquérito Nacional de Prevalência da Asma)¹.

Existem vários subtipos, designados habitualmente por endotipos.

A asma brônquica grave ocorre, por definição, quando é necessária uma abordagem terapêutica em que são necessárias altas doses de corticosteróides inalado associado a broncodilatadores, sendo por vezes necessários corticosteróides sistémicos para atingir o seu controlo¹.

É uma patologia que, na maioria dos casos, não se pode prevenir, mas que se pode controlar em 90% ou mais dos doentes, quer com medidas farmacológicas, quer não farmacológicas, possibilitando-lhes uma qualidade de vida e bem-estar como se da afeção não padecessem. O objetivo da abordagem terapêutica da asma é a manutenção do controlo da doença, permitindo que o asmático, de qualquer grupo etário, não tenha sintomas diurnos e noturnos, nem crises, possua uma atividade física normal, incluindo o exercício, mantenha uma função respiratória normal, com ausência ou reduzindo ao mínimo os efeitos indesejáveis dos fármacos utilizados. Alguns destes doentes, porém, permanecem em estado não controlado, apesar da administração da terapêutica habitual, como os broncodilatadores por via inalatória, corticóides em altas doses por via inalatória, por vezes por via sistémica (> 50% do tempo durante 1 ano) e os antagonistas dos leucotrienos, sendo esta situação designada como asma grave refratária. De acordo com a Direcção-Geral da Saúde (DGS) - Norma 016/2011, atualizada em 14.6.2012 - sabe-se, pelo Inquérito Nacional sobre o Controlo da Asma em Portugal, que apenas 57% dos doentes asmáticos têm a sua doença controlada, ou seja, cerca de 300.000 portugueses com asma ativa carecem, ainda, de melhor intervenção para que a sua doença possa ser controlada¹.

Identificou-se no nosso país que os doentes com asma menos controlada caracterizam-se por:

- Serem de classes socioeconómicas mais desfavorecidas;
- Terem menor grau de escolaridade;
- Serem de idade pediátrica ou idosos;
- Índice de massa corporal aumentado.

A asma grave corresponde a cerca de 10% dos doentes com asma brônquica mas é responsável por cerca de 50% da despesa associada à doença. A asma mal controlada associa-se a elevados custos sociais e económicos, diretos e indiretos. De facto, considerando custos diretos e indiretos, estima-se que a asma represente cerca de 3% dos gastos em saúde em Portugal, correspondendo a mais de €500 milhões anuais¹.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O dupilumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano contra o recetor alfa da interleucina (IL)-4 que inibe a sinalização IL-4/IL-13, a qual influencia a produção de IgE (principal anticorpo envolvido na resposta alérgica), a produção de muco, a remodelação das vias aéreas e a migração eosinofílica. A dose recomendada de dupilumab para doentes adultos é uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguida por 300 mg administrados em semanas alternadas sob a forma de injeção subcutânea¹.

Em pacientes com asma grave não-controlada, a abordagem pode passar pelo uso de terapias biológicas – estas incluem anticorpos anti-IgE, agentes anti-IL5 e anticorpos anti-IL4 e anti-IL13. Tal diversidade reflete a variedade de vias patogénicas (e respetivos mediadores) na asma, com possíveis implicações terapêuticas. De forma muito simplificada, os anticorpos anti-IgE atuam num sentido de bloquear a ativação dos mastócitos e, por conseguinte, a libertação de mediadores da resposta alérgica. Por sua vez, os agentes anti-IL-5 reduzem a atividade dos eosinófilos, pelo que são particularmente usados em doentes com eosinofilia. Por fim, os anticorpos que atuam na via da IL-4 e IL-13 inibem a ação de duas citocinas características da resposta inflamatória Th2, as quais são responsáveis pela produção de IgE (principal anticorpo envolvido na resposta alérgica), produção de muco, remodelação das vias aéreas e migração eosinofílica¹.

De acordo com as normas de orientação da Global Initiative for Asthma (GINA) de 2019¹, a gestão do doente com asma no degrau 5, inadequadamente controlados apesar de terapêutica com corticosteróides inalados em alta dose associados a beta-agonistas de longa ação, têm indicação para estudo fenotípico e início de uma das seguintes terapêuticas de *add-on*:

- O brometo de tiotrópio é um agonista muscarínico de longa ação, administrado por via inalatória, uma vez ao dia;
- O omalizumab é um anticorpo monoclonal anti-imunoglobulina E, administrado por injeção subcutânea no ombro ou na coxa, a cada duas ou quatro semanas;
- O mepolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IL-5 (i.e., que atua por supressão da actividade eosinofílica), administrado por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas;
- O reslizumab é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IL-5, administrado de forma intravenosa em intervalos de 4 semanas;
- O benralizumab é um anticorpo IgG1-k humanizado que atua sobre a via da IL-5, através da ligação ao receptor α da IL-5;
- Os corticosteróides orais (≤ 7.5 mg/dia de prednisona ou equivalente) são considerados pela GINA como uma opção alternativa, mas estão frequentemente associados a efeitos adversos substanciais¹.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Analisou-se o benefício adicional do dupilumab na indicação “*tratamento de adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos como tratamento complementar de manutenção para asma grave com inflamação tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO aumentada, que são inadequadamente controlados apesar das doses elevadas de corticosteróides inalados associada a outro medicamento para tratamento de manutenção*”.

A Tabela 1 mostra as subpopulações e os comparadores selecionados para avaliação de dupilumab.

Tabela 1: Subpopulações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes ≥12 anos com asma grave, não controlada por terapêutica de grau 4	Dupilumab + Broncodilatador de longa duração de ação + inalado em dose alta diária	• Broncodilatador de longa duração de ação + Corticosteróide inalado em dose alta diária + os seguintes: • Mepolizumab • Reslizumab (apenas adultos) • Benralizumab (apenas adultos) • Omalizumab (apenas IgE elevada)

Tabela 2: Termos de comparação¹

Termos de comparação	Outros elementos a considerar na comparação	Dupilumab duas injeções subcutâneas de 300 mg administradas em locais diferentes, seguidas de uma injeção de 300 mg de duas em duas semanas (para doentes com asma grave que tomem corticosteróides orais ou que também tenham dermatite atópica), ou duas injeções de 200 mg administradas em locais diferentes, seguidas de uma injeção de 200 mg de duas em duas semanas (para os restantes doentes com asma).
	Medicamento comparador	Mepolizumab: Injeção subcutânea de 100 mg administrada uma vez a cada quatro semanas. Reslizumab: Perfusão intra-venosa uma vez a cada quatro semanas, em função do peso corporal do doente. Omalizumab: Injeção subcutânea em dose e frequência determinadas pelos níveis de IgE de base, medida antes do início do tratamento, conjuntamente com o peso corporal, numa dose máxima recomendada de 600 mg a cada duas semanas.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	A administração deve ser realizada por um profissional de saúde com experiência do diagnóstico e tratamento das condições para as quais o dupilumab está indicado.
	Medicamento comparador	Para os diferentes comparadores elencados, a administração deve ser realizada por um profissional de saúde com experiência do diagnóstico e tratamento das condições para as quais o dupilumab está indicado.

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos” e encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Exacerbações	9	Crítico
Uso de corticóides sistêmicos	8	Crítico
Consulta médica não programada, serviço de urgência ou internamento	7	Crítico
Broncodilatadores inalados em SOS	7	Crítico
Qualidade de vida	8	Crítico
Variação do FEV1	6	Importante
Evolução de eosinófilos sangue periférico	4	Importante
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos grau 3-4	8	Importante
Eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento	8	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Doentes adultos com asma grave não controlada - Comparação indireta entre dupilumab e comparadores¹⁻²⁵

Revisão sistemática da literatura

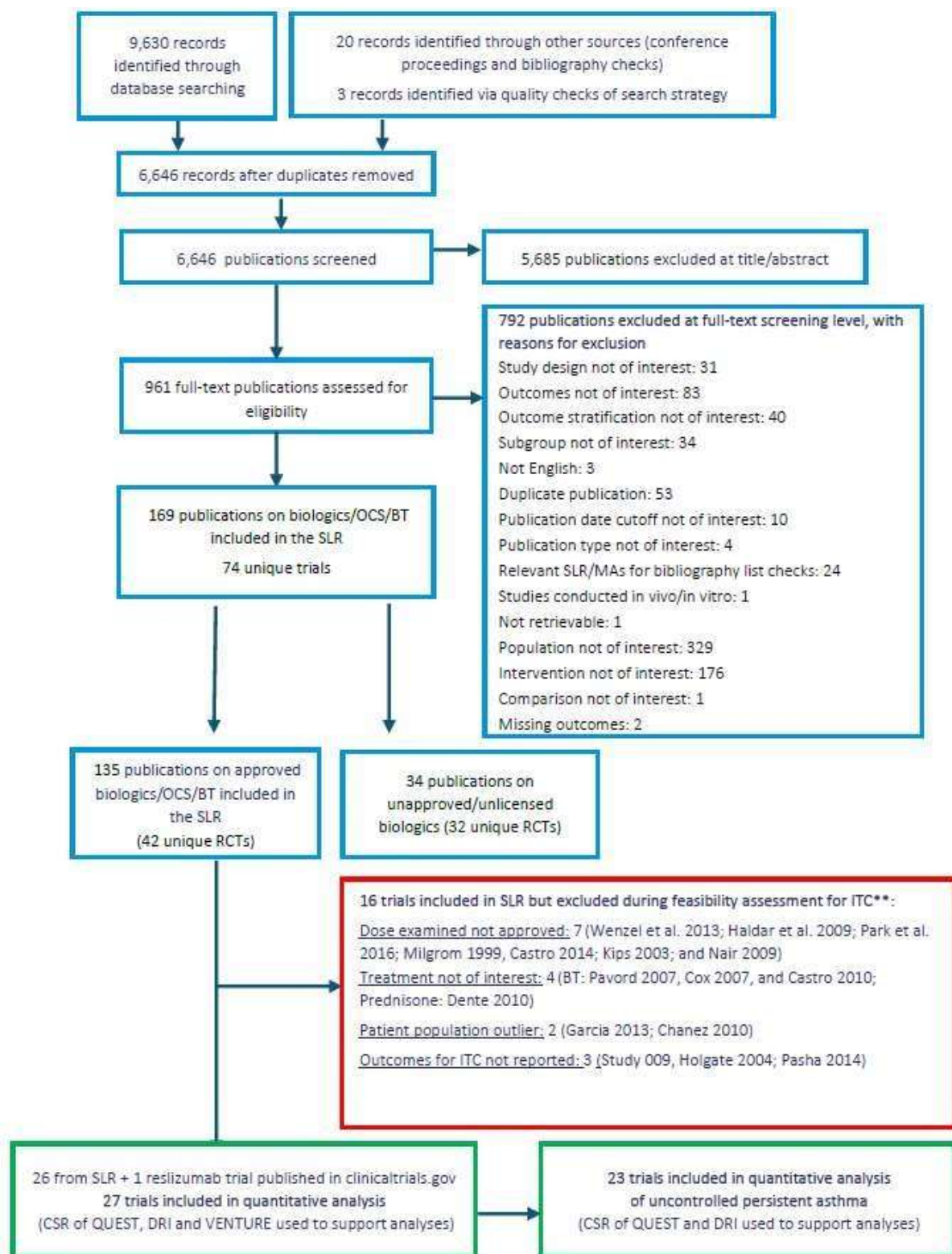
Procedeu-se a uma revisão sistemática da literatura², entre 1980 e 17 de novembro de 2017, e atualizada a 25 de março de 2019, para identificar estudos aleatorizados que avaliassem a eficácia e segurança de tratamentos biológicos na asma persistente, não controlada.

A revisão sistemática pesquisou as seguintes bases de dados: Medline (via Ovid), Embase (via Ovid), e Cochrane Library. Foram também pesquisados os *Conference Proceedings*, entre 2015 e 2019, de duas sociedades médicas (literatura cinzenta): *American Thoracic Society* e *European Academy of Allergy & Clinical Immunology*.

A revisão sistemática da literatura identificou 9.630 citações, tendo após o processo de seleção sido incluídos 23 estudos para análise. Estes estudos incluíam cinco intervenções diferentes: dois estudos de dupilumab (QUEST; DRI), três estudos de mepolizumab (MUSCA, MENSA, DREAM), cinco estudos de reslizumab (3082, 3083, 3084, 3081, e Castro et al, 2011), dois estudos de benralizumab (SIROCCO; CALIMA), e dez estudos de omalizumab (EXTRA, INNOVATE, 008, Ohta et al, 2009; Li et al, 2016; SOLAR; Niven et al, 2008; Hoshino et al, 2012; QUALITX; EXALT; Bardelas et al, 2011).

O fluxo de estudos da revisão sistemática está representado na Figura 1.

Figura 1: Fluxo de estudos



Fonte: Extraído de referência 2

A revisão sistemática da literatura não identificou estudos de comparação direta entre dupilumab e comparadores de interesse. Assim, realizou-se uma comparação indireta utilizando meta-análise em rede, mas concluiu-se que esta não seria válida, devido à elevada heterogeneidade entre estudos que fazia com que estes não fossem suficientemente comparáveis. Decidiu-se depois emparelhar a população ITT dos estudos de dupilumab (que incluía uma população mais ampla) com a população dos estudos comparadores, incluindo apenas subgrupos dos estudos de dupilumab de dimensão variável, que incluíam a população de interesse, e estimar o efeito relativo do tratamento para cada comparação utilizando o método ITC de Bucher.

Características dos estudos incluídos nas comparações indiretas na população com resposta inadequada a biológicos

Descrevem-se de seguida de forma resumida, as características dos 23 estudos incluídos nas comparações indiretas.

O estudo 13579⁴ foi um estudo aleatorizado, de fase 3, em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 52 semanas, que incluiu 1902 doentes, com 18 ou mais anos, com asma inadequadamente controlada por doses moderadas a altas de corticoides inalados (≥ 250 mcg de propionato de fluticasona, duas vezes por dia), em combinação com um segundo controlador (agonista beta de ação longa ou antagonista dos recetores do leucotrieno) há pelo menos 3 meses, numa dose estável há 1 mês, que foram aleatorizados, numa relação de 2:2:1:1, para receberem em adição à terapêutica prévia, dupilumab 300 mg subcutâneo cada duas semanas (dose de carga de 600 mg) (n= 631), dupilumab 200 mg subcutâneo cada duas semanas (dose de carga 400 mg) (n= 633), ou placebo (n= 317 + 321). Só a dose de 300 mg coincide com a dose aprovada. Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar um FEV1 $\leq 80\%$ do previsto nos adultos e $\leq 90\%$ do previsto nos adolescentes, apresentarem uma pontuação ACQ-5 $\geq 1,5$, e reversibilidade de pelo menos 12% no FEV1 com broncodilatadores. Adicionalmente, tinham de ter tido no último ano um dos seguintes eventos: recebido pelo menos um tratamento com esteroides sistémicos (oral ou parentérico) para a asma ou ter recorrido uma vez à urgência ou ter sido internado por agravamento da asma. A medida de eficácia primária foi a taxa anualizada de exacerbações graves (definida como necessidade de corticoides

sistêmicos durante pelo menos 3 dias ou ter recorrido uma vez à urgência ou ter sido internado por agravamento da asma). A principal medida de eficácia secundária foi a variação absoluta no FEV1 pre-broncodilatador na semana 12. Os doentes tinham em média 47,9 anos, e tinham um diagnóstico de asma há 20,9±15,4 anos. Basalmente, o número de exacerbações nos últimos 12 meses, era de 2,1±2,1, e o número de exacerbações graves necessitando de recorrer ao serviço de urgência ou de hospitalização era de 0,69±1,34. Não é referido no CSR mas aparentemente não era permitido o uso de corticosteroides sistêmicos de manutenção. A percentagem de doentes que recebia corticoides inalados em dose média era de 47,7%.

O **estudo 13691**⁵ foi um estudo de estabelecimento da dose, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 24 semanas, que incluiu 776 doentes, com 12 ou mais anos, com asma inadequadamente controlada por doses moderadas a altas de corticóides inalados (≥250 mcg de propionato de fluticasona, duas vezes por dia) em combinação com um agonista beta de ação longa, há pelo menos 1 mês, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1:1:1, para receberem em adição à terapêutica prévia, dupilumab 200 mg subcutâneo cada duas semanas (n=150), dupilumab 200 mg cada 4 semanas (n= 154), dupilumab 300 mg cada duas semanas (n= 157), dupilumab 300 mg cada 4 semanas (n= 157), ou placebo (n= 158). Só a dose de 300 mg cada duas semanas coincide com a dose aprovada. Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar um FEV1 40-80% do previsto, apresentarem uma pontuação ACQ-5 ≥1,5, e reversibilidade de pelo menos 12% no FEV1 com broncodilatadores. Adicionalmente, tinham de ter tido no último ano um dos seguintes eventos: recebido pelo menos um tratamento com esteroides sistêmicos (oral ou parentérico) para a asma ou ter recorrido uma vez à urgência ou ter sido internado por agravamento da asma. A medida de eficácia primária foi a variação absoluta no FEV1 pre-broncodilatador na semana 12. As medidas de eficácia secundária foram a taxa anualizada de exacerbações graves (definida como necessidade de corticoides sistêmicos durante pelo menos 3 dias ou ter recorrido uma vez à urgência ou ter sido internado por agravamento da asma) e a variação percentual no FEV1 pré-broncodilatador na semana 12. Os doentes tinham em média 48,6 anos. Em média, os doentes tinham um diagnóstico de asma há 22,0 anos. Basalmente, o número de exacerbações nos últimos 12 meses, era de 2,1±2,1. Não era permitido o uso de corticosteróides sistêmicos.

O estudo **MUSCA**⁶ foi um estudo aleatorizado, de fase 3b, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 556 doentes, que foram aleatorizados para receberem mepolizumab 100 mg intravenoso (n=276) ou placebo (n=280) administrados de 4 em 4 semanas, durante 24 semanas, em doentes com asma grave com pelo menos duas exacerbações necessitando de tratamento com corticóides sistémicos nos últimos 12 meses, associadas a evidência de inflamação eosinofílica. O estudo incluiu doentes entre os 12 ou mais anos. Todos os doentes incluídos tinham de ter um diagnóstico de asma e ter um volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV1) de menos de 80% em relação ao valor previsto (no caso de adultos) ou um FEV1 de menos de 90% do valor previsto (no caso dos adolescentes com menos de 18 anos). Todos os doentes tinham de ter pelo menos duas exacerbações de asma no último ano tratadas com glucocorticóides sistémicos enquanto recebiam tratamento com pelo menos 880 mcg de propionato de fluticasona ou equivalente por inalação por dia e, pelo menos, 3 meses de tratamento com um “controlador adicional”. Simultaneamente, todos os doentes tinham de apresentar na altura do *screening* uma contagem de eosinófilos no sangue periférico igual ou superior a 150 células por microlitro ou pelo menos 300 células por microlitro em qualquer altura do ano prévio. A medida de eficácia primária foi a variação na pontuação do questionário *St George Respiratory* (SGRQ), entre o basal e a semana 24. As medidas de eficácia secundária incluíram a variação no FEV1 pré-broncodilatador entre o basal e a semana 24, a proporção de respondedores usando a pontuação SGRQ (definida como uma redução de pelo menos 4 pontos, em relação ao basal), e a variação média da pontuação do *Asthma Control Questionnaire* (ACQ-5), entre o basal e a semana 24. O SGRQ é pontuado entre 0 e 100, com pontuações mais altas indicando pior qualidade de vida, e avalia sintomas, atividade física e a interferência da doença na vida do doente. Os doentes tinham em média 52,1 anos no grupo placebo e 49,8 anos no grupo mepolizumab. Em média, os doentes do grupo placebo e do grupo mepolizumab tinham um diagnóstico de asma há 19,6 anos e 19,5 anos, respetivamente. Basalmente, o número de exacerbações nos últimos 12 meses, era de $2,7 \pm 1,5$ no grupo placebo, e de $2,9 \pm 1,9$ no grupo mepolizumab. No basal, apresentavam pelo menos uma exacerbação no último ano com necessidade de recorrer ao serviço de urgência ou de ser hospitalizado, 33% dos doentes no grupo placebo e 32% no grupo mepolizumab. No baseline, estavam medicados com glucocorticoides sistémicos de manutenção 23% dos doentes no grupo do mepolizumab (dose média diária 12,6 mg) e 24% no grupo placebo (dose média diária 10,8 mg).

O estudo **MENSA**⁷ foi um estudo randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 576 doentes, que foram aleatorizados para receberem mepolizumab 75 mg intravenoso (n=191), mepolizumab 100 mg subcutâneo (n=194) ou com placebo (n=191), administrados de 4 em 4 semanas durante 32 semanas, em doentes com asma grave com exacerbações frequentes associadas a evidência de inflamação eosinofílica apesar de altas doses de corticoides inalados com ou sem corticoides orais. O estudo incluiu doentes entre os 12 e os 82 anos. Todos os doentes incluídos tinham de ter um diagnóstico de asma e ter um volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV1) de menos de 80% em relação ao valor previsto (no caso de adultos) ou um FEV1 de menos de 90% do valor previsto (no caso dos adolescentes com menos de 18 anos). Simultaneamente, tinham de apresentar pelo menos um dos seguintes resultados: reversibilidade de mais de 12% no FEV1, resultados positivos no teste de provocação com metacolina ou manitol nas visitas 1 ou 2 ou durante o ano anterior, e variabilidade no FEV1 ($\geq 20\%$) entre duas visitas clínicas nos últimos 12 meses. Todos os doentes tinham de ter pelo menos duas exacerbações de asma no último ano tratadas com glucocorticóides sistémicos enquanto recebiam tratamento com pelo menos 880 mcg de propionato de fluticasona ou equivalente por inalação por dia e, pelo menos, 3 meses de tratamento com um “controlador adicional”. Simultaneamente, todos os doentes tinham de apresentar na altura do *screening* uma contagem de eosinófilos no sangue periférico igual ou superior a 150 células por microlitro ou pelo menos 300 células por microlitro em qualquer altura do ano prévio. O *outcome* primário foi a frequência anualizada de exacerbações clinicamente significativas definido como agravamento da asma que levou o médico a prescrever corticoides orais durante pelo menos 3 dias ou levou o doente ao serviço de urgência ou a ser hospitalizado. O estudo teve um desenho de superioridade. Dos 580 randomizados, só 4 doentes não receberam a medicação de estudo. Os doentes tinham em média 49,0 anos no grupo placebo e 51,0 anos no grupo mepolizumab 100 mg. Em média, os doentes do grupo placebo e do grupo mepolizumab 100 mg tinham um diagnóstico de asma há 19,5 anos e 19,8 anos, respetivamente. Basalmente, o número de exacerbações nos últimos 12 meses, era de $3,6 \pm 2,8$ no grupo placebo, e de $3,8 \pm 2,7$ no grupo mepolizumab 100 mg. No basal, apresentavam pelo menos uma exacerbação no último ano com necessidade de ser hospitalizado, 18% dos doentes no grupo placebo e 17% no grupo mepolizumab 100 mg. No baseline, estavam medicados com glucocorticoides sistémicos de manutenção 27% dos doentes no grupo do mepolizumab 100 mg subcutâneo (dose

média diária 12,6 mg [intervalo 2 a 50 mg]) e 23% no grupo placebo (dose média diária 15,1 mg [intervalo 5 a 80 mg]).

O estudo **DREAM**⁸ foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 621 doentes, que foram aleatorizados numa relação de 1:1:1:1, para receberem mepolizumab 75 mg intravenoso (n=154), mepolizumab 250 mg intravenoso (n=152), mepolizumab 750 mg intravenoso (n=156), ou placebo (n=159), administrados de 4 em 4 semanas durante 52 semanas, em doentes com asma grave com exacerbações frequentes associadas a evidência de inflamação eosinofílica apesar de altas doses de corticoides inalados com ou sem corticoides orais. Para serem incluídos os doentes tinham de ter evidência de inflamação eosinofílica definida por uma contagem de eosinófilos na expetoração de pelo menos 3%, uma concentração de óxido nítrico exalado (FeNO) de 50 ppb ou mais, uma contagem de eosinófilos no sangue periférico de pelo menos $0,3 \times 10^9$ por litro, ou uma deterioração rápida do controlo da asma após uma redução igual ou inferior a 25% nos corticoides (inalados ou orais) de manutenção. Todos os doentes estavam medicados de forma estável com propionato de fluticasona inalado na dose mínima de 880 mcg por dia ou equivalente, com ou sem corticoides orais de manutenção. Todos os doentes tinham de ter pelo menos duas exacerbações de asma no último ano tratadas com glucocorticóides sistémicos. A medida de eficácia primária foi a frequência anualizada de exacerbações clinicamente significativas. Para todas as medidas de efeito, foi feita uma análise *intention-to-treat* modificada (incluindo todos os doentes que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo). Dos 621 randomizados, só 5 doentes não receberam a medicação de estudo. Trata-se de um estudo de *dose finding* com mepolizumab intravenoso, em que nenhuma das doses utilizadas corresponde à dose aprovada.

Os estudos 3082 e 3083⁹ foi um conjunto de 2 estudos randomizados, realizados em duplicado, multicêntricos, em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 52 semanas. O Estudo 3082 incluiu 489 doentes com asma inadequadamente controlada por doses moderadas a altas de corticoides inalados, e que apresentavam mais de 400 eosinófilos por μL no sangue periférico, foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receber reslizumab intravenoso (3,0 mg/Kg) ou placebo, administrados de 4 em 4 semanas durante um ano, e comparou a eficácia do reslizumab (n=245), com placebo (n=244). Todos os doentes incluídos tinham de ter um diagnóstico de asma, pelo menos uma contagem de eosinófilos no sangue periférico de 400 células ou superior durante o período de 2 a 4

semanas de *screening*, e apresentarem asma inadequadamente controlada (um score igual ou superior a 1,5 do *Asthma Control Questionnaire-7* (ACQ-7) medicados pelo menos com uma dose média de corticosteroides inalados (propionato de fluticasona ≥ 440 $\mu\text{g}/\text{dia}$ ou equivalente), com ou sem outro fármaco controlador (incluindo corticosteroides oral). Estes critérios também se aplicavam ao estudo 3083. O Estudo 3083 incluiu 464 doentes com asma inadequadamente controlada por doses moderadas a altas de corticoides inalados, e que apresentavam mais de 400 eosinófilos por μL no sangue periférico, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receber reslizumab intravenoso (3,0 mg/Kg) ou placebo, administrados de 4 em 4 semanas durante um ano, e comparou a eficácia do reslizumab (n=232), com placebo (n=232). O *outcome* primário dos dois estudos foi a frequência anualizada de exacerbações da asma clínica. O estudo teve um desenho de superioridade. As análises de eficácia foram feitas na população *intention-to-treat*. As análises de segurança foram feitas na população de segurança que incluiu todos os doentes que fizeram pelo menos uma dose da medicação de estudo. Dos 962 randomizados, só 1 doente não recebeu a medicação de estudo. Os estudos incluíram doentes entre os 12 e os 75 anos. Devido à variabilidade da contagem de eosinófilos ao longo do tempo, foi permitida uma repetição da contagem de eosinófilos antes de os doentes serem excluídos do estudo baseados neste critério. Os doentes continuaram a sua medicação habitual para a asma, incluindo, mas não limitado a, beta-agonistas de longa duração, corticosteroides inalados, corticosteroides oral (≤ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente), antagonista dos recetores do leucotrieno ou cromoglicato de sódio, em doses constantes. Todos os doentes tinham de ter tido pelo menos um episódio de exacerbação da asma que necessitasse de corticosteroides sistémicos ao longo do último ano, e apresentar reversibilidade de pelo menos 12% com albuterol no volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV1). O valor de *cutoff* utilizado de 400 células por μL no número de eosinófilos no sangue periférico para definição de asma eosinofílica resultou da análise de duas bases de dados externas de doentes com asma que tinham disponíveis amostras de expetoração e de sangue, que mostraram que um *cutoff* de 400 eosinófilos por μL no sangue periférico correspondiam à presença de eosinofilia nas vias aéreas, definida como eosinófilos na expetoração $\geq 3\%$ que é a definição habitual de asma eosinofílica. O estudo incluiu um período de *screening* de 2 a 4 semanas, 52 semanas de tratamento, e uma visita de follow up 90 dias após o final do tratamento. O *outcome* primário foi a frequência de exacerbações clínicas de asma ao longo das 52 semanas de tratamento, definidas como agravamento da asma que resultaram no uso de corticoides sistémicos em doentes que não estavam a receber este

tratamento, ou um aumento de duas vezes na dose dos corticosteroides inalados ou dos corticosteroides sistémicos durante um período de pelo menos 3 dias, levou o doente ao serviço de urgência, a ser hospitalizado, ou a recorrer ao médico para receber um nebulizador ou outro tratamento urgente. Para serem analisados como uma exacerbação da asma, estas intervenções médicas tinham de estar associadas a uma diminuição do FEV1 de pelo menos 20%, apresentaram uma redução no fluxo expiratório máximo de 30%, ou um agravamento dos sinais e sintomas avaliados pelo médico. A frequência de exacerbações da asma (*end point* primário) foi estimado como o *rate ratios* e respetivos intervalos de confiança a 95%, sendo testada a diferença entre grupos por testes de Qui quadrado. Os *end points* secundários incluíram determinação do *Asthma Symptom Utility Index* (ASUI), do score do *Asthma Control Questionnaire-7* (ACQ-7), e do score do *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ).

Os **estudos 3084**¹⁰ foi um estudo aleatorizado, de fase 3, em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 16 semanas. O estudo incluiu 496 doentes com idades entre 18 e 65 anos, com asma inadequadamente controlada (ACQ-7 $\geq$ 1,5) por doses médias de corticoides inalados (propionato de fluticasona $\geq$ 440 mcg/dia ou equivalente), foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receber reslizumab intravenoso na dose de 3,0 mg/Kg (n= 398) ou placebo (n= 98), administrados de 4 em 4 semanas durante 16 semanas. Era permitido que os doentes recebessem outros tratamentos inalados como beta-agonistas de ação longa, antagonistas dois recetores dos leucotrienos, inibidores da 5-lipoxengase, ou cromoglicato de sódio, desde que em dose estável nos últimos 30 dias. Não foram incluídos doentes medicados com corticosteroides orais de manutenção. Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar reversibilidade da via aérea ($\geq$ 12% com beta-agonistas de curta ação [SABA]). A população foi incluída independentemente da contagem de eosinófilos no sangue periférico e do valor de FEV1 basal. O endpoint primário foi a variação, entre o basal e a semana 16, no FEV1. Os *endpoints* secundários avaliaram a variação na pontuação ACQ-7, a variação no uso de SABA de resgate nos 3 dias anteriores, e a contagem de eosinófilos no sangue periférico.

O **estudo 3081**¹¹ foi um estudo randomizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 16 semanas, que aleatorizou 315 doentes com idade entre 12 e 75 anos, numa relação de 1:1:1, a reslizumab 0,3 mg/Kg (n=104), reslizumab 3,0 mg/Kg (n=106), ou placebo (n=105) cada 4 semanas. Só a dose de 3,0 mg/Kg coincide com a dose aprovada. Os doentes tinham de apresentar asma eosinofílica não controlada (pontuação de *Asthma Control Questionnaire-7* $\geq$ 1,5) com doses moderadas

de corticosteroides inalados (propionato de fluticasona de 440 µg dia ou equivalente), e reversibilidade das vias aéreas ($FEV1 \geq 12\%$ com um beta-agonista de curta duração). O endpoint primário foi a variação do FEV1 prébroncodilatador entre o basal e a semana 16. Os doentes podiam fazer broncodilatadores de ação longa, inibidores do leucotrieno, ou cromoglicato, mas o uso destes fármacos não era obrigatório. A diferença na variação média do FEV1 em relação ao placebo foi de 115 mL (IC95% 16 a 215; $p=0,0237$) no grupo de reslizumab 0,3 mg/Kg, e de 160 mL (IC95% 60 a 259; $p=0,0018$) no grupo do reslizumab 3,0 mg/Kg. O estudo concluiu que o reslizumab na dose de 3,0 mg/Kg é eficaz.

O estudo **Castro e colaboradores**¹² foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 1 ano, que avaliou o efeito do reslizumab em doentes com asma eosinofílica não controlada (definida como uma pontuação ACQ $\geq 1,5$) com doses altas de corticosteroides inalados (propionato de fluticasona na dose de pelo menos 880 µg dia), em combinação com pelo menos outro agente (incluindo beta-agonistas, antagonistas do leucotrieno, e cromoglicato de sódio) e avaliou a variação do score Asthma Control Questionnaire (ACQ) entre o basal e a semana 15. O estudo incluiu 106 doentes com idades entre 18 e 75 anos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, a reslizumab 3,0 mg/Kg por dia intravenoso ($n=53$), ou a placebo intravenoso ($n=53$). Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar uma percentagem de eosinófilos na expetoração de 3% ou mais, terem hiper-reatividade confirmada das vias aéreas (definida como uma redução de pelo menos 20% no FEV1 após administração de metacolina com doses até 16 mg/mL ou por reversibilidade das vias aéreas definida como variação de $FEV1 \geq 12\%$ com um beta-agonista de curta duração). Doentes medicados com corticosteroides orais foram excluídos. O *endpoint* de eficácia primário foi a variação, entre o basal e a semana 15, na pontuação ACQ-7.

O estudo **SIROCCO**¹³ foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 48 semanas, que incluiu 1.205 doentes, com idades entre 12 e 75 anos, com asma necessitando corticosteroides inalados em dose média ou elevada [não definida] em combinação com um agonista beta de ação longa há pelo menos 1 ano, que foram aleatorizados na relação de 1:1:1, para receberem benralizumab 30 mg cada 4 semanas ($n= 400$), benralizumab 30 mg cada 4 semanas nas primeiras 3 doses e 30 mg cada 8 semanas daí em diante ($n= 398$), ou placebo ($n= 407$) [Só a dose cada 8 semanas está aprovada]. Para serem incluídos os doentes tinham de ter tido pelo menos duas exacerbações da asma necessitando de corticosteroides sistémicos ou de aumento temporário na dose

habitual de corticosteroides orais durante no último ano. Os doentes adultos tinham de estar medicados com alta dose de corticosteróides inalados, enquanto os doentes dos 12 aos 17 anos podiam estar medicados com dose moderada ou alta de corticosteróides inalados. Para serem incluídos os doentes tinham ainda de apresentar um FEV1 inferior a 80% (dos 12 aos 17 anos FEV1 inferior a 90%), apresentar reversibilidade das vias aéreas definida como variação de FEV1 $\geq$ 12% (e de pelo menos 200 mL) com um broncodilatador, e uma pontuação ACQ-6 de pelo menos 1,5. O *endpoint* de eficácia primário foi a taxa anual de exacerbações.

O estudo **CALIMA**¹⁴ foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 56 semanas, que incluiu 1.306 doentes, com idades entre 12 e 75 anos, com asma necessitando corticosteroides inalados em dose média ou elevada em combinação com um agonista beta de ação longa há pelo menos 1 ano, que foram aleatorizados na relação de 1:1:1, para receberem benralizumab 30 mg cada 4 semanas (n= 425), benralizumab 30 mg cada 4 semanas nas primeiras 3 doses e 30 mg cada 8 semanas daí em diante (n= 441), ou placebo (n= 440). Só a dose cada 8 semanas está aprovada. Para serem incluídos os doentes tinham de ter tido pelo menos duas exacerbações da asma necessitando de corticosteroides sistémicos ou de aumento temporário na dose habitual de corticosteroides orais durante no último ano. Os doentes adultos tinham de estar medicados com alta dose de corticosteróides inalados (definida como fluticasona $\geq$ 500 mcg), [definições não coincidentes] enquanto os doentes dos 12 aos 17 anos podiam estar medicados com dose moderada (definida como fluticasona <250 mcg) ou alta de corticosteróides inalados. Para serem incluídos os doentes tinham ainda de apresentar um FEV1 inferior a 80% (dos 12 aos 17 anos FEV1 inferior a 90%), apresentar reversibilidade das vias aéreas definida como variação de FEV1 $\geq$ 12% (e de pelo menos 200 mL) com um broncodilatador, e uma pontuação ACQ-6 de pelo menos 1,5. O *endpoint* de eficácia primário foi a taxa anual de exacerbações.

O estudo **EXTRA**¹⁵ foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 48 semanas, que incluiu 850 doentes, com idades entre 12 e 75 anos, com asma alérgica persistente severa há mais de 1 ano, não controlada apesar de medicados com corticosteroides inalados em alta dose (equivalente a $\geq$ 500 mcg de fluticasona duas vezes por dia) e agonistas beta de ação longa, com ou sem controladores (incluindo corticosteroides orais), que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem omalizumab ou placebo. A dose e o intervalo de administração do omalizumab

subcutâneo foi baseado no peso corporal e nos níveis de IgE séricos (dose mínima 0,008 mg/Kg por IgE [UI/mL] cada duas semanas, ou 0,016 mg/Kg por IgE [UI/mL] cada 4 semanas). Foi considerado que a asma não estava controlada se os doentes apresentavam sintomas de asma persistente com o tratamento (definido como pelo menos um episódio de acordar noturno por semana e sintomas de asma diurnos necessitando de medicação de resgate durante dois ou mais dias por semana, durante as 4 semanas prévias). Adicionalmente os doentes tinham de ter tido pelo menos um episódio documentado de exacerbação da asma durante os últimos 12 meses, definido como sintomas de asma necessitando de terapêutica de resgate com corticosteróides sistémicos. Para serem incluídos os doentes tinham ainda de apresentar um FEV1 entre 40% e 80% dos valores previstos, e um nível de IgE entre 30 e 700 UI/mL. O *endpoint* de eficácia primário foi a taxa anual de exacerbações da asma durante as 48 semanas. A exacerbação da asma foi definida como agravamento dos sintomas de asma necessitando de tratamento com corticosteróides sistémicos durante 3 ou mais dias. Para os doentes tratados com corticoides sistémicos, uma exacerbação era o aumento na dose diária de 20 mg ou mais de prednisona. Os *endpoints* secundários incluíram a variação, entre o basal e a semana 48, na pontuação total do *asthma symptom severity* (TASS), e variação na qualidade de vida, avaliada pelo *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ[S]). O TASS inclui uma pontuação de asma noturna (0 a 4), sintomas de asma matinal (sim vs não), e sintomas de asma durante o dia (0 a 4), com uma pontuação máxima de 9 pontos (pontuação mais alta representa mais sintomas). O AQLQ(S) consiste em 4 domínios (limitação de atividade, sintomas, função emocional, e estímulos ambientais) num total de 32 itens numa escala de 1 a 7 (1= grave dificuldade; 7= sem dificuldade). A variação entre o basal e as semanas 16, 32, e 48 no óxido nítrico exalado (FeNO) foi um *endpoint* exploratório.

O estudo INNOVATE¹⁶ foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 28 semanas, que incluiu 419 doentes, com idades entre 12 e 75 anos, com asma alérgica severa inadequadamente controlada por corticosteroides inalados em alta dose (dipropionato de beclometasona >1000 mcg/dia ou equivalente) e agonistas beta de ação longa. Os doentes foram aleatorizados para omalizumab ou placebo. Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar um FEV1 entre 40% e 80% dos valores previstos, e um nível de IgE entre 30 e 700 UI/mL. Adicionalmente os doentes tinham de ter função pulmonar reduzida e tido um episódio recente documentado de exacerbação da asma clinicamente significativa, definido como sintomas de asma necessitando de terapêutica de resgate com corticosteroides sistémicos. Foram permitidos corticosteroides orais

(máximo 20 mg por dia), desde que pelo menos uma das exacerbações no último ano tivesse ocorrido sob esta terapia. O *endpoint* de eficácia primário foi a taxa anual de exacerbações da asma durante as 28 semanas.

O **estudo 008**¹⁷ foi um estudo aleatorizado, de fase 3, em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 28 semanas, que incluiu 525 doentes, com asma alérgica severa (definida como asma requerendo corticoides inalados diariamente), que foram aleatorizados para receberem placebo ou omalizumab subcutâneo cada duas ou quatro semanas. As doses de corticosteroides inalados foram mantidas estáveis durante 16 semanas, e foram reduzidas progressivamente ao longo das 12 semanas seguintes. O *endpoint* de eficácia primário foi a taxa anual de exacerbações da asma durante as 28 semanas.

O **estudo de Ohta e colaboradores**¹⁸ foi um estudo aleatorizado, de fase 3, em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 16 semanas, que incluiu 315 doentes japoneses com idades entre 20 e 75 anos, com asma alérgica moderada a severa não controlada, que foram aleatorizados para receberem placebo ou omalizumab subcutâneo. O *endpoint* de eficácia primário foi a taxa anual de exacerbações da asma durante as 16 semanas. Este estudo não incluiu uma população com asma medicada com corticosteroides inalados de alta dose, pelo que não deveria ter sido incluído.

O **estudo de Li e colaboradores**¹⁹ foi um estudo aleatorizado, de fase 3, em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 24 semanas, que incluiu 616 doentes chineses, com idades entre 18 e 75 anos, com asma alérgica persistente moderada a severa (GINA degrau 4), não controlada apesar de medicados com corticosteroides inalados em média ou alta dose e agonistas beta de ação longa, há pelo menos 1 ano, que foram aleatorizados para receberem omalizumab ($\geq 0,016$ mg/Kg/IgE- UI/mL cada 4 semanas) ou placebo. Para serem incluídos os doentes tinham de ter uma reação positiva para pelo menos um aero-alergeno perene, e ter tido pelo menos dois episódios documentados de exacerbação da asma durante os últimos 12 meses ou três episódios nos últimos 24 meses. Para serem incluídos os doentes tinham ainda de apresentar reversibilidade das vias aéreas definida como variação de FEV1 $\geq 12\%$ com broncodilatadores, um FEV1 entre 40% e 80% dos valores previstos, e um nível de IgE entre 30 e 700 UI/mL. O *endpoint* de eficácia primário foi a variação no fluxo expiratório máximo. Os *endpoints* secundários incluíram variação na qualidade de vida, avaliada *pelo Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ[S]), a variação na percentagem do FEV1 previsto, e a pontuação do *Asthma*

Control Questionnaire. Este estudo não incluiu uma população com asma medicada com corticosteroides inalados de alta dose, pelo que não deveria ter sido incluído.

O **estudo SOLAR²⁰** foi um estudo aleatorizado, de fase 3, em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 28 semanas, que incluiu 405 doentes, com idades entre 12 e 74 anos, com asma alérgica persistente moderada a severa (≥ 400 mcg/dia de budenosido), não controlada apesar de medicados com corticosteroides inalados em média ou alta dose e agonistas beta de ação longa, que foram aleatorizados para omalizumab ($\geq 0,016$ mg/Kg/IgE- UI/mL cada 4 semanas) ou placebo. Adicionalmente, os doentes tinham de ter tido pelo menos dois episódios documentados de exacerbação da asma durante os últimos 12 meses ou três episódios nos últimos 24 meses. O *endpoint* de eficácia primário foi a taxa de exacerbações. Este estudo não incluiu uma população com asma medicada com corticosteroides inalados de alta dose, pelo que não deveria ter sido incluído.

O **estudo de Niven e colaboradores²¹** foi uma análise *post-hoc* de um estudo aleatorizado, aberto, com a duração de 1 ano. Esta análise *post hoc* incluiu 164 doentes, com idades entre 12 e 73 anos, com asma alérgica (mediada por IgE) persistente severa (o estudo original incluía doentes com asma alérgica moderada a grave), não controlada apesar de medicados com corticosteroides inalados em alta dose, com ou sem agonistas beta de ação longa. Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem omalizumab (n= 115) ou placebo (n= 49). A dose e o intervalo de administração do omalizumab subcutâneo foi baseado no peso corporal e nos níveis de IgE séricos (dose mínima 0,008 mg/Kg por IgE [UI/mL] cada duas semanas, ou 0,016 mg/Kg por IgE [UI/mL] cada 4 semanas). Foi considerado que a asma não estava controlada se os doentes tinham ido pelo menos uma vez ao serviço de urgência ou tinham sido internados e receberam pelo menos um curso adicional de corticosteroides orais no último ano. O *endpoint* de eficácia primário a taxa anual de exacerbações da asma.

O **estudo de Hoshino e colaboradores²²** foi um estudo aleatorizado, aberto, com a duração de 16 semanas, que incluiu 30 doentes, com idades entre 20 e 75 anos, com asma alérgica (mediada por IgE) persistente severa, não controlada apesar de medicados com corticosteroides inalados em alta dose, em combinação com agonistas beta de ação longa. Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem omalizumab em adição (n= 14) ou para não receberem omalizumab (n= 16). A dose e o intervalo de administração do omalizumab subcutâneo foi baseado no peso corporal e nos níveis de IgE séricos (dose mínima 0,016 mg/Kg por IgE [UI/mL] cada 2 ou 4 semanas). Esta dose não coincide

com a dose aprovada. Para serem incluídos os doentes tinham de ter uma reação positiva para pelo menos um aero-alergeno perene, apresentar reversibilidade das vias aéreas definida como variação de FEV1 $\geq$ 12% com broncodilatadores, e um nível de IgE entre 30 e 700 UI/mL. Os doentes tinham ainda de estar medicados com pelo menos 400 mcg/dia de propionato de fluticasona ou equivalente e um agonista beta de longa ação há pelo menos 8 semanas. Foi considerado que a asma não estava controlada se o doente acordava de noite uma ou mais vezes por semana, ou apresentava sintomas diurnos necessitando de terapêutica de resgate dois ou mais dias por semana. O *endpoint* de eficácia primário foi a espessura das vias aéreas avaliadas por TAC. Este estudo não incluiu uma população com asma medicada com corticosteroides inalados de alta dose, pelo que não deveria ter sido incluído.

O **estudo QUALITX²³** foi um estudo aleatorizado, aberto, com a duração de 20 semanas, que incluiu doentes com mais de 12 anos de idade, com asma alérgica (mediada por IgE) persistente severa, não controlada apesar de medicados com corticosteroides inalados ($\geq$ 500 mcg/dia de fluticasona ou equivalente), em combinação com agonistas beta de ação longa. Os doentes foram aleatorizados para receberem omalizumab em adição ou para não receberem omalizumab. O *endpoint* de eficácia primário foi a variação *Asthma-related Quality of Life Questionnaire* (AQLQ). Este estudo não incluiu uma população com asma medicada com corticosteroides inalados de alta dose, pelo que não deveria ter sido incluído.

O **estudo EXALT²⁴** foi um estudo aleatorizado, aberto, com a duração de 32 semanas, que incluiu 400 doentes com idades entre 12 e 75 anos, com asma alérgica (mediada por IgE) persistente severa, não controlada apesar de medicados com corticosteroides inalados dose moderada a alta em combinação com agonistas beta de ação longa. Os doentes foram aleatorizados para receberem omalizumab em adição à terapêutica prévia (n= 272) ou para não receberem omalizumab (n= 128). O *endpoint* de eficácia primário foi a resposta avaliada pelo investigador. Resposta foi definida como classificação de excelente ou bom. Este estudo não incluiu uma população com asma medicada com corticosteroides inalados de alta dose, pelo que não deveria ter sido incluído.

O **estudo de Bardelas e colaboradores²⁵** foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 24 semanas, que incluiu 271 doentes com idade igual ou superior a 12 anos, com asma alérgica (mediada por IgE) persistente severa, não controlada apesar de medicados com corticosteroides inalados dose moderada a alta em combinação com agonistas beta de ação longa. Os

doentes foram aleatorizados para receberem omalizumab cada 2 ou 4 semanas (n= 136) ou placebo (n= 135). O *endpoint* de eficácia primário foi a variação na pontuação total do Asthma Control Test (ACT). O *endpoint* de eficácia secundário foi a resposta avaliada pelo investigador (respondedor foi definido como classificação de excelente ou bom). Este estudo não incluiu uma população com asma medicada com corticosteroides inalados de alta dose, pelo que não deveria ter sido incluído.

Análise e comentários relacionados com os estudos incluídos nas comparações indiretas

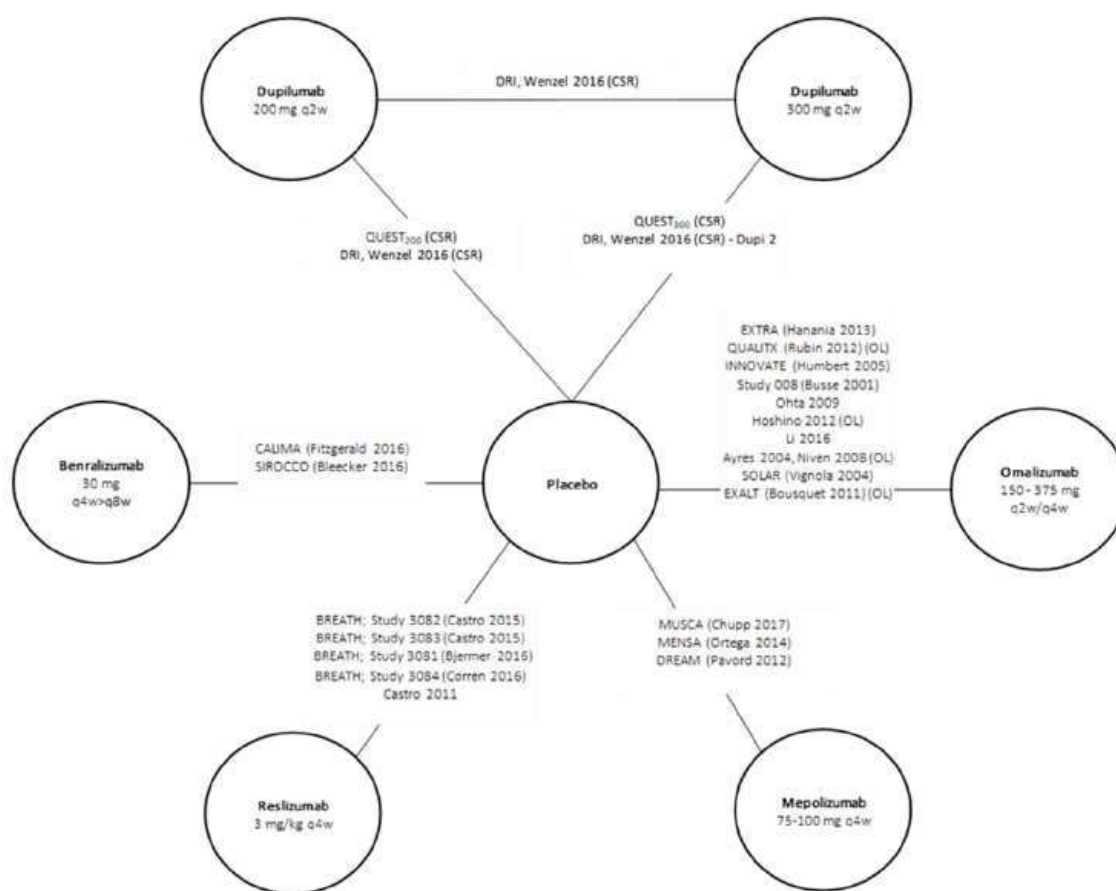
Como referido anteriormente, foram incluídos na rede de evidência vinte e três estudos, que incluíam cinco intervenções diferentes: dois estudos de dupilumab (QUEST [13579]; DRI [13691]), três estudos de mepolizumab (MUSCA, MENSA, DREAM), cinco estudos de reslizumab (3082, 3083, 3084, 3081, e Castro et al, 2011), dois estudos de benralizumab (SIROCCO; CALIMA), e dez estudos de omalizumab (EXTRA, INNOVATE, 008, Ohta et al, 2009; Li et al, 2016; SOLAR; Niven et al, 2008; Hoshino et al, 2012; QUALITX; EXALT; Bardelas et al, 2011).

Os estudos 13579 e 13691 (dupilumab) apresentavam diferenças significativas em relação aos estudos comparadores, no que diz respeito ao desenho de estudo, critérios de inclusão e exclusão, características basais, e definição de medidas de resultado. Contudo, o problema principal, é que os estudos de dupilumab não incluíram exclusivamente a população de interesse (doentes com asma inadequadamente controlados apesar de terapêutica com corticosteróides inalados em alta dose associados a beta-agonistas de longa ação), limitando a interpretação da evidência. Decidiu-se emparelhar a população ITT dos estudos de dupilumab (que incluía uma população mais ampla) com a população dos estudos comparadores, incluindo apenas subgrupos dos estudos de dupilumab de dimensão variável, que incluíam a população de interesse, e estimar o efeito de relativo do tratamento para cada comparação utilizando o método ITC de Bucher. Assim, por exemplo, a população ITT do estudo 13579 (n= 1902) reduziu-se em 78,7% (para n= 406) na comparação com os estudos de mepolizumab, reduziu-se em 70,8% (para n= 556) na comparação com os estudos de reslizumab, e reduziu-se em 76,9% (para n= 439) na comparação com os estudos de benralizumab. Foi assim possível incluir apenas a população de interesse (doentes com asma inadequadamente controlados apesar de terapêutica com corticosteróides inalados em alta dose associados a beta-agonistas de longa ação) nas

análises do efeito relativo do tratamento com dupilumab e tornar a população dos estudos em comparação mais comparável, mas, como resultado do emparelhamento, os estudos não tinham poder estatístico para detetar diferenças no efeito entre tratamentos, e foi quebrada a randomização. A metodologia aplicada é semelhante à MAIC, incluindo apenas o emparelhamento (não incluindo o ajustamento através de ponderação), não sendo recomendada. Acresce que não sendo a asma grave persistente uma doença rara, nem se enquadrando nas situações sem alternativas terapêuticas, os métodos de comparação indireta ajustada não são recomendados. De notar, que não é reportado o resultado (comparabilidade das características) do emparelhamento.

É apresentada a rede de evidência na Figura 2, que refere a estimação dos efeitos relativos do tratamento por meta-análise em rede (Bayesiana) como análise de sensibilidade, mas não são apresentados os resultados desta análise.

Figura 2: Rede de evidência



Comparação dupilumab vs mepolizumab

Esta comparação incluiu cinco estudos: dois estudos de dupilumab (QUEST [13579]; DRI [13691]) e três estudos de mepolizumab (MUSCA, MENSA, DREAM). Para cada medida de resultado, o agrupou-se o efeito relativo (vs placebo) das sub-populações com asma grave dos dois estudos de dupilumab por meta-análise convencional, e comparou (ITC Bucher) estes resultados com os resultados agrupados (meta-análise convencional) dos três estudos comparadores.

Desenho do estudo: globalmente, o desenho dos estudos eram comparação não mostravam diferenças significativas. Contudo, na maioria dos estudos de mepolizumab incluídos, os doentes não receberam o regime/dose aprovados: os doentes receberam mepolizumab 100 mg endovenoso cada 4 semanas no estudo MUSCA; mepolizumab 75 mg endovenoso ou 100 mg subcutâneo cada 4 semanas no estudo MENSA; e mepolizumab 75 mg, 250 mg, ou 750 mg endovenoso cada 4 semanas no estudo DREAM. Apenas a dose de mepolizumab de 100 mg subcutâneo cada 4 semanas administrada no estudo MENSA está de acordo com a dose aprovada. Adicionalmente, agruparam-se os resultados de mepolizumab 75 mg endovenoso e 100 mg subcutâneo cada 4 semanas do estudo MENSA, e incluiu o braço de 100 mg endovenoso do estudo MUSCA e de 75 mg endovenoso do estudo DREAM. Este facto limita a interpretação dos resultados da comparação dupilumab vs mepolizumab.

CrITÉRIOS de inclusão/exclusão: os critérios de inclusão dos três estudos apresentaram diferenças significativas. A mais relevante é que os estudos de dupilumab incluíam uma população com asma moderada a grave, enquanto os estudos de mepolizumab incluíam apenas uma população com asma grave. De salientar que a indicação de interesse é o tratamento de asma grave. Por exemplo, o **estudo 13579** (dupilumab) incluiu com 18 ou mais anos, com asma inadequadamente controlada por doses moderadas a altas de corticoides inalados (≥ 250 mcg de propionato de fluticasona, duas vezes por dia), em combinação com um agonista beta de ação longa ou antagonista dos recetores do leucotrieno. Como referido, esta população não coincide com a população de interesse ('asma grave'). Já nos três estudos de mepolizumab, todos os doentes estavam medicados de forma estável com propionato de fluticasona inalado na dose mínima de 880 mcg por dia ou equivalente, com ou sem corticoides orais de manutenção. Em relação à história prévia de asma, os doentes incluídos nos estudos 13579 e 13691 (dupilumab) tinham de ter tido no último ano um dos seguintes eventos: recebido pelo menos um tratamento com esteroides sistémicos (oral ou parentérico) para a asma ou

ter recorrido uma vez à urgência ou ter sido internado por agravamento da asma, enquanto os doentes incluídos nos estudos MUSCA, MENSA e DREAM (mepolizumab) tinham de ter pelo menos duas exacerbações de asma no último ano tratadas com glucocorticóides sistémicos. Não é clara a relevância destas diferenças. Nem todos os estudos incluíam nos critérios de inclusão a existência de asma de tipo 2, e a sua definição variou nos diferentes estudos. Por exemplo, nos critérios de inclusão dos estudos de dupilumab (13579 e 13691) não existe qualquer referência à necessidade de os doentes apresentarem uma determinada percentagem de eosinófilos na expetoração ou no sangue periférico, ou de apresentarem um determinado valor de FeNO, enquanto em dois estudos de mepolizumab (MUSCA e MENSA), os doentes para serem incluídos tinham de apresentar uma contagem de eosinófilos no sangue periférico igual ou superior a 150 células por microlitro ou pelo menos 300 células por microlitro em qualquer altura do ano prévio, e no estudo DREAM, para serem incluídos os doentes tinham de ter evidência de inflamação eosinofílica definida por uma contagem de eosinófilos na expetoração de pelo menos 3%, uma concentração de óxido nítrico exalado (FeNO) de 50 ppb ou mais, uma contagem de eosinófilos no sangue periférico de pelo menos $0,3 \times 10^9$ por litro, ou uma deterioração rápida do controlo da asma após uma redução igual ou inferior a 25% nos corticoides (inalados ou orais) de manutenção.

Características basais: Os doentes dos estudos de mepolizumab diferiam essencialmente dos doentes dos estudos de dupilumab por apresentarem em média um maior número de exacerbações no último ano, e por uma percentagem significativa estar medicada com corticoides sistémicos de manutenção, ao contrário dos doentes tratados com dupilumab. Estes dados, em conjunto com o facto de 47% dos doentes de dupilumab estarem medicados com uma dose média de corticosteroides inalados, enquanto todos os doentes nos estudos de mepolizumab estavam medicados com uma dose alta, indiciam que os estudos em comparação incluíam doentes com diferente gravidade de asma.

Estes dados estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4: Características basais - Comparação dupilumab vs mepolizumab

	Estudo 13579	Estudo 13691	Estudo MUSCA	Estudo MENSA
Fármaco	Dupilumab	Dupilumab	Mepolizumab	Mepolizumab
Idade média (anos)	47,9	48,6	49,8	51,0
Duração da asma (anos)	20,9±15,4	22,0±15,4	19,5±14,7	20,5±12,9
Nº exacerbações último ano	2,2±2,1	2,1±2,2	2,9±1,9	3,8±2,7
Nº de SU ou hospitalização	0,64±1,34	NR	NR*	NR**
Corticosteróides sistémicos de manutenção (%)	0%	0%	23%	27%
Dose diária de CSM	NA	NA	12,6 mg	12,6 mg

*32% de doentes necessitaram de recorrer ao serviço de urgência ou de hospitalização no último ano; **17% de doentes necessitaram de hospitalização no último ano

Definições de medidas de resultado: os diferentes estudos utilizaram em regra definições semelhantes das medidas de resultado. Por exemplo, os estudos 13579, 13691 e MENSA definiram exacerbações graves (o *endpoint* primário) como a necessidade de corticoides sistémicos durante pelo menos 3 dias ou ter recorrido uma vez à urgência ou ter sido internado por agravamento da asma. O estudo MUSCA definiu exacerbações graves como a necessidade de corticoides sistémicos durante pelo menos 3 dias administrados por via oral ou endovenosa, ou como uma única injeção intra-muscular, ou ter recorrido uma vez à urgência ou ter sido internado por agravamento da asma.

Eficácia: Apenas são reportados os resultados da comparação indireta utilizando a metodologia descrita anteriormente, tendo, para o mepolizumab, utilizado os dados agrupados de dois braços do estudo MENSA (75 mg endovenoso e 100 mg subcutâneo), partindo do pressuposto de que estas duas doses/regimes são equivalentes. Considera-se que este pressuposto não foi provado. Considera-se que estes resultados não são informativos devido às graves limitações da evidência mas apresenta-se aqui um resumo dos resultados. Uma descrição detalhada das limitações da evidência pode ser encontrada na secção 6 deste relatório. Globalmente, não se observaram diferenças estatisticamente significativas, entre dupilumab e mepolizumab, em relação ao efeito do tratamento nas medidas de resultado avaliadas. Em relação à taxa de exacerbações graves não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre dupilumab e mepolizumab (razão de riscos: 0,79; IC95% 0,58 a 1,09). Para esta comparação, foram agrupados os dois estudos de dupilumab (13579 e 13691), por um lado, e os três estudos de mepolizumab (MUSCA, MENSA e DREAM), por outro. O tamanho da amostra dos estudos de dupilumab reduziu-se em 89,9% (de 2678 para 269) com o emparelhamento. Em relação à variação,

entre o basal e a semana 12, no FEV1, também não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre tratamentos (diferença média: 0,10; IC95% -0,05 a 0,26), e o mesmo se observa às 24 semanas (diferença média: 0,10; IC95% -0,07 a 0,27). Para esta comparação, foram agrupados os dois estudos de dupilumab (13579 e 13691), por um lado, e os três estudos de mepolizumab (MUSCA, MENSA e DREAM), por outro. O tamanho da amostra dos estudos de dupilumab reduziu-se em 90,5% (de 2678 para 255) com o emparelhamento. Em relação à variação, entre o basal e a semana 24, na pontuação do *Asthma Control Questionnaire* (ACQ-5), não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre dupilumab e mepolizumab (diferença média: -0,05; IC95% -0,63 a 0,54), e o mesmo se observa em relação à pontuação ACQ-6 às 24 semanas (diferença média: -0,10; IC95% -0,47 a 0,27). Para a comparação do efeito do tratamento no ACQ-5 às 24 semanas, foram agrupados os dois estudos de dupilumab (13579 e 13691), por um lado, e dois estudos de mepolizumab (MUSCA, MENSA), por outro. Para a comparação do efeito do tratamento no ACQ-56 às 24 semanas, foi incluído um estudo de dupilumab (13579), por um lado, e um estudo de mepolizumab (DREAM), por outro. Resultados semelhantes observaram-se às 52 semanas com a medida de resultado ACQ-6 (diferença média: -0,15; IC95% -0,54 a 0,24). Esta comparação incluiu os estudos 13579 e DREAM.

Comparação dupilumab vs reslizumab

Esta comparação incluiu sete estudos: dois estudos de dupilumab (QUEST [13579]; DRI [13691]) e cinco estudos de reslizumab (3082, 3083, 3084, 3081, e Castro et al, 2011). Para cada medida de resultado, agrupou-se o efeito relativo (vs placebo) das populações ITT dos dois estudos de dupilumab por meta-análise convencional, e comparou (ITC Bucher) estes resultados com os resultados agrupados (por metanálise convencional) dos cinco estudos comparadores.

Desenho do estudo: globalmente, o desenho dos estudos em comparação não mostravam diferenças significativas.

CrITÉRIOS de inclusão/exclusão: as populações incluídas nos estudos em comparação parecem não apresentar grandes divergências em relação à gravidade da asma: os estudos 13579 e 13691 (dupilumab) incluíram doentes com asma inadequadamente controlada (definida como um score igual ou superior a 1,5 do *Asthma Control Questionnaire*-5) por doses moderadas a altas de corticoides

inalados (≥ 250 mcg de propionato de fluticasona, duas vezes por dia ou equivalente), em combinação com um agonista beta de ação longa. Nos cinco estudos de rezlizumab, todos os doentes incluídos tinham de ter um diagnóstico de asma, e apresentarem asma inadequadamente controlada (definida como um score igual ou superior a 1,5 do *Asthma Control Questionnaire-7* [ACQ-7] medicados pelo menos com uma dose média de corticosteroides inalados [propionato de fluticasona ≥ 440 $\mu\text{g}/\text{dia}$ ou equivalente], com ou sem outro fármaco controlador [incluindo corticosteroides oral]). A exceção foi o estudo de Castro e colaboradores que incluiu apenas doentes com asma grave. Contudo, enquanto nos estudos 13579 e 13691 (dupilumab), e nos estudos 3081, 3084, e estudo de Castro e colaboradores (rezlizumab), os doentes não estavam medicados com corticoides sistémicos de manutenção, nos estudos 3082 e 3083, 19% e 12% dos doentes faziam esta medicação. De salientar que, com exceção do estudo de Castro e colaboradores, as populações incluídas nos estudos em comparação não coincidem com a indicação de interesse que é o tratamento de asma grave, e que se analisou as populações ITT (com asma moderada ou grave). Assim, os resultados destas comparações não são informativos para a tomada de decisão. Adicionalmente, as populações incluídas nos estudos em comparação diferiam substancialmente em relação ao critério de ‘asma de tipo 2’: enquanto nos estudos 3081, 3082 e 3083, todos os doentes incluídos tinham de ter um diagnóstico de asma, com uma contagem de eosinófilos no sangue periférico de pelo menos de 400 células durante o período de 2 a 4 semanas de *screening*, e no estudo de Castro e colaboradores os doentes tinham de apresentar asma com uma contagem de eosinófilos na expetoração de pelo menos 3%, os critérios de inclusão dos estudos de 3084, 13579, 13691, não fazem qualquer referência a limiares na contagem de eosinófilos na expetoração ou sangue periférico, ou no doseamento de FeNO. Em relação à história prévia de asma, enquanto os doentes incluídos nos estudos 13579 e 13691 (dupilumab) tinham de ter tido no último ano um tratamento com esteroides sistémicos (oral ou parentérico) para a asma ou ter recorrido uma vez à urgência ou ter sido internado por agravamento da asma, e os doentes incluídos nos estudos 3082 e 3083 tinham de ter tido no último ano pelo menos uma exacerbação da asma com necessidade de corticoides sistémicos, os doentes incluídos nos estudo 3081 e 3084 não tinham de apresentar nenhum destes critérios. É possível que esta característica (existência de uma exacerbação relevante no último ano) possam ter relevância clínica e ser, eventualmente, um modificador de efeito.

Características basais: Os doentes dos estudos 3082 e 3083 diferiam essencialmente dos outros estudos por uma percentagem significativa de doentes estar medicada com corticóides sistémicos de manutenção.

Estes dados estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5: Características basais - Comparação dupilumab vs rezlizumab

	Estudo 13579	Estudo 13691	Estudo 3081	Estudo 3082/3083	Estudo 3084	Estudo Castro et al
Fármaco	Dupilumab	Dupilumab	Rezlizumab	Rezlizumab	Rezlizumab	Rezlizumab
Idade média (anos)	47,9	48,6	43,0	48**	44,9	44,9
Duração da asma (anos)	20,9±15,4	22,0±15,4	20,4	19,7±15,2 / 18,2±14,4	26,2	23,3
Nº exacerbações último ano	2,2±2,1	2,1±2,2	NR*	1,9±1,6	NR***	NR
Nº de SU ou hospitalização	0,64±1,34	NR	NR	NR	NR	NR
Corticosteróides sistémicos de manutenção (CSM)	0%	0%	0%	19%/12%	0%	0%
Dose diária de CSM	NA	NA	NA	NR/NR	NA	NA

*57% de doentes tiveram exacerbações no último ano; **Mediana; ***42% de doentes tiveram exacerbações no último ano

Definições de medidas de resultado: os diferentes estudos utilizaram em regra definições das medidas de resultado com algumas diferenças. Por exemplo, os estudos 13579 e 13691 definiram exacerbações graves como a necessidade de corticoides sistêmicos durante pelo menos 3 dias ou ter recorrido uma vez à urgência ou ter sido internado por agravamento da asma. Os estudos 3082 e 3083 definiram exacerbações graves como a necessidade de corticoides sistêmicos nos doentes que não recebiam este tratamento, ou um aumento de duas vezes na dose, tanto nos corticoides inalados como nos corticoides sistêmicos durante pelo menos 3 dias, ou ter recorrido uma vez à urgência ou ter sido internado por agravamento da asma, ou uma consulta não agendada para aerossóis ou outro tratamento urgente. O estudo de Castro e colaboradores definiu exacerbações como uma redução de 20% ou mais no FEV1 em relação ao basal, agravamento da asma necessitando de tratamento de emergência, hospitalização, ou três dias ou mais de corticoides orais.

Eficácia: Reportam-se os resultados da comparação indireta utilizando a metodologia descrita anteriormente. Considera-se que estes resultados não são informativos devido às graves limitações da evidência mas apresenta-se aqui um resumo desses resultados. Uma descrição detalhada das limitações da evidência pode ser encontrada na secção 6 deste relatório. Globalmente, não se observaram diferenças estatisticamente significativas, entre dupilumab e reslizumab, em relação ao efeito do tratamento nas medidas de resultado avaliadas. Em relação à taxa de exacerbações graves não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre dupilumab e reslizumab (razão de riscos: 0,45; IC95% 0,13 a 1,58). Para esta comparação, foram agrupados os dois estudos de dupilumab (13579 e 13691), por um lado, e dois estudos de reslizumab (3082 e 3083), por outro. O tamanho da amostra dos estudos de dupilumab reduziu-se em 86,2% (de 2768 para 369) com o emparelhamento. Este fato torna o resultado não confiável. Em relação à variação, entre o basal e a semana 12, no FEV1, também não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre tratamentos (diferença média: 0,10; IC95% -0,02 a 0,21), e o mesmo se observa às 24 semanas (diferença média: 0,14; IC95% 0,02 a 0,25). Para esta comparação, foram agrupados os dois estudos de dupilumab (13579 e 13691), por um lado, e dois estudos de reslizumab (3082 e 3083), por outro. O tamanho da amostra dos estudos de dupilumab reduziu-se em 86,7% (de 2768 para 357) com o emparelhamento. Este fato torna o resultado não confiável. Em relação à variação, entre o basal e a semana 24, na pontuação do AQLQ, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre dupilumab e reslizumab (diferença média: 0,30; IC95% -0,21 a 0,81). Para a comparação do efeito do tratamento na pontuação do AQLQ às 24

semanas, foram agrupados os dois estudos de dupilumab (13579 e 13691), por um lado, e dois estudos de rezlizumab (3082 e 3083), por outro. O tamanho da amostra dos estudos de dupilumab reduziu-se em 87,8% (de 2768 para 327) com o emparelhamento. Este fato torna o resultado não confiável.

Comparação dupilumab vs benralizumab

Esta comparação incluiu quatro estudos: dois estudos de dupilumab (QUEST [13579]; DRI [13691]) e dois estudos de benralizumab (estudos SIROCCO e CALIMA). Para cada medida de resultado, agrupou-se o efeito relativo (vs placebo) das populações ITT dos dois estudos de dupilumab por meta-análise convencional, e compararam-se (ITC Bucher) estes resultados com os resultados agrupados (por metanálise convencional) dos dois estudos comparadores, incluindo também a população ITT. De salientar que se extraiu dos estudos SIROCCO e CALIMA os doentes medicados com benralizumab (ou placebo correspondente) na dose/regime de 30 mg Q8W, que apresentavam ≥ 300 eosinófilos no sangue periférico (n= 534 e 487, respetivamente), incluindo doentes com doses moderadas e doses altas de corticoides inalados e tendo avaliado o efeito do tratamento na população ITT.

Desenho do estudo: globalmente, o desenho dos estudos em comparação não mostrava diferenças significativas.

Crítérios de inclusão/exclusão: Os estudos 13579 e 13691 (dupilumab) incluíram doentes com asma inadequadamente controlada (definida como um score igual ou superior a 1,5 do *Asthma Control Questionnaire-5*) por doses moderadas a altas de corticoides inalados (≥ 250 mcg de propionato de fluticasona, duas vezes por dia ou equivalente), em combinação com um agonista beta de ação longa. Nos dois estudos de benralizumab, todos os doentes incluídos tinham de ter um diagnóstico de asma, e apresentarem asma inadequadamente controlada (definida como um score igual ou superior a 1,5 do *Asthma Control Questionnaire-6* [ACQ-6]), medicados pelo menos com uma dose média de corticosteroides inalados [propionato de fluticasona ≥ 500 µg/dia ou equivalente], com um agonista beta de ação longa há pelo menos 3 meses, com ou sem corticoides orais ou outros controladores.). Contudo, enquanto nos estudos 13579 e 13691 (dupilumab), os doentes não estavam medicados com corticoides sistémicos de manutenção, nos estudos SIROCCO E CALIMA podiam estar. Contudo, não se reportam estes dados. De salientar que as populações incluídas nos estudos em comparação não

coincidem com a indicação de interesse que é o tratamento de asma grave, e que se analisou as populações ITT (com asma moderada ou grave). Assim, os resultados destas comparações não são informativos para a tomada de decisão. Adicionalmente, as populações incluídas nos estudos em comparação não definiram qualquer critério que restringisse a inclusão em função da presença de ‘asma de tipo 2’. Os critérios de inclusão dos estudos 13579, 13691, SIROCCO e CALIMA não fazem qualquer referência a limiares na contagem de eosinófilos na expetoração ou sangue periférico, ou no doseamento de FeNO. Procedem depois a análises *post hoc* em que avaliam o efeito do tratamento em subgrupos, em função da contagem de eosinófilos no sangue periférico ser superior ou igual a 300 por microlitro, ou inferior a 300 por microlitro. Observaram-se algumas diferenças em relação à história prévia de asma, enquanto os doentes incluídos nos estudos 13579 e 13691 (dupilumab) tinham de ter tido no último ano um tratamento com esteroides sistémicos (oral ou parentérico) para a asma ou ter recorrido uma vez à urgência ou ter sido internado por agravamento da asma, os doentes incluídos nos estudos de beralizumab (SIROCCO e CALIMA) tinham de ter tido no último ano duas exacerbações necessitando de tratamento com corticoides sistémicos ou um aumento temporário no corticoide oral de manutenção.

Características basais: as populações incluídas nos estudos em comparação parecem apresentar ligeiras diferenças, sendo que as populações dos estudos de benralizumab parecem ter menos tempo de doença e um maior número de exacerbações no último ano. Contudo, a relevância clínica destas diferenças é incerta.

Estes dados estão resumidos na Tabela 6.

Tabela 6: Características basais - Comparação dupilumab vs benralizumab

	Estudo 13579	Estudo 13691	Estudo SIROCCO	Estudo CALIMA
Fármaco	Dupilumab	Dupilumab	Benralizumab	Benralizumab
Idade média (anos)	47,9	48,6	47,6	49,6
Duração da asma (anos)	20,9±15,4	22,0±15,4	14,6	16,1
Nº exacerbações último ano	2,2±2,1	2,1±2,2	2,8±1,5	2,7±1,3
Nº de SU ou hospitalização	0,64±1,34	NR	0,4±0,9	0,5
Corticosteróides sistémicos de manutenção (CSM)	0%	0%	NR*	NR*
Dose diária de CSM	NA	NA	NR	NR

*O relatório do estudo refere que os doentes podiam ser incluídos medicados com corticoides orais, e que podiam manter esta terapêutica durante o estudo, mas não reporta a percentagem de doentes medicados, nem a dose da medicação

Definições de medidas de resultado: os diferentes estudos utilizaram em regra definições das medidas de resultado com algumas diferenças. Por exemplo, os estudos 13579 e 13691 definiram exacerbações graves como a necessidade de corticóides sistémicos durante pelo menos 3 dias ou ter recorrido uma vez à urgência ou ter sido internado por agravamento da asma. Os estudos SIROCCO e CALIMA definiram exacerbações graves como a necessidade de corticóides sistémicos nos doentes que não recebiam este tratamento, ou um aumento na dose dos corticoides orais durante pelo menos 3 dias (nos doentes que já recebiam esta medicação) ou uma única dose injetável de corticóides, ou ter recorrido uma vez à urgência ou a uma consulta não agendada para aerossóis ou outro tratamento urgente ou ter sido internado por agravamento da asma.

Eficácia: Reportaram-se os resultados da comparação indireta utilizando a metodologia descrita anteriormente. Considera-se que estes resultados não são informativos devido às graves limitações da evidência mas apresenta-se aqui um resumo desses resultados. Uma descrição detalhada das limitações da evidência pode ser encontrada na secção 6 deste relatório. Em relação à taxa de exacerbações graves observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre dupilumab e benralizumab (razão de riscos: 0,45; IC95% 0,30 a 0,65), favorecendo o dupilumab. Para esta comparação, foram agrupados os dois estudos de dupilumab (estudos 13579 e 13691), por um lado, e dois estudos de benralizumab (estudos SIROCCO e CALIMA), por outro. Para esta comparação o tamanho da amostra dos estudos de dupilumab reduziu-se em 89,2% (de 2768 para 290) com o emparelhamento. Contudo, neste caso e em adição, o tamanho da amostra dos estudos de benralizumab (CALIMA e SIROCCO) também se reduziu em 55,5% (de 2511 para 1117), por se ter incluído apenas os doentes dos estudos de benralizumab que receberam a dose/regime aprovado (benralizumab 30 mg cada 8 semanas), e que apresentavam mais de 300 eosinófilos por microlitro no sangue periférico. De salientar que se continuou a analisar em conjunto os doentes que foram tratados com doses moderadas ou altas de corticoides inalados, não sendo por consequência esta população apropriada para responder ao problema de decisão. Este facto torna o resultado não confiável. Em relação à variação, entre o basal e a semana 12, no FEV1, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre tratamentos (diferença média: 0,13; IC95% 0,00 a 0,26), e o mesmo se observa às 24 semanas (diferença média: 0,08; IC95% -0,07 a 0,24). Para esta comparação, foram agrupados os dois estudos de dupilumab (estudos 13579 e 13691), por um lado, e os dois estudos de benralizumab (estudos SIROCCO e CALIMA), por outro. Para esta comparação o tamanho da amostra dos estudos de dupilumab reduziu-se em 89,9% (de 2768 para 270) com o

emparelhamento. Contudo, neste caso e em adição, o tamanho da amostra dos estudos de benralizumab (CALIMA e SIROCCO) também se reduziu em 76,8% (de 2511 para 583), por se ter incluído apenas os doentes dos estudos de benralizumab que receberam a dose/regime aprovado (benralizumab 30 mg cada 8 semanas), e que apresentavam mais de 300 eosinófilos por microlitro no sangue periférico. De salientar que se continuou a analisar em conjunto os doentes que foram tratados com doses moderadas ou altas de corticoides inalados, não sendo por consequência esta população apropriada para responder ao problema de decisão. Este facto torna o resultado não confiável. Em relação à variação, entre o basal e a semana 52, na pontuação ACQ-6, a comparação incluiu um estudo de dupilumab (estudo 13579), e dois estudos de benralizumab. Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre dupilumab e benralizumab (diferença média: -0,23; IC95% -0,52 a 0,06). O tamanho da amostra dos estudos de dupilumab reduziu-se em 91,3% (de 1902 para 166) com o emparelhamento. Contudo, neste caso e em adição, o tamanho da amostra dos estudos de benralizumab (CALIMA e SIROCCO) também se reduziu em 69,8% (de 2511 para 759), por ter-se incluído apenas os doentes dos estudos de benralizumab que receberam a dose/regime aprovado (benralizumab 30 mg cada 8 semanas), e que apresentavam mais de 300 eosinófilos por microlitro no sangue periférico. De salientar, que não é claro porque é que o número de doentes extraídos da mesma população dos estudos SIROCCO e CALIMA, usando o mesmo critério (doentes que receberam a dose/regime aprovado de benralizumab, ou seja, 30 mg cada 8 semanas, e que apresentavam mais de 300 eosinófilos por microlitro no sangue periférico), varia consoante as comparações. De salientar que se continuou a analisar em conjunto os doentes que foram tratados com doses moderadas ou altas de corticoides inalados, não sendo por consequência esta população apropriada para responder ao problema de decisão. Este fato torna o resultado não confiável.

Comparação dupilumab vs omalizumab

Esta comparação incluiu doze estudos: dois estudos de dupilumab (QUEST [13579]; DRI [13691]) e dez estudos de benralizumab (estudos EXTRA, INNOVATE, 008, Ohta et al, Li et al, SOLAR, Niven et al, Hoshino et al, QUALTIX, EXALT, Bardelas et al). Para cada medida de resultado, agrupou-se o efeito relativo (vs placebo) das populações ITT dos estudos de dupilumab (um ou os dois) por meta-análise convencional, e comparou (ITC Bucher) estes resultados com os resultados agrupados (por metanálise convencional) de um número variável de estudos comparadores, incluindo também a população ITT. De

salientar que se extraiu dos estudos de omalizumab os doentes que apresentavam eosinófilos aumentados no sangue periférico.

Desenho do estudo: globalmente, o desenho dos estudos em comparação não mostrava diferenças significativas.

CrITÉRIOS de inclusão/exclusão: em relação à medida de resultados taxa de exacerbações, foram incluídos dois estudos de dupilumab (13579 e 13691), e dois estudos de omalizumab (INNOVATE e EXTRA). Os estudos 13579 e 13691 (dupilumab) incluíram doentes com asma inadequadamente controlada (definida como um score igual ou superior a 1,5 do *Asthma Control Questionnaire-5*) por doses moderadas a altas de corticoides inalados (≥ 250 mcg de propionato de fluticasona, duas vezes por dia ou equivalente), em combinação com um agonista beta de ação longa. Nos estudos EXTRA e INNOVATE foi considerado que a asma não estava controlada se os doentes, apesar de medicados com corticoides inalados de alta dose e agonistas beta de ação longa (com ou sem controladores, incluindo corticoides orais), apresentavam sintomas de asma persistente com o tratamento (definida como pelo menos um episódio de acordar noturno por semana e sintomas de asma diurnos necessitando de medicação de resgate durante dois ou mais dias por semana, durante as 4 semanas prévias). Contudo, enquanto nos estudos 13579 e 13691 (dupilumab), os doentes não estavam medicados com corticoides sistémicos de manutenção, no estudo EXTRA podiam estar. De salientar que as populações incluídas nos estudos de dupilumab não coincidem com a população de interesse que é doentes com asma grave, e que se analisou as populações ITT destes estudos (com asma moderada ou grave). Assim, os resultados destas comparações não são informativos para a tomada de decisão. Adicionalmente, as populações incluídas nos estudos em comparação não definiram qualquer critério que restringisse a inclusão em função da presença de ‘asma de tipo 2’. Os critérios de inclusão dos estudos 13579, 13691, EXTRA e INNOVATE não fazem qualquer referência a limiares na contagem de eosinófilos na expetoração ou sangue periférico, ou no doseamento de FeNO. Procedem depois a análises *post hoc* em que avaliam o efeito do tratamento em sub-grupos, em função da contagem de eosinófilos no sangue periférico ser superior ou igual a determinados limiares (EOS no sangue periférico ≥ 300 por microlitro no estudo INNOVATE e ≥ 260 por microlitro no estudo EXTRA). Como resultado o tamanho da amostra dos estudos reduziu-se substancialmente.

Características basais: as populações incluídas no estudo INNOVATE (omalizumab) em comparação com os outros estudos, nomeadamente maíos número de exacerbações, maior número de hospitalizações, e maior proporção de doentes medicados com corticoides orais.

Estes dados estão resumidos na Tabela 7.

Tabela 7: Características basais - Comparação dupilumab vs omalizumab

	Estudo 13579	Estudo 13691	Estudo E
Fármaco	Dupilumab	Dupilumab	Omalizu
Idade média (anos)	47,9	48,6	43,7
Duração da asma (anos)	20,9±15,4	22,0±15,4	22,8±1
Nº exacerbações último ano	2,2±2,1	2,1±2,2	2,0±2
Nº de SU ou hospitalização	0,64±1,34	NR	NR
Corticosteróides sistémicos de manutenção (CSM)	0%	0%	17,1%
Dose diária de CSM	NA	NA	NR

Definições de medidas de resultado: os diferentes estudos utilizaram em regra definições das medidas de resultado com algumas diferenças. Por exemplo, os estudos 13579 e 13691 definiram exacerbações graves como a necessidade de corticoides sistémicos durante pelo menos 3 dias ou ter recorrido uma vez à urgência ou ter sido internado por agravamento da asma. No estudo EXTRA, exacerbações foram definidas por agravamento da asma necessitando tratamento com corticoides sistémicos durante pelo menos 3 dias ou, para os que já estavam medicados com corticoides, um aumento de pelo menos 20 mg por dia. No estudo INNOVATE, exacerbações foram definidas como agravamento da asma necessitando de corticoides sistémicos.

Eficácia: Reportam-se os resultados da comparação indireta utilizando a metodologia descrita anteriormente. Para estimar o efeito relativo do tratamento na taxa de exacerbações graves, foram incluídos 4 estudos, 2 estudos de dupilumab (13579 e 13691), e dois estudos de omalizumab (EXTRA e INNOVATE). De salientar que nenhum dos estudos (13579, 13691, EXTRA ou INNOVATE) incluía nos seus critérios de inclusão qualquer limiar na contagem de eosinófilos na expetoração ou sangue periférico, ou no doseamento de FeNO. Para se tentar responder ao problema de decisão na população de interesse (doentes com asma de tipo 2), extraiu-se dos estudos de omalizumab a população com contagem de eosinófilos no sangue periférico ≥ 260 por microlitro (estudo EXTRA), ou ≥ 300 por microlitro (estudo INNOVATE). Esta extração reduziu o tamanho da amostra do estudo INNOVATE em 41,5% (de 419 para 245), e reduziu a amostra do estudo EXTRA em 51,2% (de 848 para 414). Adicionalmente, o emparelhamento dos estudos de dupilumab com os estudos de omalizumab (incluindo, por exemplo, apenas os doentes com $\text{IgE} \geq 30 \text{ UI/mL}$) reduziu o tamanho da amostra destes estudos em 88,6% (de 2678 para 304). Este facto torna os resultados não confiáveis. Considera-se que estes resultados não são informativos devido às graves limitações da evidência, mas apresenta-se aqui um resumo desses resultados. Uma descrição detalhada das limitações da evidência pode ser encontrada na secção 6 deste relatório. São descritos os resultados da eficácia comparativa com dupilumab 300 mas os resultados com dupilumab 200 são semelhantes. Em relação à taxa de exacerbações, observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre dupilumab e omalizumab (razão de riscos: 0,60; IC95% 0,37 a 0,99), favorecendo o dupilumab. De salientar que se continuou a analisar em conjunto os doentes que foram tratados com doses moderadas ou altas de corticoides inalados incluídos nos estudos de dupilumab, não sendo por consequência esta população apropriada para responder ao problema de decisão. Este facto torna o resultado não confiável. Para estimar a

variação, entre o basal e a semana 24, no FEV1, foram incluídos três estudos, 2 estudos de dupilumab (13579 e 13691), e um estudo de omalizumab (EXTRA). De salientar que nenhum dos estudos 13579, 13691, ou EXTRA incluía nos seus critérios de inclusão qualquer limiar na contagem de eosinófilos na expetoração ou sangue periférico, ou no doseamento de FeNO. Para se tentar responder ao problema de decisão na população de interesse (doentes com asma de tipo 2), extraiu-se do estudo de omalizumab a população com contagem de eosinófilos no sangue periférico ≥ 260 por microlitro (estudo EXTRA). Esta extração reduziu o tamanho da amostra do estudo EXTRA em 51,2% (de 848 para 414). Adicionalmente, o emparelhamento dos estudos de dupilumab (incluindo, por exemplo, apenas os doentes com $IgE \geq 30$ UI/mL) com os estudos de omalizumab reduziu o tamanho da amostra destes estudos em 89,0% (de 2678 para 293). Este facto torna os resultados não confiáveis. São descritos os resultados da eficácia comparativa com dupilumab 300 mas os resultados com dupilumab 200 são semelhantes. Em relação a variação, entre o basal e a semana 24, no FEV1 observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre dupilumab e omalizumab (diferença média: 4,21; IC95% 0,23 a 8,18), favorecendo o dupilumab. Resultados semelhantes foram observados às 52 semanas (diferença média: 7,94; IC95% 3,48 a 12,40). De salientar que se continuou a analisar em conjunto os doentes que foram tratados com doses moderadas ou altas de corticoides inalados incluídos nos estudos de dupilumab, não sendo por consequência esta população apropriada para responder ao problema de decisão. Este facto torna o resultado não informativo.

A Tabela 8 resume as características dos estudos incluídos e número de doentes 'ajustados' dos estudos de dupilumab incluídos em cada comparação.

Tabela 8: Características dos estudos incluídos e número de doentes 'ajustados' dos estudos de dupilumab incluídos em cada comparação

Study Name, Author Year	Approved Dosage of Interest	Treatment Duration	N ITT Population	N Included in ITC	Exacerbations In Previous Year	Mean Age
DUPI						
QUEST, CSR data ¹⁹	200 mg, 300 mg q2w	52 weeks	1,902	MEPO-like: 406 (21.3%) RESLI-like: 556 (29.2%) BENRA-like: 439 (23.1%) OMA-like: 762 (40.0%) Full ITT scenario: 1,902	≥1	MEPO-like: 49.6 RESLI-like: 49.8 BENRA-like: 47.9 OMA-like: 45.6 Full ITT scenario: 48.0
DRI, Wenzel 2016/CSR data ²¹	300 mg q2w	24 weeks	All Tx arms: 776 Tx arms of interest: 465	MEPO-like: 112 (24.1%) RESLI-like: 128 (27.5%) BENRA-like: 100 (21.5%) OMA-like: 210 (45.2%) Full ITT scenario: 465 [^]	≥1	MEPO-like: 51.0 RESLI-like: 48.1 BENRA-like: 48.4 OMA-like: 47.4 Full ITT scenario: 49.0
MEPO						
MUSCA, Chupp 2017 ³⁸	100 mg q2w	20 weeks	551	551	≥2	51.0
MENSA, Ortega 2014 ³⁹	75 mg, 100 mg q2w	32 weeks	576	576	≥2	50.0
DREAM, Pavord 2012 ¹⁹	75 mg q4w	52 weeks	All Tx arms: 621 Tx arms of interest: 308	308 [^]	≥2	48.3
RESLI						
BREATH (study 3082), Castro 2015 ²⁰	3 mg/kg q4w	52 weeks	489	489	≥1	48.5
BREATH (study 3083), Castro 2015 ²⁰	3 mg/kg q4w	52 weeks	464	464	≥1	48.0
BREATH (study 3084), Corren 2016 ⁴⁰	3 mg/kg q4w	16 weeks	496	496	NR	45.0
BREATH (study 3081), Bjermer 2016 ⁴¹	3 mg/kg q4w	16 weeks	All Tx arms: 315	211 [^]	NR	43.6

Dupixent (Dupilumab)

Study Name, Author Year	Approved Dosage of Interest	Treatment Duration	N ITT Population	N Included In ITC	Exacerbations in Previous Year	Mean Age
			Tx arms of interest: 211			
Castro 2011 ⁴²	3 mg/kg q4w	12 weeks	106	106	NR	45.4
BENRA						
SIROCCO , Bleecker 2016 ⁴³ (High ICS)	30 mg q4w>q8w	48 weeks	All Tx arms: 1,204 Tx arms of interest: 805	805 ^A	≥2	49.0
SIROCCO , High ICS, Bleecker 2016 ⁴³ (High ICS, ≥300 EOS subgroup)	30 mg q4w>q8w	48 weeks	All Tx arms: 1,204 Tx arms of interest: 805 Patients with 300 EOS and high-dose ICS: 534	534 ^A	≥2	48.1
CALIMA , FitzGerald 2016 ⁴⁴	30 mg q4w>q8w	56 weeks	All Tx arms: 1,306 Tx arms of interest: 881	881 ^A	≥2	49.2
CALIMA , FitzGerald 2016 ⁴⁴ (≥300 EOS subgroup)	30 mg q4w>q8w	56 weeks	All Tx arms: 728 Tx arms of interest: 487	487 ^A	≥2	49.0
OMA						
EXTRA , Hanania 2013 ⁵	150 mg to 375 mg	48 weeks	848	848	≥1	44.5
INNOVATE , Humbert 2005 ⁴⁵	150 mg to 375 mg	28 weeks	482	482	≥2	43.4
Study 008 , Busse 2001 ⁴⁶	150 mg to 375 mg	28 weeks	525	525	NR	39.2
Ohta 2009 ^{*47}	150 mg to 375 mg	16 weeks	315	315	NR	49.0
Li 2016 ^{*48}	150 mg to 300 mg/220 mg to 375 mg	16 days (median)	609	609	≥2	46.5

Dupixent (Dupilumab)

Study Name, Author Year	Approved Dosage of Interest	Treatment Duration	N ITT Population	N Included In ITC	Exacerbations in Previous Year	Mean Age
			Tx arms of interest: 211			
Castro 2011 ⁴²	3 mg/kg q4w	12 weeks	106	106	NR	45.4
BENRA						
SIROCCO , Bleecker 2016 ⁴³ (High ICS)	30 mg q4w>q8w	48 weeks	All Tx arms: 1,204 Tx arms of interest: 805	805 ^A	≥2	49.0
SIROCCO , High ICS, Bleecker 2016 ⁴³ (High ICS, ≥300 EOS subgroup)	30 mg q4w>q8w	48 weeks	All Tx arms: 1,204 Tx arms of interest: 805 Patients with 300 EOS and high-dose ICS: 534	534 ^A	≥2	48.1
CALIMA , FitzGerald 2016 ⁴⁴	30 mg q4w>q8w	56 weeks	All Tx arms: 1,306 Tx arms of interest: 881	881 ^A	≥2	49.2
CALIMA , FitzGerald 2016 ⁴⁴ (≥300 EOS subgroup)	30 mg q4w>q8w	56 weeks	All Tx arms: 728 Tx arms of interest: 487	487 ^A	≥2	49.0
OMA						
EXTRA , Hanania 2013 ⁵	150 mg to 375 mg	48 weeks	848	848	≥1	44.5
INNOVATE , Humbert 2005 ⁴⁵	150 mg to 375 mg	28 weeks	482	482	≥2	43.4
Study 008 , Busse 2001 ⁴⁶	150 mg to 375 mg	28 weeks	525	525	NR	39.2
Ohta 2009 ^{*47}	150 mg to 375 mg	16 weeks	315	315	NR	49.0
Li 2016 ^{*48}	150 mg to 300 mg/220 mg to 375 mg	16 days (median)	609	609	≥2	46.5

Fonte: extraído de referência

Doentes adultos com asma dependente de corticóides orais - Comparação indireta entre dupilumab e comparadores^{3,26-29}

Extraído da revisão sistemática da literatura descrita anteriormente², relativa ao período entre 1980 e 17 de novembro de 2017, e atualizada a 25 de março de 2019, para identificar estudos aleatorizados que avaliassem a eficácia e segurança de tratamentos biológicos na asma, extraíram-se estudos de tratamento da asma moderada a grave dependente de corticóides orais, tratados com biológicos.

Foram identificados 4 estudos: um estudo de dupilumab (estudo VENTURE²⁶), um estudo de mepolizumab (SIRIUS²⁷), um estudo de benralizumab (estudo ZONDA²⁸), e um estudo de reslizumab (NCT0250162929).

Aplicou-se a mesma metodologia descrita anteriormente, e o estudo apresenta as mesmas limitações. A metodologia utilizada na avaliação comparativa, ITC de Bucher precedida de emparelhamento/eliminação de doentes fora da indicação, não faz parte das metodologias recomendadas. Adicionalmente, metodologias de comparação indireta com emparelhamento/ajustamento (MAIC/STC) apenas são aceitáveis em situações excecionais que incluem doenças raras, definidas por uma prevalência inferior a 5 em 10 000 pessoas, em que não existam alternativas terapêuticas, ou em que o efeito dessas alternativas é não provado ou incerto, ou doenças ultra-raras, definidas como uma doença com uma prevalência ≤ 1 doente por 100.000 pessoas. O método utilizado não se enquadra nos métodos aqui descritos, e a indicação em avaliação não se enquadra nas situações excecionais descritas anteriormente, pelo que se considera que esta metodologia de comparação indireta não é aceitável no contexto em avaliação.

Embora se afirme no relatório publicado do estudo VENTURE que foram incluídos doentes medicados com alta dose de corticoides inalados, a dose descrita (propionato de fluticasona >500 mcg/dia), não corresponde à definição habitual de alta dose. Acresce que o estudo não incluiu doentes inadequadamente controlados, tendo por objetivo mostrar que a adição de dupilumab permitia uma redução da dose de corticoides orais.

Também aqui o emparelhamento reduziu substancialmente o tamanho da amostra do estudo VENTURE tornando os resultados pouco confiáveis.

Características dos estudos incluídos nas comparações indiretas na população com asma dependente de corticóides

Descrevem-se de seguida de forma resumida, as características dos 4 estudos incluídos nas comparações indiretas.

O estudo LIBERTY ASTHMA VENTURE²⁶ foi um estudo aleatorizado, de fase 3, em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 24 semanas, que incluiu 210 doentes, com 12 ou mais anos, com asma há pelo menos 1 ano, que estavam medicados com glucocorticoides sistémicos regulares há pelo menos 6 meses (5 a 35 mg por dia de prednisona ou prednisolona ou equivalente), que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem em adição à terapêutica prévia, dupilumab 300 mg subcutâneo duas vezes por semana (dose de carga de 600 mg) (n= 103), ou placebo (n= 107). Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar um FEV1 $\leq$ 80% do previsto nos adultos e $\leq$ 90% do previsto nos adolescentes, e apresentarem reversibilidade de pelo menos 12% no FEV1 com broncodilatadores. Adicionalmente, os doentes tinham de estar medicados com corticoides inalados numa dose superior a 500 mcg por dia de propionato de fluticasona ou equivalente, há pelo menos 3 meses, com uma dose estável há pelo menos 1 mês. A medida de eficácia primária foi a percentagem de redução na dose diária de corticoides orais observada entre o basal e a semana 24. As medidas de eficácia secundárias foram a proporção de doentes com uma redução de pelo menos 50% na dose diária de corticoides orais e a proporção de doentes com uma redução na dose diária de corticoides inferior a 5 mg na semana 24. Outras medidas de eficácia secundárias foram a proporção de doentes que mantinha na semana 24 a redução máxima de corticoides orais observada durante o período de estudo, a proporção de doentes que já não necessitava de corticoides orais na semana 24, e a redução absoluta na dose de corticoides orais, entre o basal e a semana 24. Outras medidas de eficácia avaliadas incluíram a taxa anualizada de exacerbações graves (definida como necessidade de corticoides sistémicos durante pelo menos 3 dias com uma dose $\geq$ 2 vezes a dose atual, ou ter recorrido uma vez à urgência ou ter sido internado por agravamento da asma), a taxa anualizada de exacerbações graves que necessitaram de hospitalização ou de recurso ao serviço de urgência, a variação na pontuação do ACQ-5, e a variação na pontuação do AQLQ. Os doentes apresentavam em média 51,3 anos, 40% eram do sexo masculino, e o número de exacerbações de asma grave no último ano tinha sido $2,09 \pm 2,16$. Na população ITT (n= 210), 153 doentes (73%) faziam tratamento com corticoides inalados $\geq$ 880 mg de propionato de fluticasona

ou equivalente. A percentagem de redução de corticoides orais avaliados na semana 24, foi de $-70,1 \pm 4,9\%$ no grupo dupilumab e de $-41,9 \pm 4,6\%$ no grupo placebo. Às 24 semanas, 48% dos doentes no grupo dupilumab e 25% dos doentes no grupo placebo, já não estavam medicados com corticoides orais. Durante as 24 semanas, dupilumab esteve associado a uma redução de 59% na taxa de exacerbações graves (IC95% 37 a 74), quando comparado com placebo. A taxa anualizada de exacerbações graves observada durante as 24 semanas foi de 1,597 (IC95% 1,248 a 2,043) no grupo placebo e de 0,649 (IC95% 0,442 a 0,955) no grupo dupilumab (risco relativo 0,407; IC95% 0,263 a 0,630; p nominal $<0,0001$). A taxa anualizada de exacerbações graves requerendo hospitalização ou recurso ao serviço de urgência, observada durante as 24 semanas foi de 0,198 (IC95% 0,086 a 0,457) no grupo placebo e de 0,114 (IC95% 0,040 a 0,328) no grupo dupilumab (risco relativo 0,577; IC95% 0,161 a 2,071; p nominal = 0,3972).

O **estudo SIRIUS²⁷** foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 24 semanas, que incluiu 135 doentes com 12 ou mais anos, com asma grave e uma contagem de eosinófilos no sangue de 150 ou mais células por microlitro no *screening* (ou 300 eosinófilos por microlitro no sangue durante os 12 meses prévios), que tinha sido tratados com corticoides inalados de alta dose (doentes com idades entre 12 e 17 anos: ≥ 440 mcg por dia de propionato de fluticasona ou equivalente; doentes com 18 anos ou mais: ≥ 880 mcg por dia de propionato de fluticasona ou equivalente) e um controlador adicional, que estavam medicados com glucocorticóides sistémicos (5 a 35 mg por dia de prednisona ou prednisolona ou equivalente) há pelo menos 6 meses, em dose estável há 4 semanas, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem em adição à terapêutica prévia, mepolizumab 100 mg subcutâneo cada 4 semanas (n= 69) ou placebo (n= 66). A medida de eficácia primária foi a percentagem de redução, em relação ao basal, na dose diária de corticoides orais categorizada avaliada nas semanas 20 a 24. As medidas de eficácia secundárias foram a proporção de doentes com uma redução de pelo menos 50% na dose diária de corticoides orais na semana 24. Outras medidas de eficácia secundárias foram a proporção de doentes que mantinha na semana 24 uma dose de corticoides orais de 5 mg por dia ou menos. Outras medidas de eficácia avaliadas incluíram a taxa anualizada de exacerbações graves (definida como necessidade de corticoides sistémicos durante pelo menos 3 dias com uma dose ≥ 2 vezes a dose atual, ou ter recorrido uma vez à urgência ou ter sido internado por agravamento da asma), a variação no FEV1 antes

de broncodilatação, a variação na pontuação do ACQ-5, e a variação na pontuação do AQLQ. O número de exacerbações graves da asma foi $2,9 \pm 2,8$ no grupo placebo e $3,3 \pm 3,4$ no grupo mepolizumab. A percentagem de doentes com uma redução da dose diária de corticoides orais entre 90% e 100%, avaliados na semana 24, foi de -11% no grupo placebo e de -23% no grupo mepolizumab, a percentagem de doentes com uma redução da dose diária de corticoides orais entre 70% e 90%, avaliados na semana 24, foi de -8% no grupo placebo e de -17% no grupo mepolizumab (razão de chances: 2,39; IC95% 1,25 a 4,56; $p = 0,008$). Durante as 24 semanas, mepolizumab apresentou uma taxa de exacerbações mais baixa que placebo (1,44 vs 2.12; razão de taxas: 0,68; IC95% 0,47 a 0,99; $p = 0,004$).

O estudo ZONDA²⁸ foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 28 semanas, que incluiu 220 doentes adultos, com asma e uma contagem de eosinófilos no sangue de 150 ou mais células por milímetro cúbico, que tinha sido tratada com corticoides inalados de média ou alta dose e agonista beta de ação longa, que estavam medicados com glucocorticoides sistémicos regulares há pelo menos 6 meses (7,5 a 40 mg por dia de prednisona ou prednisolona ou equivalente), que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem em adição à terapêutica prévia, benralizumab 30 mg subcutâneo cada 4 semanas ($n = 72$), benralizumab 30 mg subcutâneo cada 4 semanas para as três primeiras administrações e depois cada 8 semanas ($n = 73$) ou placebo ($n = 75$). Só a dose cada 8 semanas está de acordo com a dose aprovada. A medida de eficácia primária foi a percentagem de redução na dose diária de corticoides orais avaliados na semana 28. As medidas de eficácia secundárias foram a proporção de doentes com uma redução de pelo menos 25%, de pelo menos 50% e de 100% na dose diária de corticoides orais na semana 28. Outras medidas de eficácia secundárias foram a proporção de doentes que mantinha na semana 28 uma dose de corticoides orais de 5 mg por dia ou menos. Outras medidas de eficácia avaliadas incluíram a taxa anualizada de exacerbações graves (definida como necessidade de corticoides sistémicos durante pelo menos 3 dias ou ter recorrido uma vez à urgência ou ter sido internado por agravamento da asma), a variação na pontuação do ACQ6, e a variação na pontuação do AQLQ. A dose média de corticoides inalados foi de 1.232 mcg/dia (intervalo 250-5000) no grupo placebo e de 1.192 (intervalo 100-3250) no grupo benralizumab cada 8 semanas. A percentagem de redução da dose diária de corticoides orais avaliados na semana 28, foi de -25% no grupo placebo e de -75% no grupo benralizumab cada 8 semanas ($p < 0,001$). Às 28 semanas, 19% dos doentes (8/42) no grupo placebo e 52% dos doentes (22/42) [apenas

foram incluídos 42/75 doentes no grupo placebo e 42/73 doentes no grupo benralizumab] no grupo benralizumab cada 8 semanas, já não estavam medicados com corticoides orais. Durante as 28 semanas, benralizumab cada 8 semanas esteve associado a uma redução de 70% na taxa de exacerbações graves (razão de taxas: 0,30; IC95% 0,17 a 0,53; $p < 0,001$), quando comparado com placebo.

O estudo **de Bernstein e colaboradores**²⁹ foi um estudo randomizado, em dupla ocultação, com a duração de 24 semanas, que incluiu 177 doentes com 12 ou mais anos, com asma grave e uma contagem de eosinófilos no sangue de 300 ou mais células por microlitro nos últimos 12 meses, que tinha sido tratados com corticoides inalados de alta dose (propionato de fluticasona ≥ 880 mcg por dia ou equivalente) e um controlador adicional, e que estavam medicados com glucocorticóides sistémicos (5 a 40 mg por dia de prednisona ou prednisolona ou equivalente), que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem em adição à terapêutica prévia, reslizumab 110 mg subcutâneo cada 4 semanas ($n = 88$) ou placebo ($n = 89$). O regime aprovado de reslizumab é de 3 mg/Kg endovenoso cada 4 semanas. A medida de eficácia primária foi a percentagem de redução categorizada na dose diária de corticoides orais avaliados nas semanas 20 a 24. O regime de reslizumab utilizado neste estudo não está aprovado, pelo que o estudo não é relevante para a presente avaliação.

Análise e comentários relacionados com os estudos incluídos na rede de evidência

Como referido anteriormente, foram incluídos nas ITC quatro estudos, que incluíam quatro intervenções diferentes: um estudo de dupilumab (LIBERTY ASTHMA VENTURE), um estudo de mepolizumab (SIRIUS), um estudo de reslizumab (Bernstein e colaboradores), e um estudo de benralizumab (ZONDA).

Comparou-se de forma indireta o estudo de dupilumab e os estudos comparadores utilizando o método de comparações indiretas de Bucher, com emparelhamento da população do estudo de dupilumab à população de cada um dos estudos comparadores. O emparelhamento aos estudos comparadores reduziu o tamanho da amostra do estudo de dupilumab de forma significativa, tornando os resultados não confiáveis. Não é repostado o resultado do emparelhamento do estudo de dupilumab ao estudo de

rezlizumab. Adicionalmente, não são reportadas as características basais, após emparelhamento, das populações incluídas nos estudos incluídos nas comparações indiretas. Assim, não foi possível avaliar qual foi o resultado do emparelhamento em termos de características basais das populações em comparação. De salientar, este método de comparação indireta não é aceitável no contexto em avaliação, pelo que os resultados destas comparações não são informativos para a tomada de decisão.

Comparação dupilumab vs mepolizumab

Esta comparação incluiu dois estudos: um estudo de dupilumab (LIBERTY ASTHMA VENTURE) e um estudo de mepolizumab (SIRIUS).

Desenho do estudo: globalmente, o desenho dos estudos em comparação não mostrava diferenças significativas.

CrITÉRIOS de inclusão/exclusão: os critérios de inclusão dos dois estudos apresentaram algumas diferenças. Por exemplo, o estudo VENTURE (dupilumab) incluiu doentes com 12 ou mais anos, com asma inadequadamente controlada por doses moderadas a altas de corticoides inalados (≥ 500 mcg de propionato de fluticasona por dia), em combinação com um agonista beta de ação longa ou antagonista dos recetores do leucotrieno. Como referido, esta população não coincide com a população de interesse (doentes medicados com corticoides inalados em alta dose). Já no estudo de mepolizumab (SIRIUS), todos os doentes adultos estavam medicados de forma estável com propionato de fluticasona inalado na dose mínima de 880 mcg por dia ou equivalente. Nem todos os estudos incluíam nos critérios de inclusão a existência de asma de tipo 2. Por exemplo, os critérios de inclusão do estudo de dupilumab (VENTURE) não incluíam a necessidade de os doentes apresentarem uma determinada percentagem de eosinófilos na expetoração ou no sangue periférico, ou de apresentarem um determinado valor de FeNO, enquanto no estudo de mepolizumab (SIRIUS), os doentes para serem incluídos tinham de apresentar uma contagem de eosinófilos no sangue periférico igual ou superior a 150 células por microlitro entre as visitas 1 e 3, ou pelo menos 300 células por microlitro em qualquer altura do ano prévio. Constatou-se que no estudo de dupilumab 38/107 doentes (35,5%) no grupo placebo, e 22/103

doentes (21,4%) no grupo dupilumab, apresentavam uma contagem de eosinófilos no sangue periférico inferior a 150 células por microlitro.

Características basais: os doentes do estudo de mepolizumab diferiam essencialmente dos doentes dos estudos de dupilumab por apresentarem em média um maior número de exacerbações no último ano (3,3 vs 2,0). Estes dados sugerem que os estudos em comparação podem incluir doentes com diferentes gravidades de asma.

Estes dados estão resumidos na Tabela 9.

Tabela 9: Características basais - Comparação dupilumab vs mepolizumab

	Estudo VENTURE		Estudo SIRIUS	
Fármaco	Dupilumab	Placebo	Mepolizumab	Placebo
Idade média (anos)	51,9	50,7	50,0	50,0
Duração da asma (anos)	20,8±14,8	19,2±13,0	17,4±11,8	20,1±14,4
Nº exacerbações último ano	2,0±2,1	2,2±2,2	3,3±3,4	2,9±2,8
Nº de SU ou hospitalização	1,04±1,83	1,00±1,40	NR*	NR*
Dose diária de CSM** (mg)	11,8	11,8	12,5	15,0

*14% de doentes no grupo placebo e 20% de doentes no grupo mepolizumab necessitaram de hospitalização no último ano;

**CSM-corticóides sistémicos de manutenção

Definições de medidas de resultado: os diferentes estudos utilizaram em regra definições semelhantes das medidas de resultado. No estudo VENTURE (dupilumab) a medida de eficácia primária foi a percentagem de redução na dose diária de corticoides orais observada entre o basal e a semana 24, enquanto no estudo SIRIUS (mepolizumab) a medida de eficácia primária foi a percentagem de redução, em relação ao basal, na dose diária de corticoides orais categorizada, avaliada nas semanas 20 a 24. Tanto o estudo VENTURE (dupilumab), como o estudo SIRIUS (mepolizumab), definiram uma exacerbação grave da asma como necessidade de corticoides sistémicos durante pelo menos 3 dias com uma dose ≥2 vezes a dose atual, ou ter recorrido uma vez à urgência ou ter sido internado por agravamento da asma.

Eficácia: Apenas são reportados os resultados da comparação indireta utilizando a metodologia descrita anteriormente. Considera-se que estes resultados não são informativos devido às graves limitações da evidência mas apresenta-se aqui um resumo dos resultados. Globalmente, não se observaram diferenças estatisticamente significativas, entre dupilumab e mepolizumab, em relação ao efeito do tratamento nas medidas de resultado avaliadas. Em relação à taxa de exacerbações graves não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre dupilumab e mepolizumab (razão de taxas: 0,67; IC95% 0,36 a 1,28). Em relação à variação, entre o basal e a semana 24, no FEV1, também não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre tratamentos (diferença média: 0,17; IC95% -0,05 a 0,39). Em relação à variação, entre o basal e a semana 24, na pontuação do *Asthma Control Questionnaire* (ACQ-5), não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre dupilumab e mepolizumab (diferença média: 0,06; IC95% -0,51 a 0,63).

Comparação dupilumab vs reslizumab

Esta comparação incluiu dois estudos: um estudo de dupilumab (VENTURE) e um estudo de reslizumab (Bernstein e colaboradores).

Contudo, o regime de reslizumab utilizado no estudo de Bernstein e colaboradores não coincide com o regime aprovado: o regime aprovado de reslizumab é de 3 mg/Kg endovenoso cada 4 semanas, enquanto o estudo de Bernstein e colaboradores usou reslizumab 110 mg subcutâneo cada 4 semanas. Por este motivo, este estudo não é relevante para a presente avaliação, não tendo sido possível comparar dupilumab com reslizumab na população com asma grave dependente de corticóides.

Comparação dupilumab vs benralizumab

Esta comparação incluiu dois estudos: um estudo de dupilumab (VENTURE) e um estudo de benralizumab (ZONDA).

Desenho do estudo: globalmente, o desenho dos estudos em comparação não mostrava diferenças significativas.

Critérios de inclusão/exclusão: os critérios de inclusão dos dois estudos apresentaram algumas diferenças. Nem todos os estudos incluíam nos critérios de inclusão a existência de asma de tipo 2. Por exemplo, os critérios de inclusão do estudo de dupilumab (VENTURE) não incluíam a necessidade de os doentes apresentarem uma determinada percentagem de eosinófilos na expetoração ou no sangue periférico, ou de apresentarem um determinado valor de FeNO, enquanto no estudo de benralizumab (ZONDA), os doentes para serem incluídos tinham de apresentar uma contagem de eosinófilos no sangue periférico igual ou superior a 150 células por microlitro.

Características basais: as populações incluídas nos estudos em comparação parecem apresentar ligeiras diferenças, sendo que as populações dos estudos de benralizumab parecem ter menos tempo de doença e um maior número de exacerbações no último ano.

Contudo, a relevância clínica destas diferenças é incerta.

Estes dados estão resumidos na Tabela 10.

Tabela 10: Características basais - Comparação dupilumab vs benralizumab

	Estudo ENTURE		Estudo ZONDA	
Fármaco	Dupilumab	Placebo	Benralizumab	Placebo
Idade média (anos)	51,9	50,7	52,9	49,9
Duração da asma (anos)	20,8±14,8	19,2±13,0	16,3	10,5
Nº exacerbações último ano	2,0±2,1	2,2±2,2	3,1±2,8	2,5±1,8
Nº de SU ou hospitalização	1,04±1,83	1,00±1,40	NR	NR
Corticosteróides sistémicos de manutenção (CSM)	11,8	11,8	10,0	10,0

Definições de medidas de resultado: os diferentes estudos utilizaram em regra definições das medidas de resultado semelhantes.

Eficácia: Foram reportados os resultados da comparação indireta utilizando a metodologia descrita anteriormente. Considera-se que estes resultados não são informativos devido às graves limitações da evidência mas apresenta-se aqui um resumo desses resultados. Em relação à taxa de exacerbações graves não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre dupilumab e benralizumab (razão de taxas: 0,86; IC95% 0,35 a 2,13). De salientar que se continuou a analisar em conjunto os doentes que foram tratados com doses moderadas ou altas de corticoides inalados, não sendo por consequência esta população apropriada para responder ao problema de decisão. Este fato torna o resultado não confiável.

7. Avaliação e comentários à evidência submetida

Analisou-se o benefício adicional do dupilumab na indicação “tratamento de adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos como tratamento complementar de manutenção para asma grave com inflamação tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO aumentada, que são inadequadamente controlados apesar das doses elevadas de corticosteróides inalados associada a outro medicamento para tratamento de manutenção”.

Procedeu-se a uma revisão sistemática da literatura¹⁻², entre 1980 e 17 de novembro de 2017, e atualizada a 25 de março de 2019, para identificar estudos aleatorizados que avaliassem a eficácia e segurança de tratamentos biológicos na asma persistente, não controlada.

A revisão sistemática da literatura identificou 9.630 citações, tendo após o processo de seleção sido incluídos 23 estudos para análise. Estes estudos incluíam cinco intervenções diferentes: dois estudos de dupilumab (QUEST; DRI), três estudos de mepolizumab (MUSCA, MENSA, DREAM), cinco estudos de reslizumab (3082, 3083, 3084, 3081, e Castro et al, 2011), dois estudos de benralizumab (SIROCCO; CALIMA), e dez estudos de omalizumab (EXTRA, INNOVATE, 008, Ohta et al, 2009; Li et al, 2016; SOLAR; Niven et al, 2008; Hoshino et al, 2012; QUALITX; EXALT; Bardelas et al, 2011).

A revisão sistemática da literatura não identificou estudos de comparação direta entre dupilumab e comparadores de interesse. Assim, pretendeu-se realizar uma comparação indireta utilizando meta-

análise em rede, mas concluiu-se que esta não seria válida, devido à elevada heterogeneidade entre estudos que fazia com que estes não fossem suficientemente comparáveis. Assim, decidiu-se depois utilizar o método ITC de Bucher, emparelhando a população ITT dos estudos de dupilumab (que incluía uma população mais ampla) com a população dos estudos comparadores, incluindo apenas subgrupos dos estudos de dupilumab de dimensão variável, e estimar o efeito de relativo do tratamento para cada comparação.

A metodologia utilizada na avaliação comparativa, ITC de Bucher precedida de emparelhamento/eliminação de doentes fora da indicação, não faz parte das metodologias recomendadas.

Qualquer meta-análise, simples ou em rede, tem como pressuposto principal que não há diferenças na distribuição de variáveis modificadoras de efeito nos estudos incluídos. No entanto este pressuposto nem sempre é verificado, nomeadamente quando há um elevado nível de heterogeneidade clínica ou estatística entre os estudos. Comparações indiretas, e meta-análises que incluam poucos estudos, são particularmente vulneráveis à existência destas diferenças.

No contexto da avaliação farmacoterapêutica, quando se submete o dossier, só se tem normalmente acesso aos dados individuais dos seus estudos. Os métodos de comparações indiretas ajustadas (*matched adjusted indirect comparisons*, MAIC) e comparações simuladas de tratamentos (*simulated treatment comparisons*, STC) foram desenvolvidos para lidar com a situação em que:

- Uma comparação indireta entre dois tratamentos é necessária;
- Há diferenças em uma ou mais características modificadoras de efeito entre a população dos estudos que irão formar a comparação indireta;
- Tem-se acesso aos dados individuais do seu estudo, mas não dos outros estudos.

A necessidade da utilização de MAIC ou STC deve ser justificada com referencia às características dos estudos incluídos e à evidência existente para suportar a modificação de efeito. Este tipo de análise utiliza métodos e pressupostos que representam um desvio em relação aos métodos tipicamente usados pelo que devem ser consideradas de menor credibilidade do que a meta-análise (simples ou em rede) baseada em estudos aleatorizados sem evidência de modificadores de efeito.

Em situações excecionais pode ser necessário utilizar métodos não padrão para fazer comparações indiretas. Os métodos de *matched adjusted indirect comparisons* (MAIC) e *simulated treatment*

comparisons (STC) são aceitáveis para lidar com estas situações. Estas situações excepcionais incluem as seguintes situações:

- Doenças raras, definidas por uma prevalência inferior a 5 em 10 000 pessoas, em que não existam alternativas terapêuticas, ou em que o efeito dessas alternativas é não provado ou incerto, ou em que o tratamento inclui medicamentos de uso bem estabelecido.
- Doenças ultra-raras, definidas como uma doença com uma prevalência ≤ 1 doente por 100.000 pessoas.

Nestes casos, considera-se aceitável como demonstração de prova de benefício adicional, a utilização de comparações indiretas ajustadas (MAIC e STC). Deverão ser utilizados simultaneamente a MAIC e a STC. A demonstração de prova de benefício adicional implicará que os dois métodos (MAIC e STC) deem resultados concordantes.

Contudo, o método utilizado não se enquadra nos métodos aqui descritos, e a indicação em avaliação não se enquadra nas situações excepcionais descritas anteriormente, pelo que não é aceitável esta metodologia de comparação indireta no contexto em avaliação.

Adicionalmente, embora a indicação estabeleça que o dupilumab deve ser usado como *‘tratamento complementar de manutenção para asma grave, inadequadamente controlada apesar das doses elevadas de corticosteróides inalados associada a outro medicamento para tratamento de manutenção’*, os estudos de dupilumab incluíram doentes com asma que não respondeu a doses moderadas (propionato de fluticasona ≥ 250 mcg duas vezes por dia), sendo que, no estudo 13579 (que é o principal estudo de dupilumab), estes doentes representavam 47,7% da população total do estudo. De salientar, que embora se tenha emparelhado os doentes dos estudos de dupilumab com os doentes dos estudos comparadores em relação a um conjunto de características, estas não incluíram a dose de corticoides inalados (não foram excluídos os doentes com doses moderadas de corticoides inalados).

Adicionalmente, nem todos os estudos comparadores incluíam doentes com asma que não respondeu adequadamente a terapêutica com altas doses de corticoide inalados. Para além dos estudos de dupilumab, também alguns estudos comparadores incluíam doentes tratados com doses moderadas de corticoides inalados. Por exemplo, todos os estudos de reslizumab (com exceção do estudo de Castro e colaboradores, 2011), assim como os estudos de benralizumab (CALIMA e SIROCCO), incluíram

doentes tratados com doses moderadas de corticoides inalados em doses variáveis. Assim, as populações dos estudos em comparação correspondem a uma população com asma menos grave do que a incluída na indicação aprovada. Por este motivo, todas as análises comparativas realizadas entre dupilumab e comparadores não são informativas para responder ao problema de decisão.

A indicação refere '*asma grave com inflamação tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO aumentada*'. Com exceção dos estudos de reslizumab (eosinófilos ≥ 400 por microlitro) e de mepolizumab (eosinófilos no sangue periférico igual ou superior a 150 células por microlitro ou pelo menos 300 células por microlitro em qualquer altura do ano prévio) nenhum dos outros estudos identificados incluía nos seus critérios de inclusão qualquer limiar na contagem de eosinófilos na expetoração ou sangue periférico, ou no doseamento de FeNO. Para se tentar responder ao problema de decisão na população de interesse (doentes com asma de tipo 2), o requerente extraiu apenas os doentes dos estudos de benralizumab que receberam a dose/regime aprovado (benralizumab 30 mg cada 8 semanas), e que apresentavam mais de 300 eosinófilos por microlitro no sangue periférico, e do estudo de omalizumab a população com contagem de eosinófilos no sangue periférico ≥ 260 por microlitro (estudo EXTRA). Com esta extração o tamanho da amostra dos estudos de benralizumab (CALIMA e SIROCCO) reduziu-se em 55,5% (de 2511 para 1117), e o tamanho da amostra do estudo de omalizumab (EXTRA) reduziu-se em 51,2% (de 848 para 414). Esta redução do tamanho da amostra reduz a confiança nos resultados.

Os estudos identificados apresentavam alguma heterogeneidade clínica. Uma vez que as populações incluídas nos estudos de dupilumab, eram populações mais amplas que as dos estudos comparadores, decidiu-se emparelhar as populações dos estudos de dupilumab com as populações dos estudos comparadores. Contudo, o processo de emparelhamento reduziu o tamanho da amostra entre 85% e 90%. Esta redução tão elevada no tamanho da amostra dos estudos de dupilumab, como resultado do emparelhamento torna os resultados não confiáveis.

Os resultados da comparação indireta dupilumab vs mepolizumab, foram reportados utilizando os dados agrupados de dois braços do estudo MENSA (75 mg endovenoso e 100 mg subcutâneo), e os dados do braço de mepolizumab 75 mg endovenoso do estudo DREAM, partindo do pressuposto de que estas duas doses/regimes são equivalentes. Considera-se que este pressuposto não foi provado.

Procedeu-se depois a uma revisão sistemática da literatura para identificar estudos aleatorizados que avaliassem a eficácia e segurança de tratamentos biológicos na asma dependente de corticoides. Contudo, também aqui os estudos de dupilumab incluíram doentes com asma que não respondeu a doses moderadas (propionato de fluticasona ≥ 250 mcg duas vezes por dia), e não exclusivamente doentes adultos com asma grave, inadequadamente controlada apesar das doses elevadas de corticosteróides inalados associada a outro medicamento para tratamento de manutenção. Contudo, neste estudo existe a informação de que na população ITT (n= 210), 153 doentes (73%) faziam tratamento com corticoides inalados ≥ 880 mg de propionato de fluticasona ou equivalente, pelo que a população deste estudo é razoavelmente representativa da população de interesse. De notar, não existe a mesma informação em relação ao estudo de benralizumab, pelo que apenas as populações dos estudos de dupilumab e mepolizumab correspondiam às populações de interesse. De salientar que a metodologia de comparação indireta utilizada (comparação indireta ajustada ancorada) sofre das limitações já referidas anteriormente. Adicionalmente, o dupilumab não mostrou diferença estatisticamente significativa, em comparação com os comparadores de interesse, em relação a nenhuma das medidas de resultado. Assim, considera-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de dupilumab em relação aos comparadores de interesse. De salientar que, na população com asma grave dependente de corticoides, e durante as 24 semanas de estudo, dupilumab esteve associado a uma redução de 59% na taxa de exacerbações graves (IC95% 37 a 74), quando comparado com placebo, mas não reduziu a taxa de exacerbações graves associadas a hospitalização ou recurso ao serviço de urgência. A taxa anualizada de exacerbações graves observada durante as 24 semanas foi de 1,597 (IC95% 1,248 a 2,043) no grupo placebo e de 0,649 (IC95% 0,442 a 0,955) no grupo dupilumab (risco relativo 0,407; IC95% 0,263 a 0,630; p nominal $<0,0001$)

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do dupilumab na indicação “tratamento de adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos como tratamento complementar de manutenção para asma grave com inflamação tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO aumentada, que são inadequadamente controlados apesar das doses elevadas de corticosteróides inalados associada a outro medicamento para tratamento de manutenção”.

Concluiu-se que não existe demonstração de valor terapêutico acrescentado de dupilumab em relação aos comparadores (mepolizumab, rezlizumab, benralizumab e omalizumab). Contudo, considera-se que existe efeito benéfico do fármaco, pelo que foi recomendado o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 8, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual. Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- A evidência comparativa submetida foi considerada não informativa para a tomada de decisão.
- O dupilumab mostrou-se eficaz no tratamento da indicação de interesse.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise comparativa de custos médios de tratamento a dois anos entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com Dupixent (dupilumab) é inferior ao custo da terapêutica com reslizumab.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, com melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

Analisou-se o benefício adicional do dupilumab na indicação “tratamento de adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos como tratamento complementar de manutenção para asma grave com inflamação tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO aumentada, que são inadequadamente controlados apesar das doses elevadas de corticosteróides inalados associada a outro medicamento para tratamento de manutenção”.

Concluiu-se que não existe demonstração de benefício adicional de dupilumab em relação aos comparadores (mepolizumab, rezlizumab, benralizumab e omalizumab). Contudo, considera-se que existe efeito benéfico do fármaco, pelo que foi recomendado o seu financiamento, ao abrigo do art.

25.º, n.º 8, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual. Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- A evidência comparativa submetida, foi considerada não informativa para a tomada de decisão.
- O dupilumab mostrou-se eficaz no tratamento da indicação de interesse

O custo da terapêutica com Dupixent (dupilumab) é inferior ao custo da terapêutica com reslizumab.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, com melhores condições para o SNS.

12. Referências bibliográficas

1. Relatório do Grupo de Avaliação da Evidência, Dupilumab. Versão 1. 30 de março de 2020, documento interno
2. EVIDERA. *Technical Report. Comparative efficacy of dupilumab vs approved biologic therapies for uncontrolled and persistent asthma. EVA-22780. June 27, 2019. Version 7.1*
3. EVIDERA. *Technical Report. Comparative efficacy of dupilumab vs approved biologic therapies for OCS-dependent asthma population. EVA-22780. June 27, 2019. Version 7.1*
4. *Clinical Study Report. Study EFC13579 (Liberty Asthma Quest). A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with persistent asthma. Version 5.0. 16 January 2014*
5. 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 beta2 agonist: a randomised double-blind placebocontrolled pivotal phase 2b dose-ranging trial.* Lancet. Jul 2 2016;388(10039):31-44.
6. Chupp GL et al. *Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, phase 3b trial.* Lancet Respir Med 2017; 5: 390-400
7. Ortega HG et al. *Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma (MENSA).* N Engl J Med 2014; 371: 1198-1207

8. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. *Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet. Aug 18 2012;380(9842):651-659.
9. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. *Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, doubleblind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials*. Lancet Respir Med. May 2015;3(5):355-366.
10. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. *Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts*. Chest. Oct 2016;150(4):799-810.
11. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. *Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study*. Chest. Oct 2016;150(4):789-798.
12. Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. *Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study*. Am J Respir Crit Care Med. Nov 15 2011;184(10):1125-1132.
13. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. *Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial*. Lancet. Oct 29 2016;388(10056):2115-2127.
14. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. *Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial*. Lancet. Oct 29 2016;388(10056):2128-2141.
15. Hanania NA, Wenzel S, Rose'n K, et al. *Exploring the Effects of Omalizumab in Allergic Asthma: An Analysis of Biomarkers in the EXTRA Study*. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(8):804-811.
16. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. *Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE*. Allergy. Mar 2005;60(3):309-316.
17. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. *Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma*. J Allergy Clin Immunol. Aug 2001;108(2):184-190.
18. Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto M, Study G. *Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma*. Respiriology. Nov 2009;14(8):1156-1165.
19. Li J, Kang J, Wang C, et al. *Omalizumab Improves Quality of Life and Asthma Control in Chinese Patients With Moderate to Severe Asthma: A Randomized Phase III Study*. Allergy Asthma Immunol Res. Jul 2016;8(4):319-328.
20. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, et al. *Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR*. Allergy. Jul 2004;59(7):709-717.

21. Niven R, Chung KF, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. *Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study.* Respir Med. Oct 2008;102(10):1371-1378.
22. Hoshino M, Ohtawa J. *Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma.* Respiration. 2012;83(6):520-528.
23. Rubin AS, Souza-Machado A, Andradre-Lima M, et al. *Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX).* J Asthma. Apr 2012;49(3):288-293.
24. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, et al. *Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma.* Allergy. May 2011;66(5):671-678.
25. Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. *A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma.* J Asthma. Mar 2012;49(2):144-152.
26. Rabe KF et al. *Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma.* N Engl J Med 2018; 378: 2475-2485
27. Bel EH et al. *Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma.* N Engl J Med 2014; 371: 1189-1197
28. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnarambil S, Goldman M; ZONDA Trial Investigators. *Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma.* N Engl J Med. 2017 Jun 22;376(25):2448-2458
29. Bernstein JA, Virchow JC, Murphy K et al. *Effect of fixed-dose subcutaneous reslizumab on asthma and corticosteroid sparing in patients with oral corticosteroid-dependent asthma: results from two phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trials.* Lancet Respir Med 2020; 8: 461-474