

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

TEZSPIRE (TEZEPELUMAB)

Como tratamento adjuvante de manutenção em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com asma grave, que estão inadequadamente controlados, apesar das doses elevadas de corticosteroides inalados associados 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.

27/12/2024

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 27/12/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Tezepelumab

Nome do medicamento: Tezspire

Apresentação(ões): 1 unidade, Solução injectável em caneta pré-cheia, 110 mg/ml, nº de registo 5853403

Titular da AIM:

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento adjuvante de manutenção em doentes com idade igual ou superior a 12 anos com asma grave, não controlada com ICS mais pelo menos outros dois medicamentos para tratamento de manutenção.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Tezspire (Tezepelumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: “como tratamento adjuvante de manutenção em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com asma grave, que estão inadequadamente controlados, apesar das doses elevadas de corticosteroides inalados associados a outro medicamento para tratamento de manutenção”.

Face aos comparadores dupilumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab e omalizumab. o medicamento foi considerado equivalente.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO

Tratamento adjuvante de manutenção em doentes com idade igual ou superior a 12 anos com asma grave, não controlada com ICS mais pelo menos outros dois medicamentos para tratamento de manutenção.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Tezspire (Tezepelumab) demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A asma brônquica é uma doença inflamatória crónica, associada a um grau variável de obstrução brônquica e remodelação tecidular. 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 700.000 dos residentes em Portugal (Inquérito Nacional de Prevalência da Asma). Considerando que, a asma grave corresponde a cerca de 10% dos doentes com asma brônquica, calcula-se que existam cerca de 70.000 doentes com asma grave em Portugal.

A asma brônquica grave ocorre, por definição, quando é necessária uma abordagem terapêutica em que são necessárias altas doses de corticosteroides inalados associados a broncodilatadores, sendo por vezes necessários corticosteroides sistémicos para atingir o seu controlo. Alguns destes doentes, porém, permanecem em estado não controlado, apesar da administração da terapêutica habitual, como os broncodilatadores por via inalatória, os corticosteroides em altas doses por via inalatória e por vezes por via sistémica (> 50% do tempo durante 1 ano) e os antagonistas dos leucotrienos, sendo esta situação designada como asma grave refratária. Em doentes com asma grave não-controlada, a abordagem pode passar pelo uso de terapêuticas 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 eosinofílica.

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. As agudizações ou crises de asma são habitualmente episódicas, mas o processo inflamatório está cronicamente presente. O controlo da asma minimiza o risco de agudizações graves.

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 anuais. Os profissionais dos cuidados de saúde primários desempenham um papel essencial na garantia de que todos os asmáticos recebam um programa de abordagem adequado e personalizado, sendo significativa a percentagem de doentes com asma que são seguidos apenas neste nível de cuidados médicos. 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. 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 controlada.

Identificou-se em Portugal que os doentes com asma menos controlada caracterizam-se por: i. Serem de classes socioeconómicas mais desfavorecidas; ii. Terem menor grau de escolaridade; iii. Serem de idade pediátrica ou idosos; iv. Índice de massa corporal aumentado.

Ao longo da última década, tem-se observado um decréscimo no número anual de internamentos por asma, mas a sua redução deveria ter sido muito superior. De facto, em 2010, ainda se observou uma taxa de 26,8 internamentos por 100.000 habitantes com significativas assimetrias regionais. Apesar de uma quase inexistente mortalidade na idade pediátrica, cerca de metade dos internamentos por asma observa-se nas populações com idade inferior a 19 anos, sendo a taxa nacional de 62,9 por 100.000

jovens. Os doentes asmáticos e os seus familiares, educados e treinados num programa estruturado de abordagem, podem participar ativamente no autocontrolo desta doença crónica. Este programa deve incluir informação básica sobre a doença, seus condicionantes e como os evitar (tabaco, alérgenos, infeções, entre outros), sobre as medicações e como usar o tratamento, nomeadamente os inaladores, como avaliar continuamente o grau de controlo e como reconhecer e tratar as agudizações.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A linfopoietina estromal tímica (TSLP) é uma citocina que se expressa na pele, tubo digestivo, pulmões e timo, que exerce a função através da ligação ao TSLPR, um recetor presente em várias células imunológicas ligadas à imunidade inata e adquirida. Atua polarizando as células dendríticas, no sentido de estimular a produção de citocinas TH2, ao mesmo tempo que exerce um efeito direto nas células T e B, promovendo a sua proliferação, ativação. Ainda amplifica a produção de citocinas pelo mastócito e células NK. Assim, considera-se que tem um papel essencial na regulação da resposta imunológica TH2 a nível dos epitélios cutâneo, respiratório e gastrointestinal. Estudos genéticos, experimentais e clínicos apoiam o seu papel na patogénese de doenças alérgicas, como a asma e o eczema atópico. Inibe ainda a resposta TH17, a nível intestinal. M-DATS-008/5 O tezepelumab é um anticorpo monoclonal humanizado anti-TSLP. Atua por bloqueio da sua ligação ao recetor (TSLPR) e, ao atuar num ponto mais “alto” da resposta TH2, vai inibir vários níveis desta resposta, verificando-se uma diminuição dos níveis de IL-4, IL-5 e IL-13 e, consequentemente, do nível da IgE, do FeNO, da eosinofilia periférica e dos eosinófilos na expetoração. Do ponto de vista clínico o seu efeito traduz-se numa diminuição da resposta brônquica ao alérgeno em doentes asmáticos e na redução do número de exacerbações de asma em doentes com asma não controlada. De realçar que a diminuição das exacerbações de asma se verificou independentemente do número de eosinófilos no sangue periférico ou dos níveis de FeNO.

Por asma grave não controlada entende-se uma asma que está sob terapêutica otimizada com corticoides inalados em alta dose, beta 2 agonistas de longa ação, anticolinérgico, montelucaste e/ou teofilina continuando o doente a ter sintomas de asma. Atualmente, nessa situação preconiza-se o recurso a um fármaco biológico com indicação para utilização na asma grave não controlada, como terapêutica complementar.

Estão, neste momento, disponíveis em Portugal: Omalizumab – proteína monoclonal que se liga ao recetor de alta afinidade da IgE, impedindo a ligação desta aos mastócitos e a consequente desgranulação destes últimos. Tem indicação na asma grave não controlada mediada pela IgE, isto é, em doentes alérgicos (com IgE específicas positivas a um alérgénio perianual). Mepolizumab e reslizumab – anticorpos monoclonais, que se ligam à IL- 5. Benralizumab – anticorpo monoclonal que se liga ao recetor da IL-5. O tezepelumab vem preencher uma lacuna terapêutica importante dado que a indicação dos fármacos biológicos actualmente disponíveis é restrita à asma grave com fenótipos específicos – alérgico e eosinofílico, o que não acontece com o tezepelumab, que mostrou eficácia, independentemente do fenótipo de asma.

Os três últimos têm indicação na asma grave não controlada de fenótipo eosinofílico, que geralmente se considera ser traduzido por uma contagem de eosinófilos no sangue periférico superior a 300/ μ l. Atuam por inibição da acção da IL-5, cuja função é promover a produção de eosinófilos a nível medular e estimular a sua diferenciação. A acção destes fármacos biológicos traduz-se numa diminuição dos eosinófilos no sangue periférico e nos tecidos, nomeadamente a nível brônquico. Dupilumab - anticorpo monoclonal totalmente humano contra o recetor alfa da IL-4 que inibe a sinalização IL4/IL-13. Está indicado na asma grave com inflamação tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO aumentada. Por serem utilizados na indicação asma grave não controlada, serão considerados como comparadores o omalizumab, o mepolizumab, o reslizumab, o benralizumab, e o dupilumab.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1: População e comparadores selecionados¹

1	<i>Doentes ≥ 12 anos com asma grave, não controlada com ICS + outro medicamento para tratamento de manutenção</i>	<i>ICS + outro medicamento para tratamento de manutenção (LABA, LAMA, montelucaste, xantinas) + tezepelumab</i>	<i>Terapêutica padrão otimizada*</i>
2	<i>Doentes ≥ 12 anos com asma grave, não controlada com ICS + pelo menos dois</i>	<i>ICS + pelo menos 2 medicamentos para tratamento de</i>	<i>Terapêutica padrão otimizada*+ Omalizumab (asma mediada pela IgE)</i>

	<i>outros medicamentos para tratamento de manutenção</i>	<i>manutenção (LABA, LAMA, montelucaste, xantinas) + tezepelumab</i>	<i>Mepolizumab (fenótipo eosinofílico) Reslizumab (fenótipo eosinofílico) Benralizumab (fenótipo eosinofílico) Dupilumab (fenótipo eosinofílico e/ou FeNO aumentada)</i>
--	--	--	--

* entende-se por terapêutica padrão otimizada: ICS + 2 medicamentos para tratamento de manutenção (LABA, LAMA, montelucaste, xantinas)

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (medida de resultados) definidos pela Comissão encontram-se na Tabela 3. A Comissão classificou estas medidas de resultado por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 2: Medidas de resultado e classificação da sua importância¹

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Medidas de eficácia		
Frequência de exacerbações (nº de exacerbações anual)	Crítico	9
Tempo até à primeira exacerbação	Crítico	8
Uso de corticosteroides sistémicos (ex. dose total anual, nº de cursos; redução média)	Crítico	8
Recurso a consulta médica não programada, serviço de urgência ou internamento	Crítico	7
Frequência de uso de broncodilatadores inalados em SOS	Crítico	7
Quantificação/score de sintomas e/ou inquérito de qualidade de vida (específico para a asma)	Crítico	8

Varição do FEV1, clinicamente significativa	Importante	6
Medidas de Segurança		
Eventos adversos globais	Importante	6
Eventos adversos grau 3 e 4	Crítico	8
Descontinuação por eventos adversos	Crítico	8
Mortalidade por eventos adversos	Crítico	9

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu os estudos e a meta-análise em rede abaixo referidos.

Ensaio NAVIGATOR²: estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado com placebo, que comparou a eficácia e segurança de tezepelumab em doentes com asma grave.

Ensaio PATHWAY³: estudo aleatorizado e controlado de fase 2, que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança de três posologias diferentes de tezepelumab.

Ensaio SOURCE⁴: estudo de fase 2b, que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança de tezepelumab na redução do uso de OCS em adultos com asma dependente de OCS.

Estudo DESTINATION⁵: estudo de extensão de longo prazo que incluiu doentes dos estudos NAVIGATOR e SOURCE.

Os estudos NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE e DESTINATION por serem estudos controlados com placebo, não permitindo avaliação comparativa com os comparadores definidos na matriz inicial de avaliação, foram considerados não relevantes para esta avaliação.

Revisão Sistemática da Literatura⁶⁷ (RSL) e meta-análise em rede⁸ que avaliou a eficácia e segurança de tezepelumab face a outros biológicos. Esta meta-análise em rede foi considerada relevante para esta avaliação.

Revisão Sistemática da Literatura⁶⁷ (RSL) e meta-análise em rede⁸

Desenho do estudo

O TAIM submeteu uma revisão sistemática e meta-análise em rede face às opções terapêuticas biológicas.

Método

Foi realizada uma Revisão Sistemática da Literatura (RSL) para identificação ensaios clínicos aleatorizados e controlados (RCT) que avaliassem a eficácia e segurança de tezepelumab e outros biológicos (omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab e dupilumab) em doentes adultos e adolescentes com asma moderada a grave não controlada.

Critérios de inclusão e exclusão

Foi realizada uma revisão sistemática com os seguintes critérios de inclusão:

Tabela 4. Critérios de inclusão e exclusão da RSL.

	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	Patients at least 12 years of age who have asthma that remains uncontrolled despite adherence with maximal optimized GINA 2019 Step 4 or 5 treatment, including medium to high dose ICS and LABA^a	- Mild disease severity only - Other respiratory disease without asthma included - Non-human studies - All patients under the age of 12
Interventions/Comparators	- Tezepelumab (210 mg every four weeks) Approved dosages of the following based on prescribing information from FDA, EMA, and/or Japan^b: Anti-IgE - Omalizumab (75 to 375 mg [FDA and Japan] or 600 mg [EMA] every 2 or 4 weeks; dose and frequency determined by baseline IgE level and body weight [kg])^{10, 60} Anti-IL-5 pathways - Mepolizumab (100 mg every 4 weeks)⁶ - Reslizumab (3 mg/kg once every 4 weeks)¹¹ - Benralizumab (30 mg every 4 weeks for the first 3 doses, and then once every 8 weeks thereafter)⁷ Anti-IL-4/IL-13 - Dupilumab (An initial dose of 400 mg [two 200 mg injections] followed by 200 mg given every other week or an initial dose of 600 mg [two 300 mg injections] followed by 300 mg given every other week)⁶	- Other treatments not listed in inclusion criteria - Treatments or doses not indicated/approved for the population of interest - Non-pharmacological interventions
Outcomes	Efficacy, safety, and patient-reported outcomes including (but not limited to): - Exacerbation rate reduction - Exacerbations leading to hospital/ER visits - Reduction in OCS use - Improvements in quality of life (e.g., generic measures such as EQ-5D and SF-36, and disease specific measures such as AQLQ, SGRQ, cough assessments, and impact specific PROs) - Response to treatment - Discontinuation of treatment - Reduction in biomarkers (e.g., blood eosinophils, IgE, FeNO)	NA (not excluding based on outcomes)
Study design	- RCTs reported in peer-reviewed publications, conference abstracts/posters, or grey literature - Systematic reviews, meta-analyses, and network meta-analyses^c	- Non-RCTs - Single-arm studies - Study protocols - Opinion pieces, commentaries, letters, editorials, case reports - Economic/cost-effectiveness evaluations

		- Narrative reviews (i.e., non-systematic) - Pooled analyses of RCTs - Subgroup analyses not of interest
Study language	English^d	Non-English
Date restrictions	No restriction: From the inception of the databases to date of search; additionally, regular alerts will be established	None
Geographic location	Global	None

Fonte: Extraído de referência 6,7

A pesquisa foi efetuada nas seguintes bases de dados, em outubro de 2020 e com uma atualização a 20 de janeiro de 2022: MEDLINE, EMBASE e *the Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL). Foi realizada pesquisa de literatura cinzenta (em janeiro de 2021 e atualizada em fevereiro de 2022) nos *abstracts* dos seguintes congressos: American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI),

European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), European Respiratory Society (ERS). Foram pesquisadas as bases de dados ClinicalTrials.gov, os *websites* da *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e da *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE).

Foi realizada pesquisa das referências dos artigos de revisão encontrados. Dois revisores realizaram as várias fases de pesquisa e seleção de estudos de forma independente, sendo utilizado o consenso ou um terceiro revisor em caso de desacordo.

Foi avaliada a qualidade dos estudos incluídos de acordo com a NICE *single technology appraisal* (STA). Esta abordagem é baseada em *guidelines* do *Centre for Reviews and Disseminations* e inclui a avaliação de viés de seleção, *performance*, atrito e viés de detecção.

A RSL foi conduzida com base na metodologia da *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, nas diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e pesquisa de acordo com a estratégia PICO.

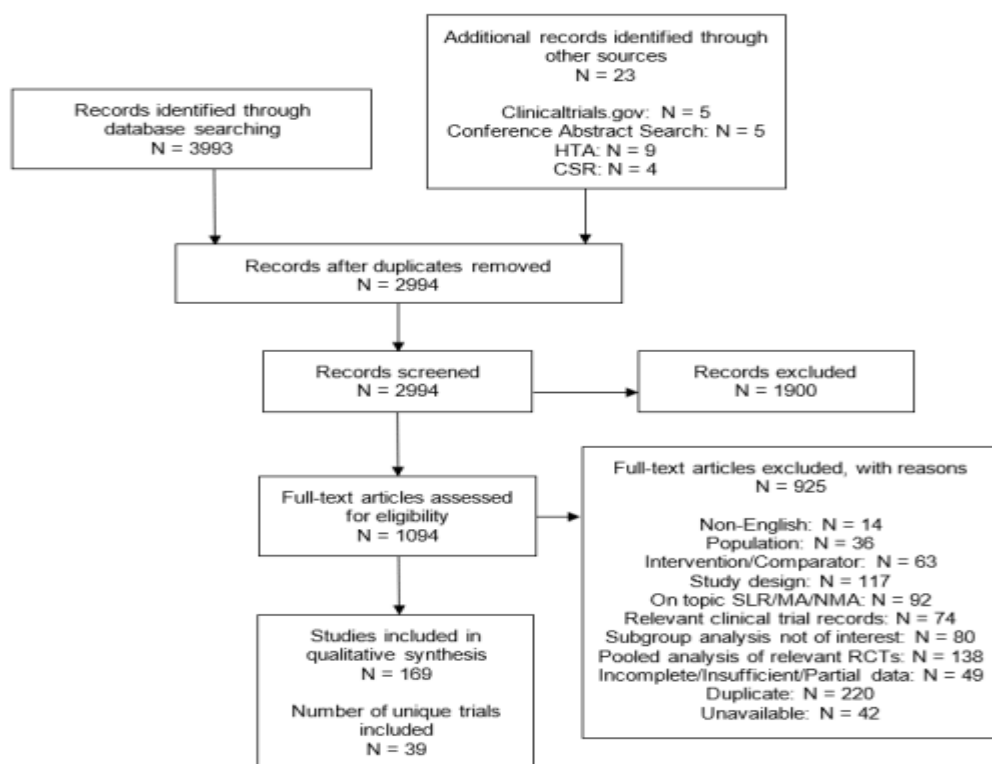


Figura 1. Fluxograma PRISMA da RSL. (2020)

Fonte: Extraído de referência 6

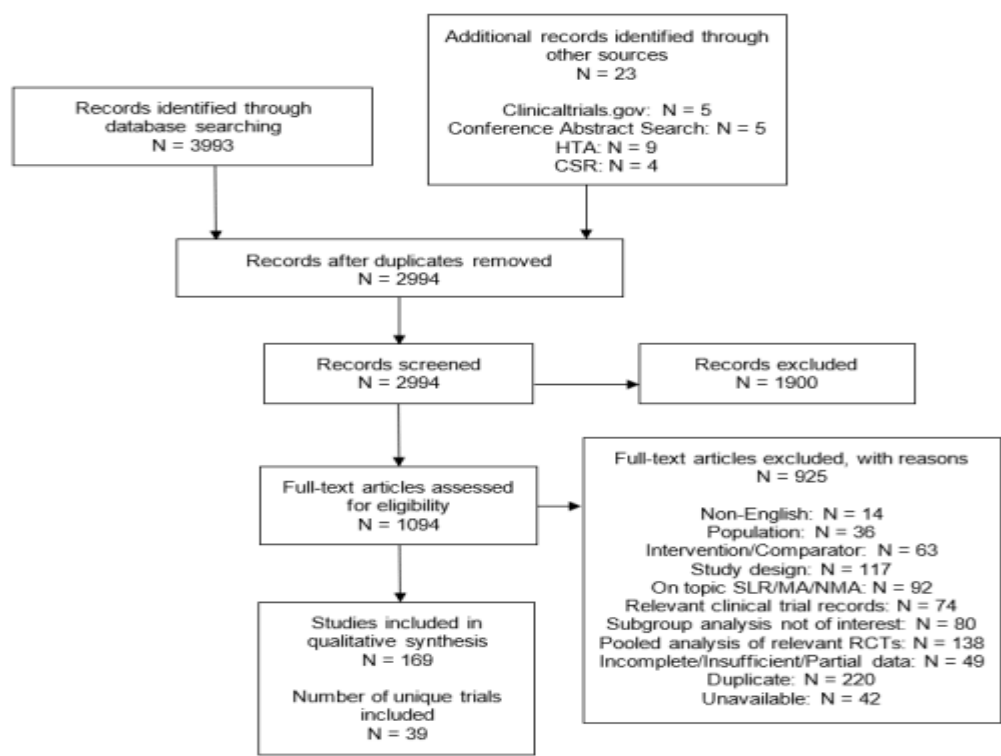


Figura 2. Fluxograma PRISMA da atualização da RSL. (2022)

Fonte: Extraído de referência 7

A pesquisa inicial identificou 3.993 citações; foram identificados 23 registos através de pesquisa de literatura cinzenta e fontes adicionais. No total, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, um total de 169 artigos reportando resultados de 39 ensaios únicos cumpriram critérios de elegibilidade.

A pesquisa atualizada a janeiro de 2022 identificou 884 citações; foram identificados 947 registos através de pesquisa de literatura cinzenta e fontes adicionais. No total, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, um total de 61 artigos reportando resultados de catorze ensaios únicos e três extensões de ensaios únicos, cumpriram critérios de elegibilidade.

Os ensaios elegíveis para a meta-análise em rede estão identificados na Tabela 5.

Tabela 5. Ensaios elegíveis para a meta-análise em rede

Intervention	Study (Year); NCT number	Phase	Study population*	N enrolled	Blinded	Primary comparator	Intervention details	Follow-up duration (weeks)
Tezepelumab	NAVIGATOR (2020); NCT03347279	3	Adults and adolescents with severe uncontrolled asthma	1059	Double-blind	Placebo	210 mg Q4W	64
	SOURCE (2020); NCT03406078	3	Adults with OCS dependent asthma	150	Double-blind	Placebo	210 mg Q4W	48
	PATHWAY (2017); NCT02054130	2	Patients whose asthma remained uncontrolled despite treatment with LABA and medium-to-high doses of inhaled glucocorticoids	550	Double-blind	Placebo	70 mg Q4W, 210 mg Q4W, 280 mg Q2W	64
Mepolizumab	MUSCA (2017); NCT02281318	3b	Patients with severe eosinophilic asthma	551	Double-blind	Placebo	100 mg Q4W	24
	MEKSA (2014); NCT01691521	3	Patients with severe eosinophilic asthma	576	Double-blind	Placebo	75 mg Q4W IV, 100 mg Q4W	40
	SIRIUS (2014); NCT01691508	3	Patients with severe eosinophilic asthma	135	Double-blind	Placebo	100 mg Q4W	32
Dupilumab	LIBERTY ASTHMA QUEST (2018); NCT02414854	3	Patients with uncontrolled asthma	1902	Double-blind	Placebo	200 mg Q2W, 300 mg Q2W	64
	LIBERTY ASTHMA VENTURE (2018); NCT02528214	3	Patients with severe asthma	210	Double-blind	Placebo	300 mg Q2W	36
	Wenzel (2016); NCT01854047	2b	Patients with uncontrolled persistent asthma on medium-to-high-dose ICS plus a LABA	776	Double-blind	Placebo	200 mg Q2W, 300 mg Q2W, 200 mg Q4W, 300 mg Q4W	40
Omalizumab	Mukherjee (2019); NCT0249294	NR	Patients with confirmed asthma, atopy, who were symptomatic, with evidence of sputum eosinophils, despite high dose maintenance corticosteroid therapy	11	Double-blind	Placebo	As per body weight & IgE	32
	(2017); NCT01716754	2	Patients with uncontrolled persistent asthma on medium-to-high-dose ICS plus a LABA	471	Double-blind	Placebo	As per body weight & IgE	16
	Li (2016); NCT01202903	3	Chinese patients with moderate-to-severe allergic asthma	616	Double-blind	Placebo	As per body weight & IgE	24
	Pasha (2014)	NR	Moderate-to-severe asthma	42	Double-blind	Placebo	As per body weight & IgE	16
	Busse (2013)	NR	Atopic asthma who remained symptomatic and uncontrolled on ICS with or without other controller medications despite having normal lung function	328	Double-blind	Placebo	As per body weight & IgE	24
	NATAIR (2013); NCT01007149	3b	Severe, persistent, non-atopic uncontrolled asthma	41	Double-blind	Placebo	As per body weight & IgE	16
	eXplore (2013); NCT00670930	4	Patients with moderate to severe asthma with persistent symptoms and evidence of airway inflammation despite treatment with ICS and LABA	35	Double-blind	Placebo	As per body weight & IgE	78
	QUALITX (2012)	NR	Severe persistent uncontrolled asthma	202	Open label	ICS + LABA	As per body weight & IgE	20
	Hoshino (2012)	NR	Severe allergic asthma	30	Open label	ICS + LABA	As per body weight & IgE	16
	(2011); NCT00870584	4	Patients with inadequately controlled persistent allergic asthma	271	Double-blind	Placebo	As per body weight & IgE	24
Reslizumab	Bardelas (2012); NCT00267202*	4	Patients with inadequately controlled, persistent, allergic asthma treated with Step 4 or higher asthma maintenance therapy according to the 2007 NHLBI guidelines	271	Double-blind	Placebo	As per body weight & IgE	NR
	EXALT (2011)	NR	Severe allergic (IgE-mediated) asthma	400	Open label	OAT	As per body weight & IgE	32
	Hanania (2011); NCT00314575	NR	Severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy	848	Double-blind	Placebo	As per body weight & IgE	48
	Chanez (2010); NCT00454051	4	Patients with severe persistent allergic asthma	31	Double-blind	Placebo	As per body weight & IgE	16
	Ohta (2009); NCT00232050	3	Moderate-to-severe asthma	327	Double-blind	Placebo	As per body weight & IgE	12
	(2007); NCT00567476	4	Severe persistent allergic asthma	116	Open label	ICS + LABA + SABA	As per body weight & IgE	NR
	INNOVATE (2005)	NR	Severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy	482	Double-blind	Placebo	As per body weight & IgE	28
	Holgate (2004)	NR	Patients with severe allergic asthma requiring ≥1000 mg/day fluticasone for symptom control	246	Double-blind	Placebo	As per body weight & IgE	32
	Ayres (2004)	NR	Poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma	312	Open label	BSC	As per body weight & IgE	56
	Corren (2016); NCT01508936	3	Patients with asthma inadequately controlled by at least a medium-dose ICS	492	Double-blind	Placebo	3.0 mg/kg Q4W	12
	Bjerner (2016); NCT01270464	3	Asthma inadequately controlled by at least a medium-dose ICS and with a blood eosinophil count ≥ 400 cells/mL	315	Double-blind	Placebo	3.0 mg/kg or 0.3 mg/kg Q4W during the treatment period	16
	Castro (2015); NCT01287039	3	Inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts	489	Double-blind	Placebo	3.0 mg/kg	65
	Study 1							
	Castro (2015); NCT01285323	3	Inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts	464	Double-blind	Placebo	3.0 mg/kg	65
	Study 2							
Benralizumab	Castro (2011); NCT00567288	2	Poorly controlled asthma in subjects with eosinophilic airway inflammation	106	Double-blind	Placebo	3.0 mg/kg	15
	ANDHI (2020); NCT03170271	3b	Patients with uncontrolled, severe eosinophilic asthma	660	Double-blind	Placebo	30 mg Q8W	24
	SOLANA (2020); NCT02869438	3b	Patients with severe eosinophilic asthma	233	Double-blind	Placebo	30 mg Q8W	16
	ALIZE (2018); NCT02814643	3b	Patients aged 12–21 years receiving medium-to high-dose ICS/LABA	103	Double-blind	Placebo	30 mg Q4W	20
	ZONDA (2017); NCT02075255	3	Patients relying on oral glucocorticoids to manage severe asthma associated with eosinophilia	220	Double-blind	Placebo	30 mg Q8W	28
	SIROCCO (2016); NCT01928771	3	Patients with severe, uncontrolled asthma with eosinophilia	2681	Double-blind	Placebo	30 mg Q4W, 30 mg Q8W	56
	CALIMA (2016); NCT01914757	3	Patients with severe, uncontrolled asthma and elevated blood eosinophil counts	2508	Double-blind	Placebo	30 mg Q4W, 30 mg Q8W	60

Fonte: Extraído de referência 8

As características dos doentes incluídos nos ensaios elegíveis para a meta-análise em rede encontram-se na Tabela 6.

Os doentes incluídos nos estudos da RSL apresentavam globalmente as seguintes características clínicas e demográficas: asma não controlada apesar de adesão ao tratamento com dose máxima otimizada (GINA 2019 degrau 4/5), que incluía altas doses de ICS ou dose média a alta de ICS associada a LABA. Embora sete estudos não fizessem referência explícita ao tratamento e não fosse exigido o uso de LABA ou controlador como critério de inclusão, foram incluídos após uma alteração *post hoc* dos critérios PICOS. Cerca de 75% dos doentes estavam medicados com LABA e ICS em dose média; idade ≥ 12 anos; mais mulheres do que homens; o número médio de anos desde o diagnóstico de asma variava entre 10 e 34 anos, o número médio de exacerbações no último ano variava entre 1,9 e 5,5 e o valor médio de FEV1 era superior a 50% em todos os estudos (valores entre 52% e 85%).

Tabela 6. Características dos estudos incluídos na meta-análise em rede

Treatment	Study (year)	Study Population	Age	Weight	Blood eosinophils (cells/ μ L)	Asthma duration (years)	Treatment	ACQ score	Prick test	IgE levels
Tezepelumab	PATHWAY (2017) ¹⁴	Uncontrolled asthma	18-75	≥ 40 kg	NR	NR	Medium-high ICS+LABA	≥ 1.5	NR	NR
	NAVIGATOR (2020) ¹²	Severe uncontrolled asthma	12-80	NR	NR	NR	(i) Medium-high ICS+LABA for 12 m (ii) ≥ 500 μ g fluticasone equivalent daily for ≥ 3 m. (iii) ≥ 1 additional controller for ≥ 3 m	≥ 1.5	NR	NR
	SOURCE (2020) ¹³	OCS-dependent asthma	18-80	≥ 40 kg	NR	≥ 1	(i) Medium or high-dose ICS for ≥ 12 months. (ii) LABA + high dose ICS (>500 μ g fluticasone equivalent) for ≥ 3 months. (iii) Additional maintenance controllers are allowed according to standard practice of care. The use of these medications must be documented for at least 3 m. (iv) OCS for ≥ 6 m prior to screening and on a stable dose of between ≥ 7.5 to ≤ 30 mg (prednisolone equivalent) daily for ≥ 1 m	NR	NR	NR
Benralizumab	SIROCCO (2016) ¹²	Severe, uncontrolled eosinophilic asthma	12-75	≥ 40 kg	NR	≥ 1	(i) >250 μ g fluticasone equivalent + LABA for ≥ 12 m before enrolment. (ii) ≥ 500 μ g fluticasone equivalents/day + LABA for ≥ 3 m before enrolment	≥ 1.5	NR	NR
	CALIMA (2016) ¹³	Severe, uncontrolled eosinophilic asthma	12-75	≥ 40 kg	NR	≥ 1		≥ 1.5	NR	NR
	ZONDA (2017) ¹⁴	OCS-dependent asthma	18-80	≥ 40 kg	≥ 150	≥ 1	(i) >500 μ g fluticasone and LABA for ≥ 6 months prior to enrollment. (ii) Chronic OCS for ≥ 6 continuous m directly preceding enrollment	NR	NR	NR
	ALIZE (2018) ¹⁰	Patients aged 12–21 years receiving medium-to high-dosage ICS/LABA	12-21	≥ 40 kg	NR	NR	All patients had current treatment with ICS and LABA (ICS dosage ≥ 500 μ g/day fluticasone propionate dry powder formulation or equivalent/day)	≥ 1.5	NR	NR

Tezspire (Tezepelumab)

	ANDHI (2020) ⁴⁸	Patients with uncontrolled, severe eosinophilic asthma	18-75	≥40 kg	≥300 OR ≥150 to <300	≥1	Documented current treatment with high daily dosages of ICS plus ≥1 other asthma controller for at least 3 months prior to Visit 1; other acceptable asthma controllers included a long-acting bronchodilator (LABA or LAMA), a leukotriene inhibitor, theophylline preparations or maintenance OCS (daily or every other day OCS requirement to maintain asthma control; maximum total daily dosage 20 mg prednisone or equivalent).	≥1.5	NR	NR
	SOLANA (2020) ⁴⁹	Patients with severe eosinophilic asthma	18-75	≥40 kg	≥300	NR	Severe asthma required treatment with ICS/LABA for ≥30 days before enrollment; patients needed to have ≥ 2 documented asthma exacerbations requiring systemic corticosteroid therapy or a temporary increase in maintenance OCS dosage within 12 months before enrollment.	≥1.5	NR	NR
Dupilumab	Wenzel (2016) ²⁷	Uncontrolled persistent asthma	≥18	NR	NR	≥1	(i) >250 µg fluticasone equivalent + LABA for ≥ 1 m	≥1.5	NR	NR
	LIBERTY ASTHMA QUEST (2018) ²⁵	Uncontrolled asthma	≥12	≥30 kg	NR	≥1	(i) Fluticasone ≥500 µg equivalent + up to two additional controllers	≥1.5	NR	NR
	LIBERTY ASTHMA VENTURE (2018) ²⁶	OCS-dependent asthma	≥12	≥30 kg	NR	≥1	(i) Maintenance OCS in the 6 months prior to Visit 1 (stable dose for 4 weeks). (ii) 5 to 35 mg/day of prednisone/prednisolone or an equivalent at Visit 1 and at the randomization visit. (iii) >500 µg daily dose of fluticasone equivalent + a second controller (i.e., LABA or leukotriene receptor antagonist for ≥3 m, with a stable dose of ICS for ≥1 month	NR	NR	NR

	Wechsler (2021) ⁵⁴	Moderate-to-severe asthma based on the GINA 2017 guidelines	18-70	NR	NR	≥1	Medium-to-high-dose ICS (≥250 µg of fluticasone propionate twice daily or equivalent to a maximum of 2000 µg per day) in combination with a LABA for ≥3 months; the dose had to be stable for at ≥1 month before the screening visit.	NR	NR	NR
Mepolizumab	MENSA (2014) ²³	Severe eosinophilic asthma	12-82	≥45 kg	≥150 at screening or ≥300 during the 1 year before screening	NR	(i) ≥ 880 µg/day fluticasone equivalent for ≥ 12 m. And (ii) current additional controller medication for ≥ 3 m, or having used and failed it for ≥ 3 successive m	NR	NR	NR
	MUSCA (2017) ²²	Severe eosinophilic asthma	≥12	NR	≥150 at screening or ≥300 during the 1 year before screening	NR	(i) ≥ 880 µg of fluticasone in the prior 12 m + controller for ≥ 3 m. For ICS-LABA: the local highest dose will meet criterion. For 12-17 y/o: ≥ 440 µg/day. For ICS-LABA: the local mid-strength dose will meet criterion.	NR	NR	NR
	SIRIUS (2014) ²⁴	OCS-dependent asthma	≥12	NR	≥150 during optimization phase or ≥300 during the 1 year before screening	NR	Previous 6 months: (i) 5 to 35 mg/day of prednisone equivalent (stable dose for ≥ 4 w) and (ii) ≥ 880 µg/day fluticasone equivalent (≥ 440 for 12-17 y/o). (iii) Current additional controller medication for ≥ 3 m, or having used and failed it for ≥ 3 successive m in the prior 12 m	NR	NR	NR
Omalizumab	Ayres (2004) ⁴⁴	Poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma	12-75	NR	NR	≥2	≥ 800 µg/day beclomethasone equivalent (400 for adolescents)	NR	Positive to ≥2 relevant allergens	30-700 IU/ml
	Holgate (2004) ⁴³	Patients with severe allergic asthma requiring ≥1000 mg/day fluticasone for symptom control	12-75	NR	NR	NR	All patients required ≥1000 mg/day fluticasone for symptom control. Short-acting beta-2 agonists were allowed as needed, along with continued use of LABA.	NR	NR	30-700 IU/ml

Tezspire (Tezepelumab)

INNOVATE (2005) ⁴²	Severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy	12-75	NR	NR	NR	(i) >1000 µg/day of beclomethasone equivalent and LABA. (ii) Maximum 20 mg/day of OCS permitted, as long as ≥ 1 exacerbations occurred while on this therapy	NR	Positive to ≥1 perennial allergen	30-700 IU/ml
NCT00567476 (2007) ⁴³	Severe persistent allergic asthma	12-75	20-150 kg	NR	NR	Subject taking >500 µg/day of fluticasone or equivalent associated to a LABA.	NR	Positive to ≥1 perennial allergen	NR
Ohta (2009) ⁴⁰	Moderate-to-severe asthma	20-75	NR	NR	NR	Treatment with beclomethasone dipropionate chlorofluorocarbon-containing metered-dose inhaler at ≥800 µg/day (or equivalent), and ≥1 of the following additional controller medications recommended as Step 3 and Step 4 treatments (LABA, sustained-release theophylline, LTRA, OCS)	NR	Positive skin test or in vitro reactivity to a perennial aeroallergen	30-700 IU/ml
Chanez (2010) ⁴⁰	Patients with severe persistent allergic asthma	≥18	According to omalizumab dosing tables	NR	NR	High dose ICS >1000 µg BDP or equivalent and an inhaled LABA	NR	Positive prick skin test or in vitro reactivity to a perennial aeroallergen, RAST	30-700 IU/ml; suitable serum total IgE level according to omalizumab dosing tables
EXALT (2011) ³⁸	Severe allergic (IgE-mediated) asthma	12-75	20-150 kg	NR	NR	≥ 800 µg/day beclomethasone equivalent + LABA during the 3 years prior to screening	NR	Positive to ≥1 perennial allergen	30-700 IU/ml
Hanania (2011) ³⁹	Severe, inadequately controlled, allergic asthma	12-75	30-150 kg	NR	≥1	High-dose ICS-LABA	NR	Positive to ≥1 perennial allergen	30-700 IU/ml
Bardelas (2012) ³⁷	Patients with inadequately controlled, persistent, allergic	≥12	≤150 kg	NR	≥1	Prescription for at least a medium-dose ICS plus LABA (fluticasone 250µg/ salmeterol 50 µg one inhalation or budesonide 160 µg/formoterol 4.5 µg two inhalations	NR	Documented positive skin prick test or RAST to ≥1 perennial	30-700 IU/ml

	asthma treated with Step 4 or higher asthma maintenance therapy according to the 2007 NHLBI guidelines.					twice daily); a medium-dose ICS plus either a LTRA, theophylline, or zileuton for ≥ 3 m		aeroallergen (e.g., cat dander, dog dander, dust mite, cockroach) within the prior 12 m	
Hoshino (2012) ³⁶	Severe allergic asthma	20-75	NR	NR	NR	Treatment with ≥400µg fluticasone propionate or its equivalent ICS and LABA for 8 weeks; other medications were also permitted.	NR	Positive immediate responses on skin prick test to ≥1 common perennial allergen (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, cat dander or dog dander)	30-700 IU/ml
QUALITX (2012) ³⁵	Severe persistent uncontrolled asthma	12-75	20-150 kg	NR	NR	At least, ICS (≥500 µg/day of fluticasone equivalent) + LABA	NR	Positive skin prick test	30-700 IU/ml
Busse (2013) ³²	Atopic asthma who remained symptomatic and uncontrolled on ICS with or without other controller medications despite having normal lung function	12-75	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
NATAIR (2013) ³³	Severe, persistent, non-atopic	18-70	NR	NR	NR	Daily high-dose ICS treatment (>1000 µg beclomethasone dipropionate or equivalent per day) plus a LABA with or without maintenance OCS	NR	Negative skin prick tests to a battery of common	30-700 IU/ml

Tezspire (Tezepelumab)

		uncontrolled asthma							aeroallergens (dust mites, cat and dog dander, cockroaches, molds, and pollens of ragweed, birch tree, olive tree, timothy grass, and Parietaria species) at visit 1	
	Pasha (2014) ³¹	Moderate-to-severe asthma	≥12	NR	NR	NR	ICS with or without LABA; ≥3 months of stable immunotherapy	NR	Positive skin-prick test to ≥1 perennial allergen	30–700 IU/ml
	Li (2016) ³⁰	Chinese patients with moderate-to-severe allergic asthma	18-75	>20 and ≤150	NR	≥1	Inadequately controlled symptoms despite medium-to-high-dose ICS+LABA; received medium-to-high dose ICS > 500 µg BDP or equivalent plus regularly inhaled LABA, either separately or in combination, for at least 8 weeks prior to screening	NR	Positive skin prick test to ≥1 perennial aeroallergen documented by a historical test within 12 months prior to screening, or at Visit 1	30–700 IU/ml
	Mukherjee (2019) ²⁸	Patients with confirmed asthma, atopy, who were symptomatic, with evidence of sputum eosinophils, despite high dose maintenance corticosteroid therapy	18-75	NR	NR	NR	ICS (≥ 1500 µg fluticasone propionate or equivalent) with or without additional prednisone	≥1.5	Positive allergy skin prick test	≥30 IU/mL
Reslizumab	Castro (2011) ⁴⁷	Poorly controlled, eosinophilic asthma	18-75	NR	NR	NR	≥ 880 µg/day fluticasone + ≥ 1 controller	≥1.5	NR	NR

	Castro (2015) ^{a47}	Inadequately controlled eosinophilic asthma	12–75	NR	≥400	NR	≥ 440 µg/day of fluticasone equivalent	≥1.5	NR	NR
	Castro (2015) ^{b47}	Inadequately controlled eosinophilic asthma	12–75	NR	≥400	NR	≥ 440 µg/day of fluticasone equivalent	≥1.5	NR	NR
	Bjerner (2016) ⁴⁶	Asthma inadequately controlled by at least a medium-dose ICS and with a blood eosinophil count ≥ 400 cells/mL	12–75	NR	≥400	NR	Patients were receiving treatment with at least a medium-dose ICS (fluticasone propionate ≥ 440 mg/d or equivalent). Other permissible baseline medications included long-acting bronchodilators, leukotriene inhibitors, or cromolyn. The dose of permitted baseline medications had to have been stable for 30 days prior to screening and expected to remain unchanged throughout.	≥1.5	NR	NR
	Corren (2016) ⁴⁵	Patients with asthma inadequately controlled by at least a medium-dose ICS	18–65	NR	NR	NR	Other permitted baseline medications included LABAs, leukotriene-receptor antagonists, 5-lipoxygenase inhibitors, or cromolyn, provided the regimen was stable for 30 days before screening and not expected to change throughout the study; maintenance OCS were not allowed.	≥1.5	NR	NR

Fonte: Extraído de referência 8

Foram considerados cinco parâmetros de avaliação, tendo por base a importância clínica e a disponibilidade em publicações com os tratamentos comparadores: Redução na AAER; redução nas agudizações com necessidade de internamento; variação face ao basal na pontuação do ACQ (com base em pareceres de peritos, assumiu-se que os resultados de ACQ-5, ACQ-6 e ACQ-7 eram semelhantes e comparáveis); variação face ao basal no FEV1 pré-broncodilatador; variação face ao basal na dose de OCS por categorias de redução mutuamente exclusivas pré-definidas (redução de ≥50%, 50–75%, 75–90%, 90–100%).

Análise estatística

Foram realizadas meta-análises em rede Bayesianas para cada um dos parâmetros de avaliação considerados. Foi seguida a metodologia de comparações indiretas baseada nas recomendações “NICE Decision Support Unit (DSU) Technical Support Document (TSD)”.

Foram realizados modelos de efeitos fixos e efeitos aleatórios, e a seleção do modelo foi baseada nos “*deviance information criterion*” (DIC), “*total residual deviance*” (TRD) e desvio-padrão, número total de estudos e número de estudos por conexão, e plausibilidade dos resultados.

Foi avaliada a heterogeneidade através das características dos estudos a incluir, critérios de inclusão e exclusão, potenciais modificadores de efeito e definições das medidas de resultado.

Uma vez que não existia prova direta a conectar os biológicos relevantes, não foi possível avaliar a consistência entre prova direta e indireta.

Análise de exequibilidade de comparação indireta

Foi realizada uma análise de exequibilidade que avaliou qualitativamente a heterogeneidade no desenho dos estudos, através da distribuição de potenciais modificadores de efeito.

As diferenças mais relevantes foram observadas em relação à ocultação e tipo de comparadores entre estudos. Especificamente, todos os ensaios, exceto cinco ensaios do omalizumab (Ayres [2004], NCT0056746 [2007], EXALT [2011], Hoshino [2012], QUALITX [2012]), eram duplamente cegos e controlados com placebo.

Em relação aos critérios de inclusão, foram observadas diferenças em relação aos eosinófilos sanguíneos, uso de corticosteroides orais, resultados de testes cutâneos, e níveis de IgE.

Foram considerados potenciais modificadores de efeito o número de eosinófilos sanguíneos, o número de exacerbações nos últimos 12 meses, e o uso de corticosteroides orais, e verificavam-se diferenças significativas nestas três variáveis entre estudos.

Foram assim, excluídos os estudos desenhados para reduzir o uso de corticosteróides orais, que possuíam taxas de uso muito superiores aos restantes, e foram planeadas análises de sensibilidade relativamente ao número de exacerbações prévias e eosinófilos sanguíneos, e outras variáveis com heterogeneidade substancial em cada comparação.

Tabela 7. Resumo da análise de exequibilidade

	Reduction in AAER	Exacerbations leading to hospitalizations	Change from baseline in ACQ score	Change from baseline in pre-bronchodilator FEV ₁	Change from baseline in the OCS dose by predefined reduction categories
Studies included	• PATHWAY (2017)¹⁴ • NAVIGATOR (2020)¹² • SOURCE (2020)¹³ • ANDHI (2020)⁴⁸ • ZONDA (2017)⁵¹ • SIROCCO (2016)⁵² • CALIMA (2016)⁵³ • Wenzel (2016)²⁷ • LIBERTY ASTHMA QUEST (2018)²⁵ • LIBERTY ASTHMA VENTURE (2018)²⁶ • MUSCA (2017)²² • MENSA (2014)²³ • SIRIUS (2014)²⁴ • Li (2016)³⁰ • Busse (2013)³² • NATAIR (2013)³³ • EXALT (2011) • Hanania (2011)³⁹ • Chanez (2010)⁴⁰ • Ohta (2009)⁷⁰ • NCT0056746 (2007)⁴¹ • INNOVATE (2005)⁴² • Holgate (2004)⁴³ • Ayres (2004)⁴⁴ • Castro (2015)⁴⁷	• PATHWAY (2017)¹⁴ • NAVIGATOR (2020)¹² • SOURCE (2020)^{13*} • ZONDA (2017)^{51*} • SIROCCO (2016)⁵² • CALIMA (2016)⁵³ • LIBERTY ASTHMA QUEST (2018)²⁵ • MUSCA (2017)²² • MENSA (2014)²³ • SIRIUS (2014)^{24*} • EXALT (2011)³⁸ • INNOVATE (2005)⁴² • Castro (2015)⁴⁷ • Castro (2011)⁶⁷	• PATHWAY (2017)¹⁴ • NAVIGATOR (2020)¹² • SOURCE (2020)^{13*} • ANDHI (2020)⁴⁸ • SOLANA (2020)⁴⁹ • ALIZE (2018)⁵⁰ • ZONDA (2017)^{51*} • SIROCCO (2016)⁵² • CALIMA (2016)⁵³ • Wechsler (2021)⁵⁴ • LIBERTY ASTHMA QUEST (2018)²⁵ • LIBERTY ASTHMA VENTURE (2018)^{26*} • Wenzel (2016)²⁷ • MUSCA (2017)²² • MENSA (2014)²³ • SIRIUS (2014)²⁴ • Busse (2013)³² • NATAIR (2013)³³ • QUALITX (2012)³⁵ • Bardelas (2012)³⁷ • Hoshino (2012)³⁶ • EXALT (2011)³⁸ • Chanez (2010)⁴⁰ • Ohta (2009)⁷⁰ • Ayres (2004)⁴⁴ • Corren (2016)^{45co} • Bjerner (2016)⁴⁶ • Castro (2015)⁴⁷ • Castro (2011)⁶⁷	• PATHWAY (2017)¹⁴ • NAVIGATOR (2020)¹² • SOURCE (2020)^{13*} • ANDHI (2020)⁴⁸ • SOLANA (2020)⁴⁹ • ZONDA (2017)^{51*} • SIROCCO (2016)⁵² • CALIMA (2016)⁵³ • Wechsler (2021)⁵⁴ • LIBERTY ASTHMA QUEST (2018)²⁵ • LIBERTY ASTHMA VENTURE (2018)^{26*} • Wenzel (2016)²⁷ • MUSCA (2017)²² • MENSA (2014)²³ • SIRIUS (2014)²⁴ • Busse (2013)³² • NATAIR (2013)³³ • QUALITX (2012)³⁵ • Bardelas (2012)³⁷ • Hoshino (2012)³⁶ • EXALT (2011)³⁸ • Chanez (2010)⁴⁰ • Ohta (2009)⁷⁰ • Ayres (2004)⁴⁴ • Corren (2016)^{45co} • Bjerner (2016)⁴⁶ • Castro (2015)⁴⁷ • Castro (2011)⁶⁷	• SOURCE (2020)¹³ • ZONDA (2017)⁵¹ • LIBERTY ASTHMA VENTURE (2018)²⁶ • SIRIUS (2014)²⁴
Study characteristics	• All RCTs except for three omalizumab RCTs (Ayres [2004]⁴⁴, NCT00567476 [2007]⁴¹, and EXALT	• All RCTs except for one omalizumab RCT (EXALT [2011]³⁸) were double-	• All RCTs except for EXALT [2011]³⁸ were double-blinded and placebo-controlled	• All RCTs except for four omalizumab RCTs (QUALITX [2012]³⁵, Hoshino [2012]³⁶, EXALT	• Key differences in follow-up were observed; follow-up ranged from 28 weeks to 48 weeks.

	[2011]³⁸ were double-blinded and placebo-controlled • Six omalizumab studies did not report trial phase • PATHWAY (2017)¹⁴ and Wenzel (2016)²⁷ were phase II trial • Treatment duration ranged from week 16 to week 52; total study follow-up ranged from week 24 to week 64	blinded and placebo-controlled • A few studies did not report trial phase • PATHWAY (2017)¹⁴ and Castro (2011)⁶⁷ were phase II trials • Treatment duration ranged from week 12 to week 52; total study follow-up ranged from week 15 to week 64	• A few studies did not report trial phase. • PATHWAY (2017)¹⁴, Wechsler (2011)⁵⁴, Wenzel (2016)²⁷ and Castro (2011)⁶⁷ were phase II trials. • Treatment duration ranged from week 12 to week 52; total study follow-up ranged from week 15 to week 64.	[2011]³⁸, and Ayres [2004]⁴⁴ were double-blinded and placebo-controlled • A few studies did not report trial phase • PATHWAY (2017)¹⁴, Wechsler (2011)⁵⁴, Wenzel (2016)²⁷, and Castro (2011)⁶⁷ were phase II trials • Treatment duration ranged from week 12 to week 52; total study follow-up ranged from week 15 to week 64	
Inclusion criteria	• Most RCTs did not have a blood eosinophil count as an inclusion criterion. However, ANDHI (2020)⁴⁸, ZONDA (2017)⁵¹, MUSCA (2017)²², and MENSA (2014)²³ required ≥ 150 cells/μL at screening or ≥ 300 cells/μL within 1 year prior to study. Castro (2015)⁴⁷ required patients to have ≥ 400 cells/μL. • Since omalizumab is indicated for allergic asthma, most omalizumab RCTs required that patients had positive responses on skin prick	• Most RCTs did not have a blood eosinophil count as an inclusion criterion. However, ZONDA (2017)⁵¹, MUSCA (2017)²², and MENSA (2014)²³ required ≥ 150 cells/μL at screening or ≥ 300 cells/μL within 1 year prior to study. Castro (2015)⁴⁷ required patients to have ≥ 400 cells/μL • Since omalizumab is indicated for allergic asthma, most omalizumab RCTs required that patients had positive responses on skin prick tests and IgE levels between 30 to 700 IU/ml.	• Most RCTs did not have a blood eosinophil count as an inclusion criterion. However, ANDHI (2020)⁴⁸, ZONDA (2017)⁵¹, MUSCA (2017)²², and MENSA (2014)²³ required ≥ 150 cells/μL at screening or ≥ 300 cells/μL within 1 year prior to study. Castro (2015)⁴⁷ required patients to have ≥ 400 cells/μL • Since omalizumab is indicated for allergic asthma,^{10, 60} EXALT (2011)³⁸ included patients that had positive responses on skin prick	• Most RCTs did not have a blood eosinophil count as an inclusion criterion. However, ANDHI (2020)⁴⁸, SOLANA (2020)⁴⁹, ZONDA (2017)⁵¹, MUSCA (2017)²², and MENSA (2014)²³ required ≥ 150 cells/μL at screening or ≥ 300 cells/μL within 1 year prior to study. Castro (2015)⁴⁷ and Bjerrmer (2016)⁴⁶ required patients to have ≥ 400 cells/μL • Since omalizumab is indicated for allergic asthma,^{10, 60} Ayres (2004)⁴⁴ and EXALT (2011)³⁸ included patients that had positive	• SOURCE (2020)¹³ and ZONDA (2017)⁵¹ required patients to be ≥ 18 years; however, VENTURE (2018)²⁶, and SIRIUS (2014)²⁴ included younger patients. • ZONDA (2017)⁵¹ included participants that had blood eosinophil levels ≥ 150 cells/μL, whereas SIRIUS (2014)²⁴ required that participants had ≥ 150 cells/μL during optimization phase or ≥ 300 cells/μL within 1 year before enrolment

	tests and IgE levels between 30 to 700 IU/ml. • NATAIR (2013)³³ required patients to receive a negative skin test.		test and IgE levels between 30 to 700 IU/ml • NATAIR (2013)³³ required patients to receive a negative skin test.	responses on skin prick test and IgE levels between 30 to 700 IU/ml	
Exclusion criteria	• No differences	• No differences	• No differences	• No differences	• No differences
Potential treatment effect modifiers⁶	• Median blood eosinophil levels were higher for Castro (2015)⁴⁷ • The mean number of exacerbations in the past 12 months was higher for ANDHI (2020)⁴⁸, MENSA (2014)²³, and NATAIR (2013)³³ • IgE level at baseline was higher for NAVIGATOR (2020)¹² • Although poorly reported across RCTs, the mean OCS dose at entry was highest for Castro (2015)⁴⁷ and NATAIR (2013)³³	• Median blood eosinophil levels were higher for Castro (2015)⁴⁷ • The mean number of exacerbations in the past 12 months was higher for MENSA (2014)²³ and NATAIR (2013)³³ • IgE level at baseline was higher for Wenzel (2016)²⁷ and NAVIGATOR (2020)¹² • Although poorly reported across RCTs, the mean OCS dose at entry was highest for Castro (2015)⁴⁷	• Median blood eosinophil levels were higher for Mukherjee (2019)²⁸, ZONDA (2017)⁵¹, Castro (2011)⁶⁷, and Castro (2015)⁴⁷. • The mean number of exacerbations in the past 12 months was higher for MENSA (2014)²³ and NATAIR (2013)³³ • IgE level at baseline was higher for Mukherjee (2019)²⁸ and NAVIGATOR (2020)¹² • Although poorly reported across RCTs, the mean OCS dose at entry was higher for NATAIR (2013)³³ and Castro (2015)⁴⁷	• Median blood eosinophil levels were higher in the reslizumab RCTs (Castro [2011]⁶⁷, Castro [2015]⁴⁷, and Bjerrmer [2016]) • IgE level at baseline was higher for Mukherjee (2019)²⁸ and NAVIGATOR (2020)¹² • The mean number of exacerbations in the past 12 months was higher for MENSA (2014)²³ and NATAIR (2013)³³ • Although poorly reported across RCTs, the mean OCS dose at entry was higher for NATAIR (2013)³³ and Castro (2015)⁴⁷ • ACQ score was higher for ANDHI (2020)⁴⁸	• The median blood eosinophil count was higher for ZONDA (2017)⁵¹ • Number of exacerbations in the past 12 months was higher for SIRIUS (2014)²⁴
Outcome definitions	• Definition of exacerbation was similar across RCTs and reported an annualized rate. However, studies that only reported number of patients with exacerbations or	• Definition of exacerbation was similar across RCTs and reported an annualized rate. All RCTs except for one [EXALT [2011]³⁸] reported the annualized rate for	• Different versions of the ACQ used across RCTs. However, KEEs suggest that the results from different versions are comparable.	• Definition of outcome was similar across RCTs and reported mean change from baseline in FEV₁, specifying pre-BD. However, a few studies reported percent change	• Assessment time-points varied from week 20 to week 28 • However, SOURCE (2020)¹³ reported the outcome for week 48

	- proportion of patients were excluded. - Assessment time-points varied from week 12 to week 52	- exacerbation leading to hospitalizations or ER visit. - However, studies that only reported number of patients with exacerbations or number of exacerbations were excluded. - Assessment time-points varied from week 12 to week 52	Assessment time-points varied from week 12 to week 56. However, KEEs suggested that time differences were not important for this outcome.	- from baseline and a few studies did not specify pre-BD. - Assessment time-points varied from week 12 to week 56. However, KEEs suggested that time differences were not important for this outcome.	All RCTs reported OCS reduction by category (e.g., 50-75%, 75-90%)
Studies excluded from NMA	- The following studies were excluded based on differences in study design (i.e., they were OCS reduction studies): SOURCE (2020)¹³, ZONDA (2017)⁵¹, VENTURE (2018)²⁶, and SIRIUS (2014)²⁴. - NATAIR (2013)³³ was excluded based on differences between the trial population (i.e., non-atopic) and the indicated population for omalizumab (i.e., allergic patients). - Holgate (2004)⁴³ was excluded based on differences in study design (i.e., objective was ICS reduction making asthma outcomes uninterpretable)	- The following studies were excluded based on differences in study design (i.e., they were OCS reduction studies): SOURCE (2020)¹³, ZONDA (2017)⁵¹, and SIRIUS (2014)²⁴. - The following trial was excluded based on differences in outcome definition: Castro (2011)⁶⁷	- The following studies were excluded based on differences in study design (i.e., they were OCS reduction studies): SOURCE (2020)¹³, ZONDA (2017)⁵¹, VENTURE (2018)²⁶, and SIRIUS (2014)²⁴. - NATAIR (2013)³³ was excluded based on differences between the trial population (i.e., non-atopic) and the indicated population for omalizumab (i.e., allergic patients). - As NCT01716754²⁹ only reported ACQ for the omalizumab arm, it was excluded from the network.	- The following studies were excluded based on differences in study design (i.e., they were OCS reduction studies): SOURCE (2020)¹³, ZONDA (2017)⁵¹, VENTURE (2018)²⁶, and SIRIUS (2014)²⁴. - The following trial was excluded based on differences in outcome definition: Chanez (2010)⁴⁰	

	The following studies were excluded based on differences in outcome definitions: Li (2016)³⁰, Busse (2013)³², Chanez (2010)⁴⁰, Ohta (2009)⁷⁰, NCT00567476⁴¹				
--	---	--	--	--	--

Fonte: Extraído de referência 8

Meta-análise em rede

Resultados de eficácia

Taxa de exacerbações

A rede de evidência para taxa de exacerbações, com placebo como comparador comum, incluiu 16 estudos relevantes, num total de 10.092 doentes, 4.451 no braço placebo, 665 em tezepelumab, 1.189 em benralizumab, 1.571 em dupilumab, 468 em mepolizumab, 477 em reslizumab e 1.271 em omalizumab.

Tezspire (Tezepelumab)

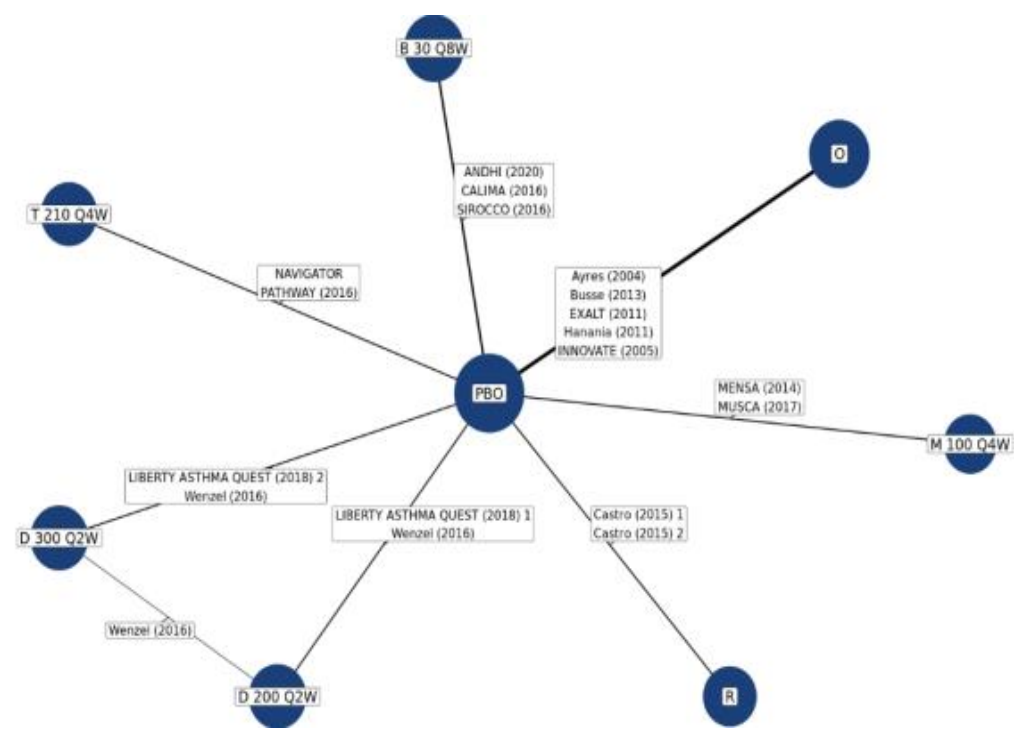


Figura 3. Rede de evidência para taxa de exacerbações

Fonte: Extraído de referência 8

T 210 Q4W							
0.84 (0.45 to 1.56)	D 200 Q2W						
0.84 (0.45 to 1.56)	1	D 300 Q2W					
0.82 (0.43 to 1.5)	0.98 (0.52 to 1.77)	0.98 (0.53 to 1.78)	M 100 Q4W				
0.82 (0.43 to 1.49)	0.97 (0.52 to 1.75)	0.97 (0.52 to 1.76)	0.99 (0.54 to 1.81)	R			
0.63 (0.35 to 1.09)	0.75 (0.43 to 1.28)	0.75 (0.43 to 1.28)	0.76 (0.44 to 1.32)	0.77 (0.45 to 1.32)	B 30 Q8W		
0.6 (0.35 to 1.01)	0.71 (0.42 to 1.18)	0.72 (0.42 to 1.18)	0.73 (0.43 to 1.21)	0.74 (0.44 to 1.22)	0.96 (0.61 to 1.48)	O	
0.37 (0.23 to 0.57)	0.44 (0.28 to 0.67)	0.44 (0.28 to 0.67)	0.45 (0.29 to 0.69)	0.45 (0.3 to 0.69)	0.59 (0.42 to 0.82)	0.61 (0.46 to 0.82)	PBO

Abreviaturas: B = benralizumab; D = dupilumab; M = mepolizumab; O = omalizumab; PBO = placebo; R = reslizumab; T = tezepelumab

Figura 4. Comparação emparelhada na NMA, modelo de efeitos aleatórios, redução na taxa de exacerbações (AAER), razão de risco ICr 95% – análise primária

Fonte: Extraído de referência 8

Relativamente à taxa de exacerbações, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o tezepelumab e os comparadores dupilumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab e omalizumab (DIC=319,09 e TRD=34,88), tendo-se verificado o mesmo na análise de subgrupos.

Taxa de exacerbações hospitalares

A rede de evidência para taxa de exacerbações hospitalares, com placebo como comparador comum, incluiu 11 estudos relevantes, num total de 6.965 doentes, 3.104 no braço placebo, 665 em tezepelumab, 506 em benralizumab, 1.264 em dupilumab, 468 em mepolizumab, 477 em reslizumab e 481 em omalizumab.

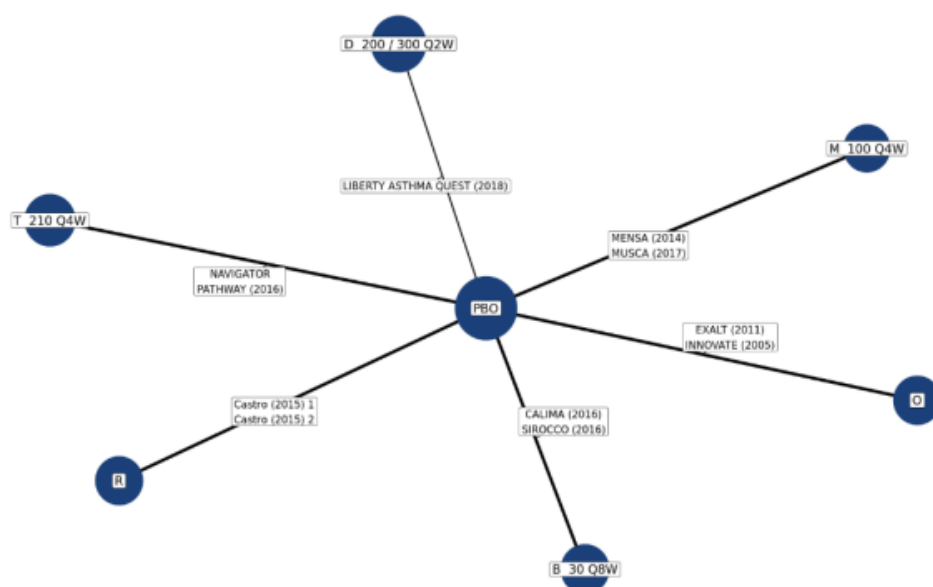


Figura 5. Rede de evidência para taxa de exacerbações hospitalares

Fonte: Extraído de referência 8



Abreviaturas: B = benralizumab; D = dupilumab; M = mepolizumab; O = omalizumab; PBO = placebo; R = reslizumab; T = tezepelumab

Figura 6. Comparação emparelhada na NMA, modelo de efeitos aleatórios, redução na taxa de exacerbações hospitalização, razão de risco ICr 95% – análise primária

Fonte: Extraído de referência 8

Relativamente à taxa de exacerbações levando a hospitalização, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o tezepelumab e os comparadores dupilumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab e omalizumab (DIC=151,89 e TRD=22,26). Não foi feita qualquer análise de subgrupos para esta medida de resultado.

Alteração do score ACQ

A rede de evidência para alteração do *score* ACQ, com placebo como comparador comum, incluiu 20 estudos relevantes, num total de 8.939 doentes, 3.798 no braço placebo, 529 em tezepelumab, 1.110 em benralizumab, 1.617 em dupilumab, 460 em mepolizumab, 973 em reslizumab e 452 em omalizumab.

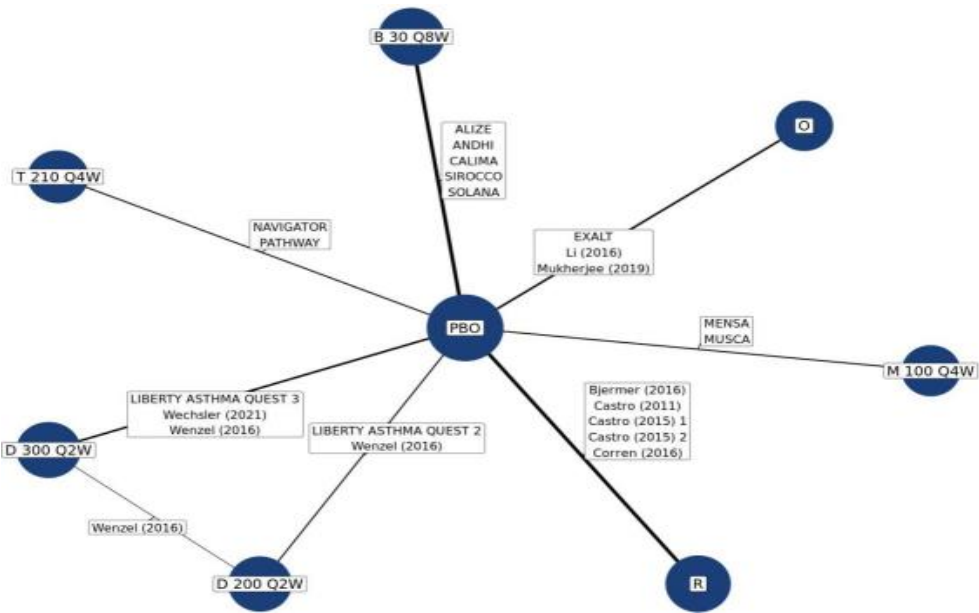


Figura 7. Rede de evidência para variação no score ACQ

Fonte: Extraído de referência 8

O							
-0.05 (-0.40 to 0.29)	M 100 Q4W						
-0.11 (-0.43 to 0.22)	-0.06 (-0.37 to 0.27)	D 200 Q2W					
-0.16 (-0.50 to 0.19)	-0.10 (-0.44 to 0.24)	-0.05 (-0.37 to 0.27)	T 210 Q4W				
-0.16 (-0.46 to 0.13)	-0.11 (-0.40 to 0.17)	-0.06 (-0.32 to 0.20)	-0.01 (-0.29 to 0.27)	B 30 Q8W			
-0.18 (-0.48 to 0.14)	-0.12 (-0.42 to 0.19)	-0.07 (-0.31 to 0.19)	-0.02 (-0.31 to 0.29)	-0.01 (-0.24 to 0.24)	D 300 Q2W		
-0.21 (-0.50 to 0.09)	-0.16 (-0.44 to 0.14)	-0.10 (-0.36 to 0.17)	-0.05 (-0.33 to 0.24)	-0.04 (-0.26 to 0.18)	-0.03 (-0.28 to 0.21)	R	
-0.48 (-0.72 to -0.23)	-0.42 (-0.66 to -0.18)	-0.37 (-0.58 to -0.16)	-0.32 (-0.56 to -0.08)	-0.31 (-0.47 to -0.16)	-0.30 (-0.50 to -0.12)	-0.27 (-0.43 to -0.11)	PBO

Abreviaturas: B = benralizumab; D = dupilumab; M = mepolizumab; O = omalizumab; PBO = placebo; R = reslizumab; T = tezepelumab

Figura 8. Comparação emparelhada na NMA, modelo de efeitos aleatórios, variação no score ACQ, desde o basal – análise primária

Fonte: Extraído de referência 8

Relativamente à alteração no score ACQ, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o tezepelumab e os comparadores dupilumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab e omalizumab (DIC= -47,78 e TRD= 44,84).

Alteração do FEV1

A rede de evidência para alteração do FEV1, com placebo como comparador comum, incluiu 20 estudos relevantes, num total de 9.194 doentes, 3.955 no braço placebo, 592 em tezepelumab, 1.170 em benralizumab, 1.616 em dupilumab, 458 em mepolizumab, 1.021 em reslizumab e 382 em omalizumab.

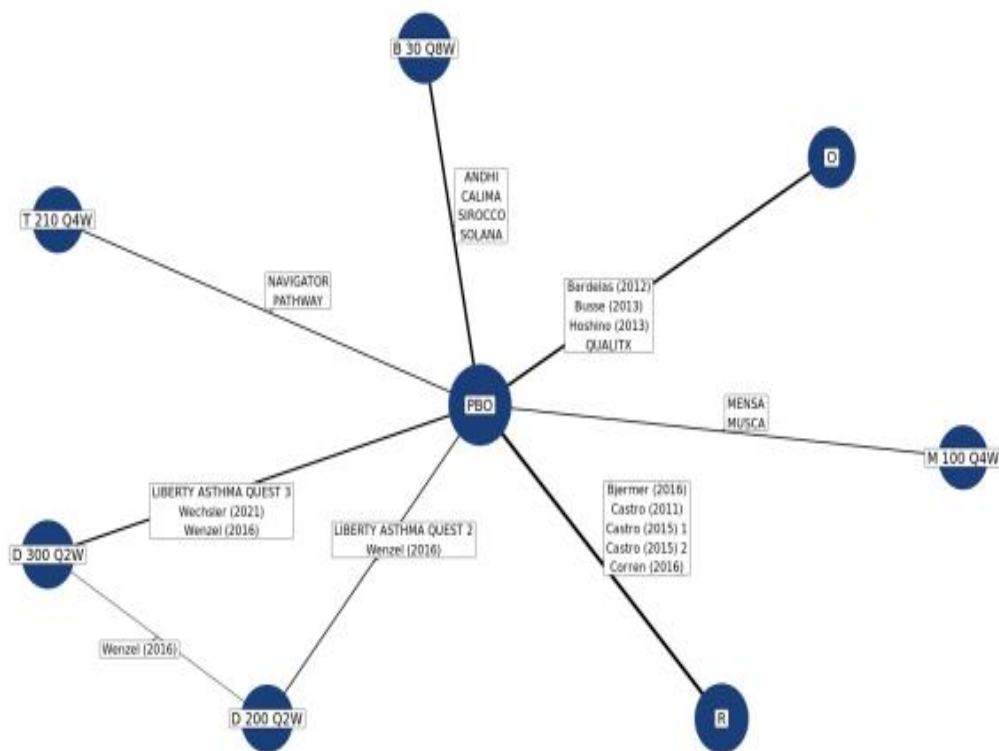


Figura 9. Rede de evidência para alteração do FEV1

Fonte: Extraído de referência 8



Abreviaturas: B = benralizumab; D = dupilumab; M = mepolizumab; O = omalizumab; PBO = placebo; R = reslizumab; T = tezepelumab

Figura 10. Comparação emparelhada na NMA, modelo de efeitos aleatórios, alteração de FEV1, diferença média ICr 95% – análise primária

Fonte: Extraído de referência 8

Relativamente à alteração no FEV1, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o tezepelumab e os comparadores dupilumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab e omalizumab (DIC=-136,76, TRD=43,66).

Alteração da dose de corticosteroides orais

A rede de evidência para alteração da dose de corticosteroides orais, com placebo como comparador comum, incluiu 4 estudos relevantes, num total de 643 doentes, 324 no braço placebo, 74 em tezepelumab, 73 em benralizumab, 103 em dupilumab, 69 em mepolizumab, zero em reslizumab e zero em omalizumab.

Tezspire (Tezepelumab)

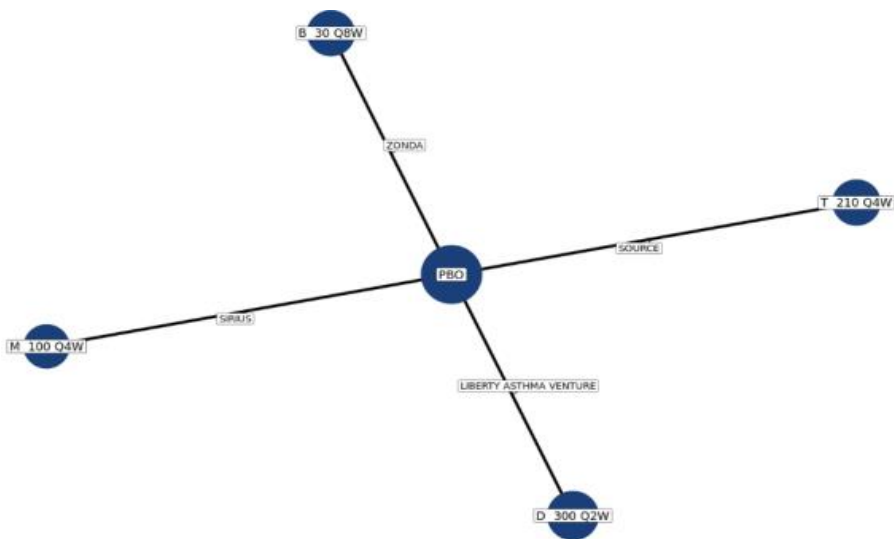


Figura 11. Rede de evidência para alteração de dose de corticosteroides orais

Fonte: Extraído de referência 8

B 30 Q8W						
≥50%: 1.12 (0.51 to 2.52) ≥75%: 1.11 (0.52 to 2.41) ≥90%: 1.11 (0.53 to 2.37)		D 300 Q2W				
≥50%: 1.45 (0.60 to 3.55) ≥75%: 1.43 (0.61 to 3.34) ≥90%: 1.42 (0.61 to 3.33)		≥50%: 1.29 (0.57 to 2.90) ≥75%: 1.28 (0.58 to 2.79) ≥90%: 1.28 (0.58 to 2.79)		M 100 Q4W		
≥50%: 2.68 (1.17 to 6.35) ≥75%: 2.62 (1.16 to 6.09) ≥90%: 2.65 (1.16 to 6.22)		≥50%: 2.40 (1.08 to 5.24) ≥75%: 2.36 (1.08 to 5.08) ≥90%: 2.38 (1.08 to 5.22)		≥50%: 1.86 (0.77 to 4.34) ≥75%: 1.84 (0.77 to 4.25) ≥90%: 1.86 (0.77 to 4.34)	T 210 Q4W	
≥50%: 3.39 (1.87 to 6.30) ≥75%: 3.32 (1.88 to 5.97) ≥90%: 3.39 (1.91 to 6.06)		≥50%: 3.04 (1.84 to 5.09) ≥75%: 3.00 (1.84 to 4.91) ≥90%: 3.06 (1.87 to 4.99)		≥50%: 2.35 (1.27 to 4.44) ≥75%: 2.35 (1.27 to 4.32) ≥90%: 2.40 (1.28 to 4.40)	≥50%: 1.27 (0.72 to 2.31) ≥75%: 1.28 (0.71 to 2.31) ≥90%: 1.29 (0.70 to 2.37)	PBO

Abreviaturas: B = benralizumab; D = dupilumab; M = mepolizumab; O = omalizumab; PBO = placebo; R = reslizumab; T = tezepelumab

Figura 12. Comparação emparelhada na NMA, modelo de efeitos aleatórios, alteração de dose de corticosteroides orais ≥50%, ≥75% ou ≥90%, odds ratio ICr 95% – análise primária

Fonte: Extraído de referência 8

Relativamente à redução do uso de corticosteroides orais, o tezepelumab mostrou inferioridade face aos comparadores dupilumab, mepolizumab e benralizumab. O tezepelumab não mostrou diferenças estatisticamente significativas face a placebo em relação à redução do uso de corticosteroides orais (DIC 39,25 e TRD 28,20).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de tezepelumab em combinação com ICS + pelo menos 2 medicamentos para tratamento de manutenção foi depois analisado para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, tezepelumab em combinação com ICS + pelo menos 2 medicamentos para tratamento de manutenção, não mostrou benefício adicional em relação a taxa de exacerbações total e exacerbações com necessidade de hospitalização, alteração no score ACQ, alteração do FEV1 e segurança, e mostrou inferioridade relativamente à redução do uso de corticosteroides orais.

Frequência de exacerbações (nº de exacerbações anual)

Relativamente à taxa de exacerbações, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o tezepelumab e os comparadores dupilumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab e omalizumab.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de tezepelumab em comparação com dupilumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab e omalizumab em relação a taxa de exacerbações.

Tempo até à primeira exacerbação

Não foram submetidos dados comparativos para tempo até à primeira exacerbação.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de tezepelumab em comparação com dupilumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab e omalizumab em relação a tempo até à primeira exacerbação.

Uso de corticosteroides sistémicos (ex: dose total anual, nº de cursos; redução média)

O tezepelumab mostrou inferioridade face aos comparadores dupilumab, mepolizumab e benralizumab.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de tezepelumab em comparação com dupilumab, mepolizumab e benralizumab em relação a uso de corticosteroides sistêmicos.

Recurso a consulta médica não programada, serviço de urgência ou internamento

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o tezepelumab e os comparadores dupilumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab e omalizumab em relação a taxa de exacerbações levando a hospitalização.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de tezepelumab em comparação com dupilumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab e omalizumab em relação a uso de corticosteroides sistêmicos.

Frequência de uso de broncodilatadores inalados em SOS

Não foram submetidos dados comparativos para frequência de uso de broncodilatadores inalados em SOS.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de tezepelumab em comparação com dupilumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab e omalizumab em relação a frequência de uso de broncodilatadores inalados em SOS.

Quantificação/score de sintomas e/ou inquérito de qualidade de vida (específico para a asma).

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o tezepelumab e os comparadores dupilumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab e omalizumab em relação a alteração no *score* ACQ.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de tezepelumab comparação com dupilumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab e omalizumab em relação a alteração no *score* ACQ.

Variação do FEV1, clinicamente significativa

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o tezepelumab e os comparadores dupilumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab e omalizumab, em relação a variação do FEV1, clinicamente significativa.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de tezepelumab em comparação com dupilumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab e omalizumab em relação a variação do FEV1, clinicamente significativa.

Eventos adversos globais

Não foram submetidos dados comparativos para eventos adversos globais.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de tezepelumab em comparação com dupilumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab e omalizumab em relação a eventos adversos globais.

Eventos adversos grau 3 e 4

Não foram submetidos dados comparativos para eventos adversos grau 3 e 4.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de tezepelumab em comparação com dupilumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab e omalizumab em relação a eventos adversos grau 3 e 4.

Descontinuação por eventos adversos

Não foram submetidos dados comparativos para descontinuação por eventos adversos.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de tezepelumab em comparação com dupilumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab e omalizumab em relação a descontinuação por eventos adversos.

Mortalidade por eventos adversos

Não foram submetidos dados comparativos para mortalidade por eventos adversos.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de tezepelumab em comparação com dupilumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab e omalizumab em relação a mortalidade por eventos adversos.

7. Qualidade da evidência submetida

Relativamente à qualidade da meta-análise em rede, não foi apresentada análise de qualidade da prova através do método CiNeMA ou análise de limiares. Contudo, é descrita heterogeneidade moderada entre os estudos incluídos, o que limita a premissa de transitividade e diminui a nossa confiança nos resultados. Não foi possível avaliar a inconsistência entre prova direta e indireta por ausência de ansas fechadas na rede de evidência.

Não foram apresentados dados comparativos de segurança.

A qualidade da evidência é considerada baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Os estudos versus placebo, foram considerados não comparativos. Nos ensaios apresentados o tezepelumab foi usado como "add-on" a 2 ou 3 fármacos, e comparado com um braço com menos uma opção terapêutica (1 ou 2). Assim o comparador não corresponde a "terapêutica padrão otimizada", entendendo-se por terapêutica padrão otimizada: ICS + 2 medicamentos para tratamento de manutenção (LABA, LAMA, montelucaste, xantinas).

Relativamente à RSL e meta-análise em rede a Comissão considerou as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A avaliação da qualidade da evidência baseada numa meta-análise em rede, pela sua complexidade, requer métodos específicos de avaliação, que têm em conta o facto de as estimativas para cada par de intervenções poderem ser baseadas em evidência direta e indireta.

Os métodos CiNeMA (Confidence in Network Meta-Analysis) e de análise de limiares (threshold analysis) têm em consideração a natureza mista (direta e indireta) da evidência e incorporam a influência de cada estudo na estimativa final. A qualidade de cada estudo não está diretamente relacionada com a sua contribuição para o resultado final. Por exemplo, um estudo de alta qualidade pode ter pouca influência nas estimativas finais da meta-análise em rede ou vice-versa. Os métodos CiNeMA ou de análise de limiares devem ser usados para descrever a confiança nos resultados das meta-análises em rede.

O método CiNeMA é implementado usando o software R (package netmeta) pelo que só é aplicável a meta-análises em rede efetuadas usando o método frequentista de Rucker (2012).

A análise de limiares (threshold analysis) quantifica até que ponto a evidência poderia ser alterada (por exemplo devido a ajustamentos de viés ou variação amostral) sem alterar a recomendação, e qual a nova recomendação caso a evidência saia dos limiares calculados.

A análise de limiares deve ser efetuada para cada estudo incluído na meta-análise, ou para cada efeito relativo calculado pela meta-análise.

A análise de limiares é implementada no software R (nmathresh) e pode ser usada para avaliar análises frequentistas ou Bayesianas.

O resultado da meta-análise em rede é considerado robusto se for considerado improvável que a evidência possa sair dos limiares calculados; caso contrário, o resultado é sensível a prováveis alterações na evidência.

A análise da certeza da evidência usando esta metodologia é da responsabilidade do TAIM que, no processo submetido, não inclui esta análise

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de tezepelumab (Tezspire) no “tratamento adjuvante de manutenção em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com asma grave, que estão inadequadamente controlados, apesar das doses elevadas de corticosteroides inalados associados a outro medicamento para tratamento de manutenção”.

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de tezepelumab em relação a dupilumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab e omalizumab. Contudo, considera-se que existe um efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda a sua comparticipação, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

Subpopulação 1 - Doentes ≥ 12 anos com asma grave, não controlada com ICS + outro medicamento para tratamento de manutenção: Não foi submetida evidência comparativa com os comparadores LABA, LAMA, montelucaste, xantinas, que possibilite conclusões em relação a esta subpopulação.

Subpopulação 2 - Doentes ≥ 12 anos com asma grave, não controlada com ICS + pelo menos outros 2 medicamento para tratamento de manutenção: Nesta subpopulação, o medicamento tezepelumab não deu provas de superioridade, quando associado a terapêutica padrão otimizada, em relação aos comparadores dupilumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab e omalizumab.

Estas conclusões basearam-se numa revisão sistemática com meta-análise em rede submetida pelo TAIM, que não mostrou diferenças estatisticamente significativas de tezepelumab na taxa de exacerbações total e exacerbações com necessidade de hospitalização, alteração no score ACQ e alteração do FEV1 em relação aos comparadores dupilumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab e omalizumab. Nesta meta-análise verificou-se inferioridade do tezepelumab em relação ao dupilumab, mepolizumab, e benralizumab relativamente à redução do uso de corticosteroides orais.

Da avaliação resultou uma restrição de indicação terapêutica, sendo recomendado o financiamento apenas para a subpopulação 2:

- Doentes ≥ 12 anos com asma grave, não controlada com ICS + pelo menos outros 2 medicamentos para tratamento de manutenção

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Tezspire (Tezepelumab) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental. A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, 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.

12. Referências bibliográficas

- 1.1. Avaliação Técnico-Científica do Valor Terapêutico Acrescentado do medicamento: Tezspire® (tezepelumab) é indicado como tratamento adjuvante de manutenção em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com asma grave, que estão inadequadamente controlados, apesar das doses elevadas de corticosteroides inalados associados a outro medicamento para tratamento de manutenção. AstraZeneca - Produtos Farmacêuticos Lda. Janeiro 2023.
- 1.2. A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe Uncontrolled Asthma (NAVIGATOR), Clinical Study Report Tezepelumab-D5180C00007, Edition Number 1.0, 26 February 2021.
- 1.3. A Phase 2 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI9929 in Adult Subjects with Inadequately Controlled, Severe Asthma, Clinical Study Report CD-RI-MEDI9929-1146, Version 2.0, Final, 05Apr2018.
- 1.4. A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults with Oral Corticosteroid Dependent Asthma (SOURCE), Clinical Study Report Tezepelumab-D5180C00009, Edition Number 1.0, 22 March 2021.
- 1.5. Menzies-Gow et al. Respiratory Research (2020) 21:266 <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01526-6>.
- 1.6. Clinical Evidence for Tezepelumab and other biologics in the treatment of Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma, Systematic literature review, AstraZeneca/Amgen, Date: June 9, 2021.
- 1.7. Clinical Evidence for Tezepelumab and other biologics in the treatment of Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma, Systematic literature review update, AstraZeneca/Amgen Date: May 26, 2022.
- 1.8. Network Meta-Analyses Report, Network Meta-Analyses Comparing Tezepelumab with Biologics in Patients with Moderate-To-Severe Uncontrolled Asthma, AstraZeneca Global and Amgen, Date: 6 July 2022.