

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

DUPIXENT (DUPILUMAB)

Dupixent é indicado para o tratamento da esofagite eosinofílica em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, com peso igual ou superior a 40 kg, inadequadamente controlados, intolerantes ou não candidatos à terapêutica medicamentosa convencional.

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

15/01/2025

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 09/01/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Dupilumab

Nome do medicamento: Dupixent

Apresentações:

- Dupixent – 2 unidades, Solução injetável em seringa pré-cheia, 300 mg/2 ml, 5730577;
- Dupixent – 2 unidades, Solução injetável em caneta pré-cheia, 300 mg/2 ml, 5845342.

Titular da AIM: Sanofi Winthrop Industrie

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento da esofagite eosinofílica em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, com peso igual ou superior a 40 kg, inadequadamente controlados, intolerantes ou não candidatos à terapêutica medicamentosa convencional (inibidores de bomba de prótons e corticosteroides tópicos).

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Dupixent (dupilumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *Tratamento da esofagite eosinofílica em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, com peso igual ou superior a 40 kg, inadequadamente controlados, intolerantes ou não candidatos à terapêutica medicamentosa convencional.*

Face ao comparador melhores cuidados de suporte, dupilumab apresentou indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável. O financiamento é favorável para tratamento de doentes com esofagite eosinofílica, com resposta inadequada a inibidores da bomba de prótons e corticosteróides tópicos deglutidos.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Dupixent (Dupilumab), procedeu-se à análise do impacto orçamental para avaliar os respetivos custos face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

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

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A esofagite eosinofílica (EoE) é uma doença inflamatória que atualmente constitui o segundo tipo de esofagite crónica mais frequente, depois da esofagite resultante de refluxo gastro-esofágico. Trata-se de uma doença imunomediada nas quais exposições no início da vida, fatores genéticos e um estado atópico aumentam a suscetibilidade. A exposição a antigénios faz com que o epitélio esofágico liberte alarminas, IL-33 e linfopoiétina estromal tímica (TSLP). Essas citocinas, por sua vez, estimulam a secreção de IL-13, IL-4 e IL-5 pelas células T-helper tipo 2 (Th2). A IL-13 e IL-4 conduzem às alterações observadas no epitélio esofágico, incluindo hiperplasia de células basais e dilatação dos espaços intracelulares. As quimiotaxinas, eotaxina-3 e IL-5, levam à infiltração de granulócitos. O meio misto de citocinas também contribui para a ativação de fibroblastos na lâmina própria, deposição de colagénio e rigidez tecidual.

A apresentação clínica da EoE varia dependendo da idade. Lactentes e crianças pequenas são mais propensos a apresentar sintomas ou sinais inespecíficos, como défice de crescimento, dificuldades de alimentação e vômitos. Adolescentes e adultos geralmente apresentam sintomas associados à fibrose esofágica, com mais de 70% dos adultos apresentando disfagia e 30% apresentando impacto alimentar. Estima-se que até 50% dos doentes que se apresentam nos serviços de urgência com impacto alimentar com necessidade de remoção endoscópica apresentem esofagite eosinofílica.

O diagnóstico de EoE requer a realização de endoscopia com biópsias esofágicas. Os achados endoscópicos em doentes com EoE incluem sulcos, traquealização esofágica, exsudados, edema e estenoses. A confirmação do diagnóstico implica uma contagem de ≥ 15 eosinófilos por campo de alta ampliação no local mais afetado das biópsias esofágicas.

A frequência de EoE parece estar a aumentar nos últimos anos. Atualmente a incidência varia entre 1 e 20 novos casos por 100.000 habitantes-ano e a prevalência entre 13 e 49 casos por 100.000 habitantes. Em indivíduos com sintomatologia esofágica sujeitos a endoscopia, 7% apresentam EoE. Nos adultos, o diagnóstico de EoE é mais frequente entre os 30 e 50 anos. A doença é mais frequente nos homens (3/4 dos doentes) e em cerca de 10% dos doentes existe história familiar.

A EoE tem um elevado impacto na qualidade de vida dos doentes, com comprometimento social e psicológico. Doentes com EoE apresentam piores resultados globais de qualidade de vida quando comparados com a população geral.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O dupilumab é um anticorpo monoclonal humano recombinante do tipo IgG4 que inibe a sinalização da interleucina-4 (IL-4) e da interleucina-13 (IL-13), estando dirigido contra os recetores de Tipo I (IL-4R α / γ c) e de Tipo II (IL-4R α /IL-13R α). A IL-4 e a IL-13 são os principais impulsionadores da doença inflamatória de tipo 2 humana, pelo que o bloqueio da via IL-4/IL-13 com dupilumab diminui muitos dos mediadores da inflamação tipo 2.

O dupilumab está disponível como solução injetável em seringa pré-cheia de 300 mg/2 ml.

As opções farmacológicas atualmente disponíveis são constituídas por tratamento com inibidores de bomba de protões e corticosteroides tópicos.

Como tratamento não farmacológico existem dietas de restrição alimentar, no entanto, estas parecem afetar negativamente domínios de qualidade de vida relacionados com satisfação alimentar e limitações na vida diária, dificultando a adesão terapêutica.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de dupilumab “para o tratamento da esofagite eosinofílica em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, com peso igual ou superior a 40 kg, inadequadamente controlados, intolerantes ou não candidatos à terapêutica medicamentosa convencional”.

A Tabela 1 mostra as populações, a intervenção e os comparadores selecionados para avaliação de dupilumab.

Tabela 1: Populações, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, com peso igual ou superior a 40 kg, que não respondam ou apresentem contraindicação à terapêutica medicamentosa convencional (inibidores de bomba de prótons e corticosteroides tópicos)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dupilumab 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Melhores cuidados de suporte

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidos encontram-se na Tabela 2. Estas *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 2: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Duração de resposta histológica	6	Importante
Resposta endoscópica	6	Importante
Resposta histológica	6	Importante
Sintomas de esofagite por escala validada	9	Crítico
Qualidade de vida	9	Crítico

Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos de grau 3 ou 4	8	Crítica
Descontinuação da terapêutica por toxicidade	8	Crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu o Clinical Study Report (CSR) de um único estudo (R668-EE-1774).

O estudo R668-EE-1774²⁻⁴ foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 96 centros, de 12 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 81 doentes na Parte A, e 240 doentes na Parte B, com 12 ou mais anos, com esofagite eosinofílica apesar de 8 semanas de tratamento com um inibidor da bomba de prótons, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem dupilumab, por via subcutânea, na dose de 300 mg por semana (n= 42), ou placebo (n= 39) na Parte A; e foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem dupilumab, por via subcutânea, na dose de 300 mg por semana (n= 80), dupilumab, por via subcutânea, na dose de 300 mg cada duas semanas (n= 81), ou placebo (n= 79), na Parte B, durante 24 semanas. Após terminadas as Partes A e B, os doentes entravam na Parte C, em que continuavam a fazer a mesma dose de dupilumab: doentes do grupo dupilumab semanal continuaram a receber dupilumab 300 mg QW com ocultação; doentes do grupo dupilumab quinzenal continuaram a receber dupilumab 300 mg Q2W com ocultação; doentes do grupo placebo foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem dupilumab QW ou dupilumab Q2W. Na Parte C os doentes receberam o tratamento por mais 28 semanas, até perfazer 52 semanas. Não é claro como foi mantida a ocultação. Os doentes que participaram na Parte A, não eram elegíveis para a Parte B. Pelo menos 30% dos doentes incluídos na Parte B, tinham de ter feito previamente, para além de 8 semanas de tratamento com um inibidor da bomba de prótons, corticosteróides tópicos deglutidos, para o tratamento da esofagite eosinofílica. O estudo teve duas medidas de resultado primárias: remissão histológica (definida como ≤ 6 eosinófilos na biópsia, HPF) e variação na pontuação do *Disphagia Symptom Questionnaire (DSQ)*, avaliados na semana 24.

Este estudo foi considerado relevante para a presente avaliação.

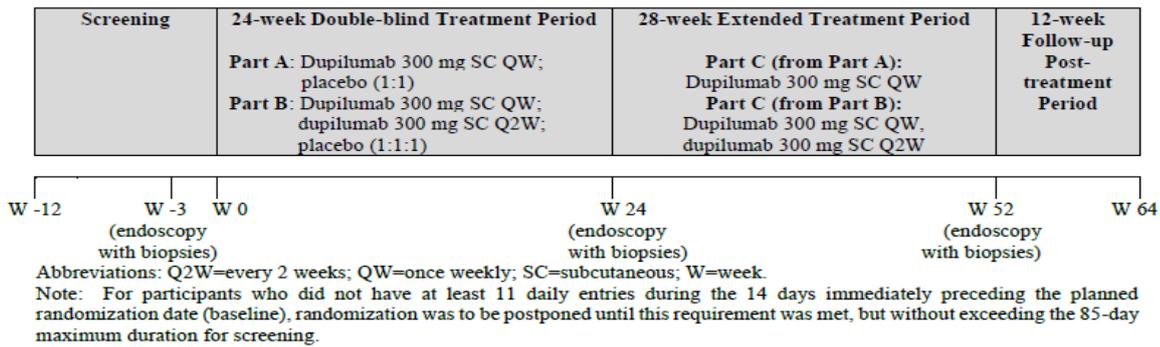
Estudo R668-EE-1774²⁻⁴

Desenho de estudo

O estudo R668-EE-1774²⁻⁴ foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 96 centros, de 12 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 81 doentes na Parte A, e 240 doentes na Parte B, com 12 ou mais anos, com esofagite eosinofílica apesar de 8 semanas de tratamento com um inibidor da bomba de prótons, que, na Parte A, foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem dupilumab, por via subcutânea, na dose de 300 mg por semana (n= 42), ou placebo (n= 39); e, na Parte B, foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem dupilumab, por via subcutânea, na dose de 300 mg por semana (n= 80), dupilumab, por via subcutânea, na dose de 300 mg cada duas semanas (n= 81), ou placebo (n= 79), em ambas as Partes durante 24 semanas. Após terminadas as Partes A e B, os doentes entravam na Parte C, em que continuavam a fazer a mesma dose de dupilumab: doentes do grupo dupilumab semanal continuaram a receber dupilumab 300 mg QW com ocultação; doentes do grupo dupilumab quinzenal continuaram a receber dupilumab 300 mg Q2W com ocultação; doentes do grupo placebo foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem dupilumab QW ou dupilumab Q2W. Na Parte C os doentes receberam o tratamento por mais 28 semanas, até perfazer 52 semanas. Não é claro como foi mantida a ocultação. Os doentes que participaram na Parte A, não eram elegíveis para a Parte B. Pelo menos 30% dos doentes incluídos na Parte B, tinham de ter feito previamente, para além de 8 semanas de tratamento com um inibidor da bomba de prótons, corticosteróides tópicos deglutidos para o tratamento da esofagite eosinofílica. O estudo teve duas medidas de resultado primárias: remissão histológica (definida como ≤ 6 eosinófilos por campo, grande ampliação, na biópsia), e variação na pontuação do *Disphagia Symptom Questionnaire* (DSQ), avaliados na semana 24.

O desenho do estudo R668-EE-1774 está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo R668-EE-1774*



Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com 12 anos ou mais, com esofagite eosinofílica documentada por biópsia endoscópica (contagem de eosinófilos ≥ 15 por campo, grande ampliação, em pelo menos duas das três regiões do esófago biopsadas – proximal, média, distal), apesar de 8 semanas de tratamento com alta dose de inibidores da bomba de prótons. Para serem incluídos, os doentes tinham de ter uma pontuação de pelo menos 10, no DSQ (as pontuações variam entre 0 e 84, com as pontuações mais altas indicando disfagia mais frequente ou mais severa); apresentarem uma história com pelo menos 2 episódios de disfagia nas 4 semanas anteriores; apresentarem pelo menos 4 episódios de disfagia nas duas semanas anteriores, avaliados pelo DSQ e documentados através do eDiary, em que pelo menos dois dos episódios requereram ingestão de líquidos, tosse, vômitos, ou atenção médica para aliviar os sintomas.

Foram excluídos os doentes com peso igual ou inferior a 40 quilos, com infeção ativa pelo *Helicobacter pylori*, história de acalásia, doença de Crohn, colite ulcerosa, doença celíaca, ou cirurgia esofágica prévia.

Aleatorização, alocação aos braços de tratamento, e ocultação

Os doentes foram aleatorizados (aleatorização gerada por computador), na Parte A, numa relação de 1:1, para receberem dupilumab, na dose de 300 mg por semana (n= 42), ou placebo (n= 39); e, na Parte B, foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem dupilumab, na dose de 300 mg por semana (n= 80), dupilumab, na dose de 300 mg cada duas semanas (n= 81), ou placebo (n= 79), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização.

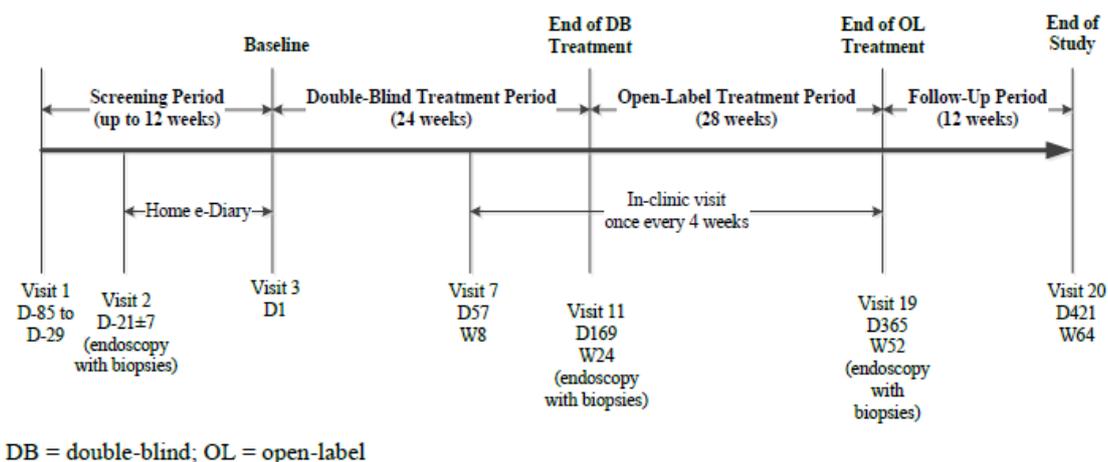
A aleatorização foi estratificada por idade (12 a < 18 anos vs. ≥18 anos), e uso de inibidores da bomba de prótons no basal (sim vs. não). O estudo teve um desenho em dupla ocultação, pelo que promotor, doentes, investigadores e monitores não tinham conhecimento do braço a que os doentes estavam alocados.

Procedimentos

Até à semana 24, as visitas foram realizadas nos dias 1, 8, 15, 29, 57, 85, 113, 141, e 169. Durante o estudo, foram realizadas endoscopias esofágicas com biópsias (basal e semana 24), para avaliação histológica, incluindo contagem de eosinófilos intraepiteliais e pontuação da gravidade histológica, tendo as biópsias sido avaliadas por patologistas num laboratório central. O grau de inflamação esofágica foi avaliado pelos investigadores durante a endoscopia esofágica. O DSQ foi preenchido diariamente pelos doentes utilizando o eDiary.

O diagrama de fluxo do estudo pode ser observado na Figura 2.

Figura 2: Diagrama de fluxo do estudo R668-EE-1774



Os procedimentos efetuados durante as primeiras 24 semanas do estudo encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3: *Procedimentos do estudo*

Study Procedure	Screening Period		24-Week Double-Blind Treatment Period									
	Screening ¹ V1	Screening Endoscopy/Biopsy ² V2	Baseline V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	DB EOT V11 ³	
Week (W)				W1	W2	W4	W8	W12	W16	W20	W24 ³	
Day (D)	D-85 to D-29 ¹	D-21 ²	D1	D8	D15	D29	D57	D85	D113	D141	D169	
Visit Window (Days [d])		±7 d		±3 d	±3 d	±3 d	±3 d	±3 d	±3 d	±3 d	±3 d	
Screening⁴/Baseline:												
Informed consent and assent	X											
Inclusion/Exclusion criteria	X	X	X									
Med. history, Demographics	X											
Randomization ^{2a}			X ^{2a}									
Treatment:												
Training for self-injection ⁵			X	X	X							
Administer study drug ⁶			X	X	X	X	X	X	X	X		
Study drug dispensation ⁶					X	X	X	X	X	X		
Study drug accountability						X	X	X	X	X	X	
Concomitant medications/procedures	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Efficacy:⁷												
DSQ PRO (daily) ⁸				←----- assessed by patient daily using eDiary ----->								
PGIC ⁹								X		X	X	
PGIS ⁹			X					X		X	X	
EoE Impact Questionnaire ¹⁰			X					X			X	
EoE Symptom Questionnaire ¹⁰			X					X			X	
TNSS ¹¹			X					X			X	
RQLQ(S)+12 ¹¹			X					X			X	
ACQ-5 ¹¹			X					X			X	
POEM ¹¹			X					X			X	
EoE-EREFS ^{2,12}		X ^{2,2a}									X ^{2,2b}	
Endoscopy with biopsies (histology, IHC, RNA) ²		X ^{2,2a}									X ^{2,2b}	

Medidas de resultado

O estudo teve duas medidas de resultado primárias: remissão histológica (definida como ≤ 6 eosinófilos por campo, grande ampliação, na biópsia), e a variação na pontuação do *Disphagia Symptom Questionnaire* (DSQ), avaliados na semana 24. As pontuações do DSQ eram registadas diariamente pelos doentes no eDiary, e eram calculadas para cada período de 14 dias.

As medidas de resultado secundárias principais foram: a variação absoluta, entre o basal e a semana 24, na pontuação de referência endoscópica – esofagite eosinofílica (EoE-EREFS); variação percentual, entre o basal e a semana 24, na contagem de pico dos eosinófilos intra-epiteliais esofágicos; e a variação absoluta, entre o basal e a semana 24, no sistema de pontuação histológica - esofagite eosinofílica (EoEHSS).

O EoEHSS é um sistema de pontuação utilizado na esofagite eosinofílica, que avalia 8 características histológicas diferentes (inflamação eosinofílica, hiperplasia da zona basal, abscesso eosinofílico,

cobertura da superfície por eosinófilos, espaços intercelulares dilatados, alteração da superfície epitelial, células epiteliais disqueratóticas, e fibrose da lamina própria), pontuadas numa escala de 4-pontos, em que 0 é normal, e 3 representando as alterações mais marcadas. Este sistema tem uma pontuação máxima de 24, com pontuações mais altas significando maiores alterações. O EoE-EREFS é um sistema que quantifica as principais alterações endoscópicas observadas na esofagite eosinofílica e, nomeadamente, edema, anéis, exsudados, sulcos, e estenoses, com pontuações mais altas significando maiores alterações.

Análise estatística

Para as análises de eficácia foi utilizada a população que incluiu todos os doentes aleatorizados, que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. Os doentes foram analisados no grupo a que foram alocados. Para todas as análises de segurança foi utilizada a população que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Na Parte B, estimou-se que seriam necessários 230 doentes (115 doentes por braço de tratamento), para o estudo ter um poder de 95%, a um nível de alfa de 0,05 (bilateral), para detetar uma diferença de 62% entre grupos de tratamento, na remissão histológica (definida como ≤ 6 eosinófilos por campo, grande ampliação, na biópsia), e uma diferença de 6,8 pontos na pontuação DSQ.

O estudo não incluiu qualquer análise interina.

Para controlar o erro global de tipo I para 0,05, foi utilizado um procedimento de testes múltiplos (MTP) hierarquizados, para as medidas de resultado primárias e medidas de resultado secundárias principais. Se a análise das medidas de resultado primárias mostrasse significado estatístico, seriam testadas as medidas de resultado secundárias, pela ordem descrita no parágrafo 6.11.

Resultados

A Parte A, iniciou-se a 24 de Setembro de 2018, e teve data de corte a 20 de Maio de 2020 (análise da semana 24). A Parte B, iniciou-se a 12 de Agosto de 2019, e data de corte a 30 de Setembro de 2021 (análise da semana 24).

Fluxo de doentes

Na Parte B, os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem dupilumab, na dose de 300 mg por semana (n= 80), dupilumab, na dose de 300 mg cada duas semanas (n= 81), ou placebo (n= 79). Um doente no grupo placebo não recebeu a medicação de estudo.

Na Parte B, na avaliação às 24 semanas, descontinuaram precocemente do estudo, 2/78 doentes (2,6%) alocados ao grupo placebo, 1/81 doentes (1,2%) no grupo dupilumab quinzenal, e 5/80 doentes (6,3%) no grupo dupilumab semanal.

Estes dados (Parte B, 24 semanas) são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: *Fluxo de doentes (Parte B, 24 semanas)*

	Placebo (N=78)	Dupilumab		Combined (N=161)	Total (N=239)
		300 mg Q2W (N=81)	300 mg QW (N=80)		
Received Study Medication, n (%)	78 (100%)	81 (100%)	80 (100%)	161 (100%)	239 (100%)
Patients who completed Part B treatment, n(%)					
Yes	76 (97.4%)	80 (98.8%)	75 (93.8%)	155 (96.3%)	231 (96.7%)
No	2 (2.6%)	1 (1.2%)	5 (6.3%)	6 (3.7%)	8 (3.3%)
Due to COVID-19	0	0	0	0	0
Not Due to COVID-19	2 (2.6%)	1 (1.2%)	5 (6.3%)	6 (3.7%)	8 (3.3%)
Reason for treatment discontinuation					
Protocol Deviation	0	0	0	0	0
Adverse Event	2 (2.6%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)	4 (1.7%)
Due to COVID-19	0	0	0	0	0
Not Due to COVID-19	2 (2.6%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)	4 (1.7%)
Pregnancy	0	0	0	0	0
Lack of Efficacy	0	0	0	0	0
Physician Decision	0	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)
Due to COVID-19	0	0	0	0	0
Not Due to COVID-19	0	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)
Withdrawal by Subject	0	0	2 (2.5%)	2 (1.2%)	2 (0.8%)
Due to COVID-19	0	0	0	0	0
Not Due to COVID-19	0	0	2 (2.5%)	2 (1.2%)	2 (0.8%)
Lost to Follow-up	0	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)
Due to COVID-19	0	0	0	0	0
Not Due to COVID-19	0	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)
Death	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0

The percentage is based on the number of randomized and treated patients in each treatment group as denominator.

Note: Possible reasons for not completing study treatment "Due to COVID-19" may have included AEs of COVID-19 or restrictions due to COVID-19. No participant discontinued study treatment due to COVID-19.

Abbreviations: AE=adverse event; COVID-19=Coronavirus Disease-2019; Q2W=every 2 weeks; QW=once weekly; SAF=safety analysis set

Uma vez que a dose aprovada de dupilumab é 300 mg por semana, os resultados do braço dupilumab 300 mg quinzenal, não serão descritos neste relatório. Do total de doentes incluídos na Parte B, 93,7% dos doentes no grupo controlo, e 92,5% dos doentes no grupo dupilumab semanal, continuaram para a Parte C.

Populações analisadas

As populações incluídas em cada uma das análises encontra-se na Tabela 5.

Tabela 5: Populações incluídas nas análises (Parte B)

	Placebo	Dupilumab 300 mg			Total
		Q2W	QW	Combined	
All Randomized Patients, n	79	81	80	161	240
Patients Included in the Safety Analysis Set (SAF), n(%)	78/79 (98.7%)	81/81 (100%)	80/80 (100%)	161/161 (100%)	239/240 (99.6%)
Patients Excluded from SAF, n(%)	1/79 (1.3%)	0/81	0/80	0/161	1/240 (0.4%)
Patients Who Entered The Safety Follow-up Period Immediately after Part B, n(%)	0/79	0/81	1/80 (1.3%)	1/161 (0.6%)	1/240 (0.4%)
Patients included in the Full Analysis Set (FAS), n(%)	79/79 (100%)	81/81 (100%)	80/80 (100%)	161/161 (100%)	240/240 (100%)
Patients included in the PK Analysis Set (PKAS), n(%)	76/79 (96.2%)	79/81 (97.5%)	76/80 (95.0%)	155/161 (96.3%)	231/240 (96.3%)
Patients included in the ADA Analysis Set (AAS), n(%)	77/79 (97.5%)	77/81 (95.1%)	76/80 (95.0%)	153/161 (95.0%)	230/240 (95.8%)
Patients included in the Neutralizing Antibodies Analysis Set (NAS), n (%)	77/79 (97.5%)	77/81 (95.1%)	76/80 (95.0%)	153/161 (95.0%)	230/240 (95.8%)

The percentage is based on the number of randomized patients in each treatment group as denominator.

Abbreviations: AAS=anti-drug antibody analysis set; ADA=anti-drug antibody; FAS=full analysis set; NAS=neutralizing antibody analysis set; PKAS=pharmacokinetic analysis set; Q2W=every 2 weeks; QW=once weekly; SAF=safety analysis set.

Características basais dos doentes

A idade média era de 28,1 anos, 0,8% tinha 65 anos ou mais, tendo as idades variado entre 12 e 68 anos. Do total, 63,8% eram do sexo masculino. A maioria dos doentes era de raça branca (90,4%), em geral sem diferenças entre grupos de tratamento (mais doentes do sexo masculino no grupo placebo: 73,4% vs. 62,5%).

As características demográficas das populações incluídas no estudo, por grupo de tratamento, encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6: *Características demográficas das populações (Parte B)*

	Placebo (N=79)	300 mg Q2W (N=81)	Dupilumab 300 mg QW (N=80)	Combined (N=161)	Total (N=240)
Age (Years)					
n	79	81	80	161	240
Mean (SD)	27.9 (12.56)	27.8 (13.21)	28.7 (13.72)	28.2 (13.43)	28.1 (13.12)
Median	28.0	23.0	26.0	24.0	24.0
Q1 : Q3	16.0 : 36.0	16.0 : 38.0	16.5 : 37.5	16.0 : 38.0	16.0 : 37.5
Min : Max	12 : 57	12 : 68	12 : 66	12 : 68	12 : 68
Age Group, n (%)					
≥ 12 < 18 years	26 (32.9%)	27 (33.3%)	26 (32.5%)	53 (32.9%)	79 (32.9%)
≥ 18 < 40 years	38 (48.1%)	35 (43.2%)	38 (47.5%)	73 (45.3%)	111 (46.3%)
>40 < 65 years	15 (19.0%)	18 (22.2%)	15 (18.8%)	33 (20.5%)	48 (20.0%)
≥ 65 years	0	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)	2 (0.8%)
Ethnicity, n (%)					
Not Hispanic or Latino	74 (93.7%)	77 (95.1%)	75 (93.8%)	152 (94.4%)	226 (94.2%)
Hispanic or Latino	5 (6.3%)	3 (3.7%)	5 (6.3%)	8 (5.0%)	13 (5.4%)
Unknown	0	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)
Race, n (%)					
White	72 (91.1%)	74 (91.4%)	71 (88.8%)	145 (90.1%)	217 (90.4%)
Black or African American	3 (3.8%)	3 (3.7%)	2 (2.5%)	5 (3.1%)	8 (3.3%)
Asian	1 (1.3%)	1 (1.2%)	3 (3.8%)	4 (2.5%)	5 (2.1%)
Other	2 (2.5%)	2 (2.5%)	3 (3.8%)	5 (3.1%)	7 (2.9%)
Not Reported	1 (1.3%)	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)	3 (1.3%)
Sex, n (%)					
Male	58 (73.4%)	45 (55.6%)	50 (62.5%)	95 (59.0%)	153 (63.8%)
Female	21 (26.6%)	36 (44.4%)	30 (37.5%)	66 (41.0%)	87 (36.3%)
Height (cm)					
n	79	81	80	161	240
Mean (SD)	173.4 (9.99)	169.8 (10.49)	170.1 (9.83)	169.9 (10.14)	171.1 (10.20)
Median	175.0	169.0	170.2	170.0	171.9
Q1 : Q3	168.0 : 180.3	162.6 : 176.0	164.1 : 176.0	164.0 : 176.0	164.5 : 178.0
Min : Max	147 : 190	140 : 193	147 : 194	140 : 194	140 : 194
Weight (kg)					
n	79	81	80	161	240
Mean (SD)	79.7 (21.13)	73.9 (20.82)	75.0 (19.46)	74.4 (20.10)	76.2 (20.55)
Median	77.1	71.0	75.0	73.7	74.9
Q1 : Q3	65.4 : 89.0	59.6 : 84.8	59.8 : 85.0	59.6 : 84.9	61.3 : 86.6
Min : Max	44 : 166	40 : 171	40 : 128	40 : 171	40 : 171
Weight group, n (%)					
<60 kg	12 (15.2%)	22 (27.2%)	21 (26.3%)	43 (26.7%)	55 (22.9%)
≥60 kg	67 (84.8%)	59 (72.8%)	59 (73.8%)	118 (73.3%)	185 (77.1%)

Na Parte B, embora se observassem algumas diferenças entre grupos de tratamento nas características clínicas (os doentes do grupo dupilumab apresentavam esofagite eosinofílica há mais tempo - dupilumab 5,9 anos, placebo 4,9 anos; e apresentavam uma menor proporção de doentes com história de dilatação esofágica - 32,5% vs. 41,8%), em geral, estas características estavam equilibradas entre grupos de tratamento. Do total, 73,3% dos doentes tinham recebido previamente corticosteróides tópicos deglutidos (placebo 70,9%; dupilumab 68,8%).

Estes dados encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7: Características clínicas (Parte B)

	Placebo (N=79)	Dupilumab			Total (N=240)
		300 mg Q2W (N=81)	300 mg OW (N=80)	Combined (N=161)	
Duration of Eosinophilic Esophagitis (years)					
n	79	81	80	161	240
Mean (SD)	4.88 (4.478)	5.92 (5.181)	5.89 (4.655)	5.90 (4.911)	5.57 (4.788)
Median	3.40	3.90	4.70	4.30	4.20
Q1 : Q3	1.10 : 9.10	1.50 : 9.00	1.75 : 9.10	1.60 : 9.00	1.30 : 9.05
Min : Max	0.1 : 17.7	0.3 : 23.1	0.1 : 22.1	0.1 : 23.1	0.1 : 23.1
Age at Eosinophilic Esophagitis Onset (years)					
n	79	81	80	161	240
Mean (SD)	23.6 (12.77)	22.7 (14.25)	23.6 (14.00)	23.1 (14.09)	23.3 (13.65)
Median	22.0	19.0	22.0	21.0	21.0
Q1 : Q3	13.0 : 32.0	12.0 : 35.0	13.5 : 33.0	13.0 : 34.0	13.0 : 34.0
Min : Max	0 : 52	1 : 66	1 : 66	1 : 66	0 : 66
Baseline DSQ Score [1] (0-84)					
n	78	81	80	161	239
Mean (SD)	36.1 (10.55)	35.6 (12.24)	38.4 (10.70)	37.0 (11.55)	36.7 (11.22)
Median	37.0	36.2	40.9	39.0	38.8
Q1 : Q3	29.2 : 43.0	27.0 : 42.0	30.2 : 45.6	29.2 : 44.3	29.2 : 44.3
Min : Max	13 : 56	8 : 70	14 : 57	8 : 70	8 : 70
Baseline Histological Grade Calculated Mean Score (0 - 3)					
n	79	81	80	161	240
Mean (SD)	1.226 (0.3996)	1.245 (0.3721)	1.305 (0.3882)	1.275 (0.3802)	1.259 (0.3865)
Median	1.286	1.190	1.292	1.238	1.265
Q1 : Q3	0.905 : 1.524	0.952 : 1.524	1.000 : 1.619	1.000 : 1.571	0.982 : 1.565
Min : Max	0.42 : 2.38	0.62 : 2.09	0.49 : 2.24	0.49 : 2.24	0.42 : 2.38
Baseline Histological Stage Calculated Mean Score (0 - 3)					
n	79	81	80	161	240
Mean (SD)	1.216 (0.3608)	1.248 (0.3182)	1.294 (0.3256)	1.271 (0.3217)	1.253 (0.3353)
Median	1.286	1.238	1.289	1.268	1.274
Q1 : Q3	1.000 : 1.500	0.976 : 1.476	1.048 : 1.571	1.018 : 1.518	1.006 : 1.515
Min : Max	0.23 : 1.81	0.48 : 1.95	0.58 : 1.95	0.48 : 1.95	0.23 : 1.95
History of Prior Swallowed Topical Steroid Use for EoE[2], n (%)					
Yes	56 (70.9%)	65 (80.2%)	55 (68.8%)	120 (74.5%)	176 (73.3%)
No	23 (29.1%)	16 (19.8%)	25 (31.3%)	41 (25.5%)	64 (26.7%)
Historical Biopsy Esophageal EOS\geq15/hpf after 8 weeks of PPI[2], n (%)					
Yes	52 (65.8%)	53 (65.4%)	49 (61.3%)	102 (63.4%)	154 (64.2%)
No	27 (34.2%)	28 (34.6%)	31 (38.8%)	59 (36.6%)	86 (35.8%)
Treated with PPI at Randomization per IWRS, n (%)					
No PPI Use	22 (27.8%)	24 (29.6%)	23 (28.8%)	47 (29.2%)	69 (28.8%)
PPI Use	57 (72.2%)	57 (70.4%)	57 (71.3%)	114 (70.8%)	171 (71.3%)
Treated with PPI at Randomization per EDC, n (%)					
No PPI Use	20 (25.3%)	24 (29.6%)	22 (27.5%)	46 (28.6%)	66 (27.5%)
PPI Use	59 (74.7%)	57 (70.4%)	58 (72.5%)	115 (71.4%)	174 (72.5%)
History of Esophageal Dilations[2], n (%)					
Yes	33 (41.8%)	26 (32.1%)	26 (32.5%)	52 (32.3%)	85 (35.4%)
No	46 (58.2%)	55 (67.9%)	54 (67.5%)	109 (67.7%)	155 (64.6%)

Eficácia

Remissão histológica

A remissão histológica foi definida como ≤ 6 eosinófilos por campo, grande ampliação, na biópsia esofágica, na semana 24.

Na Parte B, na semana 24, atingiram a remissão histológica, 47/80 doentes (58,8%) no grupo dupilumab semanal, e 5/79 doentes (6,3%) no grupo placebo (diferença entre grupos 53,5; IC95% 41,2 a 65,8; $p < 0,0001$); na semana 52 (Parte B/C), atingiram a remissão histológica, 55/65 doentes (84,6%) no grupo dupilumab semanal, e 23/32 doentes (71,9%) no grupo placebo/dupilumab.

Na Parte A, na semana 24, atingiram a remissão histológica, 25/42 doentes (59,5%) no grupo dupilumab semanal, e 2/39 doentes (5,1%) no grupo placebo (diferença entre grupos 55,3; IC95% 39,6 a 71,0; $p < 0,0001$).

Pontuação do Disphagia Symptom Questionnaire (DSQ)

As pontuações do DSQ eram registadas diariamente pelos doentes no eDiary, e eram calculadas para cada período de 14 dias. Foi avaliada a variação absoluta na pontuação total DSQ.

Na Parte B, a variação na pontuação DSQ, entre o basal e a semana 24, foi de -23,8 no grupo dupilumab semanal, e -13,9 no grupo placebo (diferença entre grupos -9,9; IC95% -14,8 a -5,0; $p < 0,0001$); na semana 52 (Parte B/C), a variação na pontuação DSQ, foi de -30,3 no grupo dupilumab semanal, e -23,7 no grupo placebo/dupilumab.

Na Parte A, a variação na pontuação DSQ, entre o basal e a semana 24, foi de -21,9 no grupo dupilumab semanal, e -9,6 no grupo placebo (diferença entre grupos -12,3; IC95% -19,1 a -5,5; $p = 0,0004$).

As pontuações do DSQ por subgrupos mostraram em geral resultados consistentes, favorecendo dupilumab, incluindo idade (< 18 e ≥ 18 anos), história de dilatação esofágica (sim e não), e uso de inibidores da bomba de prótons (sim e não).

Pontuação de referência endoscópica – esofagite eosinofílica (EoE-EREFS)

A EoE-EREFS foi avaliada pela variação absoluta, entre o basal e a semana 24, na pontuação de referência endoscópica – esofagite eosinofílica. O EoE-EREFS é um sistema que quantifica as principais alterações endoscópicas observadas na esofagite eosinofílica e, nomeadamente, edema, anéis, exsudados, sulcos, e estenoses, com pontuações mais altas significando maiores alterações.

Na Parte B, a variação na pontuação total EoE-EREFS, entre o basal e a semana 24, foi de -4,5 no grupo dupilumab semanal, e -0,6 no grupo placebo (diferença entre grupos -3,8; IC95% -4,8 a -2,9; $p < 0,0001$); na semana 52 (Parte B/C), a variação na pontuação total EoE-EREFS, foi de -5,3 no grupo dupilumab semanal, e -4,3 no grupo placebo/dupilumab.

Na Parte A, a variação na pontuação total EoE-EREFS, entre o basal e a semana 24, foi de -3,2 no grupo dupilumab semanal, e -0,3 no grupo placebo (diferença entre grupos -2,9; IC95% -3,9 a -1,8; $p < 0,0001$).

Pico de eosinófilos intra-epiteliais esofágicos

Esta medida de resultado, avaliou a variação percentual, entre o basal e a semana 24, na contagem de eosinófilos intra-epiteliais esofágicos (contagem de pico).

Na Parte B, a variação na contagem de eosinófilos intra-epiteliais esofágicos, entre o basal e a semana 24, foi de -80,2% no grupo dupilumab semanal, e +8,4% no grupo placebo (diferença entre grupos -88,6%; IC95% -112,2 a -65,1; $p < 0,0001$); na semana 52 (Parte B/C), a variação na contagem de eosinófilos intra-epiteliais esofágicos foi de -95,9% no grupo dupilumab semanal, e -91,2% no grupo placebo/dupilumab.

Na Parte A, a variação na contagem de eosinófilos intra-epiteliais esofágicos, entre o basal e a semana 24, foi de -71,2% no grupo dupilumab semanal, e -3,0 no grupo placebo (diferença entre grupos -68,3%; IC95% -86,9 a -49,6; $p < 0,0001$).

Pontuação histológica - esofagite eosinofílica (EoEHSS)

A pontuação histológica - esofagite eosinofílica (EoEHSS), foi avaliada pela variação absoluta, entre o basal e a semana 24, no sistema de pontuação histológica - esofagite eosinofílica.

O EoEHSS é um sistema de pontuação utilizado na esofagite eosinofílica, que avalia 8 características histológicas diferentes (inflamação eosinofílica, hiperplasia da zona basal, abscesso eosinofílico, cobertura da superfície por eosinófilos, espaços intercelulares dilatados, alteração da superfície epitelial, células epiteliais disqueratóticas, e fibrose da lamina própria), pontuadas numa escala de 4-pontos, em que 0 é normal, e 3 representando as alterações mais marcadas. Este sistema tem uma pontuação máxima de 24, com pontuações mais altas significando maiores alterações.

Na Parte B, a variação absoluta, entre o basal e a semana 24, no sistema de pontuação histológica - esofagite eosinofílica, foi de -0,830 no grupo dupilumab semanal, e -0,148 no grupo placebo (diferença entre grupos -0,682; IC95% -0,793 a -0,571; $p < 0,0001$); na semana 52 (Parte B/C), a variação absoluta no sistema de pontuação histológica - esofagite eosinofílica, foi de -0,968 no grupo dupilumab semanal, e -0,906 no grupo placebo/dupilumab.

Na Parte A, a variação absoluta, entre o basal e a semana 24, no sistema de pontuação histológica - esofagite eosinofílica, foi de -0,761 no grupo dupilumab semanal, e -0,001 no grupo placebo (diferença entre grupos -0,759; IC95% -0,910 a -0,613; $p < 0,0001$).

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi uma medida de resultado exploratória, que foi avaliada pelo EoE-IQ. O EoE-IQ é uma medida de qualidade de vida, específica da esofagite eosinofílica, que consta de um questionário com 11 itens, a ser preenchida pelo doente, que mede o impacto da esofagite eosinofílica nos domínios emocional, social, de produtividade, e sono. Cada um dos 11 itens é avaliado por uma escala de 6 pontos, entre 0 e 5, em que 0 significa “de modo nenhum”, e 5 significa “extremamente”. A pontuação máxima é de 55, com as pontuações mais altas significando pior qualidade de vida.

Na Parte B, a variação absoluta, entre o basal e a semana 24, na pontuação EoE-IQ, foi de -0,887 no grupo dupilumab semanal, e -0,578 no grupo placebo (diferença entre grupos -0,309; IC95% -0,470 a -0,147; $p_{\text{nominal}}=0,0002$).

Dupixent (dupilumab)

Na Parte A, a diferença entre grupos de tratamento na variação absoluta, entre o basal e a semana 24, na pontuação EoE-IQ, foi de -0,4 (IC95% -0,6 a -0,1; p nominal=0,008).

Não foi definida/estabelecida uma diferença mínima clinicamente significativa, pelo que a relevância clínica destas diferenças é incerta.

A qualidade de vida foi ainda avaliada pela impressão global do doente sobre a variação da disfagia (*Patient Global Impression of Change of Dysphagia [PGIC-Dysphagia]*). O *PGIC-Dysphagia* é um questionário com um item, que pede ao doente para fazer uma avaliação sobre a dificuldade em deglutir comida, em comparação com antes do início do tratamento, numa escala de 7-pontos, em que 0 significa “muitíssimo melhor”, e 6 significa “muitíssimo pior”, com pontuações mais altas significando mais disfagia. Na Parte B, na semana 24, referiam estar “muitíssimo melhor”, “moderadamente melhor”, ou “um pouco melhor”, 81,3% (IC95% 72,7 a 89,8) dos doentes no grupo dupilimab, e 63,3% (IC95% 52,7 a 73,9) dos doentes no grupo placebo (diferença entre grupos 18,0% (IC95% 4,3 a 31,7; p nominal= 0,0120).

Segurança

Na Parte B:

Observaram-se eventos adversos em 67/80 doentes (83,8%) no grupo dupilumab, e em 55/78 doentes (70,5%) no grupo placebo.

Observaram-se eventos adversos graves em 5/80 doentes (6,3%) no grupo dupilumab, e em 1/78 doentes (1,3%) no grupo placebo.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 1/80 doentes (1,3%) no grupo dupilumab, e 0/78 doentes (0%) no grupo placebo.

Observaram-se mortes por eventos adversos em 0/80 doentes (0%) no grupo dupilumab, e 0/78 doentes (0%) no grupo placebo.

Eventos adversos mais frequentes com dupilumab incluíram dor no local da injeção (8,8% vs. 5,1%), edema no local da injeção (12,5% vs. 2,6%), e febre (6,3% vs. 1,3%).

Os eventos adversos mais frequentes estão descritos na Tabela 8.

Tabela 8: *Eventos adversos (Parte B)*

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=78)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=81)	300 mg QW (N=80)	Combined (N=161)
Number of such events	405	469	354	823
Number of patients with at least one such event, n (%)	55 (70.5%)	63 (77.8%)	67 (83.8%)	130 (80.7%)
General disorders and administration site conditions	31 (39.7%)	46 (56.8%)	34 (42.5%)	80 (49.7%)
Injection site reaction	16 (20.5%)	18 (22.2%)	16 (20.0%)	34 (21.1%)
Injection site erythema	9 (11.5%)	18 (22.2%)	8 (10.0%)	26 (16.1%)
Injection site pain	4 (5.1%)	10 (12.3%)	7 (8.8%)	17 (10.6%)
Injection site swelling	2 (2.6%)	7 (8.6%)	10 (12.5%)	17 (10.6%)
Pyrexia	1 (1.3%)	3 (3.7%)	5 (6.3%)	8 (5.0%)
Fatigue	4 (5.1%)	2 (2.5%)	4 (5.0%)	6 (3.7%)
Injection site bruising	0	6 (7.4%)	0	6 (3.7%)
Injection site urticaria	2 (2.6%)	6 (7.4%)	0	6 (3.7%)
Injection site pruritus	3 (3.8%)	1 (1.2%)	4 (5.0%)	5 (3.1%)
Infections and infestations	18 (23.1%)	26 (32.1%)	24 (30.0%)	50 (31.1%)
COVID-19	0	5 (6.2%)	4 (5.0%)	9 (5.6%)
Sinusitis	0	0	4 (5.0%)	4 (2.5%)
Gastrointestinal disorders	20 (25.6%)	21 (25.9%)	17 (21.3%)	38 (23.6%)
Nausea	6 (7.7%)	4 (4.9%)	4 (5.0%)	8 (5.0%)
Abdominal pain	4 (5.1%)	2 (2.5%)	4 (5.0%)	6 (3.7%)
Vomiting	4 (5.1%)	3 (3.7%)	2 (2.5%)	5 (3.1%)
Diarrhoea	8 (10.3%)	3 (3.7%)	1 (1.3%)	4 (2.5%)
Dyspepsia	4 (5.1%)	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	14 (17.9%)	11 (13.6%)	8 (10.0%)	19 (11.8%)
Oropharyngeal pain	6 (7.7%)	5 (6.2%)	3 (3.8%)	8 (5.0%)
Nervous system disorders	13 (16.7%)	10 (12.3%)	8 (10.0%)	18 (11.2%)
Headache	9 (11.5%)	5 (6.2%)	6 (7.5%)	11 (6.8%)
Vascular disorders	1 (1.3%)	1 (1.2%)	4 (5.0%)	5 (3.1%)
Hypertension	1 (1.3%)	1 (1.2%)	4 (5.0%)	5 (3.1%)

At each level of patient summarization, a patient is counted once if the patient reported one or more events.

MedDRA (Version 24.0) coding dictionary applied.

Sorted by decreasing frequency at all levels in the combined dupilumab group.

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q2W=every 2 weeks; QW=once weekly; SAF=safety analysis set; TEAE=treatment-emergent adverse event.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de dupilumab foi depois analisado para cada medida de resultado.

Dupilumab mostrou benefício adicional em termos de resposta endoscópica e resposta histológica, e não mostrou benefício adicional em termos de qualidade de vida, sintomas de esofagite por escala validada, duração da resposta histológica, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade por eventos adversos.

Resposta histológica

A resposta histológica foi avaliada pela remissão histológica, pela pontuação histológica - esofagite eosinofílica (EoEHSS), e pelo pico na contagem de eosinófilos intra-epiteliais esofágicos.

A remissão histológica foi definida como ≤ 6 eosinófilos por campo, grande ampliação, na biópsia esofágica, na semana 24. Na Parte B, atingiram a remissão histológica, 47/80 doentes (58,8%) no grupo dupilumab semanal, e 5/79 doentes (6,3%) no grupo placebo (diferença entre grupos 53,5; IC95% 41,2 a 65,8; $p < 0,0001$). Na Parte A, atingiram a remissão histológica, 25/42 doentes (59,5%) no grupo dupilumab semanal, e 2/39 doentes (5,1%) no grupo placebo (diferença entre grupos 55,3; IC95% 39,6 a 71,0; $p < 0,0001$).

A pontuação histológica - esofagite eosinofílica (EoEHSS), foi avaliada pela variação absoluta, entre o basal e a semana 24, no sistema de pontuação histológica - esofagite eosinofílica. O EoEHSS é um sistema de pontuação utilizado na esofagite eosinofílica, que avalia 8 características histológicas diferentes (inflamação eosinofílica, hiperplasia da zona basal, abscesso eosinofílico, cobertura da superfície por eosinófilos, espaços intercelulares dilatados, alteração da superfície epitelial, células epiteliais disqueratóticas, e fibrose da lamina própria), pontuadas numa escala de 4-pontos, em que 0 é normal, e 3 representando as alterações mais marcadas. Este sistema tem uma pontuação máxima de 24, com pontuações mais altas significando maiores alterações. Na Parte B, a variação absoluta, entre o basal e a semana 24, no sistema de pontuação histológica - esofagite eosinofílica, foi de -0,830 no grupo dupilumab semanal, e -0,148 no grupo placebo (diferença entre grupos -0,682; IC95% -0,793 a -0,571; $p < 0,0001$). Na Parte A, a variação absoluta, entre o basal e a semana 24, no sistema de pontuação histológica - esofagite eosinofílica, foi de -0,761 no grupo dupilumab semanal, e -0,001 no grupo placebo (diferença entre grupos -0,759; IC95% -0,910 a -0,613; $p < 0,0001$).

O pico na contagem de eosinófilos intra-epiteliais esofágicos, avaliou a variação percentual, entre o basal e a semana 24, na contagem de eosinófilos intra-epiteliais esofágicos (pico). Na Parte B, a variação na contagem de eosinófilos intra-epiteliais esofágicos, entre o basal e a semana 24, foi de -80,2% no grupo dupilumab semanal, e +8,4% no grupo placebo (diferença entre grupos -88,6%; IC95% -112,2 a -65,1; $p < 0,0001$). Na Parte A, a variação na contagem de eosinófilos intra-epiteliais esofágicos, entre o basal e a semana 24, foi de -71,2% no grupo dupilumab semanal, e -3,0% no grupo placebo (diferença entre grupos -68,3%; IC95% -86,9 a -49,6; $p < 0,0001$).

Consequentemente, foi demonstrado benefício adicional de dupilumab, em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação a resposta histológica.

Resposta endoscópica

A resposta endoscópica foi avaliada pela pontuação de referência endoscópica – esofagite eosinofílica (EoE-EREFS). A EoE-EREFS foi avaliada pela variação absoluta, entre o basal e a semana 24, na pontuação de referência endoscópica – esofagite eosinofílica. O EoE-EREFS é um sistema que quantifica as principais alterações endoscópicas observadas na esofagite eosinofílica e, nomeadamente, edema, anéis, exsudados, sulcos, e estenoses, com pontuações mais altas significando maiores alterações.

Na Parte B, a variação na pontuação total EoE-EREFS, entre o basal e a semana 24, foi de -4,5 no grupo dupilumab semanal, e -0,6 no grupo placebo (diferença entre grupos -3,8; IC95% -4,8 a -2,9; $p < 0,0001$). Na Parte A, a variação na pontuação total EoE-EREFS, entre o basal e a semana 24, foi de -3,2 no grupo dupilumab semanal, e -0,3 no grupo placebo (diferença entre grupos -2,9; IC95% -3,9 a -1,8; $p < 0,0001$).

Deste modo, foi demonstrado benefício adicional de dupilumab, em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação a resposta endoscópica.

Sintomas de esofagite por escala validada

Os sintomas de esofagite foram avaliados pela pontuação do *Disphagia Symptom Questionnaire* (DSQ). As pontuações do DSQ eram registadas diariamente pelos doentes no eDiary, e eram calculadas para cada período de 14 dias. Foi avaliada a variação absoluta na pontuação total DSQ. Na Parte B, a variação na pontuação DSQ, entre o basal e a semana 24, foi de -23,8 no grupo dupilumab

semanal, e -13,9 no grupo placebo (diferença entre grupos -9,9; IC95% -14,8 a -5,0; $p < 0,0001$). Na Parte A, a variação na pontuação DSQ, entre o basal e a semana 24, foi de -21,9 no grupo dupilumab semanal, e -9,6 no grupo placebo (diferença entre grupos -12,3; IC95% -19,1 a -5,5; $p = 0,0004$). Em termos percentuais, observou-se uma redução na pontuação do *Disphagia Symptom Questionnaire* de 64,3% no grupo dupilumab, e de 41,3% no grupo placebo (diferença entre grupos -22,9%; IC95% -36,3 a -9,5; p nominal = 0,0008). Esta diferença é inferior à diferença mínima clinicamente importante⁵, que é de -27,4%, e inferior à diferença clinicamente importante⁵ que é de -55,4%.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de dupilumab, em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação a sintomas de esofagite.

Duração da resposta histológica

Não foram reportados dados sobre a duração da resposta histológica.

Consequentemente, não foi demonstrado o benefício adicional de dupilumab, em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação a duração da resposta histológica.

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi uma medida de resultado exploratória, que foi avaliada pelo EoE-IQ, e pela impressão global do doente sobre a variação da disfagia (*Patient Global Impression of Change of Dysphagia* [PGIC-Dysphagia]).

O EoE-IQ é uma medida de qualidade de vida, específica da esofagite eosinofílica, que consta de um questionário com 11 itens, a ser preenchida pelo doente, que mede o impacto da esofagite eosinofílica nos domínios emocional, social, produtividade, e sono. Cada um dos 11 itens é avaliado por uma escala de 6 pontos, entre 0 e 5, em que 0 significa “de modo nenhum”, e 5 significa “extremamente”. A pontuação máxima é de 55, com as pontuações mais altas significando pior qualidade de vida. Na Parte B, a variação absoluta, entre o basal e a semana 24, na pontuação EoE-IQ, foi de -0,887 no grupo dupilumab semanal, e -0,578 no grupo placebo (diferença entre grupos -0,309; IC95% -0,470 a -0,147; p nominal=0,0002). Na Parte A, a diferença entre grupos de tratamento na variação absoluta, entre o basal e a semana 24, na pontuação EoE-IQ, foi de -0,4 (IC95% -0,6 a -0,1; p nominal=0,008). Não foi definida uma diferença mínima clinicamente significativa, pelo que a relevância clínica desta diferença é incerta.

O *PGIC-Dysphagia* é um questionário com um item, que pede ao doente para fazer uma avaliação sobre a dificuldade em deglutir comida, em comparação com antes do início do tratamento, numa escala de 7-pontos, em que 0 significa “muitíssimo melhor”, e 6 significa “muitíssimo pior”, com pontuações mais altas significando mais disfagia. Na Parte B, na semana 24, referiam estar “muitíssimo melhor”, “moderadamente melhor”, ou “um pouco melhor”, 81,3% (IC95% 72,7 a 89,8) dos doentes no grupo dupilumab, e 63,3% (IC95% 52,7 a 73,9) dos doentes no grupo placebo (diferença entre grupos 18,0%; IC95% 4,3 a 31,7; p nominal= 0,0120).

De salientar, a qualidade de vida não foi controlada para um erro de tipo I.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de dupilumab, em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação a qualidade de vida.

Eventos adversos

Na Parte B, observaram-se eventos adversos em 67/80 doentes (83,8%) no grupo dupilumab, e em 55/78 doentes (70,5%) no grupo placebo. Na Parte A, observaram-se eventos adversos em 36/42 doentes (85,7%) no grupo dupilumab, e em 32/39 doentes (82,1%) no grupo placebo.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de dupilumab, em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação a eventos adversos.

Eventos adversos de grau 3 ou 4

Não foram reportados dados sobre eventos adversos de grau 3 ou 4, sendo a única informação disponível sobre eventos adversos graves. Na Parte B, observaram-se eventos adversos graves em 5/80 doentes (6,3%) no grupo dupilumab, e em 1/78 doentes (1,3%) no grupo placebo. Na Parte A, observaram-se eventos adversos graves em 2/42 doentes (4,8%) no grupo dupilumab, e em 0/39 doentes (0%) no grupo placebo.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de dupilumab, em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação a eventos adversos de grau 3 ou 4.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

Na Parte B, descontinuaram tratamento por eventos adversos 1/80 doentes (1,3%) no grupo dupilumab, e 0/78 doentes (0%) no grupo placebo. Na Parte A, descontinuaram tratamento por eventos adversos graves 0/42 doentes (0%) no grupo dupilumab, e 0/39 doentes (0%) no grupo placebo.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de dupilumab, em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos.

Mortalidade por eventos adversos

Na Parte B, não se observaram mortes durante o estudo; observaram-se mortes por eventos adversos em 0/80 doentes (0%) no grupo dupilumab, e 0/78 doentes (0%) no grupo placebo. Na Parte A, também não se observaram mortes durante o estudo, tendo-se observado mortes por eventos adversos em 0/42 doentes (0%) no grupo dupilumab, e em 0/39 doentes (0%) no grupo placebo.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de dupilumab, em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação a mortalidade por eventos adversos.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A certeza da evidência foi classificada como moderada para a qualidade de vida, e como alta para todas as outras medidas de resultado.

A qualidade global da evidência foi classificada como moderada. Qualidade moderada significa moderada certeza de resultados. Isto significa que estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito. O verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

Tabela 9: Avaliação da certeza de resultados

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de <i>outcome</i> incompletos	Reporte seletivo de <i>outcomes</i>	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Duração de resposta histológica	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados
Resposta endoscópica	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Alta	1
Resposta histológica	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Alta	1
Sintomas de esofagite por escala validada	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Alta	1
Qualidade de vida	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	Moderada	1
Eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Alta	1
Eventos adversos de grau 3 ou 4	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Alta	1
Descontinuação da terapêutica por toxicidade	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Alta	1
Mortalidade relacionada com o medicamento	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Alta	1

Nota: 'sim' significa ausência de problema no domínio respetivo

*Medida de resultado exploratória, sem controlo para multiplicidade. Diferença mínima clinicamente significativa não definida/determinada

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de dupilumab “*para o tratamento da esofagite eosinofílica em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, com peso igual ou superior a 40 kg, inadequadamente controlados, intolerantes ou não candidatos à terapêutica medicamentosa convencional*”.

Os critérios de avaliação definidos previam a avaliação do benefício adicional de dupilumab numa única população (adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, com peso igual ou superior a 40 kg, que não respondam ou apresentem contraindicação à terapêutica medicamentosa convencional (inibidores de bomba de prótons e corticosteróides tópicos), em que a intervenção era dupilumab, e o comparador melhores cuidados de suporte.

O TAIM submeteu o *Clinical Study Report* (CSR) de um único estudo (R668-EE-1774). O estudo R668-EE-1774 foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 96 centros, de 12 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 81 doentes na Parte A, e 240 doentes na Parte B, com 12 ou mais anos, com esofagite eosinofílica apesar de 8 semanas de tratamento com um inibidor da bomba de prótons, que foram aleatorizados, na Parte A, numa relação de 1:1, para receberem dupilumab, por via subcutânea, na dose de 300 mg por semana (n= 42), ou placebo (n= 39); e foram aleatorizados, na Parte B, numa relação de 1:1:1, para receberem dupilumab, por via subcutânea, na dose de 300 mg por semana (n= 80), dupilumab, por via subcutânea, na dose de 300 mg cada duas semanas (n= 81), ou placebo (n= 79), em ambas as Partes durante 24 semanas. Após terminadas as Partes A e B, os doentes entravam na Parte C, em que continuavam a fazer a mesma dose de dupilumab: doentes do grupo dupilumab semanal continuaram a receber dupilumab 300 mg QW com ocultação; doentes do grupo dupilumab quinzenal continuaram a receber dupilumab 300 mg Q2W com ocultação; doentes do grupo placebo foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem dupilumab QW ou dupilumab Q2W. Na Parte C os doentes receberam o tratamento por mais 28 semanas, até perfazerem 52 semanas. Não é claro como foi mantida a ocultação no grupo placebo. Os doentes que participaram na Parte A, não eram elegíveis para a Parte B. Pelo menos 30% dos doentes incluídos na Parte B, tinham de ter feito previamente, para além de 8 semanas de tratamento com um inibidor da bomba de prótons, corticosteróides tópicos deglutidos para o tratamento da esofagite eosinofílica. O estudo teve duas medidas de resultado primárias: remissão histológica (definida como ≤ 6 eosinófilos

na biópsia, HPF) e variação na pontuação do *Disphagia Symptom Questionnaire (DSQ)*, avaliados na semana 24. Este estudo foi considerado relevante para a presente avaliação.

O estudo incluiu doentes com 12 anos ou mais, com esofagite eosinofílica documentada por biópsia endoscópica (contagem de eosinófilos ≥ 15 por campo, grande ampliação, em pelo menos duas das três regiões do esófago biopsadas – proximal, média, distal), apesar de 8 semanas de tratamento com alta dose de inibidores da bomba de prótons. Para serem incluídos, os doentes tinham de ter uma pontuação de pelo menos 10, no DSQ (as pontuações variam entre 0 e 84, com as pontuações mais altas indicando disfagia mais frequente ou mais severa); apresentarem uma história com pelo menos 2 episódios de disfagia nas 4 semanas anteriores; apresentarem pelo menos 4 episódios de disfagia nas duas semanas anteriores, avaliados pelo DSQ e documentados através do eDiary, em que pelo menos dois dos episódios requereram ingestão de líquidos, tosse, vômitos, ou atenção médica para aliviar os sintomas. Foram excluídos os doentes com peso igual ou inferior a 40 quilos, com infeção ativa pelo *Helicobacter pylori*, história de acalásia, doença de Crohn, colite ulcerosa, doença celíaca, ou cirurgia esofágica prévia. A primeira questão que se coloca é a de saber se esta população coincide com a população da indicação. As opções farmacológicas atualmente disponíveis são constituídas por tratamento com inibidores de bomba de prótons e corticosteróides tópicos. Uma vez que a indicação em avaliação é doentes com esofagite eosinofílica, inadequadamente controlados, intolerantes ou não candidatos à terapêutica medicamentosa convencional, os doentes já deveriam ter feito estes tratamentos, para serem elegíveis para dupilumab. Por este motivo, o comparador selecionado para esta avaliação foi melhor terapêutica de suporte, uma vez que os doentes deveriam ter tido resposta inadequada a inibidores de bomba de prótons e corticosteróides tópicos. Contudo, os critérios de inclusão apenas referem que foram incluídos doentes com esofagite eosinofílica, apesar de 8 semanas de tratamento com alta dose de inibidores da bomba de prótons, não existindo nenhuma referência a corticosteróides tópicos deglutidos. Em termos de características clínicas basais, na Parte B, 73,3% dos doentes tinham recebido previamente corticosteróides tópicos deglutidos (placebo 70,9%; dupilumab 68,8%). Assim, a população do estudo R668-EE-1774, é razoavelmente representativa da população de interesse.

Na Parte B, embora se observassem algumas diferenças entre grupos de tratamento nas características clínicas basais (os doentes do grupo dupilumab apresentavam esofagite eosinofílica há mais tempo - dupilumab 5,9 anos; placebo 4,9 anos, e apresentavam uma menor proporção de doentes com história

de dilatação esofágica - 32,5% vs. 41,8%), em geral, estas características estavam equilibradas entre grupos de tratamento. Assim, a aleatorização parece ter sido razoavelmente bem-sucedida.

Os doentes foram aleatorizados (aleatorização gerada por computador), na Parte A, numa relação de 1:1, para receberem dupilumab, na dose de 300 mg por semana (n= 42), ou placebo (n= 39); e, na Parte B, foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem dupilumab, na dose de 300 mg por semana (n= 80), dupilumab, na dose de 300 mg cada duas semanas (n= 81), ou placebo (n= 79), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. A aleatorização foi estratificada por idade (12 a < 18 anos vs. ≥18 anos), e uso de inibidores da bomba de prótons no basal (sim vs. não). O estudo teve um desenho em dupla ocultação, pelo que promotor, doentes, investigadores e monitores não tinham conhecimento do braço a que os doentes estavam alocados. Consequentemente, o TAIM implementou medidas adequadas para reduzir o risco de viés, através de aleatorização, alocação oculta, e ocultação dos braços a que os doentes estavam alocados.

O estudo foi controlado para um erro global de tipo I de 5%, através de um procedimento de testes múltiplos (MTP) hierarquizados, para as medidas de resultado primárias e medidas de resultado secundárias principais. Se a análise das medidas de resultado primárias mostrassem significado estatístico, seriam testadas as medidas de resultado secundárias, pela seguinte ordem: 1- variação absoluta, entre o basal e a semana 24, na pontuação de referência endoscópica – esofagite eosinofílica (EoE-EREFS); 2- variação percentual, entre o basal e a semana 24, na contagem de pico dos eosinófilos intra-epiteliais esofágicos; 3- variação absoluta, entre o basal e a semana 24, no sistema de pontuação histológica - esofagite eosinofílica (EoEHSS). Assim, todas as outras medidas de resultado devem ser consideradas exploratórias, e os resultados não devem ser usados para fazer inferências sobre o efeito do tratamento.

O estudo mostrou benefício adicional de dupilumab, em comparação com melhores cuidados de suporte, em termos de resposta endoscópica e resposta histológica, e não mostrou benefício adicional em termos de qualidade de vida, sintomas de esofagite por escala validada, duração da resposta histológica, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade por eventos adversos.

A **resposta endoscópica** foi avaliada pela pontuação de referência endoscópica – esofagite eosinofílica (EoE-EREFS), definida como a variação absoluta, entre o basal e a semana 24, na pontuação de referência endoscópica – esofagite eosinofílica. O EoE-EREFS é um sistema que quantifica as principais alterações endoscópicas observadas na esofagite eosinofílica e, nomeadamente, edema, anéis, exsudados, sulcos, e estenoses, com pontuações mais altas significando maiores alterações. Na Parte B, a variação na pontuação total EoE-EREFS, entre o basal e a semana 24, foi de -4,5 no grupo dupilumab semanal, e -0,6 no grupo placebo (diferença entre grupos -3,8; IC95% -4,8 a -2,9; $p < 0,0001$). Na Parte A, a variação na pontuação total EoE-EREFS, entre o basal e a semana 24, foi de -3,2 no grupo dupilumab semanal, e -0,3 no grupo placebo (diferença entre grupos -2,9; IC95% -3,9 a -1,8; $p < 0,0001$).

A **resposta histológica** foi avaliada pela remissão histológica, pela pontuação histológica - esofagite eosinofílica (EoEHSS), e pelo pico na contagem de eosinófilos intra-epiteliais esofágicos. A **remissão histológica** foi definida como ≤ 6 eosinófilos por campo, grande ampliação, na biópsia esofágica, na semana 24. Na Parte B, atingiram a remissão histológica, 47/80 doentes (58,8%) no grupo dupilumab semanal, e 5/79 doentes (6,3%) no grupo placebo (diferença entre grupos 53,5; IC95% 41,2 a 65,8; $p < 0,0001$). Na Parte A, atingiram a remissão histológica, 25/42 doentes (59,5%) no grupo dupilumab semanal, e 2/39 doentes (5,1%) no grupo placebo (diferença entre grupos 55,3; IC95% 39,6 a 71,0; $p < 0,0001$). A **pontuação histológica - esofagite eosinofílica (EoEHSS)**, foi avaliada pela variação absoluta, entre o basal e a semana 24, no sistema de pontuação histológica - esofagite eosinofílica. O EoEHSS é um sistema de pontuação utilizado na esofagite eosinofílica, que avalia 8 características histológicas diferentes (inflamação eosinofílica, hiperplasia da zona basal, abscesso eosinofílico, cobertura da superfície por eosinófilos, espaços intercelulares dilatados, alteração da superfície epitelial, células epiteliais disqueratóticas, e fibrose da lamina própria), pontuadas numa escala de 4-pontos, em que 0 é normal, e 3 representando as alterações mais marcadas. Este sistema tem uma pontuação máxima de 24, com pontuações mais altas significando maiores alterações. Na Parte B, a variação absoluta, entre o basal e a semana 24, no sistema de pontuação histológica - esofagite eosinofílica, foi de -0,830 no grupo dupilumab semanal, e -0,148 no grupo placebo (diferença entre grupos -0,682; IC95% -0,793 a -0,571; $p < 0,0001$). Na Parte A, a variação absoluta, entre o basal e a semana 24, no sistema de pontuação histológica - esofagite eosinofílica, foi de -0,761 no grupo dupilumab semanal, e -0,001 no grupo placebo (diferença entre grupos -0,759; IC95% -0,910 a -0,613; $p < 0,0001$). O **pico na contagem de eosinófilos intra-epiteliais esofágicos**, avaliou a variação percentual, entre o basal e a semana 24, na contagem de eosinófilos intra-epiteliais esofágicos (pico). Na Parte B, a variação na contagem de

eosinófilos intra-epiteliais esofágicos, entre o basal e a semana 24, foi de -80,2% no grupo dupilumab semanal, e +8,4% no grupo placebo (diferença entre grupos -88,6%; IC95% -112,2 a -65,1; $p < 0,0001$). Na Parte A, a variação na contagem de eosinófilos intra-epiteliais esofágicos, entre o basal e a semana 24, foi de -71,2% no grupo dupilumab semanal, e -3,0 no grupo placebo (diferença entre grupos -68,3%; IC95% -86,9 a -49,6; $p < 0,0001$).

Os **sintomas de esofagite** foram avaliados pela pontuação do *Disphagia Symptom Questionnaire (DSQ)*. As pontuações do DSQ eram registadas diariamente pelos doentes no eDiary, e eram calculadas para cada período de 14 dias. Foi avaliada a variação absoluta na pontuação total DSQ. Na Parte B, a variação na pontuação DSQ, entre o basal e a semana 24, foi de -23,8 no grupo dupilumab semanal, e -13,9 no grupo placebo (diferença entre grupos -9,9; IC95% -14,8 a -5,0; $p < 0,0001$). Na Parte A, a variação na pontuação DSQ, entre o basal e a semana 24, foi de -21,9 no grupo dupilumab semanal, e -9,6 no grupo placebo (diferença entre grupos -12,3; IC95% -19,1 a -5,5; $p = 0,0004$). Em termos percentuais, observou-se uma redução na pontuação do *Disphagia Symptom Questionnaire* de 64,3% no grupo dupilumab, e de 41,3% no grupo placebo (diferença entre grupos -22,9%; IC95% -36,3 a -9,5; p nominal = 0,0008). Esta diferença é inferior à diferença mínima clinicamente importante, que é de -27,4%, e inferior à diferença clinicamente importante que é de -55,4%.

A **qualidade de vida** foi uma medida de resultado exploratória, que foi avaliada pelo EoE-IQ, e pela impressão global do doente sobre a variação da disfagia (*Patient Global Impression of Change of Dysphagia [PGIC-Dysphagia]*). O EoE-IQ é uma medida de qualidade de vida, específica da esofagite eosinofílica, que consta de um questionário com 11 itens, a ser preenchida pelo doente, que mede o impacto da esofagite eosinofílica nos domínios emocional, social, produtividade, e sono. Cada um dos 11 itens é avaliado por uma escala de 6 pontos, entre 0 e 5, em que 0 significa “de modo nenhum”, e 5 significa “extremamente”. A pontuação máxima é de 55, com as pontuações mais altas significando pior qualidade de vida. Na Parte B, a variação absoluta, entre o basal e a semana 24, na pontuação EoE-IQ, foi de -0,887 no grupo dupilumab semanal, e -0,578 no grupo placebo (diferença entre grupos -0,309; IC95% -0,470 a -0,147; p nominal=0,0002). Na Parte A, a diferença entre grupos de tratamento na variação absoluta, entre o basal e a semana 24, na pontuação EoE-IQ, foi de -0,4 (IC95% -0,6 a -0,1; p nominal=0,008). Não foi definida uma diferença mínima clinicamente significativa, pelo que a relevância clínica desta diferença é incerta. O *PGIC-Dysphagia* é um questionário com um item, que pede ao doente para fazer uma avaliação sobre a dificuldade em deglutir comida,

em comparação com antes do início do tratamento, numa escala de 7-pontos, em que 0 significa “muitíssimo melhor”, e 6 significa “muitíssimo pior”, com pontuações mais altas significando mais disfagia. Na Parte B, na semana 24, referiam estar “muitíssimo melhor”, “moderadamente melhor”, ou “um pouco melhor”, 81,3% (IC95% 72,7 a 89,8) dos doentes no grupo dupilumab, e 63,3% (IC95% 52,7 a 73,9) dos doentes no grupo placebo (diferença entre grupos 18,0%; IC95% 4,3 a 31,7; p nominal= 0,0120). De salientar, a qualidade de vida não foi controlada para um erro de tipo I, pelo que os resultados de qualidade de vida não podem ser usados para inferir o efeito do tratamento.

O dupilumab para tratamento da esofagite eosinofílica foi aprovado como “um tratamento a longo prazo”. Contudo, não foi definido nenhum limite temporal para a sua utilização. Não existem dados disponíveis de tratamento nesta indicação para além das 52 semanas. Assim, recomenda-se que o tratamento deve ser interrompido ao fim de 52 semanas, devendo o reinício do tratamento ser avaliado caso a caso.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de dupilumab *“para o tratamento da esofagite eosinofílica em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, com peso igual ou superior a 40 kg, inadequadamente controlados, intolerantes ou não candidatos à terapêutica medicamentosa convencional”*.

Conclui-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável de dupilumab em relação a melhores cuidados de suporte. A recomendação é favorável para tratamento de doentes com esofagite eosinofílica, com resposta inadequada a inibidores da bomba de prótons e corticosteróides tópicos deglutidos.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Um estudo multicêntrico, que teve lugar em 96 centros, de 12 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 81 doentes na Parte A, e 240 doentes na Parte B, com 12 ou mais anos, com esofagite eosinofílica, apesar de 8 semanas de tratamento com um inibidor da bomba de prótons, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem dupilumab, por via subcutânea, na dose de 300 mg

por semana (n= 42), ou placebo (n= 39); e, na Parte B, foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem dupilumab, por via subcutânea, na dose de 300 mg por semana (n= 80), dupilumab, por via subcutânea, na dose de 300 mg cada duas semanas (n= 81), ou placebo (n= 79), e avaliou a remissão histológica (definida como ≤ 6 eosinófilos por campo, grande ampliação, na biópsia), e a variação na pontuação do *Disphagia Symptom Questionnaire* (DSQ), avaliados na semana 24, mostrou que dupilumab, em comparação com melhores cuidados de suporte, apresenta benefício adicional em termos de resposta endoscópica e resposta histológica, e não mostrou benefício adicional em termos de qualidade de vida, sintomas de esofagite por escala validada, duração da resposta histológica, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade por eventos adversos.

- Os **sintomas de esofagite** foram avaliados pela pontuação do Disphagia Symptom Questionnaire (DSQ). As pontuações do DSQ eram registadas diariamente pelos doentes no eDiary, e eram calculadas para cada período de 14 dias. Foi avaliada a variação absoluta na pontuação total DSQ. Na Parte B, a variação na pontuação DSQ, entre o basal e a semana 24, foi de -23,8 no grupo dupilumab semanal, e -13,9 no grupo placebo (diferença entre grupos -9,9; IC95% -14,8 a -5,0; $p < 0,0001$); na Parte A, a variação na pontuação DSQ, entre o basal e a semana 24, foi de -21,9 no grupo dupilumab semanal, e -9,6 no grupo placebo (diferença entre grupos -12,3; IC95% -19,1 a -5,5; $p = 0,0004$). Em termos percentuais, observou-se uma redução na pontuação do *Disphagia Symptom Questionnaire* de 64,3% no grupo dupilumab, e de 41,3% no grupo placebo (diferença entre grupos -22,9%; IC95% -36,3 a -9,5; p nominal = 0,0008). Esta diferença é inferior à diferença mínima clinicamente importante⁵, que é de -27,4%, e inferior à diferença clinicamente importante⁵ que é de -55,4%.
- A demonstração de valor terapêutico acrescentado baseou-se no efeito do tratamento em medidas subrogadas (resposta histológica e resposta endoscópica). Este facto representa uma limitação importante do estudo e levanta incerteza sobre a magnitude do efeito do tratamento.

O dupilumab para tratamento da esofagite eosinofílica foi aprovado como “um tratamento a longo prazo”. Contudo, não foi definido nenhum limite temporal para a sua utilização. Não existem dados

disponíveis de tratamento nesta indicação para além das 52 semanas. Assim, recomenda-se que a necessidade de manutenção do tratamento após as 52 semanas, seja avaliado caso a caso.

10. Avaliação económica

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Dupixent (dupilumab), e com base nos resultados de custo-efetividade incremental e na análise do impacto orçamental para avaliar os respetivos custos face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, 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

12.1. Clinical Study Report. Study R668-EE-1774 (Part A). A phase 3, randomized, 3-part study to investigate the efficacy and safety of dupilumab in adult and adolescent patients with eosinophilic esophagitis. 12 November 2020

12.2. Clinical Study Report. Study R668-EE-1774 (Part B). A phase 3, randomized, 3-part study to investigate the efficacy and safety of dupilumab in adult and adolescent patients with eosinophilic esophagitis. 11 January 2022

Dupixent (dupilumab)

12.3. Clinical Study Report. Study R668-EE-1774 (Part B/C). A phase 3, randomized, 3-part study to investigate the efficacy and safety of dupilumab in adult and adolescent patients with eosinophilic esophagitis. 8 November 2022

12.4. Hudgens S et al. Psychometric validation of the Dysphagia Symptom Questionnaire in patients with eosinophilic esophagitis treated with budesonide oral suspension. Patient Rep Outcomes. 2017;1(1):3. doi: 10.1186/s41687-017-0006-5