

**PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO DA
SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA**

Consulta Pública Conitec/SECTICS nº 87/2024 - Dupilumabe para asma grave, não controlada com CI/LABA (fenótipo T2 alto alérgica) e reavaliação do omalizumabe para asma alérgica grave não controlada com CI /LABA

Grupo de Trabalho da Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia
(SPPT) 2024/2025:

- Presidente: William Salibe Filho
- Vice-Presidente: José Gustavo Barian Romaldini
- Subcomissão de Asma: Italo Giovanni Bonatto e Lilian Serrasqueiro Ballini Caetano

Dezembro/2024

A Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia (SPPT) vem por meio do material em anexo emitir seu parecer técnico científico em resposta a Consulta Pública Conitec/SECTICS nº 87/2024 - Dupilumabe para asma grave, não controlada com CI/LABA (fenótipo T2 alto alérgica) e reavaliação do omalizumabe para asma alérgica grave não controlada com CI /LABA

A SPPT reconhece a importância da consulta pública e recomenda a incorporação de Dupilumabe e a manutenção de Omalizumabe no tratamento dos pacientes com Asma Grave e enfatiza os argumentos no material em anexo.

Parecer Técnico Científico

Introdução

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas que afeta aproximadamente 339 milhões de pessoas em todo o mundo, representando um dos maiores desafios globais de saúde respiratória devido à sua alta prevalência, morbidade significativa e impacto socioeconômico (Wang et al., 2020). No Brasil, a asma atinge cerca de 20 milhões de indivíduos, sendo uma das principais causas de hospitalizações por doenças respiratórias no sistema público de saúde (Nascimento et al., 2023). Embora a maioria dos pacientes responda bem às terapias convencionais, uma parcela significativa apresenta formas graves da doença, o que configura um desafio particular no manejo clínico e na saúde pública.

A asma grave, que afeta cerca de 3,7% dos pacientes asmáticos, é caracterizada por sintomas persistentes e exacerbações frequentes, mesmo com o uso de doses elevadas de corticosteroides inalatórios associados a outras medicações de controle (Carvalho-Pinto et al., 2021). Essa condição não controlada acarreta altos custos econômicos e sociais, impactando significativamente a qualidade de vida dos pacientes, sua capacidade laboral e o bem-estar de suas famílias. Estudos indicam que pacientes com asma grave podem consumir até 60% dos custos totais relacionados à asma em sistemas de saúde, incluindo gastos diretos, como internações hospitalares e medicamentos, e custos indiretos, como perda de produtividade e absenteísmo (Chastek et al., 2016; Burnette et al., 2023).

Além do impacto econômico, a asma grave apresenta um ônus emocional significativo, especialmente em famílias de baixa renda, que podem destinar até 29% de seu orçamento anual para tratar a doença (Nascimento et al., 2023). Nesse contexto, o diagnóstico preciso e o tratamento adequado tornam-se cruciais para mitigar a carga da doença e promover melhor controle clínico.

Os avanços no entendimento dos mecanismos fisiopatológicos da asma, especialmente os relacionados à inflamação tipo 2 (T2), têm proporcionado novas abordagens terapêuticas, como o uso de imunobiológicos. Medicamentos como dupilumabe e omalizumabe, direcionados para alvos moleculares específicos, têm transformado o manejo da asma grave, permitindo uma abordagem personalizada baseada nos fenótipos e biomarcadores da doença (Chung et al., 2014; Vatrella et al., 2022).

De acordo com as diretrizes brasileiras para o manejo da asma grave, o diagnóstico do fenótipo alérgico baseia-se na identificação de níveis elevados de IgE total e na positividade em testes de sensibilização a aeroalérgenos. Pacientes que apresentam asma alérgica grave, refratária às terapias convencionais, podem ser beneficiados com imunobiológicos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), como o omalizumabe e o dupilumabe (CARVALHO-PINTO et al., 2021).

Dupilumabe: Mecanismo de Ação e Características Farmacológicas

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal humano cuja principal função é inibir a sinalização das interleucinas IL-4 e IL-13, duas citocinas centrais na fisiopatologia da inflamação T2, predominante em muitos pacientes com asma grave, especialmente aqueles com fenótipos alérgicos ou eosinofílicos (CORREN et al., 2020). Ao bloquear o receptor IL-4R α , que é comum às vias de sinalização das IL-4 e IL-13, dupilumabe interrompe as cascatas inflamatórias que contribuem para exacerbações graves, remodelamento das vias respiratórias e sintomas persistentes (HARb; CHATILA, 2020).

Mecanismo de Ação

As citocinas IL-4 e IL-13 desempenham papéis interdependentes na patogênese da asma T2. A IL-4 atua na diferenciação de linfócitos B, promovendo a troca de classe de anticorpos para IgE, enquanto a IL-13 aumenta a produção de muco, exacerba a hiperresponsividade brônquica e contribui para o remodelamento das vias aéreas. Ambas favorecem a infiltração de eosinófilos nos tecidos pulmonares, intensificando a inflamação (BRUSSELLE et al., 2022). Ao bloquear essas vias, o dupilumabe reduz de forma efetiva a produção de IgE, o recrutamento de eosinófilos e os marcadores inflamatórios, como o óxido nítrico exalado (FeNO), importante biomarcador da inflamação T2 (HARb; CHATILA, 2020).

Farmacocinética

Administrado por via subcutânea, o dupilumabe apresenta uma dose inicial de ataque (400 mg ou 600 mg, dependendo do peso do paciente), seguida de doses de manutenção (200 mg ou 300 mg a cada duas semanas). Sua meia-vida longa, que varia de 21 a 30 dias, favorece a estabilidade da concentração plasmática e a conveniência do regime terapêutico (BRUSSELLE et al., 2022). A absorção pela via subcutânea é rápida, com pico plasmático alcançado entre 3 e 7 dias após a administração. Sua eliminação ocorre predominantemente por mecanismos dependentes do alvo, sendo metabolizado como outras proteínas endógenas. Estudos demonstram que a farmacocinética do dupilumabe é consistente entre diferentes subgrupos de pacientes, incluindo adultos e crianças com asma grave (PAPADOPOULOS et al., 2023).

Eficácia e Segurança do Dupilumabe na Asma Grave Alérgica em Adultos

Diversos estudos clínicos confirmaram a eficácia do dupilumabe no tratamento de adultos com asma grave. Castro et al. (2018) relataram uma redução de 47,1% na taxa anual de exacerbações em pacientes tratados com dupilumabe por 52 semanas. Além disso, ensaios multicêntricos mostraram que o dupilumabe reduz em até 72% as taxas de exacerbação em pacientes com fenótipo alérgico grave, melhorando significativamente o volume expiratório forçado em um segundo (VEF1) e os escores de controle da asma (BRUSSELLE et al., 2023). O estudo de longo prazo TRAVERSE demonstrou que o dupilumabe mantém sua eficácia no controle da asma grave alérgica ao longo de três anos, reduzindo de forma consistente as taxas anualizadas de exacerbações graves, independentemente do fenótipo alérgico (SHER et al., 2023). Os resultados indicaram que pacientes tratados desde o início apresentam melhora precoce e sustentada nos desfechos clínicos, incluindo o escore de controle da asma (ACQ-5).

Além de melhorar o controle clínico, o dupilumabe minimiza a necessidade de corticosteroides sistêmicos, reduzindo os efeitos adversos relacionados ao seu uso crônico. Segundo a Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI), o dupilumabe é considerado uma das opções mais eficazes para a asma eosinofílica grave, com uma redução de até 56% nas taxas de exacerbação (AGACHE et al., 2020).

Quanto à segurança, o dupilumabe apresenta perfil amplamente favorável, com eventos adversos leves a moderados. As reações mais comuns incluem irritação no local da injeção e eosinofilia transitória, seguidas de conjuntivite em menor frequência. Eventos adversos graves são raros e comparáveis aos observados em pacientes tratados com placebo (CASTRO et al., 2018; SHER et al., 2023).

Eficácia e Segurança do Dupilumabe na Asma Grave Alérgica em Crianças

A asma grave em crianças é uma condição complexa e heterogênea, marcada por sintomas persistentes que não são controlados, mesmo com o uso de terapias convencionais, como corticosteroides inalados de alta dose e broncodilatadores de longa duração. Essa condição tem sido associada a uma elevada carga de morbidade, hospitalizações frequentes e impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes e cuidadores (Haktanir Abul; Phipatanakul, 2019; Miller et al., 2021).

O dupilumabe tem se mostrado uma terapia altamente eficaz no tratamento da asma grave em crianças. Em um ensaio clínico realizado com 408 pacientes pediátricos de 6 a 11 anos, observou-se uma redução de 59,3% na taxa anualizada de exacerbações graves em comparação com o placebo, com taxas de 0,31 versus 0,75, respectivamente. Além disso, o tratamento com dupilumabe levou a uma melhora significativa na função pulmonar, com um incremento médio de 5,2% no VEF1 (Bacharier et al., 2021).

A qualidade de vida também foi significativamente impactada de forma positiva. O estudo VOYAGE demonstrou que 70% das crianças tratadas com dupilumabe alcançaram um controle adequado da asma ($ACQ-7 \leq 0,75$), em comparação a 46% no grupo placebo. A pontuação no questionário de qualidade de vida pediátrica (PAQLQ) mostrou uma melhora substancial, indicando uma maior capacidade de realização de atividades diárias e uma redução nas limitações causadas pela asma (Fiocchi et al., 2023).

Em relação à segurança, o perfil de eventos adversos do dupilumabe em crianças foi semelhante ao observado em adultos e adolescentes. As reações adversas mais comuns foram leves a moderadas, incluindo irritação no local da injeção e infecções do trato respiratório superior, com incidência similar ao placebo (Bacharier et al., 2021; Fiocchi et al., 2023).

Esses resultados reforçam o papel do dupilumabe como uma opção terapêutica segura e eficaz para crianças com asma grave alérgica, contribuindo para um controle superior da doença, melhora da função pulmonar e aumento da qualidade de vida.

Outras Indicações do Dupilumabe e Vantagens Comparativas

O dupilumabe é uma terapia imunobiológica amplamente reconhecida por sua eficácia no tratamento da asma grave, especialmente em pacientes com fenótipos alérgicos e eosinofílicos. Essa característica o posiciona como uma opção terapêutica diferenciada, abrangendo uma população que, em alguns casos, pode não ser elegível para o omalizumabe devido às suas limitações específicas de indicação.

1. Versatilidade nos Fenótipos Alérgicos e Eosinofílicos

Ao contrário do omalizumabe, que é indicado primariamente para pacientes com asma alérgica grave associada a níveis de IgE entre 30 e 1300 UI/mL, o dupilumabe atua bloqueando os receptores de IL-4 e IL-13, citocinas centrais no mecanismo inflamatório tipo 2 (T2). Essa abordagem permite seu uso tanto em pacientes com fenótipo alérgico quanto em aqueles com fenótipo eosinofílico elevado, independentemente de contagens específicas de eosinófilos ou níveis séricos de IgE. Essa flexibilidade amplia significativamente a população-alvo, beneficiando pacientes com inflamação T2 que não atendem aos critérios rígidos para o uso do omalizumabe (BRUSSELLE et al., 2022; AGACHE et al., 2020).

2. Lacunas no Tratamento com Omalizumabe

Embora o omalizumabe seja uma terapia eficaz, sua indicação é restrita a pacientes com níveis de IgE sérica dentro de um intervalo específico e com peso corporal que permita a formulação da dose de acordo com a tabela posológica. Isso exclui uma parcela significativa de pacientes com asma alérgica grave que apresentam níveis muito baixos ou muito altos de IgE ou peso corporal fora dos limites contemplados pela posologia (KYRIAKOPOULOS et al., 2024).

O dupilumabe, por sua vez, utiliza uma dosagem fixa baseada no peso do paciente, eliminando a necessidade de ajustes complexos ou dependência de faixas específicas de biomarcadores. Essa abordagem não apenas facilita a administração, mas também garante maior previsibilidade em termos de custos, uma vez que a dosagem é padronizada, independentemente das características individuais do paciente (GINA, 2024).

3. Outras Indicações Clínicas do Dupilumabe

Além de sua aplicação no tratamento da asma grave, o dupilumabe está aprovado para uma gama de outras condições associadas à inflamação tipo 2, incluindo dermatite atópica moderada a grave, rinossinusite crônica com pólipos nasais e esofagite eosinofílica. Essas indicações reforçam sua versatilidade terapêutica e o tornam uma opção valiosa para pacientes que apresentam comorbidades relacionadas à inflamação tipo 2 (FIOCCHI et al., 2023).

Em pacientes com asma grave e polipose nasal concomitante, o dupilumabe demonstrou benefícios adicionais, reduzindo significativamente os sintomas nasais e a necessidade de intervenções cirúrgicas. Essa eficácia em múltiplos sistemas aumenta seu valor clínico, especialmente em populações com quadros mais complexos e multimórbidos (CASTRO et al., 2018).

4. Previsibilidade de Custos e Operacionalidade

O modelo de dosagem fixa do dupilumabe, baseado em peso (200 mg ou 300 mg administrados a cada duas semanas), oferece uma previsibilidade orçamentária que é particularmente vantajosa em sistemas de saúde públicos, como o SUS. Diferentemente do omalizumabe, cuja dosagem depende de uma tabela posológica e pode variar amplamente entre os pacientes, o dupilumabe simplifica o planejamento e controle financeiro ao reduzir a variabilidade nas doses utilizadas.

Além disso, a administração padronizada do dupilumabe pode facilitar sua integração em protocolos clínicos de larga escala, aumentando a eficiência operacional e reduzindo a complexidade logística associada ao manejo de terapias mais customizadas.

Conclusão

A incorporação do dupilumabe ao rol de terapias disponibilizadas no Sistema Único de Saúde (SUS) representa um avanço importante no manejo da asma grave, sobretudo em pacientes com inflamação tipo 2 (T2), que não obtêm controle adequado com as terapias convencionais, como corticosteroides inalatórios e broncodilatadores de longa ação. Sua eficácia comprovada, aliada à ampla aplicabilidade em fenótipos alérgicos e eosinofílicos, torna-o uma alternativa indispensável para uma abordagem personalizada, beneficiando pacientes que não se enquadram nos critérios do omalizumabe.

Adicionalmente, o regime de dosagem fixa do dupilumabe proporciona previsibilidade orçamentária e operacional, otimizando sua integração em sistemas de saúde pública. No entanto, é fundamental ressaltar que o omalizumabe continua sendo uma ferramenta essencial para o tratamento da asma alérgica grave. Sua eficácia a longo prazo, segurança em populações

especiais, como crianças e gestantes, e a possibilidade de uso em comorbidades específicas reforçam sua importância no portfólio terapêutico disponível.

Recomenda-se que, caso o dupilumabe seja incorporado, ele seja oferecido como uma alternativa complementar ao omalizumabe, garantindo aos médicos e pacientes a possibilidade de escolha baseada em características clínicas específicas. Essa coexistência assegurará um manejo abrangente e eficiente da asma grave no Brasil, maximizando os benefícios clínicos e econômicos para o sistema de saúde e para os pacientes.

Papel do Omalizumabe na Asma Alérgica

O omalizumabe, pioneiro no tratamento da asma alérgica moderada a grave, é um anticorpo monoclonal anti-IgE que age neutralizando as moléculas livres de imunoglobulina E. Esse mecanismo impede sua interação com receptores de alta afinidade em mastócitos e basófilos, interrompendo a cascata inflamatória desencadeada por alérgenos. Além disso, o medicamento modula respostas imunológicas, resultando na redução das exacerbações e no aumento significativo da qualidade de vida em pacientes com asma grave alérgica (RIDOLO et al., 2020).

Indicado para crianças acima de 6 anos e adultos, o omalizumabe é ajustado com base no peso corporal e nos níveis séricos de IgE (30 a 1300 UI/mL), administrado por via subcutânea em intervalos de 2 a 4 semanas. Esses parâmetros tornam sua utilização segura e eficaz em indivíduos com sensibilização alérgica comprovada por testes cutâneos ou IgE específica (GENENTECH, 2021).

Sustentação da Eficácia em Longo Prazo e Experiências no Brasil

Evidências robustas demonstram que o omalizumabe mantém sua eficácia e segurança ao longo do tempo. Em uma revisão sistemática de Hanania et al. (2022), verificou-se que pacientes tratados com omalizumabe por mais de cinco anos apresentaram redução sustentada de 76% nas taxas de exacerbações, além de uma diminuição substancial de internações e atendimentos de emergência. Esses resultados destacam a consistência do efeito terapêutico (HANANIA et al., 2022).

No Brasil, experiências clínicas reforçam esses dados. Em São Paulo, Carvalho et al. (2017) acompanharam 12 pacientes tratados por três anos, observando melhorias na capacidade funcional e na qualidade de vida. Serpa et al. (2020) relataram casos em que o uso contínuo por uma década preservou a função pulmonar e manteve a eficácia do tratamento (CARVALHO et al., 2017; SERPA et al., 2020).

Recentemente, Nogueira et al. (2024) avaliaram 14 pacientes após cinco anos de terapia com omalizumabe e constataram uma redução das taxas de exacerbação de 7,35 para 0,35 por ano. Nesse grupo, 87% dos indivíduos foram classificados como respondedores, incluindo 14% como super respondedores, destacando a robustez do medicamento em longo prazo (NOGUEIRA et al., 2024).

Estudos internacionais, como os realizados por Di Bona et al. (2017) e Yorgancıoğlu et al. (2018), reforçam esses achados, demonstrando eficácia sustentada por até nove anos, com diminuições significativas nas taxas de exacerbação e hospitalização (DI BONA et al., 2017; YORGANCIOĞLU et al., 2018).

Comparação com Outras Terapias Biológicas

Embora biológicos mais recentes, como dupilumabe e tezepelumabe, tenham mostrado resultados promissores, a evidência comparativa direta entre essas terapias ainda é limitada, especialmente para a asma alérgica. Uma metanálise recente conduzida por Kyriakopoulos et al. (2024) revelou que o omalizumabe é superior em melhorar escores de sintomas e qualidade de vida em pacientes com fenótipo alérgico, enquanto dupilumabe e tezepelumabe apresentam melhores resultados em aspectos gerais, como redução de corticosteroides sistêmicos (KYRIAKOPOULOS et al., 2024).

Rogers et al. (2023) destacaram que, apesar de uma maior redução de exacerbações gerais relatada com dupilumabe em estudos fase 3, o omalizumabe demonstra resultados equivalentes em pacientes pediátricos e adultos com comorbidades alérgicas, incluindo urticária crônica. Essa complementaridade entre biológicos ressalta a importância de manter o omalizumabe como uma opção terapêutica viável (ROGERS et al., 2023).

Adicionalmente, o omalizumabe é o biológico mais bem estudado em gestantes. Dados do registro EXPECT confirmam sua segurança, não mostrando aumento de risco de nascimentos pré-termo ou anomalias congênitas em comparação com mulheres não expostas ao medicamento, o que o diferencia de outros biológicos cuja segurança na gravidez ainda está em fase inicial de estudo (LANCET RESPIRATORY, 2024).

Conclusões e Recomendações

- Eficácia Clínica e Sustentabilidade Terapêutica**
O omalizumabe apresenta benefícios comprovados em reduzir exacerbações, melhorar a qualidade de vida e sustentar efeitos positivos em longo prazo. Sua segurança e eficácia abrangem grupos especiais, como crianças, idosos e gestantes, tornando-o essencial no manejo da asma alérgica grave.
- Papel Complementar entre Biológicos**
A introdução de novas terapias biológicas não elimina a relevância do omalizumabe, que continua sendo a primeira escolha para pacientes com asma alérgica bem definida. A troca de biológicos deve ser uma decisão criteriosa, considerando características individuais e a possibilidade de eventos adversos ou falha terapêutica.
- Relevância no SUS e Impacto da Suspensão**
A exclusão do omalizumabe da CONITEC implicaria em riscos significativos, incluindo a interrupção de tratamentos bem-sucedidos e a necessidade de adaptação a biológicos menos estudados em certos contextos. Dados do DataSUS indicam que 7404 doses foram aprovadas em 2024, reforçando sua utilização contínua e impacto positivo na saúde pública.
- Recomendações**
A manutenção do omalizumabe como uma opção terapêutica no SUS é fundamental para garantir o acesso de novos pacientes e preservar o tratamento daqueles já estabilizados com a medicação. Sugere-se que, caso outros biológicos sejam incorporados, eles sejam oferecidos como alternativas complementares, sem substituir ou comprometer o uso do omalizumabe.