

Relatório de Análise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e
Eventos em Saúde

Dupilumabe para tratamento de pacientes
adultos com rinossinusite crônica com
polipose nasal grave (RSCcPN)

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Cobertura Assistencial e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Dupilumabe para tratamento de pacientes adultos com
rinossinusite crônica com polipose nasal grave
(RSCcPN)

Porto Alegre - RS

Outubro/2024

Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO	9
2. RESUMO EXECUTIVO	10
3. CONDIÇÃO CLÍNICA	16
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	16
3.2. Tratamento recomendado	21
4. TECNOLOGIA	23
4.1. Descrição	23
4.2. Ficha técnica	23
5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA	26
5.1. Pergunta estruturada	26
5.2. Critérios de elegibilidade	29
5.3. Busca por evidências	30
5.4. Seleção de estudos e extração de dados	33
5.5. Resultados	51
5.6 Discussão e conclusões	84
5.7 Elementos pós-texto	86
6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	87
6.1 Métodos	88
6.2 Resultados	94
6.3 Discussão e conclusões	97
6.4 Elementos pós-texto	99
7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	101
7.1 Métodos	101
7.2 Resultados	109
7.3 Discussão e conclusões	114
7.4 Elementos pós-texto	116
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	116
8.1 Avaliação por outras agências de ATS	116
8.2 Considerações sobre a implementação	118
8.3. Conclusões	119
9. REFERÊNCIAS	121
10. ANEXOS	0

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Cascata inflamatória tipo 1 e 2	17
Figura 2. Endótipos da RSC e consequências clínicas	19
Figura 3. Fluxograma atual de tratamento de pacientes com RSCcPN	22
Figura 4. Fluxograma de tratamento da RSCcPN proposto com a inclusão do dupilumabe no Rol da ANS 3734	22
Figura 6. Fluxograma da seleção dos estudos, versão do PARECERISTA.	35

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

Quadro 2. Resumo executivo.

Quadro 3. Ficha técnica da tecnologia.

Quadro 4. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

Quadro 5. Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

Quadro 6. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

Quadro 7. Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

Quadro 8. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

Quadro 9. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE)

Quadro 10. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PARECERISTA)

Quadro 11. Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

Quadro 12. Características dos estudos incluídos: tabela apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 13. Características dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

Quadro 14. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

Quadro 15. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Quadro 16. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

Quadro 17. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas na análise do PARECERISTA (AMSTAR-II).

Quadro 18. Qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados incluídos na análise do PARECERISTA (RoB 2.0)

Quadro 19. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 20. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTA (Dupilumabe versus Cirurgia Nasal).

Quadro 21. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTA (Dupilumabe+ spray de furoato de mometasona versus placebo + spray de furoato de mometasona).

Quadro 22. Componentes da discussão e das conclusões.

Quadro 23. Componentes dos elementos pós-texto.

Quadro 24. Parâmetros da avaliação econômica.

Quadro 25. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Quadro 26. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Quadro 27. Componentes da discussão e conclusões.

Quadro 28. Elementos pós-texto.

Quadro 29. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

Quadro 30. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

- Quadro 31.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.
- Quadro 32.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PARECERISTA.
- Quadro 33.** Resumo dos resultados da AIO.
- Quadro 34.** Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).
- Quadro 35.** Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).
- Quadro 36.** Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).
- Quadro 37.** Componentes da discussão e das conclusões.
- Quadro 38.** Elementos pós-texto.
- Quadro 39.** Avaliação de outras agências de ATS.

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Checklist de análise crítica: Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Anexo 2. Checklist de análise crítica: Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Anexo 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).

Anexo 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).

1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, à custo-efetividade e ao impacto orçamentário do DUPILUMABE, para PACIENTES COM RINOSSINUSITE CRÔNICA COM POLIPOSE NASAL, visando avaliar sua INCORPORAÇÃO, no Rol.

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
20242000221	UAT - 144	SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA.

2. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo executivo.

TECNOLOGIA
Dupilumabe.
INDICAÇÃO
<p>Pacientes adultos (igual ou maior que 18 anos) com rinossinusite crônica com polipose nasal grave (RSCcPN), não controlada apesar do uso otimizado de corticosteroides intranasais, conforme os seguintes critérios abaixo:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Escore de polipose nasal (EPN – Nasal Polyp Score [NPS]) bilateral igual ou superior a 5, avaliado por endoscopia, ou então tomografia computadorizada com velamento significativo, com escore de Lund-Mackay mínimo de 10);2. Apresentem pelo menos dois dos seguintes sintomas: a) congestão ou obstrução nasal; b) hiposmia ou anosmia; c) rinorreia (anterior ou posterior);3. Tenham realizado pelo menos uma cirurgia para polipose nasal previamente ou possuam contraindicação cirúrgica;4. Tenham utilizado pelo menos dois cursos de corticosteroides sistêmicos nos 12 meses anteriores ou possuam contraindicação para o seu uso.
INTRODUÇÃO
<p>A Rinossinusite Crônica (RSC) é uma condição inflamatória complexa que afeta o nariz e os seios paranasais, persistindo por um período igual ou superior a 12 semanas, caracterizada por dois ou mais sintomas, sendo um deles obrigatoriamente obstrução/congestão nasal ou rinorreia (anterior/posterior). Os outros sintomas podem incluir dor/pressão facial e redução ou perda do olfato.</p> <p>Do ponto de vista fenotípico, a RSC é tradicionalmente classificada em dois subtipos principais: RSC com pólipos nasais (RSCcPN) e RSC sem pólipos nasais (RSCsPN). Esta classificação tem sido expandida à medida da evolução do conhecimento dos mecanismos inflamatórios subjacentes.</p> <p>A inflamação tipo 2 é predominante na RSCcPN e se caracteriza por uma elevada expressão de interleucinas como IL-4, IL-5 e IL-13, com ativação de células Th2. Este perfil resulta em produção local de IgE, eosinofilia tecidual significativa e remodelação tecidual com formação de pólipos. Os mecanismos moleculares da inflamação tipo 2 envolve células linfóides inatas tipo 2 (ILC2), que</p>

respondem a alarminas como IL-25, IL-33 e TSLP, produzindo grandes quantidades de IL-5 e IL-13, contribuindo para a eosinofilia tecidual. As células Th2 desempenham papel fundamental, promovendo a troca de classe de imunoglobulinas para IgE e sustentando a inflamação crônica .

PERGUNTA ESTRUTURADA

<i>PROPONENTE</i>	<i>PARECERISTA</i>
<p>O PROPONENTE apresentou a pergunta no formato de itens do acrônimo PICO</p> <p>P: Pacientes adultos com rinossinusite crônica grave com pólipos nasais que falharam em tratamentos prévios, ou que são intolerantes ou com contraindicação à corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia.</p> <p>I: Dupilumabe, conforme posologia aprovada em bula</p> <p>C: Terapia padrão</p> <p>O: Desfechos de eficácia:</p> <p>gravidade e extensão da doença (avaliada pelo EPN, LMK-CT e UPSIT), qualidade de vida (avaliada por meio do instrumento SNOT-22), desfechos reportados pelo paciente, como alteração no olfato, congestão nasal e rinorreia, e necessidade de tratamentos de resgate, como corticosteroide sistêmico e cirurgia nasal.</p> <p>Desfechos de segurança:</p> <p>eventos adversos, eventos adversos relacionados ao tratamento, eventos adversos sérios e graves.</p> <p>Outros desfechos de relevância clínica reportados pelos estudos também foram descritos.</p>	<p>Em pacientes com rinossinusite crônica grave com pólipos nasais e resposta tipo 2 que falharam ao tratamento farmacológico otimizado com corticoides intranasais, e que fizeram pelo menos uma cirurgia, ou apresentaram contraindicação/intolerância à cirurgia e corticosteroides sistêmicos, o uso de dupilumabe associado a corticoides intranasais, é eficaz/efetivo e seguro, em comparação com a manutenção do tratamento farmacológico otimizado, ou a uma segunda cirurgia mais a manutenção do tratamento farmacológico otimizado?</p>

EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA

<i>PROPONENTE</i>	<i>PARECERISTA</i>
Dupilumabe apresentou uma redução no EPN, no escore de congestão nasal, no escore LMK-CT, no	As evidências provenientes da revisão sistemática de Kim et al. (2024), que possui qualidade

<p>SNOT-22 e aumento no Euro Quality of Life - visual analog scale (EQ-VAS). Também foi verificado que o tratamento com dupilumabe reduziu a necessidade de uso de corticosteroide e/ou de cirurgia sinusal. Nas análises agrupadas dos pacientes dos estudos LIBERTY NP SINUS-24 e LIBERTY NP SINUS-52, foi demonstrado superioridade do dupilumabe em relação ao placebo independentemente do número de cirurgias prévias e do tempo desde a última cirurgia nos escores de EPN, escore de congestão nasal, LMK-CT, perda de olfato, UPSIT e SNOT-22. A solidez das evidências que respaldam sua eficácia e segurança reforça seu potencial em melhorar a vida dos pacientes, minimizando intervenções cirúrgicas e a dependência de corticosteroides.</p>	<p>metodológica baixa, indicaram que para o desfecho de escore de Congestão Nasal (NCS) em 48 semanas (MD = -0,27 [IC95% -2,28; 1,74]; I^2 = 99%), o dupilumabe não apresentou diferença estatisticamente significativa em comparação com a cirurgia (certeza da evidência muito baixa). Em relação à qualidade de vida avaliada pelo SNOT-22 em 48 semanas (MD = -5,72 [IC95% -16,20; 4,76]; I^2 = 97%), também não houve diferença estatística significativa entre dupilumabe e cirurgia (certeza de evidência muito baixa). Para o escore de Pólipos Nasais (NPS) em 48 semanas (MD = 1,22 [IC95% 0,48; 1,95]; I^2 = 97%), o dupilumabe mostrou inferioridade em relação à cirurgia (certeza de evidência muito baixa). No teste de Identificação do Olfato (UPSIT) em 24 semanas (MD = -0,09 [IC95% -3,51; 3,33]; I^2 = 49%), não foram observadas diferenças estatísticas entre dupilumabe e cirurgia endoscópica (certeza da evidência muito baixa).</p> <p>As evidências dos ECR SINUS 24/52 apresentaram certeza da evidência alta e mostraram baixo risco de viés. A qualidade de vida avaliada pelo SNOT-22 apresentou resultados favoráveis ao dupilumabe comparado ao placebo, com valores de -19,14 [IC95% -22,80; -15,47] (certeza da evidência alta). No teste de Identificação do Olfato (UPSIT), os resultados foram favoráveis ao dupilumabe em relação ao placebo, com +10,54 [IC95% +9,24; +11,84] (certeza da evidência alta). A necessidade de cirurgia e uso de corticosteroides foi reduzida em 72% com o uso do dupilumabe (RR 0,28; IC95% 0,20-0,39) (alta certeza da evidência). Dupilumabe não apresentou diferença estatística para o desfecho segurança comparado ao placebo (RR 0,95; IC95% 0,89-1,02) (certeza da evidência alta).</p>
<p>AValiação EconôMica</p>	
<p>O estudo avaliou o tratamento com dupilumabe para RSCcPN grave e não controlada na saúde suplementar brasileira, utilizando um modelo de custo-utilidade. O método incluiu uma árvore de decisão seguida por um modelo de Markov, permitindo captar a complexidade da condição. Os</p>	

resultados foram apresentados em custo por ano de vida ajustado por qualidade (AVAQ). Análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas foram realizadas para verificar a robustez dos resultados. O uso de dupilumabe resultou em um ganho incremental de 2,46 AVAQs, com uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 467.015,00 por AVAQ. A análise probabilística indicou que a RCUI variou entre R\$ 387.971,00 e R\$ 535.733,00. Com um desconto de 10% no preço do dupilumabe, a RCUI caiu para R\$ 411.047,00 por AVAQ.

A avaliação econômica realizada pelo PROPONENTE foi considerada completa e adequada, comparando os custos e os desfechos em saúde das tecnologias. O proponente descreveu adequadamente como são compostos os custos relacionados à intervenção, com acompanhamento clínico, com intervenções cirúrgicas, com eventos adversos e com comorbidades, indicando as referências necessárias. O modelo, contudo, apresenta limitações, como o fato de alguns dados não estarem disponíveis publicamente, o que afeta a transparência e replicabilidade da análise. Ainda, constatou-se uma suposição fixa para eventos adversos ao longo do tempo e simplificações na resposta ao tratamento. Ainda assim, ele fornece uma base relevante para decisões de cobertura, considerando o valor clínico e econômico do dupilumabe.

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

<i>PROponente</i>	<i>PARCEIRISTA</i>
O PROPONENTE apresenta um modelo de análise de impacto orçamentário com um impacto incremental de R\$ 189,1 milhões no final de 5 anos, com uma média simples anual de R\$ 37,80 milhões no período de 5 anos.	A análise de impacto orçamentário foi refeita. O novo modelo estimou um impacto incremental de R\$ 934,2 milhões no final de 5 anos, com uma média simples anual de R\$ 186,8 milhões no período de 5 anos. Tal diferença se deve à metodologia diversa de composição do cálculo da população elegível.

EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL

<i>PROponente</i>	<i>PARCEIRISTA</i>
<p>A IQWiG aponta para benefício do uso na população sem controle da doença, em comparação a corticosteroides tópicos.</p> <p>A Infarmed permitiu de uso hospitalar frente à prova de valor terapêutico adicional não quantificável do dupilumabe e aos resultados de</p>	<p>Não foi encontrada avaliação para a indicação de interesse nas agências de ATS: CDA, Conitec, NICE e PBS.</p> <p>A SMC: Não há submissão à SMC relativa a este produto nesta indicação.</p> <p>A IQWiG aponta que o tratamento com dupilumabe + furoato de mometasona mostrou</p>

<p>custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis</p> <p>A IMA indica a o dupilumabe como terapia adjuvante em combinação com corticosteroides intranasais no tratamento de adultos com RSCcPN grave quando o tratamento com corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia não proporciona controle adequado da doença.</p> <p>A Danish Medicines Council aprova o dupilumabe para tratamento adjuvante para pacientes com RSCcPN grave que não obtiveram efeito suficiente com cirurgia endoscópica funcional dos seios da face e/ou tratamento com corticosteroides sistêmicos.</p> <p>A AEMPS aprova o tratamento adicional aos corticosteroides intranasais para pacientes adultos com RSCcPN grave para os quais a terapia sistêmica com corticosteróides e/ou cirurgia nasossinusal não fornece controle adequado da doença.</p> <p>A AGES recomenda o tratamento complementar com corticosteroides intranasais para o tratamento de adultos com RSCcPN grave para os quais a terapia com corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia não fornecem controle adequado da doença.</p> <p>A AIFA recomenda a terapia complementar a corticosteroides intranasais no tratamento de adultos com RSCcPN grave não controlada, com NPS ≥ 5 e SNOT-22 ≥ 50 quando o tratamento com</p>	<p>efeitos positivos em comparação com placebo + furoato de mometasona como terapia complementar para adultos com RSCcPN grave que não respondem a tratamentos convencionais.</p> <p>A Infarmed permitiu de uso hospitalar frente à prova de valor terapêutico adicional não quantificável do dupilumabe e aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis.</p> <p>Não foi encontrado relatório sobre dupilumabe no site da IMA.</p> <p>A Danish Medicines Council aprova o dupilumabe para tratamento adjuvante para pacientes com RSCcPN grave que não obtiveram efeito suficiente com cirurgia endoscópica funcional dos seios da face e/ou tratamento com corticosteroides sistêmicos.</p> <p>A AEMPS conclui pelo não financiamento de dupilumabe como tratamento adicional aos corticosteróides intranasais para adultos com RSCcPN grave sem controle adequado da doença com terapia com corticosteróides sistêmicos e/ou cirurgia.</p> <p>Referência apresentada pelo proponente é da European Medicines Agency (EMA). No site da AGES não há nenhum documento sobre dupilumabe.</p> <p>Referência apresentada pelo proponente relacionada a AIFA é uma publicação da Gazzetta Ufficiale Della Repubblica Italiana que trata do</p>
--	--

corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia não proporciona controle adequado da doença.	reembolso de dupilumabe na indicação de terapia adicional a corticosteroides intranasais para o tratamento de adultos com RSCcPN grave, nos quais a terapia com corticosteroides sistêmicos e/ou a cirurgia não proporcionam um controle adequado da doença.
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
<i>PROPONENTE</i>	<i>PARECERISTA</i>
O dupilumabe é um marco inovador no tratamento da RSCcPN, trazendo esperança e alívio para muitos que, até então, tinham poucas alternativas.	No contexto atual de tratamento para pacientes com rinossinusite crônica com pólipos nasais, as opções terapêuticas incluem, para aqueles com doença não controlada ou recidiva após cirurgia, a recomendação de uma segunda intervenção cirúrgica associada a tratamento farmacológico com corticoides tópicos intranasais. No entanto, ainda faltam estudos de alta qualidade metodológica que comparem o dupilumabe com a segunda cirurgia como alternativa de substituição. Para pacientes com contraindicações a corticoides sistêmicos, recomenda-se um tratamento farmacológico intensificado com corticoides intranasais. Dois ensaios clínicos principais, que compararam o dupilumabe ao placebo em conjunto com a terapia com corticoides intranasais, com baixo risco de viés, evidenciaram desfechos favoráveis ao uso do dupilumabe, apesar da ocorrência de eventos adversos.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

DEFINIÇÃO

A Rinossinusite Crônica (RSC) é uma condição inflamatória complexa que afeta o nariz e os seios paranasais, persistindo por um período igual ou superior a 12 semanas, caracterizada por dois ou mais sintomas, sendo um deles obrigatoriamente obstrução/congestão nasal ou rinorreia (anterior/posterior). Os outros sintomas podem incluir dor/pressão facial e redução ou perda do olfato [5].

CLASSIFICAÇÃO

Do ponto de vista fenotípico, a RSC é tradicionalmente classificada em dois subtipos principais: RSC com pólipos nasais (RSCcPN) e RSC sem pólipos nasais (RSCsPN). Esta classificação, embora útil na prática clínica, tem sido expandida à medida da evolução do conhecimento dos mecanismos inflamatórios subjacentes [6].

A RSCcPN caracteriza-se pela presença de pólipos bilaterais visualizáveis por endoscopia nasal, originando-se principalmente do meato médio. Estes pacientes frequentemente apresentam sintomas mais intensos de obstrução nasal e alterações do olfato, com prevalência significativa de anosmia. O perfil inflamatório predominante é do tipo 2, com elevação de interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13, além de eosinofilia tecidual significativa [7].

Por outro lado, a RSCsPN apresenta um padrão inflamatório mais heterogêneo, podendo envolver inflamação tipo 1, 2 ou 3. Os pacientes geralmente relatam mais dor facial e rinorreia, com menor comprometimento do olfato em comparação com RSCcPN. A mucosa apresenta edema, mas sem a formação de pólipos visíveis à endoscopia [8].

A inflamação tipo 1 é caracterizada pela produção de interferon-gama (IFN- γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), sendo mediada principalmente por células Th1. Este perfil é mais comum em RSCsPN e está associado à resposta contra patógenos intracelulares, representando aproximadamente 25% dos casos de RSCsPN [9].

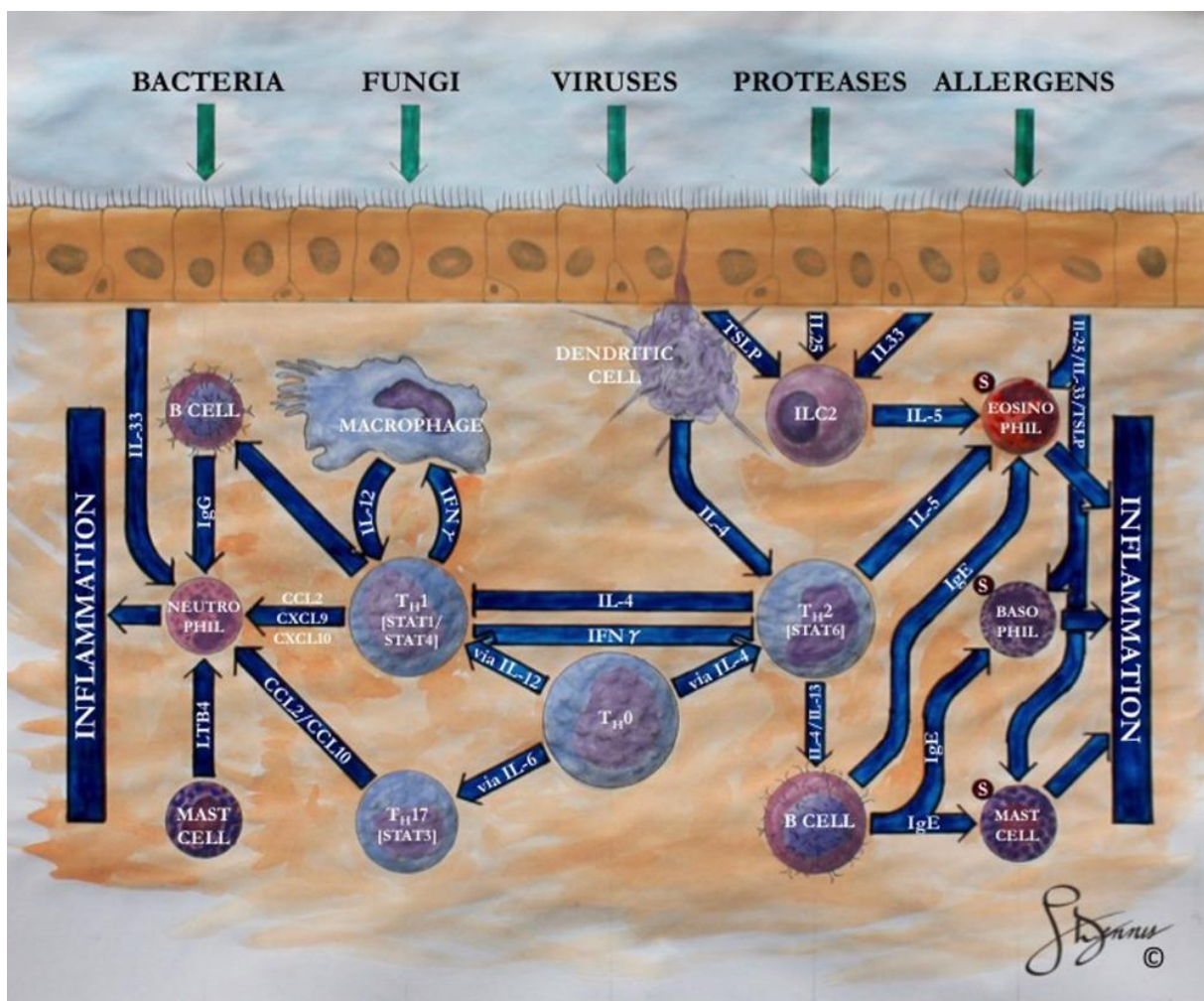
Por outro lado, a inflamação tipo 2 é predominante na RSCcPN e se caracteriza por uma elevada expressão de interleucinas como IL-4, IL-5 e IL-13, com ativação de células Th2. Este perfil resulta em

produção local de IgE, eosinofilia tecidual significativa e remodelação tecidual com formação de pólipos. Os mecanismos moleculares da inflamação tipo 2 envolve células linfóides inatas tipo 2 (ILC2), que respondem a alarminas como IL-25, IL-33 e TSLP, produzindo grandes quantidades de IL-5 e IL-13, contribuindo para a eosinofilia tecidual. As células Th2 desempenham papel fundamental, promovendo a troca de classe de imunoglobulinas para IgE e sustentando a inflamação crônica [10].

A inflamação tipo 3, por sua vez, é mediada por IL-17 e IL-22 e está associada à neutrofilia. Este perfil é mais comum em pacientes asiáticos e frequentemente relacionado à RSCsPN, podendo apresentar uma resposta menos eficaz a corticosteroides [11].

O reconhecimento da existência de endotipos distintos dentro destes fenótipos, baseados nos padrões moleculares da inflamação apresenta implicações terapêuticas, especialmente considerando o advento das terapias biológicas direcionadas [12].

Figura 1. Cascata inflamatória tipo 1 e 2.



Legenda: CCL = ligante de quimiocina; CXCL = ligante de quimiocina; ILC2 = célula linfóide inata tipo 2; S = receptor Siglec-8; TSLP = linfopoietina estromal tímica; TH 0 5 célula T auxiliar indiferenciada; TH 1 5 célula T auxiliar 1; TH 2 5 célula T auxiliar 2; TH 17 5 célula T auxiliar 17; IFN γ 5 interferon gama.

Fonte: Dennis et al. (2016)[13]

COMPLICAÇÕES

As características clínicas da RSC podem variar entre os pacientes, mas tipicamente incluem: congestão nasal persistente, rinorreia anterior ou posterior, pressão facial ou cefaléia, hiposmia ou anosmia, fadiga crônica, tosse, e halitose.

A presença de pólipos nasais, que são formações benignas resultantes da inflamação crônica da mucosa nasal e dos seios paranasais, pode agravar a condição clínica do paciente e aumentar o risco de complicações associadas [7].

Uma das complicações mais comuns da RSCcPN é a obstrução nasal crônica, que pode resultar em dificuldades respiratórias, impactando na qualidade de vida. A obstrução nasal pode predispor a infecções secundárias, como otite média e sinusite aguda, que ocorrem devido à estagnação do muco e à alteração da ventilação dos seios paranasais [5]. Essas infecções podem levar a dores faciais intensas, febre e mal-estar geral, exigindo intervenções médicas adicionais.

Outra complicação é a sinusite aguda, que pode ocorrer em pacientes com RSCcPN devido à obstrução dos seios paranasais pelos pólipos. A sinusite aguda é caracterizada por um início súbito de sintomas, incluindo dor facial, secreção purulenta e febre, e pode requerer tratamento com antibiótico [6]. A recorrência frequente de sinusites agudas pode levar a um ciclo vicioso de inflamação e obstrução, dificultando ainda mais o manejo da RSCcPN.

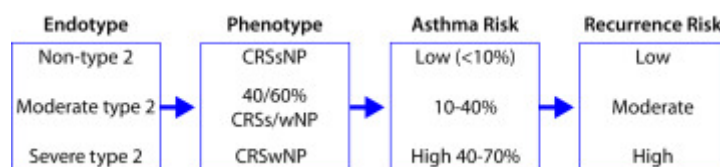
COMORBIDADES ASSOCIADAS

A RSCcPN frequentemente apresenta-se associada a diversas comorbidades, formando um complexo quadro clínico que demanda uma abordagem multidisciplinar [5].

A asma é uma das comorbidades associadas à RSCcPN, com uma prevalência que varia entre 40% a 70% dos casos. Esta associação reflete uma patogênese compartilhada, principalmente relacionada à inflamação tipo 2, caracterizada pela presença de citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13. Um papel importante para esses endótipos pode ser deduzido de seu valor preditivo para comorbidade de asma, recorrência da doença e a necessidade futura de alocação de um papel para produtos biológicos, como

anti-IgE, anti-IL-5 e anti- receptor α de IL-4 , em vias de tratamento para a RSC. Pacientes com ambas as condições frequentemente apresentam um fenótipo mais grave de doença respiratória e maior dificuldade no controle dos sintomas [14].

Figura 2. Endótipos da RSC e consequências clínicas.



Fonte: Bachert et al. (2018)[10]

A Doença Respiratória Exacerbada por Aspirina (DREA), anteriormente conhecida como Tríade de Samter, é outra comorbidade importante, caracterizada pela tríade de asma, pólipos nasais e hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) com prevalência de 9 a 16% nos pacientes com RSCcPN e está associada a um fenótipo mais grave da doença, com maior taxa de recorrência após cirurgia e necessidade de múltiplas intervenções cirúrgicas [6].

A rinite alérgica também apresenta uma associação significativa com a RSCcPN, embora a relação causal ainda seja objeto de debate. Estudos demonstram que aproximadamente 50-80% dos pacientes com RSCcPN apresentam sensibilização alérgica, sugerindo uma possível sobreposição nos mecanismos patogênicos destas condições [15].

O refluxo gastroesofágico (DRGE) tem sido cada vez mais reconhecido como uma comorbidade relevante na RSCcPN. A prevalência de DRGE em pacientes com RSCcPN é significativamente maior do que na população geral, e evidências sugerem que o controle adequado do refluxo pode melhorar os sintomas nasossinusais.

Distúrbios do sono, incluindo apneia obstrutiva do sono (AOS), são frequentemente observados em pacientes com RSCcPN. A obstrução nasal crônica causada pelos pólipos pode contribuir para o desenvolvimento ou agravamento da AOS, criando um ciclo que afeta significativamente a qualidade de vida dos pacientes [16].

A dermatite atópica e outras manifestações atópicas são também comumente observadas em pacientes com RSCcPN, reforçando o papel da desregulação imunológica tipo 2 na patogênese desta

condição. Estudos demonstram que aproximadamente 20-30% dos pacientes com RSCcPN apresentam alguma forma de manifestação atópica cutânea [12].

DESFECHOS AVALIADOS:

Escore de Congestão Nasal (NCS):

O NCS é uma medida subjetiva da congestão nasal relatada pelo paciente. A melhora no escore de congestão nasal é frequentemente utilizada como um indicador de eficácia do tratamento. Uma redução significativa no escore, geralmente de pelo menos 1 ponto em uma escala de 0 a 4, é considerada clinicamente relevante.

Qualidade de Vida SinoNasal Outcome Test (SNOT-22):

O SNOT-22 é um questionário validado que avalia a qualidade de vida dos pacientes com rinossinusite crônica, abrangendo sintomas físicos e emocionais. O escore varia de 0 a 110, com escores mais altos indicando pior qualidade de vida. Uma redução de 8,9 pontos no SNOT-22 é considerada a diferença mínima clinicamente importante (MCID), representando uma melhoria significativa na qualidade de vida do paciente.

Escore de Pólipos Nasais (NPS):

O NPS é utilizado para avaliar a presença e o tamanho dos pólipos nasais através de endoscopia nasal. Os pólipos são classificados em uma escala de 0 a 4 para cada lado do nariz, com escores mais altos indicando maior gravidade. Uma redução de 1 ponto no NPS é geralmente considerada uma melhoria significativa.

Teste de Identificação do Olfato (UPSIT):

O UPSIT é utilizado para avaliar a função olfativa dos pacientes. A perda de olfato é um sintoma comum em pacientes com RSCcPN. Melhorias no escore do UPSIT, que varia de 0 a 40, podem indicar uma recuperação da capacidade olfativa, sendo um aumento de 4 a 6 pontos clinicamente relevante.

Escore de Tomografia Computadorizada Lund-Mackay:

Este escore é utilizado para avaliar a extensão da doença nos seios paranasais através de imagens de tomografia computadorizada. O escore varia de 0 a 24, com escores mais altos indicando maior

obstrução e inflamação. Uma redução de 2 pontos é considerada clinicamente significativa, indicando uma melhoria na condição dos seios paranasais.

EPIDEMIOLOGIA:

Globalmente, a prevalência da rinossinusite crônica (RSC) é estimada em cerca de 10% a 12% da população adulta, com variações regionais significativas. A presença de pólipos nasais, uma subcategoria da RSC, ocorre em aproximadamente 2% a 4% da população geral. Estudos sugerem que a RSCcPN é mais comum em adultos acima de 40 anos e tem uma predominância ligeiramente maior em homens do que em mulheres [17].

No Brasil, dados epidemiológicos sobre RSCcPN são limitados, mas estudos locais indicam uma prevalência semelhante à observada em outras partes do mundo. A rinossinusite crônica afeta uma parcela significativa da população, impactando a produtividade e a qualidade de vida. Fatores como poluição urbana e alta umidade podem contribuir para a prevalência da doença no país [18].

3.2. Tratamento recomendado

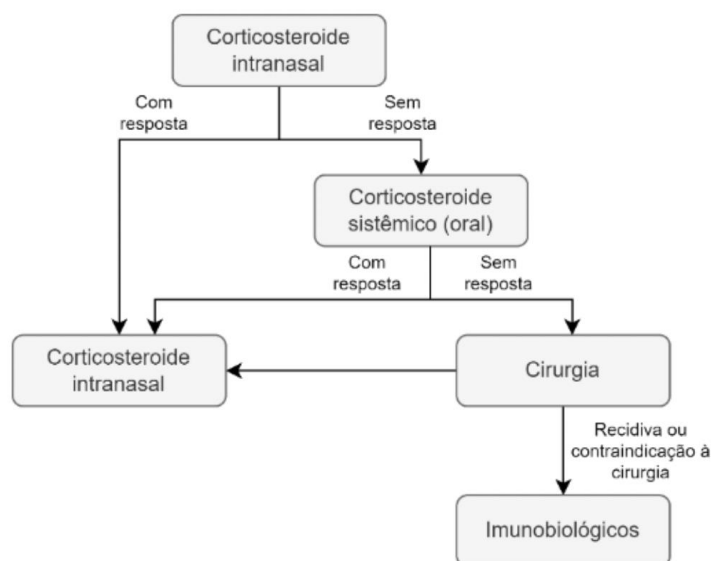
O tratamento inicial consiste em corticosteroides intranasais e lavagem nasal com solução salina. Em casos de obstrução nasal, um curto período de uso de corticosteroides orais pode reduzir temporariamente o tamanho do pólipo, facilitando o acesso a terapias tópicas. Se houver drenagem purulenta, faz-se o tratamento da sinusite bacteriana associada com antibióticos orais.

Quando não há resposta adequada ao tratamento médico convencional, o paciente é submetido à cirurgia sinusal. Os medicamentos biológicos são indicados para aqueles que apresentam contraindicação cirúrgica, e também no caso de recidiva de pólipos após cirurgia [19].

Atualmente, o tratamento da RSCcPN na ANS se dá por meio dos cuidados usuais, incluindo cirurgia. Não há tratamento medicamentoso constante no Rol da ANS para a indicação pretendida (Figura 3).

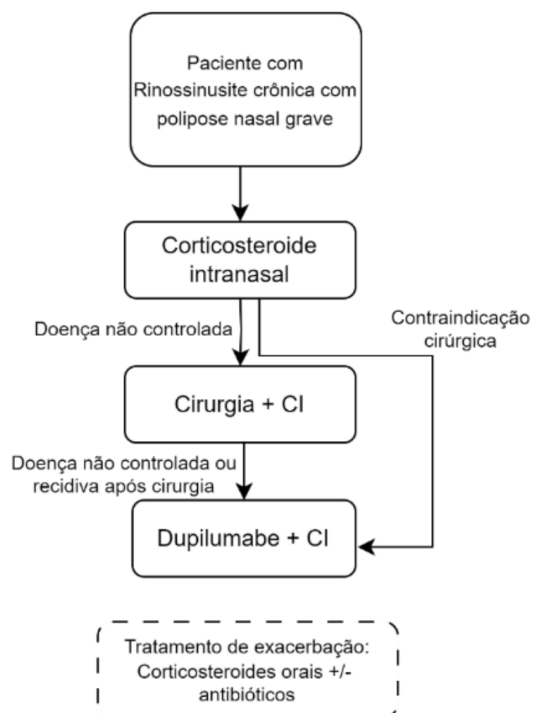
Dupilumabe se insere na linha de cuidado da RSCcPN como opção terapêutica para os pacientes com contraindicação à cirurgia de retirada de pólipos, ou que apresentam recidiva após cirurgia (Figura 4).

Figura 3. Fluxograma atual de tratamento de pacientes com RSCcPN.



Fonte: Dossiê do proponente.

Figura 4. Fluxograma de tratamento da RSCcPN proposto com a inclusão do dupilumabe no Rol da ANS.



Fonte: Dossiê do proponente.

4. TECNOLOGIA

4.1. Descrição

O Dupilumabe é um anticorpo monoclonal direcionado à subunidade alfa do receptor Anti-IL-4 (Anti-IL4Ralfa), bloqueando, desta forma, a ação da IL-4 e IL-13. O medicamento Dupixent® foi aprovado para uso em RSCcPN pelo FDA e EMA em 2019, e pela ANVISA em 2020.

4.2. Ficha técnica

Quadro 3. Ficha técnica da tecnologia.

	Item	Descrição
1	Tipo	MEDICAMENTO
2	Princípio ativo	dupilumabe
3	Nome comercial	Dupixent®
4	Fabricante	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
5	Detentor do registro	Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
6	Apresentação	Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 2 mL contendo 300 mg de dupilumabe, embalagem com 2 seringas; ou Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 1,14 mL contendo 200 mg de dupilumabe, embalagem com 2 seringas.
7	Indicação aprovada na Anvisa	Indicado como tratamento complementar para RSCcPN em adultos que falharam a tratamentos prévios, ou que são intolerantes ou com contraindicação a corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia. Além disso, é indicado para o tratamento de outras doenças inflamatórias do tipo 2: dermatite atópica grave para pacientes entre 6 meses e 11 anos, dermatite atópica moderada a grave para pacientes a partir de 12 anos;

		asma grave a partir de 6 anos se inadequadamente controlados com dose médias ou altas de corticosteróide inalatório, e a partir de 12 anos se inadequadamente controlado com doses elevadas; prurigo nodular em pacientes adultos; esofagite eosinofílica em pacientes a partir de 12 anos de idade com peso corporal igual ou superior a 40 Kg.
8	Indicação proposta pelo proponente	Pacientes adultos (igual ou maior que 18 anos) com RSCcPN não controlada apesar do uso otimizado de corticosteroides intranasais, conforme os seguintes critérios: 1. Escore de polipose nasal (EPN – Nasal Polyp Score [NPS]) bilateral igual ou superior a 5, avaliado por endoscopia, ou então tomografia computadorizada com velamento significativo, com escore de Lund-Mackay mínimo de 10); 2. Apresentem pelo menos dois dos seguintes sintomas: a) congestão ou obstrução nasal; b) hiposmia ou anosmia; c) rinorreia (anterior ou posterior); 3. Tenham realizado pelo menos uma cirurgia para polipose nasal previamente ou possuam contraindicação cirúrgica; 4. Tenham utilizado pelo menos dois cursos de corticosteroides sistêmicos nos 12 meses anteriores ou possuam contraindicação para o seu uso.
9	Posologia e forma de administração	Dose inicial de 300 mg, seguida de 300 mg administrado a cada 14 dias. A administração é via subcutânea. O medicamento pode ser autoadministrado pelo paciente, administrado por um profissional de saúde ou por um cuidador, após receber orientações de um profissional de saúde sobre as técnicas apropriadas para injeção subcutânea. A autoadministração pode ser feita na coxa ou abdômen, exceto nos 5 cm ao redor do umbigo, utilizando uma seringa preenchida ou caneta preenchida de uso único. Se outra pessoa for administrar a injeção, também pode ser aplicado na parte superior do braço. Recomenda-se que o local da injeção seja rotativo para cada injeção, e que o medicamento não seja injetado em áreas sensíveis, machucadas ou que tenham hematomas ou cicatrizes.

11	Requisitos obrigatórios	Não se aplica.
12	Contraindicações	O medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao dupilumabe ou a qualquer excipiente.
13	Precauções	<p>Gravidez: Os dados disponíveis em mulheres grávidas não identificaram risco de defeitos congênitos graves, aborto espontâneo ou resultados adversos maternos ou fetais associados ao medicamento.</p> <p>Categoria de gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.</p> <p>Lactação: Não existem dados sobre a presença de dupilumabe no leite materno e seus efeitos na criança amamentada ou seus efeitos na produção de leite.</p>
14	Eventos adversos	As reações adversas mais comuns foram reações e inchaço no local da injeção, além de conjuntivite.

Comentários gerais sobre a ficha técnica
Sem comentários adicionais.

5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas ¹ ou de parecer técnico-científico (PTC) ².

O proponente apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

(X) Revisão sistemática.

() Parecer técnico-científico (PTC).

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
O PROPONENTE realizou uma revisão sistemática da literatura revisando dados de eficácia e segurança do dupilumabe no tratamento de pacientes adultos com rinossinusite crônica grave com pólipos nasais, e na sua análise foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados. As revisões sistemáticas foram incluídas pelo PROPONENTE como evidências adicionais.

5.1. Pergunta estruturada

Pergunta elaborada pelos pareceristas:
Em pacientes com rinossinusite crônica grave com pólipos nasais e resposta tipo 2 que falharam ao tratamento farmacológico otimizado com corticoides intranasais, e que fizeram pelo menos uma cirurgia, ou apresentaram contraindicação/intolerância à cirurgia e corticosteroides sistêmicos, o uso de dupilumabe associado a corticoides intranasais, é eficaz/efetivo e seguro, em comparação com a manutenção do tratamento farmacológico otimizado, ou a uma segunda cirurgia mais a manutenção do tratamento farmacológico otimizado?

Quadro 4. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

Componente	PROponente	PARECERISTA
------------	------------	-------------

População	Pacientes adultos com rinossinusite crônica grave com pólipos nasais que falharam em tratamentos prévios, ou que são intolerantes ou com contraindicação à corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia.	Pacientes com rinossinusite crônica grave com pólipos nasais e resposta tipo 2 que falharam ao tratamento farmacológico otimizado com corticoides intranasais e que fizeram pelo menos uma cirurgia, ou apresentaram contraindicação/intolerância à cirurgia e corticosteroides sistêmicos
Intervenção (tecnologia)	Dupilumabe, conforme posologia aprovada em bula	Dupilumabe associado à terapia farmacológica padrão (corticoide intranasal)
Comparador	Terapia padrão	<ul style="list-style-type: none"> • Manutenção do tratamento farmacológico otimizado à base de corticoides intranasais nos casos pós-cirúrgicos. • Segunda cirurgia + tratamento farmacológico otimizado à base de corticoides intranasais
Desfechos (outcomes)	<u>Desfechos de eficácia:</u> gravidade e extensão da doença (avaliada pelo EPN, LMK-CT e UPSIT), qualidade de vida (avaliada por meio do instrumento SNOT-22), desfechos reportados pelo paciente, como alteração no olfato, congestão nasal e rinorreia, e necessidade de tratamentos de resgate, como corticosteróide sistêmico e cirurgia nasal.	<u>Desfechos Primários:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Desfechos reportados pelo paciente (alteração no olfato, congestão nasal e rinorreia, e necessidade de tratamentos de resgate, como corticosteróide sistêmico e cirurgia nasal) • Qualidade de vida (SNOT-22)

	<p><u>Desfechos de segurança:</u></p> <p>eventos adversos, eventos adversos relacionados ao tratamento, eventos adversos sérios e graves.</p> <p>Outros desfechos de relevância clínica reportados pelos estudos também foram descritos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Gravidade e extensão da doença (avaliada pelo EPN, LMK-CT e UPSIT) <p><u>Desfechos Secundários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos • Eventos adversos relacionados ao tratamento • Eventos adversos sérios • Eventos adversos graves
Tipo de estudo	Ensaaios clínicos randomizados	<p>Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise que incluam ensaios clínicos randomizados (ECR) fase III, Estudos primários: ECRs de fase III.</p> <p>Na ausência de estudos com delineamentos citados acima, poderão ser incluídos estudos observacionais comparados bem delineados e com seguimento mínimo de um ano, especialmente para desfechos de segurança. E revisões sistemáticas que incluam estudos comparativos que apresentem o comparador e desfechos citados acima.</p>

Legenda: EPN: escore de pólipos nasais (nasal polyps score[NPS]); LMK-CT: escore de Lund-Mackay por meio de tomografia computadorizada; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test; SNOT-22: Sino-Nasal Outcome Test

Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO

Análise do Dossiê Clínico: Observações e Sugestões

Após uma revisão do dossiê clínico apresentado pelo PROPONENTE, foram identificadas oportunidades de aprimoramento que podem enriquecer a qualidade e a abrangência do estudo. As seguintes observações e sugestões são apresentadas:

Estruturação da Pergunta de Pesquisa:

Observou-se que o acrônimo PICOS foi apresentado no Quadro 2, o que constitui um ponto de partida adequado, entretanto o PROPONENTE não apresentou uma pergunta estruturada. Uma proposta de pergunta estruturada foi desenvolvida pelos pareceristas.

População-Alvo:

Na descrição PICO do PROPONENTE, não foi mencionado o tipo de resposta inflamatória dos pacientes com rinossinusite crônica grave com pólipos nasais. Embora menções a esta tipologia tenham sido feitas na introdução do documento, a PICO carecia de precisão. Os pareceristas, reconhecendo esta omissão, especificaram na população a resposta inflamatória tipo 2 para os pacientes com rinossinusite crônica.

Comparador:

O PROPONENTE não detalhou na PICO a terapia padrão a ser utilizada. No entanto, o fluxograma apresentado no documento elucida as alternativas terapêuticas atualmente empregadas para estes pacientes. Na ausência do dupilumabe, observam-se dois cenários:

- a) Para pacientes com doença não controlada ou recidiva pós-cirúrgica, preconiza-se uma segunda intervenção cirúrgica associada a tratamento farmacológico, à base de corticoide tópico intranasal.
- b) Pacientes com contraindicações cirúrgicas devem receber tratamento farmacológico intensificado, à base de corticóide intranasal.

Os pareceristas, considerando estas informações, incorporaram estes comparadores como representativos do tratamento padrão em sua análise.

Delineamentos:

O PROPONENTE, em sua PICO, restringiu-se apenas a ensaios clínicos randomizados. Os pareceristas adotaram uma abordagem mais abrangente, incluindo revisões sistemáticas que pudessem contribuir para a síntese de evidências. Esta decisão foi tomada em consonância com a metodologia de Parecer Técnico-Científico (PTC) adotada pelos pareceristas.

5.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 5.1, o proponente adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 5**.

Quadro 5. Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

Critérios	PROponente	PARECERISTA
Inclusão (PICOS)	ECR avaliando a eficácia e/ou segurança de dupilumabe em posologia recomendada em bula em comparação a placebo, associados a terapia padrão, em pacientes adultos com rinossinusite crônica com pólipos nasais, publicados no formato de texto completo ou resumo de congresso em inglês, português, espanhol ou italiano. Não foram realizadas restrições relacionadas à data de publicação.	Foram incluídas as publicações que satisfizeram a pergunta PICO pormenorizada.
Exclusão (PICOS)	Estudos combinando dados de diferentes estudos (pooled-studies) ou revisões sistemáticas, mas que apresentavam dados importantes para avaliar a eficácia e segurança de	Análises post-hoc que não apresentassem a análise dos desfechos de interesse da PICO de forma individual, estudos que avaliam dados agrupados de diferentes ensaios clínicos.

	dupilumabe, foram descritos como evidência complementar.	
Outros critérios	Status de publicação: apenas textos completos foram incluídos.	Idem.

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade
Nenhum comentário adicional.

5.3. Busca por evidências

Quadro 6. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE	Proponente	394 [18/06/2024]
	rhinosinusitis OR "Nasal Polyps"[MeSH] OR (Nasal Polyp) OR (Polyp, Nasal) OR (Polyps, Nasal) OR "Sinusitis"[MeSH] OR Sinusitides OR (Sinus Infections) OR (Infection, Sinus) OR (Infections, Sinus) OR (Sinus Infection) AND "dupilumab"[Supplementary Concept] OR "dupilumab" OR "SAR231893" OR "SAR-231893" OR "Dupixent" OR "REGN668" OR "REGN-668"	
	Parecerista	403 [11/10/2024]
	("Nasal Polyps"[MeSH Terms] OR "Rhinosinusitis"[MeSH Terms] OR "Sinusitis"[MeSH Terms] OR "rhinosinusitis chronic"[All Fields] OR "chronic sinusitis"[All Fields] OR "sinusitis chronic"[All Fields] OR "nasal polyposis"[All Fields] OR "severe chronic rhinosinusitis with nasal	

	<p>polyps"[All Fields] OR ("CRSwNPS"[All Fields] OR "crswnps"[All Fields]) OR "polyp* nasal"[All Fields] OR ("paranasal sinuses"[MeSH Terms] OR ("paranasal"[All Fields] AND "sinuses"[All Fields]) OR "paranasal sinuses"[All Fields] OR "sinuses"[All Fields] OR "sinusal"[All Fields] OR "sinuse"[All Fields] OR "Sinusitis"[MeSH Terms] OR "Sinusitis"[All Fields] OR "sinusitides"[All Fields]) OR "Sinus Infections"[All Fields] OR "infection sinus"[All Fields] OR "infections sinus"[All Fields] OR "Sinus Infection"[All Fields])</p> <p>AND</p> <p>("dupilumab"[Supplementary Concept] OR "dupilumab"[All Fields] OR "Dupixent"[All Fields] OR "REGN668"[All Fields] OR "REGN-668"[All Fields] OR "SAR231893"[All Fields] OR "SAR-231893"[All Fields])</p>	
Embase	Proponente	1.226 [18/06/2024]
	<p>'rhinosinusitis'/exp OR 'rhino-sinusitis' OR 'rhinosinusitis' OR 'sinusitis, rhino' OR 'nose polyp'/exp OR 'nasal papilloma' OR 'nasal polyp' OR 'nasal polyposis' OR 'nasal polyps' OR 'nose polyp' OR 'nose polyposis' OR 'papilloma, nasi' OR 'polyp, nose' OR 'polyposis nasi' OR 'sinusitis'/exp OR 'pansinusitis' OR 'sinusitis' OR 'sphenoid sinusitis' OR 'sphenoidal sinusitis' AND 'dupilumab'/exp OR 'dupilumab' OR 'SAR231893' OR 'SAR-231893' OR 'Dupixent' OR 'REGN668' OR 'REGN-668'</p>	
	Parecerista	1.332 [11/10/2024]
	<p>('nose polyp'/exp OR 'chronic rhinosinusitis'/exp OR 'rhinosinusitis'/exp OR 'sinusitis'/exp OR 'rhinosinusitis chronic':ti,ab,kw OR 'chronic sinusitis':ti,ab,kw OR 'sinusitis chronic':ti,ab,kw OR 'nasal polyposis':ti,ab,kw OR 'severe</p>	

	<p>chronic rhinosinusitis with nasal polyps':ti,ab,kw OR crswnp:ti,ab,kw OR crswnps:ti,ab,kw OR (polyp* NEAR/2 nasal):ti,ab,kw OR 'paranasal sinus'/exp OR sinus*:ti,ab,kw OR 'sinus infection':ti,ab,kw OR 'sinus infections':ti,ab,kw OR (infection* NEAR/2 sinus):ti,ab,kw OR 'rhino-sinusitis':ti,ab,kw OR 'sinusitis, rhino':ti,ab,kw OR 'nasal papilloma':ti,ab,kw OR 'nasal polyp':ti,ab,kw OR 'nasal polyps':ti,ab,kw OR 'nose polyposis':ti,ab,kw OR 'papilloma, nasi':ti,ab,kw OR 'polyp, nose':ti,ab,kw OR 'polyposis nasi':ti,ab,kw OR 'pansinusitis':ti,ab,kw OR 'sphenoid sinusitis':ti,ab,kw OR 'sphenoidal sinusitis':ti,ab,kw)</p> <p>AND</p> <p>('dupilumab'/exp OR dupilumab:ti,ab,kw OR 'dupixent':ti,ab,kw OR 'regn668':ti,ab,kw OR 'regn668':ti,ab,kw OR 'sar231893':ti,ab,kw OR 'sar231893':ti,ab,kw)</p>	
Cochrane CENTRAL	Proponente	179 [18/06/2024]
	<p>rhinosinusitis OR (Nasal Polyp) OR (Polyp, Nasal) OR (Polyps, Nasal) OR Sinusitides OR (Sinus Infections) OR (Infection, Sinus) OR (Infections, Sinus) OR (Sinus Infection) AND "dupilumab" OR "SAR231893" OR "SAR-231893" OR "Dupixent" OR "REGN668" OR "REGN-668"</p>	
	Parecerista	195 [11/10/2024]
	<p>#1 MeSH descriptor: [Nasal Polyps] explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Rhinitis] explode all trees</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Sinusitis] explode all trees</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Paranasal Sinuses] explode all trees</p> <p>#5 (rhinosinusitis OR "rhino-sinusitis" OR "sinusitis, rhino" OR "chronic sinusitis" OR "sinusitis chronic" OR "nasal</p>	

	<p>polyposis" OR "severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps" OR crswnp OR crswmps OR "nasal papilloma" OR "nasal polyp" OR "nasal polyps" OR "nose polyp" OR "nose polyposis" OR "papilloma, nasi" OR "polyp, nose" OR "polyposis nasi" OR pansinusitis OR "sphenoid sinusitis" OR "sphenoidal sinusitis" OR "Sinus Infections" OR "sinus infection" OR "infection sinus" OR "infections sinus"):ti,ab,kw</p> <p>#6 ((polyp* OR papilloma*) NEAR/2 (nasal OR nose OR nasi)):ti,ab,kw</p> <p>#7 (sinus* NEAR/2 (infection* OR inflammation*)):ti,ab,kw</p> <p>#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</p> <p>#9 (dupilumab OR Dupixent OR REGN668 OR "REGN-668" OR SAR231893 OR "SAR-231893"):ti,ab,kw</p> <p>#10 #8 AND #9</p>	
--	--	--

Quadro 7. Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

Fonte	PROponente	PARECERISTA
1	<p>ClinicalTrials.gov</p> <p>((dupilumabe AND ("Nasal Polyps" OR "rhinosinusitis" OR "sinusitis"))</p>	<p>ClinicalTrials.gov</p> <p>((dupilumabe AND ("Nasal Polyps" OR "rhinosinusitis" OR "sinusitis"))</p>

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca
<p>A estratégia de busca do PROPONENTE foi considerada adequada. Os PARECERISTAS realizaram a inclusão de mais alguns termos sinônimos da condição clínica e atualizaram a busca. Tanto o</p>

PROPONENTE quanto os PARECERISTAS conduziram buscas adicionais no site do *Clinical.Trials*. Os PARECERISTAS utilizaram a mesma estratégia de busca para atualização.

5.4. Seleção de estudos e extração de dados

Quadro 8. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

Seleção de estudos			
Critérios	PROPONENTE	Análise da proposta	PARECERISTA
Plataforma	Não informado	Inadequado	Rayyan
Revisores envolvidos	Dois revisores de modo independente	Adequado	Dois revisores
Resolução divergências	Não informado	Inadequado	Segundo revisor
Extração de dados			
Critérios	PROPONENTE	Análise da proposta	PARECERISTA
Organização dos dados	Não informado	Inadequado	Microsoft Excel
Revisores envolvidos	Um revisor	Adequado	Um revisor
Resolução divergências	Segundo revisor	Adequado	Consenso

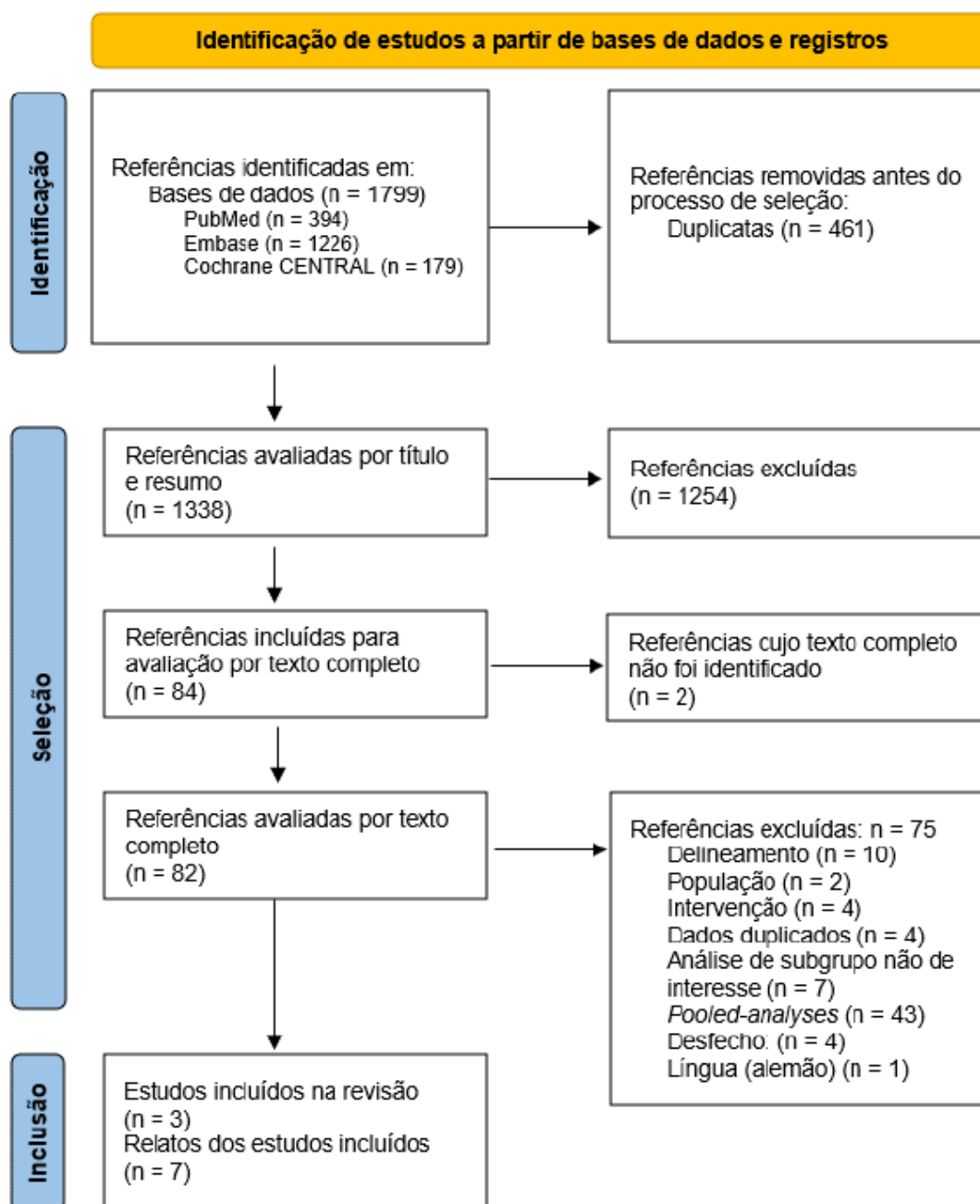
Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados

O PROPONENTE NÃO mencionou a plataforma de realização do processo de seleção dos estudos, e nem a forma como foi conduzida a organização e tabulação dos dados. Os PARECERISTAS utilizaram a plataforma Rayyan para a realização do processo de seleção de estudos e uma planilha do Microsoft Excel para a organização dos dados extraídos dos estudos incluídos.

O PROPONENTE não informou como foram resolvidas as divergências do processo de seleção dos estudos.

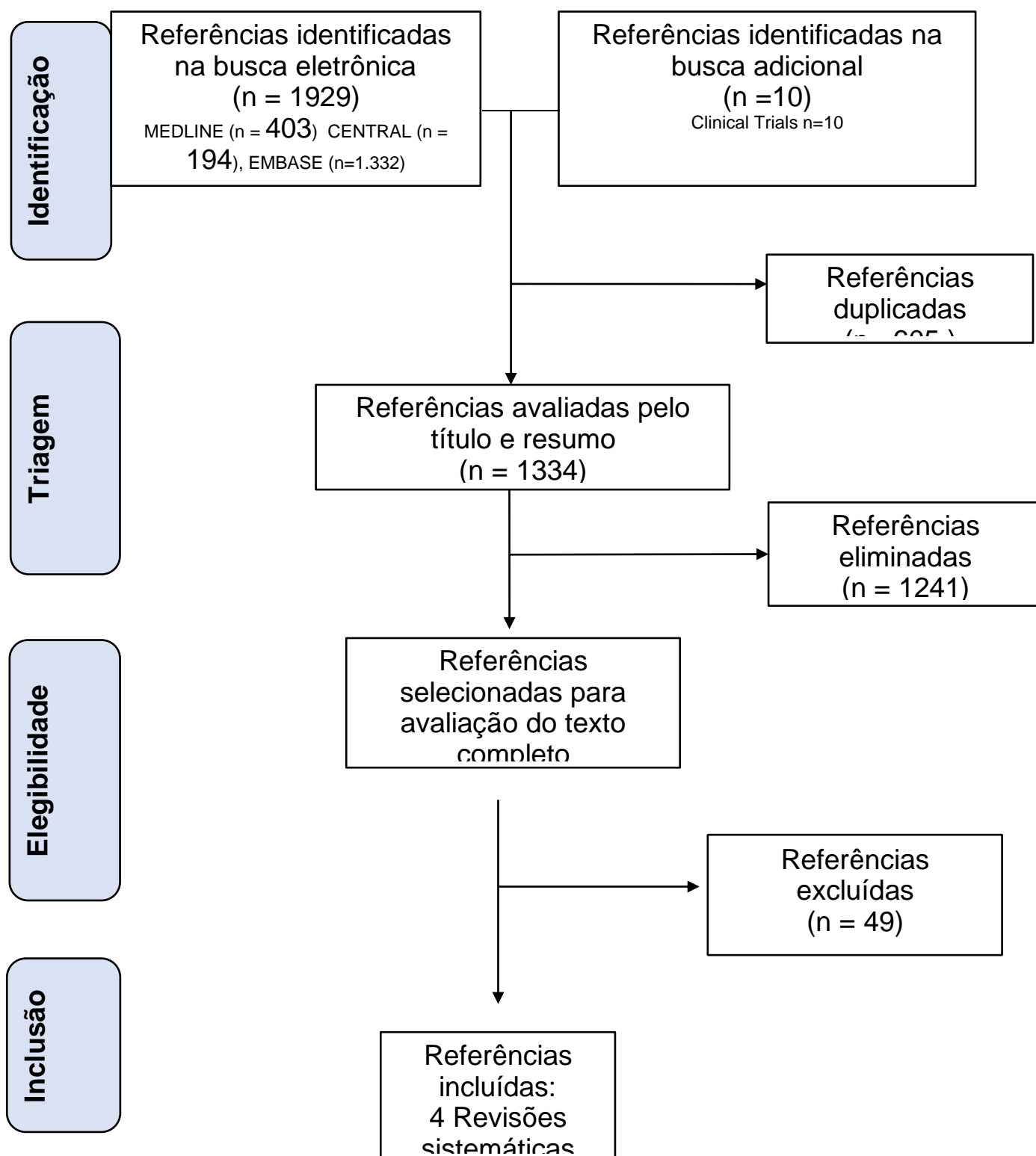
Conforme recomendado nas Diretrizes Metodológicas - Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos (1ª edição eletrônica com atualizações da 4ª edição impressa), o processo de seleção dos estudos precisa ser realizado de forma transparente e facilitado pelo uso de ferramentas gratuitas (exemplo: plataforma Rayyan) e comerciais (exemplos: Covidence, EPPI-Reviewer etc.). Além disso, é recomendado por este documento que as discordâncias sejam resolvidas por consenso ou por um terceiro avaliado (essa sugestão se estende tanto para a fase de triagem de títulos e resumos como para a fase de leitura completa).

Figura 5. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE.



Fonte: elaboração própria.

Figura 6. Fluxograma da seleção dos estudos, versão do PARECERISTA.



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

Devido ao formato de síntese de evidências, o proponente incluiu três ensaios clínicos randomizados, os quais foram relatados em sete publicações. Os pareceristas, em sua análise, consideraram quatro publicações. Entre elas, destacam-se as revisões sistemáticas publicadas por Agache et al. (2021), que avaliam a efetividade e segurança de produtos biológicos para rinossinusite crônica com pólipos nasais em comparação ao tratamento padrão; Aldajani et al. (2022), que investigam a segurança e os eventos adversos associados às terapias biológicas; Kim et al. (2024), que realizam uma meta-análise sobre a eficácia entre dupilumabe e cirurgia endoscópica funcional dos seios nasais; e Xiao et al. (2024), que analisam os eventos adversos reumáticos relacionados às terapias biológicas.

Quadro 9. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE)

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Bachert et al., 2019 ¹	Dupilumab efficacy in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: pooled results from the SINUS-24 and SINUS-52 phase 3 studies	<i>Pooled-analyses</i>
Bachert et al., 2019 ²	A Randomized Phase 3 Study, Sinus-52, Evaluating the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps	Dados duplicados
Bachert et al., 2020 ³	Dupilumab improves asthma control as assessed by total and individual item scores of the 6-item asthma control questionnaire in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma: pooled results from the sinus-24 and sinus-52 phase 3 studies	<i>Pooled-analyses</i>
Bachert et al., 2020 ⁴	Dupilumab improves sense of smell in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps regardless of sinonasal surgery history-pooled results from sinus-24 and sinus-52 phase 3 trials	<i>Pooled-analyses</i>
Bachert et al., 2020 ⁵	Dupilumab is associated with lower rates of respiratory infections in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps-Safety analysis from the SINUS-52 phase 3 trial	Intervenção
Bachert et al., 2021 ⁶	A Responder Analysis To Demonstrate Dupilumab Treatment Effect Across Objective and Patient-Reported Subjective Endpoints For Patients with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP)	<i>Pooled-analyses</i>
Bachert et al., 2021 ⁷	A responder analysis to demonstrate dupilumab treatment effect across objective and patient-reported endpoints for patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP)	<i>Pooled-analyses</i>
Bachert et al., 2022 ⁸	Dupilumab improves patient-reported outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma	Intervenção
Bachert et al., 2022 ⁹	Symptom Free Days In Patients With Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps Treated with Dupilumab	<i>Pooled-analyses</i>
Bachert et al., 2022 ¹⁰	Dupilumab efficacy and biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Association between dupilumab treatment effect on nasal polyp score and biomarkers of type 2 inflammation in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the phase 3 SINUS-24 and SINUS-52 trials	<i>Pooled-analyses</i>
Bachert et al., 2022 ¹¹	Symptom-Free Days in Patients With Severe CRSwNP Treated With Dupilumab	<i>Pooled-analyses</i>
Bachert et al., 2022 ¹²	Dupilumab improves chronic rhinosinusitis with nasal polyps disease outcomes irrespective of type 2 signature definition	Desfechos
Bachert et al., 2022 ¹³	Rapid and Continuing Improvements in Nasal Symptoms with Dupilumab in Patients with Severe CRSwNP	<i>Pooled-analyses</i>
Bachert et al., 2023 ¹⁴	Symptom-free days in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps treated with dupilumab	<i>Pooled-analyses</i>
Bachert et al., 2023 ¹⁵	Prevalence of type 2 inflammatory signatures and efficacy of dupilumab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps from two phase 3 clinical trials: SINUS-24 and SINUS-52	<i>Pooled-analyses</i>

Bachert et al., 2023 ¹⁶	Effect of Dupilumab on Type 2 Biomarkers in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: SINUS-52 Study Results	Desfechos
------------------------------------	--	-----------

Apêndice 1: Lista de referências excluídas após a leitura do texto completo

Busse et al., 2021 ¹⁷	Dupilumab improves crswnp/asthma outcomes in patients with crswnp and comorbid asthma irrespective of asthma characteristics	<i>Pooled-analyses</i>
Busse et al., 2021 ¹⁸	Impact of dupilumab on sleep/function scores in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps	Dados duplicados
Busse et al., 2023 ¹⁹	Dupilumab Improves Outcomes in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Coexisting Asthma Irrespective of Baseline Asthma Characteristics	Análise de subgrupo não de interesse
Bragança et al., 2023 ²⁰	Dupilumab in pediatric severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma	Delineamento
Cho et al., 2022 ²¹	Dupilumab improves objective, subjective, and health-related quality of life outcomes in chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), regardless of BMI ≥ 30 kg/m ² or weight ≥ 90 kg: post-hoc analysis of the SINUS-24 and SINUS-52 studies	Análise de subgrupo não de interesse
Chuang et al., 2022 ²²	Dupilumab in CRSwNP: Responder Analysis Using Clinically Meaningful Efficacy Outcome Thresholds	<i>Pooled-analyses</i>
Desrosiers et al., 2019 ²³	Dupilumab reduces need for systemic corticosteroid use, sinonasal surgery in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: pooled results from the SINUS-24, SINUS-52 phase 3 studies	<i>Pooled-analyses</i>
Desrosiers et al., 2020 ²⁴	Dupilumab reduces systemic corticosteroid use and sinonasal surgery in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: pooled results from the phase 3 SINUS-24 and SINUS-52 studies	<i>Pooled-analyses</i>
Desrosiers et al., 2021 ²⁵	Dupilumab reduces systemic corticosteroid use and sinonasal surgery rate in CRSwNP	<i>Pooled-analyses</i>
Ferri et al., 2023 ²⁶	Rapid and sustained improvement of sleep quality, insomnia, and drowsiness in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) treated with Dupilumab	Delineamento
Fujieda et al., 2021 ²⁷	Dupilumab efficacy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps from SINUS-52 is unaffected by eosinophilic status	Análise de subgrupo não de interesse
Fujieda et al., 2021 ²⁸	The Effect of Dupilumab on Intractable Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Japan	Análise de subgrupo não de interesse

Gevaert et al., 2019 ²⁹	Dupilumab improves patient-reported outcomes in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma: sinus-24/sinus-52 trials	<i>Pooled-analyses</i>
Gevaert et al., 2020 ³⁰	Dupilumab improves patient-reported outcomes in chronic rhinosinusitis with nasal polyps with and without comorbid asthma: SINUS-24/SINUS-52 Trials	<i>Pooled-analyses</i>
Gevaert et al., 2021 ³¹	Dupilumab provides early and durable improvement of symptoms in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: results from the sinus-24 and sinus-52 phase 3 trials	<i>Pooled-analyses</i>
Gevaert et al., 2022 ³²	Dupilumab provides early and durable improvement of symptoms in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Results from the SINUS trials	<i>Pooled-analyses</i>
Gevaert et al., 2023 ³³	Dupilumab provides early and durable improvement of symptoms in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps	<i>Pooled-analyses</i>
Gupta et al., 2021 ³⁴	What are the effects of dupilumab for adults with chronic rhinosinusitis and nasal polyps who are taking intranasal steroids?	Delineamento
Gurnell et al., 2022 ³⁵	Dupilumab reduces asthma disease burden and recurrent SCS use in patients with CRSwNP and coexisting asthma	<i>Pooled-analyses</i>

Apêndice 1: Lista de referências excluídas após a leitura do texto completo

Han et al., 2019 ³⁶	Efficacy and safety of dupilumab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: results from the randomized phase 3 sinus-24 study	Dados duplicados
Hellings et al., 2021 ³⁷	Rapid and sustained effects of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: analysis of the sinus-24 and sinus-52 phase 3 trails	<i>Pooled-analyses</i>
Hellings et al., 2021 ³⁸	Rapid and sustained effects of dupilumab in severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps	<i>Pooled-analyses</i>
Hopkins et al., 2021 ³⁹	Efficacy of dupilumab in patients with a history of prior sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps	<i>Pooled-analyses</i>
Hopkins et al., 2022 ⁴⁰	Dupilumab achieves durable reduction in severity of symptoms rated most important by patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps	Dados duplicados

Laidlaw et al., 2019 ⁴¹	Dupilumab improves upper and lower airway outcome measures in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma: pooled results from the SINUS-24 and SINUS-52 phase 3 studies	<i>Pooled-analyses</i>
Laidlaw et al., 2019 ⁴²	Dupilumab improves nasal polyp burden and asthma control in patients with CRSwNP and AERD	Intervenção
Laidlaw et al., 2019 ⁴³	Dupilumab (DPL) improves upper and lower airway outcomes in chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) with nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease (NSAID-ERD): pooled results from SINUS-24, SINUS-52 Phase 3 trials	<i>Pooled-analyses</i>
Laidlaw et al., 2020 ⁴⁴	Dupilumab improves upper and lower airway outcomes in chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) with nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease (NSAID-ERD): pooled results from SINUS-24, SINUS-52 phase 3 trials	<i>Pooled-analyses</i>
Laidlaw et al., 2021 ⁴⁵	Dupilumab improves upper and lower airway disease control in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma	<i>Pooled-analyses</i>
Lailaw et al., 2020 ⁴⁶	Dupilumab Improves Upper and Lower Airway Outcome Measures in Patients With CRSwNP With NSAID-ERD: pooled Results from the SINUS-24 and SINUS-52 Phase 3 Trials	<i>Pooled-analyses</i>
Lee et al., 2022 ⁴⁷	Dupilumab improves health related quality of life: Results from the phase 3 SINUS studies	<i>Pooled-analyses</i>
Lee et al., 2023 ⁴⁸	Dupilumab-related adverse events among patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis	Delineamento
Lee et al., 2023 ⁴⁹	The relationship of sinus opacification, olfaction and dupilumab efficacy in patients with CRSwNP	Delineamento
Maspero et al., 2020 ⁵⁰	Lung function in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and comorbid asthma with clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): pooled analysis of the phase 3 SINUS-24 and SINUS-52 studies	<i>Pooled-analyses</i>
Maspero et al., 2021 ⁵¹	Efficacy of dupilumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma by baseline biomarkers of type 2 inflammation from the pooled population of the SINUS-24 and SINUS-52 phase 3 trials	<i>Pooled-analyses</i>
Maspero et al., 2021 ⁵²	Efficacy of dupilumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma by baseline biomarkers of type 2 inflammation: SINUS-24 and SINUS-52 phase 3 trials	Análise de subgrupo não de interesse
Maspero et al., 2023 ⁵³	Clinical Efficacy among Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Clinical Features of Obstructive Lung Disease: Post Hoc Analysis of the Phase III SINUS-24 and SINUS-52 Studies	Análise de subgrupo não de interesse

Maspero et al., 2023 ⁵⁴	Health-Related Quality of Life Impairment Among Patients with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in the SINUS-24 Trial	Delineamento
Mullol et al., 2019 ⁵⁵	Dupilumab (DPL) efficacy in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) with/without Nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease (NSAID-ERD): SINUS-24, SINUS-52 trials	<i>Pooled-analyses</i>
Mullol et al., 2020 ⁵⁶	Dupilumab rapidly improves sense of smell in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: pooled results from the SINUS-24 and SINUS-52 phase 3 studies	<i>Pooled-analyses</i>
Mullol et al., 2020 ⁵⁷	Dupilumab Treatment Improves Sense of Smell in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps – Pooled Results From the SINUS-24 and SINUS-52 Phase 3 Trials	<i>Pooled-analyses</i>
Mullol et al., 2021 ⁵⁸	Olfactory Outcomes with Dupilumab in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps	<i>Pooled-analyses</i>
Mullol et al., 2021 ⁵⁹	Efficacy and safety of dupilumab in patients with uncontrolled severe CRSwNP and a clinical diagnosis of NSAID-ERD: results from two randomized placebo-controlled phase 3 trials	<i>Pooled-analyses</i>
Mullol et al., 2021 ⁶⁰	SNOT-22 items and association with objective measures in dupilumab-treated patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps from SINUS-24 and SINUS-52 trials	<i>Pooled-analyses</i>
Mustafa et al., 2020 ⁶¹	Dupilumab as add-on therapy for aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)	População
Mustafa et al., 2021 ⁶²	Dupilumab as Add-on Therapy for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis in Aspirin Exacerbated Respiratory Disease	População
Nettis et al., 2021 ⁶³	Efficacy of Dupilumab in Concomitant Atopic Dermatitis and Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Preliminary Study	Delineamento
Ottaviano et al., 2023 ⁶⁴	Measuring Nasal Patency and the Sense of Smell in CRSwNP Patients Treated with Dupilumab	Delineamento
Peters et al., 2021 ⁶⁵	Efficacy of dupilumab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and allergic rhinitis	<i>Pooled-analyses</i>
Peters et al., 2021 ⁶⁶	Improvement in patient-reported 'taste' and association with smell in dupilumab-treated severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps patients from the SINUS-24 and SINUS-52 trials	<i>Pooled-analyses</i>
Peters et al., 2023 ⁶⁷	Dupilumab efficacy in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps with and without allergic rhinitis	Análise de subgrupo não de interesse
Schneider, 2015 ⁶⁸	Subcutaneous dupilumab and mometasone furoate nasal spray for chronic rhinosinusitis with polyps	Delineamento
Simon, 2022 ⁶⁹	Rhinosinusitis with nasal polyps: Adverse events with dupilumab?	Idioma
Soler et al., 2022 ⁷⁰	Association between smell loss, disease burden, and dupilumab efficacy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps	<i>Pooled-analyses</i>
Willits et al., 2016 ⁷¹	Dupilumab Therapy in Patients with Nasal Polyposis and Chronic Sinusitis	Intervenção

Bachert et al, 2024 ⁷²	Dupilumab efficacy across serum IgE and blood eosinophil levels in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis	<i>Pooled-analyses</i>
Fokkens et al., 2024 ⁷³	Dupilumab improves outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps irrespective of gender: results from the SINUS-52 trial	Desfecho
Hopkins et al., 2024 ⁷⁴	Impact of Dupilumab on Sinonasal Symptoms and Outcomes in Severe Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps	<i>Pooled-analyses</i>

Apêndice 1: Lista de referências excluídas após a leitura do texto completo

Wautlet et al., 2024 ⁷⁵	The Management of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP) With Biologics	Delineamento
------------------------------------	--	--------------

Fonte: Extraído do documento do PROPONENTE [20242000221_PTC_Revisão sistemática] Apêndice 1.

Quadro 10. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PARECERISTA)

PARECERISTA	
Estudo	Razão para exclusão
Schneider, JS. (2016)	Tipo de publicação: O artigo não era completo. Apresentando apenas resumo e introdução.
Bachert et al. 2021 (a)	Tipo de publicação: resumo de congresso
Laidlaw et al., 2019	Tipo de publicação: resumo de congresso
Bachert et al., 2019(a)	Tipo de publicação: resumo de congresso
Bachert et al., 2022	Tipo de publicação: resumo de congresso
Bachert et al., 2019 (b)	Tipo de publicação: resumo de congresso

Bachert et al., 2020(a)	Tipo de publicação: resumo de congresso
Bachert et al., 2019 (b)	Tipo de publicação: resumo de congresso
Lane et al., 2022	Tipo de publicação: resumo de congresso
Gevaert et al., 2020	Tipo de publicação: resumo de congresso
Mullol et al., 2021	Tipo de publicação: resumo de congresso
Hopkins et al., 2022	Tipo de publicação: resumo de congresso
Busse et al., 2021	Tipo de publicação: resumo de congresso
Bachert et al., 2020(b)	Tipo de publicação: resumo de congresso
White et al., 2020	Tipo de publicação: resumo de congresso
CTIS2023-504014-30-00	Tipo de publicação: protocolo de ensaio clínico
Hellings et al., 2021	Tipo de publicação: resumo de ensaio clínico
Geng et al., 2022	Tipo de desfecho: incidência de infecções respiratórias
Bachert et al., 2021(b)	Tipo de publicação: resumo de congresso
Bachert et al., 2020 (a)	Duplicata
Han et al., 2020	Tipo de publicação: resumo de congresso
Bachert et al., 2024	Tipo de desfecho: meses de sintomas leves ou ausentes (MSM) e meses sem sintomas (SFM). Tipo de publicação: preprint.
Kemp et al., 2024	Comparador: Estudo observacional prospectivo de braço único.
Migueis et al., 2024	Tipo de publicação: Resumo de congresso

Alobid et al., 2024	Revisão sistemática relata de maneira superficial os desfechos olfatórios do tratamento com biológicos e com a cirurgia. Não realiza uma comparação direta entre os resultados obtidos do tratamento com dupilumabe e a cirurgia.
Lee et al., 2024	Estudo observacional retrospectivo, baseado em revisão de prontuários.
Chen et al., 2023	Revisão sistemática com meta-análise em rede que avalia terapias biológicas <i>versus</i> cirurgia endoscópica. Devido a inclusão de uma revisão sistemática que já faz a comparação direta entre dupilumabe e a cirurgia endoscópica, foi considerada a inclusão apenas das que realizaram a comparação direta.
Kim et al., 2023	Artigo com dados incompletos.
Bachert et al., 2022	Duplicata
Maspero et al., 2023	Análise transversal post hoc de dados de linha de base do estudo SINUS-24.O estudo não avaliou diretamente a intervenção, mas se concentrou na análise da qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) usando o dupilumabe como parte do tratamento padrão. A comparação aconteceu entre a população geral e a população com outras doenças crônicas como artrite reumatoide, diabetes tipo 2 e asma.
Busse et al., 2022	Tipo de publicação: Comunicação médica
Shen et al., 2022	Tipo de publicação: Letter
Maspero et al., 2021	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Gevaert et al., 2021	Tipo de publicação: Resumo de congresso

Peters et al., 2021	Tipo de publicação: resumo de congresso
Bachert et al., 2020	Duplicata
Han et al., 2019	Tipo de publicação: resumo de congresso
Desrosiers et al., 2019	Tipo de publicação: resumo de congresso
De Corso et al., 2023	Estudo observacional de vida real - multicêntrico - fase IV
Lee et al., 2022	Estudo com dados agrupados (<i>pooled studies</i>)- (SINUS-24 [NCT02912468] e SINUS-52 [NCT02898454])
Bachert et al., 2022	Estudo com dados agrupados (<i>pooled studies</i>)- (SINUS-24 [NCT02912468] e SINUS-52 [NCT02898454])
Mullol et al., 2022	Estudo com dados agrupados (<i>pooled studies</i>)- (SINUS-24 [NCT02912468] e SINUS-52 [NCT02898454])
Bachert et al., 2019	Estudo com dados agrupados (<i>pooled studies</i>)- (SINUS-24 [NCT02912468] e SINUS-52 [NCT02898454])
Laidlaw et al., 2021	Estudo com dados agrupados (<i>pooled studies</i>)- (SINUS-24 [NCT02912468] e SINUS-52 [NCT02898454])
Desrosiers et al., 2021	Estudo com dados agrupados (<i>pooled studies</i>)- (SINUS-24 [NCT02912468] e SINUS-52 [NCT02898454])
Hopkins et al., 2021	Estudo post hoc - (SINUS-24 [NCT02912468] e SINUS-52 [NCT02898454])
Mullol et al., 2021	Estudo post hoc - (SINUS-24 [NCT02912468] e SINUS-52 [NCT02898454])
Bachert et al., 2020	Estudo post hoc (NCT01920893)
Bachert et al., 2016 (NCT01920893)	Ensaio clínico de fase II

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão
<p>O proponente excluiu de sua análise publicações que combinavam dados de diferentes estudos (pooled studies) e revisões sistemáticas.</p> <p>Os pareceristas também excluíram estudos que combinaram dados de diferentes estudos e análises post-hoc e ensaios clínicos de fase II. Em decorrência da inclusão de revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados que avaliaram desfechos de segurança, os estudos observacionais foram excluídos para fins desta análise.</p>

Quadro 11. Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

PROPONENTE	
Estudo	PICO
Não informado	Não informado
PARECERISTA	
Estudo	PICO
NCT04362501	<p>Título: Efficacy of Dupilumab for Patients With Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyps (CRSsNP)</p> <p>População: Pacientes com Rinossinusite Crônica Sem Pólipos Nasais (CRSsNP)</p> <p>Intervenção: Dupilumabe</p> <p>Comparador: Placebo</p> <p>Desfechos: SNOT-22, Mini-RQLQ, UPSIT, uso de medicação de corticoides em resgate, pontuação de Lund-Mackay (LM) de TC de seio maxilar (0-24), pontuação de Lund-Kennedy modificada (MLK) por rinoscopia (0-12),</p>

	<p>número de pacientes que abandonam o estudo e taxa de eventos adversos.</p> <p>Condução: Recrutando, sem resultados publicados.</p> <p>Análise: Excluído pela população.</p>
NCT06461949	<p>Título: Study of Dupilumab 300 mg Every Other Week After Endoscopic Sinus Surgery in Patients With Allergic Fungal Rhinosinusitis (AFRS) on a Background Therapy With Intranasal Corticosteroid Spray</p> <p>População: Pacientes com rinossinusite fúngica alérgica (AFRS)</p> <p>Intervenção: Dupilumabe</p> <p>Comparador: Placebo</p> <p>Desfechos:</p> <p>Primário: Eficácia do Dupilumab [52 semanas]: controle da inflamação nasossinusal, prevenção da recorrência de pólipos nasais após cirurgia completa dos seios nasais para AFRS, medido pela alteração no escore de Lund-Kennedy modificado (mLK);</p> <p>Secundário: Efeito do Dupilumabe na Utilização de Corticoides Orais, Prevenção da cirurgia de revisão para AFRS, Medidas objetivas secundárias de inflamação nasossinusal, Disfunção das vias aéreas inferiores em participantes com asma, Qualidade de vida relacionada à saúde e Utilização de medicamentos de resgate.</p> <p>Condução: Retirado, sem resultados publicados</p> <p>Análise: Excluído pela população</p>
NCT06188871	<p>Título: Early-onset Dupilumab Effects in RSCcPN</p>

	<p>População: Pacientes com Rinossinusite Crônica Com Pólipos Nasais (RSCcPN)</p> <p>Intervenção: Dupilumabe</p> <p>Comparador: Braço único</p> <p>Desfechos: Alteração média na concentração de IgE (UI/mL), Alteração média na concentração de marcadores inflamatórios do tipo II que contribuem para a inflamação nasossinusal (ng/mL), Alteração média na concentração de marcadores de atividade de neutrófilos que contribuem para a inflamação nasossinusal (ng/mL), Alteração média na concentração de marcadores do tipo mucina que contribuem para a inflamação nasossinusal (ng/mL), e Alteração média no Staph Aureus ativo coletado por meio de swabs nasais.</p> <p>Condução: Retirado, sem resultados publicados</p> <p>Análise: Excluído pelo comparador</p>
NCT05246267	<p>Título: Dupilumab Treatment Effects in an Ethnically Diverse Population With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis</p> <p>População: Pacientes com Rinossinusite Crônica Com Pólipos Nasais (RSCcPN)</p> <p>Intervenção: Dupilumabe + corticóides intranasais</p> <p>Comparador: Braço único. Estudo modelo observacional caso-controle prospectivo</p> <p>Desfechos: Alteração na pontuação do teste de resultado nasossinusal (SNOT-22), Mudança nas pontuações do Teste de Identificação de Odores da Universidade da Pensilvânia (UPSIT), Alteração no valor do pico de fluxo nasal (FPN) (L/min), Alteração nos níveis urinários de leucotrieno E4 (uLTE4) em ug/L, Alteração na contagem de</p>

	<p>eosinófilos no sangue periférico em k/uL e Alteração no nível de imunoglobulina E (IgE) em UI/mL</p> <p>Condução: Recrutando, sem resultados publicados</p> <p>Análise: Excluído pelo comparador</p>
NCT05964465	<p>Título: Mechanisms of Smell Improvement With Dupilumab.</p> <p>População: Pacientes com Rinossinusite Crônica Com Pólipos Nasais (RSCcPN)</p> <p>Intervenção: Dupilumabe</p> <p>Comparador: Braço único.</p> <p>Desfechos:</p> <p>Primário: Alteração na opacificação volumétrica da fenda olfatória com base na TC, Alteração na pontuação da endoscopia da fenda olfatória com base na endoscopia nasal, Alteração nos níveis de citocinas no muco da fenda olfatória, Mudança na pontuação da endoscopia de Lund-Kennedy, Alteração na pontuação geral do pólipos na endoscopia nasossinusal</p> <p>Secundário: Correlação entre a alteração no nível de IL13 do muco da fenda olfatória e o TDI do Sniffin Sticks, Correlação entre a mudança no nível de IL13 e a pontuação QOD-NS.</p> <p>Condução: Recrutando, sem resultados publicados</p> <p>Análise: Excluído pelo comparador</p>
NCT06398873	<p>Título: Effect of Dupilumab on Nasal Epithelial Barrier Function in Patients With RSCcPN (EpiBar)</p> <p>População: Pacientes com Rinossinusite Crônica Com Pólipos Nasais (RSCcPN)</p>

	<p>Intervenção: Dupilumabe</p> <p>Comparador: Estudo de coorte prospectivo que analisa pacientes com endotipos diferentes. Pacientes com pólipos nasais em uso de dupilumabe e pacientes sem pólipos nasais sem uso de dupilumabe</p> <p>Desfechos:</p> <p>Primário: Função de barreira em CRSsNP e RSCcPN, Função de barreira em RSCcPN com Dupilumabe</p> <p>Condução: Recrutando, sem resultados publicados</p> <p>Análise: Excluído pelo comparador</p>
NCT05049122	<p>Título: Dupilumab in Japanese Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyp (SINUS-M52)</p> <p>População: Pacientes japoneses com Rinossinusite Crônica Com Pólipos Nasais (RSCcPN)</p> <p>Intervenção: Dupilumabe</p> <p>Comparador: Braço único - Fase IV</p> <p>Desfechos:</p> <p>Primário: Porcentagem de participantes com melhora do NPS em relação à linha de base ≥ 1 na semana 24</p> <p>Secundário: Alteração da linha de base no NPS bilateral na semana 24, Alteração da linha de base na pontuação de gravidade dos sintomas de congestão/obstrução nasal (NC) usando o diário de sintomas nasais RSCcPN na semana 24, Alteração da linha de base na opacificação dos seios nasais avaliada por tomografia computadorizada (TC) usando o escore de Lund Mackay (LMK) na semana 24, Alteração em relação à linha de base na pontuação total de sintomas (TSS) na semana 24. Mudança na pontuação de gravidade dos sintomas de perda do olfato</p>

	<p>em relação à linha de base usando o diário de sintomas nasais na semana 24, Alteração da linha de base na escala visual analógica (VAS) para rinossinusite na semana 24,</p> <p>Número de participantes com eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs), eventos adversos graves emergentes do tratamento (TESAEs) e TEAEs que levaram à descontinuação do tratamento no final do período de tratamento de 24 semanas.</p> <p>Condução: Concluído</p> <p>Análise: Excluído pelo comparador</p>
NCT05878093	<p>Título: Dupilumab in Chinese Adult Participants With RSCcPN</p> <p>População: Pacientes chineses com Rinossinusite Crônica Com Pólipos Nasais (RSCcPN)</p> <p>Intervenção: Dupilumabe + corticosteroides intranasais (budesonida)</p> <p>Comparador: Placebo + corticosteroides intranasais (budesonida)</p> <p>Desfechos:</p> <p>Primário: Alteração da linha de base na pontuação de pólipos nasais (NPS)</p> <p>Secundário: Alteração da linha de base na pontuação NC (NCS) com base na avaliação matinal diária do participante, Alteração da linha de base na pontuação total dos sintomas (TSS), Mudança em relação à linha de base na gravidade da diminuição/perda do olfato avaliada diariamente pelos participantes, Alteração da linha de base na pontuação total do teste de desfecho nasossinusal de 22 itens (SNOT-22), Proporção de participantes que receberam corticóides sistêmicos (SCS)</p>

	<p>por qualquer motivo ou foram submetidos à cirurgia para pólipos nasais durante o tratamento do estudo Proporção de participantes que receberam corticóides sistêmicos (SCS) por qualquer motivo ou foram submetidos à cirurgia para pólipos nasais durante o tratamento do estudo,</p> <p>Número de participantes com eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs), eventos adversos graves emergentes do tratamento (TESAEs) e TEAEs que levaram à descontinuação do tratamento.</p> <p>Condução: Ativo, não recrutando</p> <p>Análise: Excluído pela ausência de resultados</p>
NCT05938972	<p>Título: Real Life Study of Biologicals in Patients With Severe RSCcPN (NASUMAB)</p> <p>População: Pacientes com Rinossinusite Crônica Com Pólipos Nasais grave (RSCcPN)</p> <p>Intervenção: Mepolizumabe</p> <p>Comparador: Omalizumabe, Dupilumabe</p> <p>Desfechos:</p> <p>Primário: Pontuação total endoscópica de pólipos nasais para quantificar pólipos nasais com endoscopia, Pontuações de sintomas nasais (VAS e SNOT-22), e Imunidade nasal local</p> <p>Condução: Recrutando, sem resultados</p> <p>Análise: Excluído pela ausência de resultados</p>
NCT06556264	<p>Título: Immunologic Impact of Dupilumab in Patients Suffering From Asthma and Chronic Rhinosinusitis With Polyps</p> <p>População: Pacientes com Rinossinusite Crônica Com Pólipos Nasais (RSCcPN) e asma moderada a grave, e que</p>

	<p>estão passando por cirurgia endoscópica dos seios nasais (ESS)</p> <p>Intervenção: Dupilumabe</p> <p>Comparador: Placebo</p> <p>Desfechos:</p> <p>Primário: Alteração nos níveis de citocinas, como GM-CSF, IFNg, TNFa, VEGF-A, identificação de interleucinas e quimiocinas-chave (10/CXCL10, MIP-1a/CCL3, RANTES/CCL5), em comparação com placebo em pacientes com RSCcPN e asma, desde o início até a semana 24</p> <p>Secundário: Alterações no SNOT-22, ACQ-5 e no teste do Sniffin Sticks Alterações no SNOT-22, ACQ-5 e no teste do Sniffin Stick, Relação das alterações no perfil inflamatório com as alterações nos escores endoscópicos (MLK),e Relação do perfil inflamatório e (FeNO e FeNO nasal)</p> <p>Condução: Ainda não recrutando, sem resultados</p> <p>Análise: Excluído pela ausência de resultados</p>
--	--

Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento
<p>O PROPONENTE não apresentou lista de ensaios clínicos em andamento, apesar de ter conduzido a busca no Clinical.Trials. Em sua busca o PROPONENTE encontrou 18 protocolos de ensaios clínicos, e apenas dois atendiam aos critérios de inclusão, e já estavam incluídos na sua busca inicial (NCT02898454 e NCT02912468).</p> <p>Os pareceristas conduziram a busca no Clinical.Trials e encontraram 10 protocolos de ensaios clínicos, todos excluídos pelos critérios de elegibilidade ou por não apresentarem resultados.</p>

5.5. Resultados

5.5.1 Características dos estudos incluídos

Quadro 12. Características dos estudos incluídos: tabela apresentada pelo PROPONENTE.

Estudo	População	n (dupilumabe / placebo)	Idade (anos)	Sexo masculino	Cirurgias de PN prévias – n (%)	Tempo desde a última cirurgia (anos)	Uso prévio de corticosteroide	Escore SNOT- 22	Escore EPN
LIBERTY NP SINUS-24	Adultos com pólipos bilaterais e sintomas de rinossinusite crônica apesar de tratamento com corticosteroide intranasal, e que receberam corticosteroide sistêmico nos últimos 2 anos e/ou realizaram cirurgia sinusal prévia	143 / 133	Dupilumabe: 52 (39 a 61) Placebo: 50 (41 a 60)	Dupilumabe: 88 (62) Placebo: 70 (53)	≥ 1 cirurgias: Dupilumabe: 99 (69) Placebo: 99 (74) ≥ 3 cirurgias: Dupilumabe: 33 (23) Placebo: 29 (22)	Dupilumabe: 5,93 ± 5,57 Placebo: 5,54 ± 5,07	Dupilumabe: 92 (64) Placebo: 99 (74)	Dupilumabe: 48,00 ± 20,16 Placebo: 50,87 ± 20,22	Dupilumabe: 5,64 ± 1,23 Placebo: 5,86 ± 1,31
LIBERTY NP SINUS-52	Adultos com pólipos bilaterais e sintomas de rinossinusite crônica apesar de tratamento com corticosteroide intranasal, e que receberam corticosteroide sistêmico nos últimos 2 anos e/ou realizaram cirurgia sinusal prévia	150 q2w e 145 q2w-q4w / 153	Dupilumabe q2w: 51 (42 a 61) Dupilumabe q2w-q4w: 53 (42 a 63) Placebo: 53 (44 a 61)	Dupilumabe q2w: 97 (65) Dupilumabe q2w-q4w: Placebo: 87 (60)	≥ 1 cirurgias: Dupilumabe q2w: 88 (59) Dupilumabe q2w-q4w: 85 (59) Placebo: 88 (58) ≥ 3 cirurgias: Dupilumabe q2w: 22 (15) Dupilumabe q2w-q4w: 9 (6) Placebo: 18 (12)	Dupilumabe q2w: 7,54 ± 7,02 Dupilumabe q2w-q4w: 8,41 ± 6,83 Placebo: 8,77 ± 7,15	Dupilumabe q2w: 121 (81) Dupilumabe q2w-q4w: 116 (80) Placebo: 122 (80)	Dupilumabe q2w: 50,16 ± 19,72 Dupilumabe q2w-q4w: 51,89 ± 21,05 Placebo: 53,48 ± 21,85	Dupilumabe q2w: 2,48 ± 0,62 Dupilumabe q2w-q4w: 2,44 ± 0,59 Placebo: 2,38 ± 0,54
Nsouli et al., 2019	Adultos com rinossinusite crônica, sintomáticos e em uso de corticosteroide intranasal	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Dados apresentados como média ± DP, mediana (IQR) ou n de pacientes (%).
DP: desvio padrão; IQR: intervalo interquartil; ND: não descrito; EPN: escore de pólipos nasais; PN: pólipos nasais; q2w: a cada duas semanas; q4w: a cada quatro semanas;
SNOT-22: 22-item Sino-Nasal Outcome Test.
Fonte: elaboração própria.

Quadro 13. Características dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

Estudo (Autor, ano)	Pais, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e time point de avaliação	Financiamento
Kim et al., 2024 [20]	NA	Revisão sistemática com meta-análise	Pacientes com rinossinusite crônica com	Dupilumabe (o n amostral da análise variou de 468 a 724)	Cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais (FESS)	-Escore de congestão nasal (NCS) -Qualidade de vida Sino-nasal	Suporte financeiro de: -Korean Fund for

			pólipos nasais (n= 724)		(o n amostral da análise variou de 38 a 368)	Outcome Test-22 (SNOT-22) -Olfato - University of Pennsylvania Smell Identification Test-40 (UPSIT-40) -Escore de pólipos nasais (NPS) <u>Tempos de avaliação</u> 12 semanas 24 semanas 48 semanas	Regenerative Medicine -National Research Foundation of Korea
Xiao et al., 2024 [24]	NA	Revisão sistemática com meta-análise	Pacientes com rinossinite crônica com pólipos nasais (n= 3.434)	Dupilumabe (1 ECR e 15 estudos observacionais, n=2.257) Omalizumabe (1 ECR, n=134) Mepolizumabe (2 ECR e 2 estudos de braço único, n=372)	Placebo	<u>Desfecho primário:</u> - Incidência de eventos adversos reumáticos - Risco relativo de eventos adversos reumáticos <u>Desfecho secundário:</u> -Caracterização dos eventos adversos reumáticos	O estudo não recebeu financiamento específico, e os autores declararam não ter conflitos de interesse.

						-Estratégia de manejo dos eventos adversos reumáticos <u>Tempos de avaliação:</u> 3 meses - 96 semanas	
Aldajani et al., 2022 [21]	NA	Revisão sistemática	Pacientes diagnosticados com rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN) (n=2282)	Dupilumabe (6 estudos, n=1003) Omalizumabe (3 estudos, n=521) Mepolizumabe (23 estudos e um estudo de braço único), n=474) Reslizumabe (1 estudo, n=284)	Placebo	Eventos adversos (24 a 52 semanas)	O estudo não recebeu financiamento específico, e os autores declararam não ter conflitos de interesse.

Agache et al., 2021 [22]	NA	Revisão sistemática	Pacientes adultos com rinossinite crônica com pólipos nasais (n=1236)	<p>Dupilumabe (2 ECR, n=724)</p> <p>Omalizumabe (4 ECRs, n=265)</p> <p>Mepolizumabe (2 ECRs, n=135)</p> <p>Reslizumabe (1 ECR, n=24)</p>	Placebo	<p>(20-52 semanas)</p> <p><u>Desfechos críticos:</u></p> <p>- Recorrência de pólipos nasais</p> <p>-Necessidade de cirurgia ou uso de corticosteroides orais</p> <p>-Segurança (eventos adversos relacionados ao tratamento)</p> <p><u>Desfechos importantes:</u></p> <p>-Uso de medicação de resgate</p> <p>-Uso de esteróides tópicos</p> <p>-Qualidade de vida Sino-nasal</p> <p>Outcome Test-22 (SNOT-22)</p> <p>-Olfato - University of Pennsylvania Smell Identification Test-40 (UPSIT)</p>	Sem financiamento
--------------------------	----	---------------------	---	--	---------	--	-------------------

						-Escore de pólipos nasais	
						-Escore da TC	
						-Escore de sintomas	

Legenda: () Um ensaio clínico randomizado que compara com placebo e quinze estudos observacionais incluídos - três coortes prospectivas e sete coortes retrospectivas; (**) Um ensaio clínico randomizado incluído que realiza a comparação de omalizumabe versus placebo; NA: Não se aplica;*

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

O PROPONENTE apresentou uma tabela com as características dos três ensaios clínicos incluídos (LIBERTY NP SINUS-24, LIBERTY NP SINUS-52 e Nsouli et al., 2019).

Os pareceristas descreveram as características dos dois ensaios clínicos principais incluídos nas revisões sistemáticas para compreender a população avaliada que engloba os ensaios clínicos SINUS-24 e SINUS-52. Além disso, os pareceristas descreveram as características das revisões sistemáticas incluídas.

(a) (SINUS-24 [NCT02912468] e SINUS-52 [NCT02898454]) :

O programa LIBERTY NP compreendeu dois ensaios clínicos randomizados de fase III, multicêntricos, duplo-cegos e controlados por placebo (SINUS-24 [NCT02912468] e SINUS-52 [NCT02898454]), desenhados para avaliar a eficácia e segurança do dupilumabe adicionado ao corticoide intranasal em pacientes com rinossinusite crônica com pólipos nasais comparativamente com o placebo adicionado ao tratamento de manutenção com corticoide intranasal (mometasona). (RSCcPN). Os ensaios clínicos individuais não foram considerados na análise, pois já estavam incorporados nas revisões sistemáticas.

- Critérios de inclusão:

A população do estudo incluiu adultos (≥ 18 anos) com pólipos nasais bilaterais que apresentavam escore endoscópico ≥ 5 (mínimo de 2 por narina), congestão nasal moderada

a grave por pelo menos 8 semanas, rinorreia ou perda de olfato, e histórico de uso de corticosteroides sistêmicos nos dois anos anteriores ou cirurgia sino-nasal prévia. A população estudada apresentava comorbidades, com 59% dos pacientes apresentando asma, 28% com doença respiratória exacerbada por anti-inflamatórios (NSAID-ERD) e 63% com histórico de cirurgia nasal prévia.

- Critérios de exclusão: Participantes que fizeram uso de terapias biológicas ou imunossupressores sistêmicos para tratar doenças inflamatórias ou autoimunes nos dois meses anteriores à primeira visita ou cinco meias-vidas; uso de anticorpos monoclonais experimentais é restrito a cinco meias-vidas ou seis meses antes da primeira visita, caso a meia-vida seja desconhecida; terapias anti-IgE, como omalizumabe, devem ter sido interrompidas pelo menos 130 dias antes da primeira visita; uso de antagonistas ou modificadores de leucotrienos deve ser contínuo por pelo menos 30 dias antes da primeira visita; participantes que iniciaram imunoterapia com alérgenos dentro de três meses antes da primeira visita, ou que planejam iniciar ou alterar a dose durante o período de adaptação ou tratamento randomizado; cirurgias intranasais ou sinusais realizadas nos seis meses anteriores à primeira visita, ou que alteram a estrutura da parede lateral do nariz; condições concomitantes, como pólipos antrocoanaais, desvio significativo do septo nasal, sinusite aguda, infecções nasais ou respiratórias superiores, rinite medicamentosa, síndromes ciliares discinéticas, fibrose cística, suspeita de rinossinusite fúngica invasiva, tumores malignos ou benignos na cavidade nasal, volume expiratório forçado em um segundo (VEF1) inferior a 50% do previsto, infecção pelo HIV, hepatite B ou C, infecções ativas que requerem tratamento sistêmico recente, e histórico de imunossupressão; mulheres grávidas, amamentando ou que planejam engravidar durante o estudo, bem como aquelas que não desejam usar métodos contraceptivos adequados.

O desenho do estudo contemplou diferentes esquemas terapêuticos. No SINUS-24, com duração de 24 semanas, os pacientes foram randomizados para receber dupilumabe 300 mg por via subcutânea a cada 2 semanas (n=143) ou placebo (n=133). Já o SINUS-52, com 52 semanas de duração, distribuiu os participantes em três grupos: dupilumabe 300mg a cada 2 semanas por 52 semanas (n=150), dupilumabe 300mg a cada 2 semanas por 24 semanas seguido de administração a cada 4 semanas por 28 semanas (n=145), e placebo (n=153). A população total do estudo compreendeu 724 participantes, sendo 438 no grupo dupilumabe e 286 no grupo placebo.

Como tratamento concomitante padronizado, todos os participantes receberam spray nasal de furoato de mometasona 100 µg em cada narina duas vezes ao dia durante todo o período do estudo. Foi permitido tratamento de resgate com corticosteroides sistêmicos, cirurgia sinusal, lavagem nasal com salina e/ou antibióticos sistêmicos, conforme critério do investigador.

Os PARECERISTAS descrevem as características dos estudos incluídos abaixo:

Revisão sistemática: Xiao et al. (2024)

Esta revisão sistemática com meta-análise avaliou uma população total de 3.434 pacientes, dos quais 2.763 (80%) foram submetidos a tratamento com agentes biológicos. A população foi de adultos maiores de 18 anos com diagnóstico médico confirmado de rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN) e que receberam terapias biológicas aprovadas para esta condição.

A população estudada apresentava comorbidades associadas, com 59% dos pacientes com asma concomitante, 28% com doença respiratória exacerbada por anti-inflamatórios não esteroidais (NSAID-ERD) e 63% com histórico de intervenção cirúrgica prévia. Foram excluídos da análise artigos não originais, como revisões, capítulos de livros e resumos de conferências, bem como estudos não publicados em língua inglesa.

Quanto às intervenções analisadas, dos 2.763 pacientes que receberam tratamento biológico, a maioria (n=2.257; 82%) foi tratada com dupilumabe, seguido por mepolizumabe (n=372; 13%) e omalizumabe (n=134; 5%) (comparado com placebo).

A revisão abrangeu 21 estudos; o dupilumabe foi objeto de 16 investigações, o que incluiu uma publicação de dados agregados de Bachert et al. 2019 decorrentes dos ECR (LIBERTY NP SINUS-24 e SINUS-52) e 15 estudos observacionais de braço único, sendo 4 deles prospectivos e 11 retrospectivos.

O tratamento foi administrado na dose de 300 mg a cada 2 semanas, com tamanhos amostrais que variaram de 23 a 648 pacientes. O tempo de seguimento variou entre 3 e 96 semanas. Os países que contribuíram para essa pesquisa incluem Alemanha, Itália, Canadá, Estados Unidos, Suíça e Holanda.

Em relação ao mepolizumabe, foram realizados 4 estudos, dos quais 2 eram ensaios clínicos randomizados que compararam com placebo e 2 eram estudos observacionais retrospectivos de braço único. A dose padrão utilizada foi de 100 mg a cada 4 semanas, exceto em um estudo específico

que aplicou 750 mg. O tamanho da amostra nesses estudos variou de 16 a 407 participantes, e o tempo de seguimento foi de 24 a 52 semanas. As investigações ocorreram na Bélgica, Itália, Estados Unidos e Turquia.

Por fim, o omalizumabe foi analisado em um único estudo com dados agregados dos ensaios clínicos randomizados que o comparava com placebo (POLYP 1 e 2), conduzido na Bélgica, envolvendo 265 pacientes. A dosagem variou entre 75 e 600 mg, administrada a cada 2 ou 4 semanas, conforme as necessidades dos participantes.

Para fins de análise deste dossiê, apenas os resultados relacionados ao dupilumabe + furoato de mometasona versus placebo + furoato de mometasona foram incluídos.

A população estudada apresentou uma média de idade que variou entre 46,5 e 55,8 anos, com a asma sendo a principal comorbidade, afetando entre 54% e 100% dos pacientes.

O desfecho primário focou na incidência e risco relativo de eventos adversos reumáticos, enquanto os desfechos secundários abordaram a caracterização desses eventos e as estratégias de manejo empregadas. O período de seguimento variou entre os estudos, com um mínimo de 3 meses e máximo de 96 semanas.

A qualidade metodológica do estudo foi assegurada através da avaliação de risco de viés utilizando as ferramentas padronizadas do Instituto Joanna Briggs, com os estudos incluídos na meta-análise demonstrando baixo risco de viés.

Revisão sistemática: Kim et al. (2024):

Os pareceristas incluíram a revisão sistemática de Kim et al. (2024), que comparava o uso de dupilumabe à cirurgia endoscópica nasal. Embora essa revisão abarcasse apenas estudos observacionais, foi considerada relevante, pois representava a evidência disponível para essa comparação. No entanto, a leitura da revisão sistemática não esclareceu se o grupo comparador consistia em pacientes que haviam realizado a primeira ou a segunda cirurgia endoscópica.

Dessa forma, foi necessário resgatar os estudos individuais incluídos na revisão para analisar as características basais da população estudada. Com base nos achados, constatou-se que a maioria dos pacientes nos grupos de cirurgia endoscópica e de tratamento com dupilumabe já havia passado por uma intervenção cirúrgica sinusal anterior, conforme detalhado posteriormente.

Esta revisão sistemática e meta-análise de estudos comparativos não randomizados que avaliou a eficácia comparativa entre o dupilumabe e a cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais (FESS) no tratamento da rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN). A busca bibliográfica foi realizada até dezembro de 2023, nas principais bases de dados: PubMed, SCOPUS, Embase, Web of Science e Cochrane Central Register of Controlled Trials.

O estudo incluiu quatro publicações, totalizando 724 participantes. Os critérios de inclusão focaram em pacientes com RSCcPN que receberam tratamento com dupilumabe ou foram submetidos à FESS. Foram excluídos casos que envolviam outros medicamentos biológicos (como mepolizumabe, omalizumabe, reslizumabe ou benralizumabe), relatos duplicados e estudos sem dados quantificáveis ou com impossibilidade de extração e cálculo dos resultados.

Os desfechos foram avaliados em três momentos: 12 semanas, 24 semanas e aproximadamente 48 semanas. Os parâmetros analisados incluíram o escore de congestão nasal (NCS), o Sino-nasal Outcome Test-22 (SNOT-22), o University of Pennsylvania Smell Identification Test-40 (UPSIT-40) e o escore de pólipos nasais (NPS). Não foram incluídos estudos randomizados, a revisão incluiu um estudo piloto e um relatório preliminar.

Os estudos incluídos na revisão sistemática foram:

- (a) Orlando et al. 2023 - O estudo foi prospectivo e monocêntrico, envolvendo pacientes com rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN) tipo 2 grave e não controlada, apesar da terapia médica adequada. Os critérios de inclusão para este estudo foram: para o diagnóstico de RSCcPN tipo 2, era necessária uma contagem de eosinófilos no sangue superior a $250/\mu\text{L}$, ou um nível sérico total de IgE $\geq 100 \text{ KU/L}$, ou a presença de ≥ 10 eosinófilos por campo de alta potência (HPF) na análise histopatológica da biópsia de tecido polipoide, conforme as diretrizes do EPOS2020. Para considerar a RSCcPN como "não controlada" e "grave", os pacientes deveriam apresentar pelo menos dois dos seguintes critérios: pontuação de pólipos nasais ≥ 4 , qualidade de vida significativamente prejudicada evidenciada por uma pontuação no SinoNasal Outcome Test-22 (SNOT-22) ≥ 40 , hiposmia ou anosmia em um teste de identificação Sniffin' Sticks de 16 canetas (SSIT), necessidade de ≥ 2 cursos ou mais de 3 meses de terapia com esteroides sistêmicos nos últimos 12 meses, com ou sem asma comórbida. Além disso, incluíram-se pacientes com histórico de pelo menos uma cirurgia endoscópica sinusal (ESS) anterior ou contraindicações à anestesia geral, conforme demonstrado na Tabela 1 do artigo abaixo.

Table 1 Patients' demographic characteristics at baseline, with chi-square analysis between the ESS and dupilumab groups

		ESS number (%)		Dupilumab number (%)		P value	Overall number (%)	
Gender	Male	15	(71.4)	20	(76.9)	0.668	35	(74.5)
	Female	6	(28.6)	6	(23.1)		12	(25.5)
Respiratory allergy	No	14	(66.7)	8	(30.8)	0.014*	22	(46.8)
	Yes	7	(33.3)	18	(69.2)		25	(53.2)
Asthma	No	13	(61.9)	12	(46.2)	0.282	25	(53.2)
	Yes	8	(38.1)	14	(53.8)		22	(46.8)
Professional exposure	No	20	(95.2)	24	(92.3)	0.683	44	(93.6)
	Yes	1	(4.7)	2	(7.7)		3	(6.4)
Smoking habitus	No	15	(71.4)	17	(65.4)	0.416	32	(68.1)
	Yes	4	(19.0)	3	(11.5)		7	(14.9)
	Former	2	(9.5)	6	(23.1)		8	(17.0)
N-ERD	No	19	(90.5)	19	(73.1)	0.160	38	(80.9)
	Yes	2	(9.5)	7	(26.2)		9	(19.1)
Atopic dermatitis	No	21	(100.0)	24	(92.3)	0.194	45	(95.7)
	Yes	0	(0.0)	2	(7.7)		2	(4.3)
Previous ESS	0	15	(71.4)	2	(7.7)	≤ 0.001*	17	(36.2)
	1–2	5	(23.8)	19	(73.1)		24	(51.1)
	≥ 3	1	(4.8)	5	(19.2)		6	(12.8)
Overall		21		26			47	(100)

*Denotes a *P* value < 0.05

N-ERD nonsteroidal anti-inflammatory drugs-exacerbated respiratory disease; *ESS* endoscopic sinus surgery

- (b) Chang et al. 2023 - ensaio piloto prospectivo longitudinal, no qual os pacientes foram acompanhados ao longo de 12 meses para comparar diretamente os efeitos do dupilumabe com a cirurgia endoscópica funcional dos seios (FESS). A população incluída no estudo consistiu de 20 pacientes adultos com rinossinusite crônica grave com pólipos nasais (RSCcPN) que apresentavam sintomas recorrentes ou persistentes após terapia médica apropriada, incluindo irrigações nasais com solução salina, uso contínuo de corticosteroides intranasais, corticosteroides orais e antibióticos. Todos os pacientes apresentavam polipose nasal bilateral com um escore total de pólipos nasais (tNPS) mínimo de 4, conforme o sistema de pontuação clínica de Meltzer, e uma pontuação mínima de SNOT-22 de 20. O estudo excluiu pacientes com imunodeficiência, doenças autoimunes, fibrose cística e tumores sinonasais. A população incluída consistiu de pacientes que tinham a opção de escolher entre tratamento biológico com dupilumabe ou cirurgia endoscópica funcional dos seios (FESS). A maioria dos pacientes (mais de 70%) já havia passado por cirurgia sinusal anterior, conforme Tabela 1 do artigo abaixo.

Table I. Patients' Baseline Characteristics

Baseline Characteristic	Dupilumab (n=10)	FESS (n=10)	p-value
Age	59.5± 11.2	54.3± 14.5	0.38
White	6 (60)	8 (80)	0.17
Female	6 (60)	6 (60)	1.00
Comorbid Asthma	7 (70)	6 (60)	0.65
Comorbid AERD	2 (20)	1 (10)	0.54
Previous Sinus Surgery	8 (80)	7 (70)	0.31
Failed previous Biologic	0 (0)	0 (0)	1.00
LMK-CT	16.7± 2.6	17.8± 3.1	0.40
NCS	2.1± 1.2	2.3± 0.7	0.65

Baseline Characteristic	Dupilumab (n=10)	FESS (n=10)	p-value
SNOT-22	54.4± 20.5	64.5± 24.6	0.33
UPSIT	14.3± 8.3	15.6±10.6	0.76
NPS	5.0± 1.1	6.2±1.7	0.08
Anosmia*	9 (90)	9 (90)	1.00
ACQ**	1.2± 0.5	1.6± 0.4	0.09

Data reported as mean ± SD or n (%).

* Anosmia defined as UPSIT-40 score [?]¹⁸

** ACQ completed in patients with asthma

- (c) Miglani et al. 2023 - estudo de coorte observacional prospectivo, onde os resultados do tratamento após a cirurgia endoscópica dos seios paranasais (ESS) foram avaliados e comparados com os dados dos ensaios clínicos de fase 3 de terapias biológicas. A população incluída no estudo consistiu de pacientes adultos com rinossinusite crônica grave com pólipos nasais (RSCcPN) que foram prospectivamente inscritos, os participantes foram diagnosticados com CRS recalcitrante, definido por diretrizes diagnósticas vigentes na época da inscrição. Os critérios de inclusão modificados do estudo foram baseados nos ensaios clínicos de fase 3 de dupilumabe (LIBERTY NP SINUS-24 e 52), omalizumabe (POLYP-1 e 2) e mepolizumabe (SYNAPSE). Os critérios de inclusão para o estudo foram: Idade igual ou superior a 18 anos; polipose nasal grave definida por um escore de pólipos de Lund-Kennedy de 4 (2 de cada lado, numa escala de 0 a 2); escore de congestão nasal (NCS) de 2 ou mais (numa escala de 0 a 3); pelo menos uma outra queixa de perda de olfato ou secreção nasal. No grupo submetido à cirurgia endoscópica, 59,4% dos pacientes tinham histórico de cirurgias anteriores, enquanto no grupo tratado com dupilumabe, 69% apresentavam esse histórico, conforme Tabela do artigo abaixo

Baseline patient demographics

	ESS(n=111)	Dupi-24 (n=143)	Statistics (ESS vs Dupi)	Dupi-52 (n = 295)	Statistics (ESS vs Dupi)
Age (years)	51.9 [±15.8]	52 (39–61)	--	52.0 (42–63)	--
Men (%)	59 (53.2%)	88 (62.0%)	NS	184 (62.4%)	NS
Asthma (%)	68 (61.3%)	82 (57.0%)	NS	176 (59.7%)	NS
AERD (%)	37 (33.3 %)	46 (32.0%)	NS	76 (25.8%)	NS
≥1 previous ESS (%)	66 (59.4%)	99 (69.0%)	NS	173 (58.6%)	NS
NPS (0–8)	----	5.64 [±1.23]	----	6.18 [±1.10]	----
LK polyp score (0–4)	4.0 [±0.0]	4.0 [±0.0] *	NS	4.0 [±0.0] *	NS
Lund-Mackay CT total score (0–24)	18.7 [±4.2]	18.55 [±4.55]	NS	18.12 [±2.00]	NS
SNOT-22 total score (mean±SD)	56.1 [±19.6]	48.0 [±20.16]	p=0.002	51.0 [±4.67]	p<0.001
Sniffin Sticks (mean±SD) (n=48)	14.6 [±7.4]	----	----	----	----
SIT-40 score (mean±SD) (n=4)	23.3 [±12.5]	14.68 [±8.66]	NS	13.53 [±2.75]	NS

(d) Dharmarajan et al. 2022 - Esse estudo não estava disponível na íntegra.

Revisão sistemática: Aldajani et al. (2022):

Os critérios de inclusão desta revisão foram: pacientes diagnosticados com rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN), estudos que relataram a ocorrência de eventos adversos após a administração de terapias biológicas, como dupilumabe, omalizumabe, mepolizumabe ou reslizumabe. Além disso, foram incluídas apenas publicações originais, abrangendo diferentes tipos de delineamento de estudo, o que contribui para uma análise abrangente do tema.

A revisão sistemática abrangeu um total de 13 estudos, dos quais 12 eram ensaios clínicos randomizados (RCTs) e um era um estudo transversal.

O número total de participantes incluídos nos estudos foi de 2.282, com amostras variando de 14 a 724 pacientes por estudo. As intervenções avaliadas incluíram dupilumabe *versus* placebo em seis estudos, omalizumabe *versus* placebo em três, mepolizumabe *versus* placebo em dois ECR e um estudo de braço único, e reslizumabe *versus* placebo em um. Para fins de análise deste dossiê, apenas os resultados relacionados ao dupilumabe + furoato de mometasona *versus* placebo + furoato de mometasona foram incluídos.

Os desfechos avaliados foram eventos adversos, incluindo nasofaringite, eritema, cefaléia, epistaxe e exacerbação de asma. Os períodos de avaliação dos desfechos variaram entre 24 a 52 semanas.

Revisão sistemática: Agache et al. (2021)

A revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados incluiu 1.236 pacientes adultos com idade igual ou superior a 12 anos, diagnosticados com rinossinusite crônica com pólipos nasais (confirmado por tomografia computadorizada e/ou endoscopia) e que apresentavam sintomas crônicos de sinusite persistentes mesmo com o uso de corticosteroides intranasais.

Foram incluídos nove ECRs provenientes de sete publicações, distribuídos da seguinte forma: dois ECRs sobre dupilumabe *versus* placebo, quatro sobre omalizumabe *versus* placebo, dois sobre mepolizumabe *versus* placebo e um sobre reslizumabe *versus* placebo. Para fins de análise deste dossiê, apenas os resultados relacionados ao dupilumabe + furoato de mometasona *versus* placebo + furoato de mometasona foram incluídos.

Quanto às intervenções e comparadores, o dupilumabe foi administrado na dose de 300mg a cada duas semanas (n=724 pacientes, estudos LIBERTY NP SINU-24 e SINU-52); o omalizumabe em doses de 75-600 mg SC a cada 2-4 semanas, baseado no IgE sérico e peso (n=265 pacientes); o mepolizumabe na dose de 750mg IV a cada quatro semanas (n=135 pacientes); e o reslizumabe em dose única de 1mg/kg ou 2 mg/kg IV (n=24 pacientes). Todos os estudos utilizaram placebo como comparador.

Os desfechos foram categorizados em três níveis de importância. Os desfechos críticos incluíram a recorrência de pólipos nasais, necessidade de cirurgia ou uso de corticosteroides orais e segurança (eventos adversos relacionados ao tratamento). Como desfechos importantes, foram avaliados o uso de medicação de resgate, uso de esteróides tópicos, qualidade de vida (SNOT-22) e olfato (UPSIT). Os desfechos menos importantes compreenderam o escore de pólipos nasais, escore da TC e escores de sintomas.

O tempo de seguimento variou entre 20 e 52 semanas nos diferentes estudos. Todos os estudos incluídos receberam financiamento da indústria farmacêutica, e diversos autores declararam conflitos de interesse com múltiplas empresas farmacêuticas. Embora não tenha considerado o potencial viés de patrocínio como motivo para rebaixar a certeza da evidência, os autores expressaram preocupação sobre esta questão. Adicionalmente, foi realizada uma análise de custo-utilidade comparando dupilumabe versus cirurgia endoscópica sinusal, porém com evidência de baixa certeza devido a limitações metodológicas e indiretividade.

5.5.2 Resultados dos estudos incluídos

Quadro 14. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

Autor, ano	Incidência de eventos adversos reumáticos	-	-	-
Xiao et al., 2024	<p>Terapias biológicas (*):</p> <p>Todos os biológicos <i>versus</i> placebo:</p> <p>RR = 2.53; 95% CI, 1.29–4.94, I² = 10%)</p> <p>Taxas de eventos adversos por pessoa-ano foi semelhante entre os biológicos:</p> <p>Dupilumabe:</p> <p>0,05 (IC 95%, 0,03–0,10)</p>	-	-	-

	Mepolizumabe: 0,06 (IC 95% 0,04-0,10) Omalizumabe: 0,06 (0,02 - 0,16)			
Kim et al., 2024	Escore de Congestão Nasal (NCS)	Qualidade de vida SinoNasal Outcome Test (SNOT-22)	Escore de Pólipos Nasais (NPS)	Teste de Identificação do Olfato (UPSIT)
	<u>Resultado geral</u> MD = 0,05 [IC95% - 0,73; 0,83]; I ² = 98% <u>24 semanas</u> MD = 0,27 [IC95% - 0,43; 0,96]; I ² = 97% <u>48 semanas</u> MD = -0,27 [IC95% - 2,28; 1,74]; I ² = 99%; p = 0,62	<u>Resultado geral</u> MD = 2,25 [IC95% - 4,96; 9,45]; I ² = 97% <u>12 semanas</u> MD = 10,49 [IC95% - 8,03; 29,01]; I ² = 98% <u>24 semanas</u> MD = 5,84 [IC95% 1,56; 10,13]; I ² = 98% <u>48 semanas</u> MD = -5,72 [IC95% - 16,20; 4,76]; I ² = 97%; p = 0,11	<u>Resultado geral</u> MD = 1,86 [IC95% 1,16; 2,57]; I ² = 99% <u>12 semanas</u> MD = 3,50 [IC95% 2,04; 4,97]; I ² = 91% <u>24 semanas</u> MD = 1,69 [IC95% 1,54; 1,83]; I ² = 97% <u>48 semanas</u> MD = 1,22 [IC95% 0,48; 1,95]; I ² = 97%	<u>Resultado geral</u> MD = 0,51 [IC95% - 4,31; 5,34]; I ² = 96% <u>12 semanas</u> MD = -6,00 [IC95% - 7,91; -4,09] <u>24 semanas</u> MD = -0,09 [IC95% - 3,51; 3,33]; I ² = 49% <u>48 semanas</u> MD = 7,50 [IC95% 5,54; 9,46]
	Não se observou diferença estatisticamente significativa na comparação entre dupilumabe e a cirurgia endoscópica	O dupilumabe não apresentou diferença estatística quando comparado a cirurgia endoscópica no resultado geral da análise, na semana 12 e 48. Na semana 24 apresentou resultados	O dupilumabe apresentou inferioridade no alcance do desfecho quando comparado com a cirurgia endoscópica.	O dupilumabe apresentou resultados inferiores em comparação a cirurgia endoscópica na semana 12, mas superiores na semana 48. E não apresentou diferença estatística

		inferiores quando comparado a cirurgia endoscópica.		nas semanas 24 e nos resultados gerais da análise.
Aldajani, 2022	Eventos adversos	-	-	-
	Nasofaringite: 225 pacientes (22,4%) Eritema: 95 pacientes (9,4%) Cefaleia: 82 pacientes (8,1%) Epistaxe: 52 pacientes (5,1%) Asma: 18 pacientes (1,7%)	-	-	-
	Em relação ao grupo placebo, dupilumabe apresentou mais eventos adversos	-	-	-
Agache, 2021 (Apenas os desfechos relacionados à avaliação com dupilumabe forma apresentados)	Necessidade de cirurgia e uso de corticosteróides	Qualidade de vida SinoNasal Outcome Test (SNOT-22)	Teste de Identificação do Olfato (UPSIT)	Segurança (eventos adversos relacionados ao tratamento)
	RR 0.28; IC 95% 0.20-0.39 (Evidência de certeza moderada)*	DM: -19.14 (IC 95% - 22.80 a -15.47) MID: 12 pontos (Evidência de alta certeza)*	DM: +10.54 (IC 95% +9.24 a +11.84) (Evidência de alta certeza)*	RR 0.95 (IC 95% 0.89-1.02) (Evidência de certeza moderada)*

	Redução do risco em 72% da necessidade de cirurgia, com significância estatística.	Dupilumabe apresentou melhora no desfecho alcançando uma diferença minimamente significativa.	Dupilumabe apresentou melhora no desfecho relacionado à função olfatória	Não se observou diferença estatisticamente significativa quando comparado ao placebo para o desfecho risco de eventos adversos.
--	--	---	--	---

Legenda: (*) Comparado com o placebo; (**); Resultado da certeza da evidência avaliada na revisão sistemática de Agache, 2021. MID: Diferença clinicamente significativa;

Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos

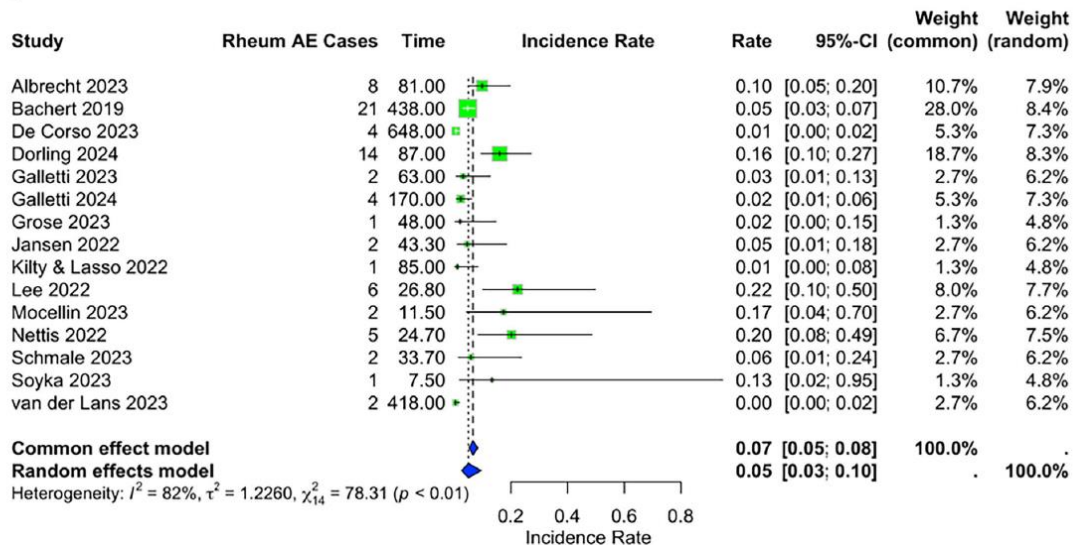
O PROPONENTE apresentou os resultados de forma narrativa nas páginas 48-137 do documento 20242000221_PTC_Revisão Sistemática, incluindo a parte dos ensaios clínicos incluídos e a parte das evidências adicionais.

Os pareceristas descreveram de forma mais detalhada a seguir os resultados dos estudos incluídos. As revisões sistemáticas que analisaram comparadores que não estão incorporados no rol da Saúde Suplementar não foram incluídos nesta análise.

Revisão sistemática Xiao et al. (2024):

A incidência de qualquer evento adverso reumático durante o tratamento em pacientes com rinossinusite crônica com pólipos nasais tratados com dupilumabe foi de 0,05 por pessoa-ano (IC 95%, 0,03–0,10). Os principais eventos adversos reumáticos associados ao tratamento com dupilumabe descritos nos estudos incluídos na revisão sistemática incluíram: Dor nas articulações, artralgia, artrite psoriática, transtorno reumático, síndrome semelhante ao lúpus e monoartralgia.

(A) Dupilumab

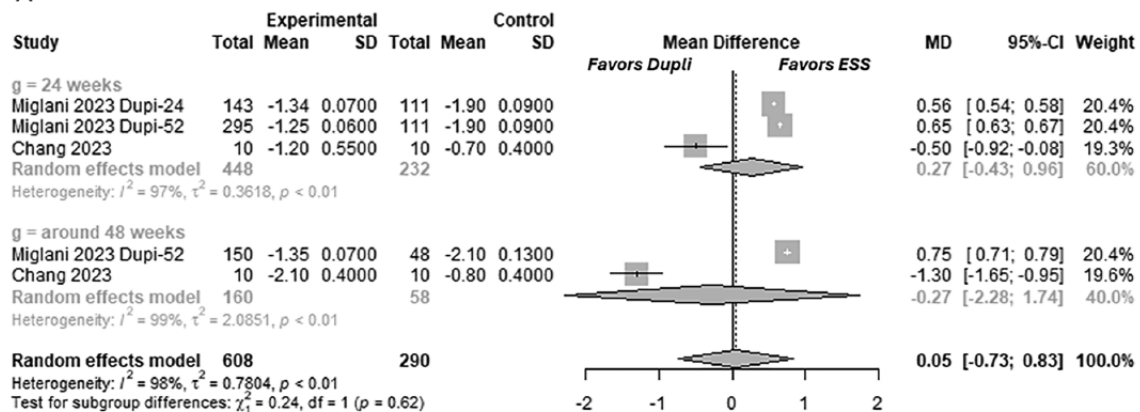


Revisão sistemática Kim et al. (2024):

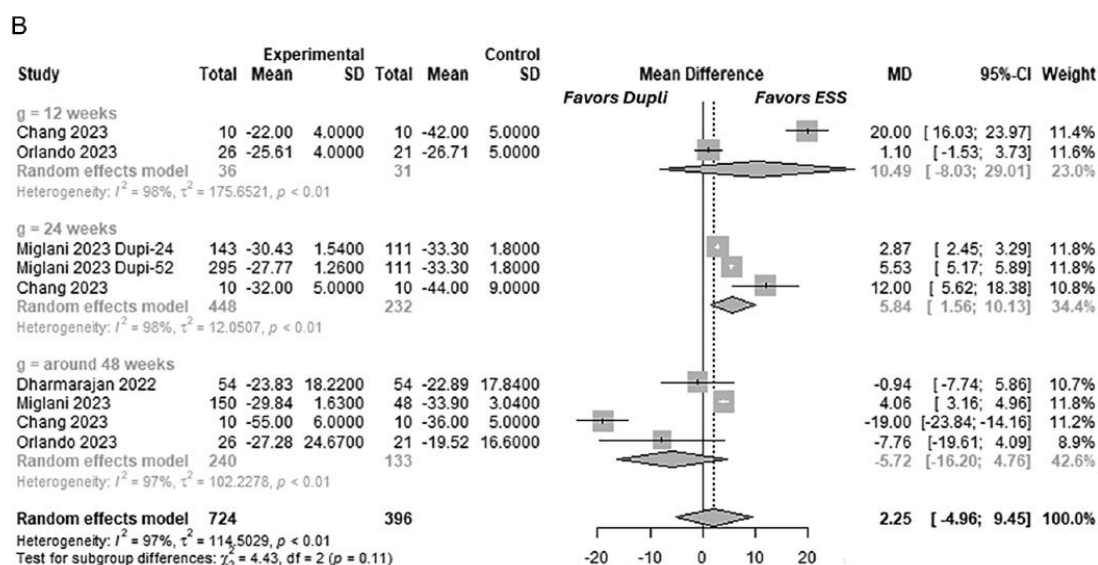
A revisão sistemática com meta-análise comparou a efetividade do dupilumabe versus cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais (FESS) em pacientes com rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN) através de quatro desfechos.

No escore de congestão nasal (NCS), não houve diferença significativa entre os grupos quando analisados todos os períodos em conjunto (MD = 0,05 [IC95% -0,73; 0,83]). A diferença de média (MD) positiva indica uma pequena vantagem numérica para o dupilumabe, porém o intervalo de confiança cruza o zero, demonstrando que esta diferença não é estatisticamente significativa. Esta tendência se manteve nas análises de subgrupo de 24 e 48 semanas, com alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2 > 97\%$).

A

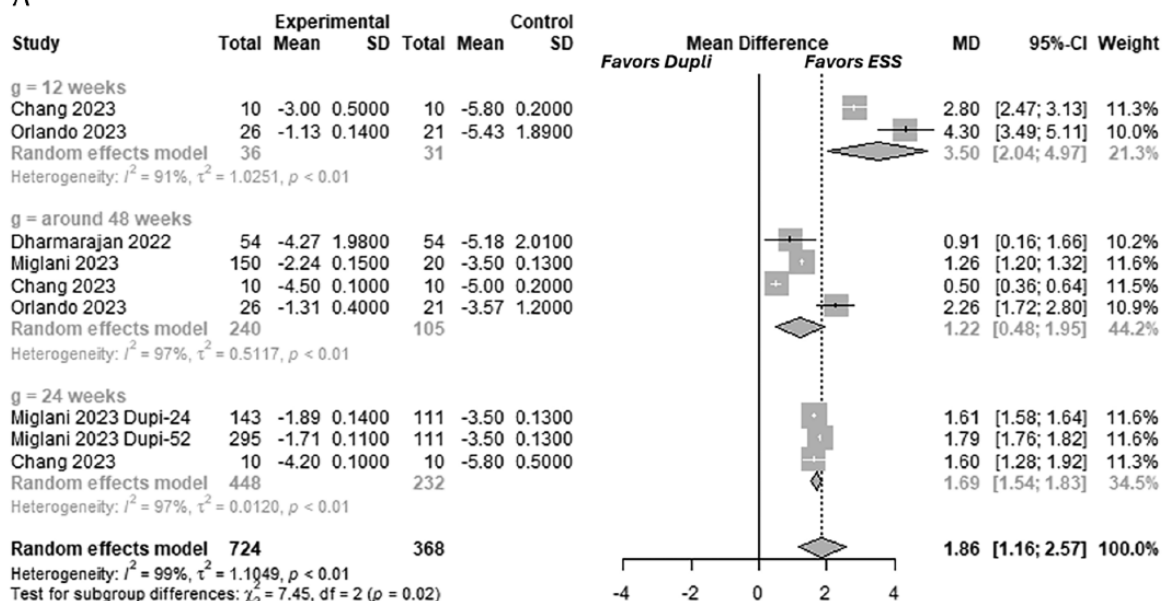


Quanto ao SNOT-22, um questionário que avalia sintomas nasossinusais e qualidade de vida, no que se refere à análise geral, não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo dupilumabe e o grupo FESS (MD = 2,25 [IC95% -4,96; 9,45]). A MD positiva indica piores resultados para o dupilumabe, pois escores mais altos no SNOT-22 representam mais sintomas. Esta diferença foi mais pronunciada nas 24 semanas (MD = 5,84 [IC95% 1,56; 10,13]), mas deixou de ser significativa em 12 semanas (MD = 10,49 [IC95% -8,03; 29,01]) e em 48 semanas (MD = -5,72 [IC95% -16,20; 4,76]) .



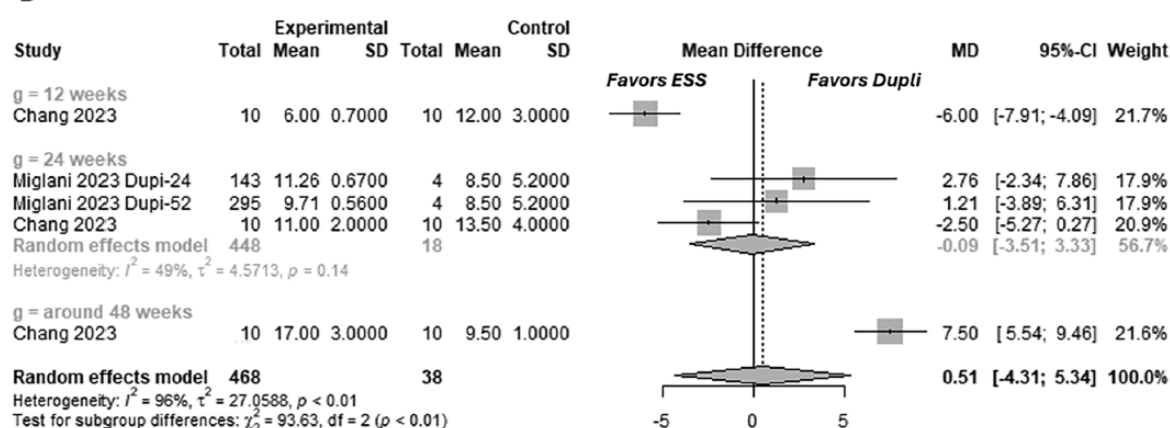
O escore de pólipos nasais (NPS) mostrou resultados inferiores para o dupilumabe em todos os períodos analisados. A MD geral de 1,86 [IC95% 1,16; 2,57] indica que o grupo dupilumabe apresentou escores significativamente mais altos (piores) que o grupo FESS. No entanto, houve uma tendência de melhora ao longo do tempo, com a MD reduzindo de 3,50 em 12 semanas para 1,22 em 48 semanas.

A



Na avaliação do olfato através do UPSIT-40, o dupilumabe mostrou resultados inferiores (MD = -6,00 [IC95% -7,91; -4,09] em 12 semanas), mas em 24 semanas (MD = -0,09 [IC95% -3,51; 3,33]) com a análise de três estudos o dupilumabe não apresentou diferença estatística. Em 48 semanas, apenas um estudo demonstrou resultados favoráveis ao dupilumabe (MD = 7,50 [IC95% 5,54; 9,46]). Valores negativos de MD indicam resultados inferiores para o dupilumabe, pois escores mais altos indicam melhor função olfatória.

B



Revisão sistemática Aldajani et al. (2022):

Os dados disponíveis indicam que os eventos adversos mais comuns associados ao tratamento com dupilumabe são, em sua maioria, de natureza leve a moderada e autolimitada. Entre os eventos adversos, a nasofaringite afetou 225 pacientes (22,4%). Em seguida, o eritema foi observado em 95 pacientes (9,4%). Outros eventos incluem cefaléia, reportada por 82 pacientes (8,1%), e epistaxe, que ocorreu em 52 pacientes (5,1%). A exacerbação da asma foi relatada em 18 pacientes (1,7%).

O principal ECR de Bachert et al. (2016) indicou que a administração de uma dose de carga de 600 mg de dupilumabe, seguida de doses semanais de 300 mg em 30 pacientes, foi associada a eventos adversos, como nasofaringite (47%), reações no local da injeção (40%) e cefaleia (20%). Nenhum evento sério foi atribuído ao medicamento, embora um paciente tenha apresentado infecção por herpes zóster e outros sintomas menores.

Bachert et al.(2020) corroborou esses resultados. No ECR LIBERTY NP SINUS-24, a intervenção de 300 mg a cada 2 semanas resultou em menos eventos adversos em comparação ao grupo placebo. No LIBERTY NP SINUS-52, onde foram utilizadas duas intervenções de dupilumabe, os eventos adversos foram ligeiramente mais frequentes nos grupos de tratamento em relação ao placebo. As taxas de eventos adversos emergentes do tratamento foram estimadas em 69% para qualquer evento e 3% para eventos sérios.

Fujieda et al. (2020) analisaram dados de pacientes japoneses, a nasofaringite foi o evento adverso mais comum, com prevalências de 52,9% e 37,5% nos grupos de dupilumabe. O estudo de Hopkins et al. (2021) não apresentou diferenças estatisticamente significativas em comparação ao placebo. O estudo de Jonstam et al. (2018) não relatou eventos adversos específicos, referindo-se aos dados de Bachert et al. A conjuntivite foi frequentemente relatada como um efeito colateral do dupilumabe (Akinlade, 2019). Por fim, uma revisão sistemática para as diretrizes da EAACI concluiu que o dupilumabe reduz a necessidade de cirurgia e apresenta menos eventos adversos relacionados ao tratamento (Agache 2021).

Revisão sistemática Agache et al.(2021):

- Necessidade de cirurgia e uso de corticosteroides: o dupilumabe apresentou uma redução 72%, com risco relativo de 0,28 (IC95% 0,20-0,39), com uma redução absoluta de 244 casos por 1.000 pacientes (IC 95% 207-271 menos casos, com moderada certeza de evidência e

com a limitação de ser um desfecho composto, impossibilitando a análise individual dos componentes.

- Qualidade de vida, mensurada através do instrumento SNOT-22: o dupilumabe demonstrou melhora, com uma diferença média de -19,14 pontos (IC 95% -22,80 a -15,47), com alta certeza de evidência. Esta melhora superou a diferença mínima clinicamente importante de 12 pontos (indicada pelos autores da revisão sistemática), indicando um benefício para os pacientes.
- Função olfatória, avaliada pelo teste UPSIT: o dupilumabe apresentou a maior magnitude de efeito entre todos os tratamentos analisados, com uma diferença média de +10,54 pontos (IC 95% +9,24 a +11,84), com alta certeza da evidência.
- Segurança: o dupilumabe não apresentou diferença estatística quando comparado ao placebo em relação aos eventos adversos relacionados ao tratamento, com risco relativo de 0,95 (IC 95% 0,89-1,02), com efeito absoluto de 45 eventos menos por 1.000 pacientes (IC 95% -100 a +18), com certeza moderada da evidência.

5.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro 15. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Critérios	PROPONENTE	Análise da proposta	PARECERISTA
Ferramenta	RoB-2.0	Adequada para o tipo de estudos incluídos em sua análise (ECR)	AMSTAR-II e RoB-2.0
Revisores envolvidos	Não informado	Não adequado	Um revisor
Resolução divergências	Não informado	Não adequado	Um revisor

Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos
--

O proponente utilizou a ferramenta RoB-2.0 para avaliar os ensaios clínicos incluídos na sua revisão sistemática, mas não informou os revisores envolvidos e como foi a resolução dos conflitos.

Os pareceristas avaliaram o risco de viés dos ensaios clínicos principais pelo RoB 2.0. A qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi avaliada pela ferramenta AMSTAR-II. Apenas um revisor realizou o processo de análise da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos incluídos.

Quadro 16. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
LIBERTY SINUS-24						
LIBERTY SINUS-52						
Nsouli et al., 2019						

Círculos verdes representam baixo risco de viés, círculos amarelos representam algumas preocupações e círculos vermelhos representam alto risco de viés.

D1: Viés no processo de randomização;

D2: Desvios da intervenção pretendida;

D3: Viés devido a dados faltantes;

D4: Viés na aferição dos desfechos; D5: Viés no relato dos desfechos.

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 17. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas na análise do PARECERISTA (AMSTAR-II).

Estudo	kim, 2024	Xiao, 2024	Aldajani, 2022	Agache, 2021
1- As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO (População, Intervenção, Comparação e Desfecho)?	Sim. A revisão claramente utiliza o framework PICO, descrevendo pacientes (RSCcPN), intervenção (dupilumab), comparação (FESS) e desfechos (NCS,	Sim. A revisão utiliza o framework PICO, descrevendo a população (adultos com RSCcPN), intervenção (terapia biológica), comparação (placebo ou não aplicável) e desfecho	Sim. A revisão define a população (pacientes com RSCcPN), intervenção (terapias biológicas como dupilumab, omalizumab, mepolizumab, reslizumab), comparação (implícita com	Sim. A revisão define a população (pacientes com RSCcPN), intervenção (biológicos como dupilumab, omalizumab, mepolizumab, reslizumab), comparação

	SNOT-22, UPSIT-40, NPS).	(incidência e risco relativo de eventos adversos reumáticos).	placebo ou controle) e desfechos (eventos adversos).	(cuidado padrão) e desfechos (recorrência de pólipos nasais, necessidade de cirurgia ou corticosteroides orais, segurança).
2- O relato continha uma declaração explícita de que os métodos foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relato justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? (ITEM CRÍTICO)	Sim. O protocolo foi registrado no Open Science Framework (https://osf.io/zb39u/)	Sim. O protocolo foi registrado no PRÓSPERO [CRD42024525663]	Não. Não há menção de registro de protocolo ou justificativa para desvios no documento.	Sim. O protocolo foi registrado no PRÓSPERO CRD42020170072, CRD42020170258, CRD42020171269, CRD42020171116).
3- Os autores da revisão justificaram a escolha dos desenhos dos estudos incluídos?	Sim. Os critérios de inclusão e exclusão foram bem definidos, com justificativas claras para os tipos de	Sim. Os critérios de inclusão e exclusão foram bem definidos, com justificativas claras para os tipos de	Sim. Os critérios de inclusão e exclusão são claros, abrangendo ensaios clínicos	Sim. Apenas ensaios clínicos randomizados foram incluídos, justificado na revisão.

	estudos selecionados.	estudos selecionados.	randomizados e um estudo transversal.	
4- Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa da literatura? (ITEM CRÍTICO)	Sim. A pesquisa foi realizada em várias bases de dados relevantes, incluindo PubMed, SCOPUS, Embase, Web of Science e Cochrane, com palavras-chave detalhadas e busca nas listas de referências.	Sim. A pesquisa foi realizada em várias bases de dados relevantes, incluindo Medline, Embase, Scopus e Cochrane CENTRAL, listas de referências e literatura cinzenta com termos MeSH e palavras-chave detalhadas.	Sim. A pesquisa foi realizada em várias bases de dados, incluindo PubMed, Google Scholar, OVID, VHL, Scopus e Web of Science, seguindo as diretrizes PRISMA.	Sim. A pesquisa foi realizada em bases de dados como PubMed, Embase e Cochrane Library, além de incluir estudos adicionais sugeridos pelo GDG (Guidelines Development Group).
5- Os autores realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	Sim. Dois revisores avaliaram independentemente e os resumos e títulos, com um terceiro revisor resolvendo discrepâncias.	Sim. Dois revisores avaliaram independentemente e os resumos e títulos, com um terceiro revisor resolvendo discrepâncias.	Sim. Dois revisores independentes participaram do processo de triagem.	Sim. Dois revisores independentes realizaram a triagem dos estudos.
6- Os autores realizaram a extração dos dados em duplicata?	Sim. Dois revisores extraíram os dados, e um terceiro revisor	Sim. Dois revisores extraíram os dados de forma independente.	Sim. A extração de dados foi realizada por dois revisores, com supervisão de um autor sênior.	Sim. A extração de dados foi feita por um revisor e confirmada por outro.

	verificou a precisão.			
7 - Os autores forneceram uma lista de estudos excluídos e justificativa pela exclusão? (ITEM CRÍTICO)	Não. A revisão não menciona uma lista de estudos excluídos com justificativas.	Não. O documento não menciona uma lista de estudos excluídos com justificativas.	Não. O documento não menciona uma lista de estudos excluídos com justificativas.	Não. O processo de exclusão é descrito no diagrama PRISMA, com justificativas como dose não aprovada e ausência de desfechos de interesse, mas não apresentam um lista de estudos excluídos
8- Os autores descrevem os estudos incluídos com detalhamento adequado?	Sim. Os estudos incluídos são descritos em detalhes, incluindo características dos participantes e métodos.	Sim. Os estudos incluídos são descritos em detalhes, incluindo características dos participantes e métodos.	Sim. Os estudos incluídos são descritos com detalhes sobre o desenho, população e intervenções.	Sim. Os estudos são descritos em detalhes, incluindo desenho, população, intervenções e desfechos.
9- Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés nos estudos individuais que	Sim. O risco de viés foi avaliado usando a Escala de Newcastle-Ottawa.	Sim. O risco de viés foi avaliado usando as ferramentas de avaliação crítica do Instituto Joanna Briggs para estudos	Sim. O risco de viés foi avaliado usando a ferramenta RoB 2 para RCTs e a ferramenta ROBINS-I	Sim. O risco de viés foi avaliado usando a ferramenta Cochrane para ensaios randomizados.

foram incluídos na revisão? (ITEM CRÍTICO)		de coorte e ensaios clínicos randomizados.	para estudos não randomizados.	
10- Os autores da revisão reportaram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão?	Sim. As fontes de financiamento dos estudos foram mencionadas.	Não. Não há menção específica às fontes de financiamento dos estudos incluídos.	Não há menção específica sobre as fontes de financiamento dos estudos incluídos.	Sim. A revisão menciona que todos os estudos incluídos foram financiados pela mesma indústria, mas isso não foi considerado motivo para rebaixar a certeza das evidências.
11- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para combinação de resultados estatísticos? (ITEM CRÍTICO)	Sim. Métodos estatísticos apropriados foram usados, incluindo modelos de efeitos fixos e aleatórios, dependendo da heterogeneidade.	Sim. Métodos estatísticos apropriados foram usados, incluindo modelos de efeitos aleatórios para calcular a taxa de incidência e o risco relativo.	Não foi realizada uma meta-análise, mas os resultados foram descritos de forma narrativa.	Sim. A meta-análise foi conduzida com modelos de efeitos aleatórios e os resultados foram apresentados como razões de risco e diferenças de médias.

12- Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	Sim. Análises de sensibilidade foram realizadas para avaliar o impacto potencial do risco de viés.	Sim. Análises de sensibilidade foram realizadas para avaliar o impacto potencial do risco de viés.	Não aplicável, pois não foi realizada meta-análise.	Sim. O risco de viés foi considerado na avaliação da certeza das evidências usando o sistema GRADE.
13- Os autores da revisão explicaram o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão? (ITEM CRÍTICO)	Sim. O documento discute o impacto potencial do risco de viés nos resultados.	Sim. O documento discute o impacto potencial do risco de viés nos resultados.	Sim. O documento discute o risco de viés identificado nos estudos incluídos.	Sim. O risco de viés foi discutido, especialmente em relação ao financiamento dos estudos e à falta de estudos independentes.
14- Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e	Sim. A heterogeneidade foi discutida, e análises de	Sim. A heterogeneidade foi discutida, com menção ao I2 e	Não. A heterogeneidade não foi discutida detalhadamente,	Sim. A heterogeneidade foi avaliada usando o teste Qui quadrado da

discutiram qualquer heterogeneidad e observada nos resultados da revisão?	subgrupo foram realizadas para investigar suas fontes.	possíveis fontes de variação.	dado que não houve meta-análise.	Cochrane e o estatístico I ² .
15- Se foi realizada uma síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação de viés de publicação e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? (ITEM CRÍTICO)	Sim. Os autores aplicariam testes de viés de publicação, como o método de trim-and-fill de Duval e Tweedie, mas devido a quantidade de estudos incluídos não foi possível realizar a análise.	Não há menção específica sobre a investigação de viés de publicação, o que é uma limitação.	Não aplicável, pois não foi realizada síntese quantitativa.	Não há menção específica sobre a investigação de viés de publicação, o que é uma limitação.
16- Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer	Sim. Os autores declararam não haver conflitos de interesse e mencionaram o financiamento recebido.	Sim. O documento menciona que não houve financiamento para o estudo, mas um dos autores tem relação com	Sim. Os autores declararam não haver conflitos de interesse.	Sim. Os conflitos de interesse dos autores foram declarados.

financiamento que eles tenham recebido para a realização da revisão?		empresas farmacêuticas.		
Classificação(*)	Baixa	Criticamente baixa	Criticamente baixa	Criticamente baixa

(*)ALTA: SE A REVISÃO SISTEMÁTICA NÃO APRESENTAR NENHUMA OU UMA ÚNICA RESPOSTA “NÃO” PARA UM ITEM CONSIDERADO NÃO CRÍTICO;

MODERADA: SE A REVISÃO SISTEMÁTICA APRESENTAR MAIS DE UMA RESPOSTA “NÃO” EM ITENS CONSIDERADOS NÃO CRÍTICO;

BAIXA: SE A REVISÃO SISTEMÁTICA APRESENTAR, PELO MENOS, UMA RESPOSTA “NÃO” EM UM ITEM CRÍTICO, COM OU SEM RESPOSTA “NÃO” PARA ITENS CONSIDERADOS NÃO CRÍTICOS;

CRITICAMENTE BAIXA: SE A REVISÃO SISTEMÁTICA APRESENTAR MAIS DE UMA RESPOSTA “NÃO” PARA ITENS CONSIDERADOS CRÍTICOS, COM OU SEM RESPOSTAS “NÃO” PARA ITENS NÃO CRÍTICOS.

Quadro 18. Qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados incluídos na análise do PARECERISTA (RoB 2.0)

Estudo	(SINUS-24 [NCT02912468] SINUS-52 [NCT02898454])
Viés no processo de randomização	Baixo risco de viés. O estudo utilizou randomização centralizada com um sistema de resposta interativa por voz ou web, com uma programação de blocos permutados. A randomização foi estratificada por status de doença respiratória exacerbada por AINEs ou asma, cirurgia prévia e país. Isso indica que o processo de randomização foi bem controlado e aleatório, minimizando o risco de viés.
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Baixo risco de viés O estudo foi duplo-cego, com pacientes, investigadores e equipe do estudo cegos para a alocação do tratamento. Dupilumab e placebo foram administrados em seringas pré-cheias idênticas, garantindo que o cegamento fosse mantido.

Viés devido aos dados incompletos dos desfechos - SNOT-22	<p>Baixo risco de viés</p> <p>A análise de eficácia foi realizada na população ITT, que foi pré-definida como todos os pacientes que foram randomizados. Isso significa que todos os participantes alocados a um grupo de tratamento foram incluídos na análise, independentemente de terem completado o estudo conforme o protocolo. Essa abordagem ajuda a mitigar o viés decorrente de dados incompletos, pois considera todos os participantes originalmente alocados, refletindo melhor a eficácia do tratamento em condições reais.</p>
Viés devido aos dados incompletos dos desfechos - NPS	<p>Baixo risco de viés</p> <p>A análise de eficácia foi realizada na população ITT, que foi pré-definida como todos os pacientes que foram randomizados. Isso significa que todos os participantes alocados a um grupo de tratamento foram incluídos na análise, independentemente de terem completado o estudo conforme o protocolo. Essa abordagem ajuda a mitigar o viés decorrente de dados incompletos, pois considera todos os participantes originalmente alocados, refletindo melhor a eficácia do tratamento em condições reais.</p>
Viés devido aos dados incompletos dos desfechos - Lund Mackay	x
Viés devido aos dados incompletos dos desfechos - UPSIT	<p>Baixo risco de viés</p> <p>A análise de eficácia foi realizada na população ITT, que foi pré-definida como todos os pacientes que foram randomizados. Isso significa que todos os participantes alocados a um grupo de tratamento foram incluídos na análise, independentemente de terem completado o estudo conforme o protocolo. Essa abordagem ajuda a mitigar o viés decorrente de dados incompletos, pois considera todos os participantes originalmente alocados, refletindo melhor a eficácia do tratamento em condições reais.</p>

Viés devido aos dados incompletos dos desfechos - Incidência de EA reumáticos	<p>Baixo risco de viés</p> <p>A análise de eficácia foi realizada na população ITT, que foi pré-definida como todos os pacientes que foram randomizados. Isso significa que todos os participantes alocados a um grupo de tratamento foram incluídos na análise, independentemente de terem completado o estudo conforme o protocolo. Essa abordagem ajuda a mitigar o viés decorrente de dados incompletos, pois considera todos os participantes originalmente alocados, refletindo melhor a eficácia do tratamento em condições reais.</p>
Viés devido aos dados incompletos dos desfechos - NCS	<p>Baixo risco de viés</p> <p>A análise de eficácia foi realizada na população ITT, que foi pré-definida como todos os pacientes que foram randomizados. Isso significa que todos os participantes alocados a um grupo de tratamento foram incluídos na análise, independentemente de terem completado o estudo conforme o protocolo. Essa abordagem ajuda a mitigar o viés decorrente de dados incompletos, pois considera todos os participantes originalmente alocados, refletindo melhor a eficácia do tratamento em condições reais.</p>
Viés devido aos dados incompletos dos desfechos - EA	<p>Baixo risco de viés</p> <p>A análise de eficácia foi realizada na população ITT, que foi pré-definida como todos os pacientes que foram randomizados. Isso significa que todos os participantes alocados a um grupo de tratamento foram incluídos na análise, independentemente de terem completado o estudo conforme o protocolo. Essa abordagem ajuda a mitigar o viés decorrente de dados incompletos, pois considera todos os participantes originalmente alocados, refletindo melhor a eficácia do tratamento em condições reais.</p>
Viés devido aos dados incompletos dos desfechos - Necessidade de cirurgia e uso de corticosteróides	<p>Baixo risco de viés</p> <p>A análise de eficácia foi realizada na população ITT, que foi pré-definida como todos os pacientes que foram randomizados. Isso significa que todos os participantes alocados a um grupo de tratamento foram incluídos na análise, independentemente de terem completado o estudo conforme o protocolo.</p>

	Essa abordagem ajuda a mitigar o viés decorrente de dados incompletos, pois considera todos os participantes originalmente alocados, refletindo melhor a eficácia do tratamento em condições reais.
Viés na mensuração do desfecho - SNOT-22	<p>Baixo risco de viés.</p> <p>Os desfechos principais e secundários foram bem definidos e medidos de forma objetiva.</p>
Viés na mensuração do desfecho - NPS	<p>Baixo risco de viés.</p> <p>Os desfechos principais e secundários foram bem definidos e medidos de forma objetiva. As pontuações de polipose nasal foram revisadas de forma centralizada por revisores mascarados, garantindo que a avaliação dos resultados fosse cega e objetiva.</p>
Viés na mensuração do desfecho - Lund Mackay	<p>Baixo risco de viés.</p> <p>Os desfechos principais e secundários foram bem definidos e medidos de forma objetiva. As e as varreduras de TC Lund-Mackay foram revisadas de forma centralizada por revisores mascarados, garantindo que a avaliação dos resultados fosse cega e objetiva.</p>
Viés na mensuração do desfecho - UPSIT	<p>Baixo risco de viés.</p> <p>Os desfechos principais e secundários foram bem definidos e medidos de forma objetiva.</p>
Viés na mensuração do desfecho - Incidência de EA reumáticos	<p>Baixo risco de viés.</p> <p>Os desfechos principais e secundários foram bem definidos e medidos de forma objetiva.</p>
Viés na mensuração do desfecho - NCS	<p>Baixo risco de viés.</p> <p>Os desfechos principais e secundários foram bem definidos e medidos de forma objetiva.</p>

Viés na mensuração dos desfechos - EA	<p>Baixo risco de viés.</p> <p>Os desfechos principais e secundários foram bem definidos e medidos de forma objetiva.</p>
Viés na mensuração dos desfechos - Necessidade de cirurgia e uso de corticosteróides	<p>Baixo risco de viés.</p> <p>Os desfechos principais e secundários foram bem definidos e medidos de forma objetiva.</p>
Viés na seleção dos resultados relatados - SNOT-22	<p>Baixo risco de viés.</p> <p>Os resultados principais foram relatados de forma completa e transparente, com todos os desfechos primários e secundários pré-especificados abordados no artigo</p>
Viés na seleção dos resultados relatados - NPS	<p>Baixo risco de viés.</p> <p>Os resultados principais foram relatados de forma completa e transparente, com todos os desfechos primários e secundários pré-especificados abordados no artigo</p>
Viés na seleção dos resultados relatados - Lund Mackay	<p>Baixo risco de viés.</p> <p>Os resultados principais foram relatados de forma completa e transparente, com todos os desfechos primários e secundários pré-especificados abordados no artigo</p>
Viés na seleção dos resultados relatados - UPSIT	<p>Baixo risco de viés.</p> <p>Os resultados principais foram relatados de forma completa e transparente, com todos os desfechos primários e secundários pré-especificados abordados no artigo</p>

	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Study	SINUS-24/SINUS-52_SNOT-22					
	SINUS-24/SINUS-52_NPS					
	SINUS-24/SINUS-52_UPSIT					
	SINUS-24/SINUS-52_Incidência de EA reumáticos					
	SINUS-24/SINUS-52_NCS					
	SINUS-24/SINUS-52_EA					
	SINUS-24/SINUS-52_Necessidade de cirurgia e uso de corticosteróides					
Domains: D1: Bias arising from the randomization process. D2: Bias due to deviations from intended intervention. D3: Bias due to missing outcome data. D4: Bias in measurement of the outcome. D5: Bias in selection of the reported result.						Judgement Low

Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

O proponente classificou os ensaios clínicos randomizados SINUS 24 e 52 como tendo baixo risco de viés, porém não realizou a avaliação por desfechos específicos. O ensaio clínico resumido por Nsouli foi considerado como tendo alto risco de viés.

Os pareceristas conduziram uma análise do risco de viés dos ECR SINUS 24 e 52, utilizando a ferramenta Cochrane RoB 2.0 para cada desfecho, como forma de comparação com as avaliações realizadas pelo proponente e pelas revisões sistemáticas. As justificativas para cada avaliação dos domínios estão apresentadas no Quadro 18.

Os pareceristas também realizaram a análise metodológica das revisões sistemáticas incluídas no RAC. A revisão sistemática de Kim et al. (2024) foi considerada de baixa qualidade metodológica devido à ausência de uma lista de estudos excluídos com justificativas. As revisões sistemáticas de Xiao et al. (2024), Aldajani et al. (2022) e Agache et al. (2021) foram avaliadas como tendo qualidade metodológica criticamente baixa, devido à falta de justificativa ou análise para viés de publicação, ausência de lista de estudos excluídos com justificativas e a falta de menção a um protocolo. As justificativas para cada avaliação estão apresentadas no Quadro 17.

5.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

Quadro 19. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Tabela 6: Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE, considerando subgrupo de pacientes que realizaram cirurgia prévia para os desfechos de eficácia e população geral dos estudos para o desfecho de segurança.

n de pacientes (n de estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade da evidência	Sumário da evidência
Escore de pólipos nasais							
374 pacientes (2 estudos) ¹²⁸	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Dupilumabe vs. placebo 24 semanas: DM -2,00 (IC95% -2,45 a -1,54) 52 semanas: DM 1,95 (IC95% -2,36 a -1,54)
Escore LMK-CT							
374 pacientes (2 estudos) ¹³²	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Dupilumabe vs. placebo 24 semanas: DM -7,21 (IC95% -8,30 a -6,12) 52 semanas: DM -5,32 (IC95% -6,22 a -4,41)
Escore de congestão nasal							
374 pacientes (2 estudos) ¹³²	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Dupilumabe vs. placebo 24 semanas: DM -0,89 (IC95% -1,11 a -0,67) 52 semanas: DM -1,03 (IC95% -1,24 a -0,82)
Escore SNOT-22							
198 pacientes (1 estudo) ¹³¹	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Dupilumabe vs. placebo 24 semanas: DM -20,89 (IC95% -24,18 a -17,60)
Uso de corticosteroide sistêmico e/ou cirurgia nasal							
198 pacientes (1 estudo) ¹²⁹	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Dupilumabe vs. placebo 24 semanas: HR 0,22 (IC95% 0,13 a 0,37)
Eventos adversos							
374 pacientes (2 estudos) ¹²⁸	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	195 pacientes (71,4%) no grupo dupilumabe 300 mg q2w e 140 (75,7%) no grupo placebo apresentaram eventos adversos.

LMK-CT: escore de Lund-Mackay; MMQ: média dos mínimos quadrados; SNOT-22: Teste de Resultado Sino-Nasal de 22 itens (22-item Sino-Nasal Outcome Test); UPSIT: Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (University of Pennsylvania Smell Identification Test).

Fonte: elaboração própria.

Quadro 20. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTA (Dupilumabe *versus* Cirurgia Nasal_ Kim et al., 2024).

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras considerações	Dupilumabe	cirurgia endoscópica nasal	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Escore de congestão Nasal (seguimento: média 48 semanas; avaliado com: Diferença de médias)												
2	estudo observacional	grave ^a	muito grave ^b	não grave	muito grave ^c	nenhum	160	58	-	MD 0.27 menor (2.28 menor para 1.74 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	CRÍTICO
Qualidade de vida SinoNasal Outcome Test (seguimento: média 48 semanas; avaliado com: Diferença de média)												
4	estudo observacional	grave ^a	muito grave ^d	não grave	muito grave	nenhum	240	233	-	MD 5.72 menor (16.2 menor para 4.76 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,d}	CRÍTICO
Escore de Pólipos Nasais (NPS) (seguimento: média 48 semanas; avaliado com: Diferença de médias)												
4	estudo observacional	grave ^a	muito grave ^e	não grave	não grave	nenhum	240	105	-	MD 1.22 mais alto (0.48 mais alto para 1.95 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,e}	CRÍTICO
Teste de Identificação do Olfato (UPSIT) (seguimento: média 24 semanas; avaliado com: Diferença de média)												
3	estudo observacional	grave ^a	grave ^f	não grave	muito grave ^g	nenhum	240	105	-	MD 0.09 menor (3.51 menor para 3.33 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,f,g}	CRÍTICO

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

Explanations

- a. A revisão sistemática que incluiu os estudos observacionais apresentou qualidade metodológica baixa, os estudos incluídos foram avaliados pela ferramenta Newcastle Ottawa não ponderando para um ECR, se fosse realizado pela ferramenta ROBINS-I.
- b. As estimativas pontos são diferentes entre os estudos incluídos, ora favorecendo para o dupilumabe ora para a cirurgia. Os IC95% não se sobrepõe e o I2 indica alta heterogeneidade (99%)
- c. Os IC95 é extremamente largo demonstrando imprecisão (varia de -2,28 a 1,74). Além de cruzar o efeito nulo.
- d. As estimativas pontos são diferentes entre os estudos incluídos, ora favorecendo para o dupilumabe ora para a cirurgia. Os IC95% não se sobrepõe e o I2 indica alta heterogeneidade (97%)
- e. As estimativas pontos são diferentes entre os estudos incluídos, mas todas favorecendo a cirurgia. Os IC95% não se sobrepõe e o I2 indica alta heterogeneidade (97%)
- f. As estimativas pontos são diferentes entre os estudos incluídos, ora favorecendo para o dupilumabe ora para a cirurgia. Os IC95% não se sobrepõe e o I2 indica heterogeneidade (49%)
- g. Os IC95 é extremamente largo demonstrando imprecisão (varia de -3,51 a 3,33). Além de cruzar o efeito nulo.

Quadro 21. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTA (Dupilumabe+ spray de furoato de mometasona *versus* placebo + spray de furoato de mometasona [ECR SINUS24/52]).

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Dupilumabe + spray nasal de furoato de mometasona	placebo + spray nasal de furoato de mometasona	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Qualidade de vida SinoNasal Outcome Test (avaliado com: Diferença de média)												
2	ensaios clínicos randomiz ados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	População total: Dupilumabe 468 / Placebo: 316 ECR SINUS 24/52:(24/52 semanas) DM: -19,14 (IC95% -22,80;-15,47) MD: 12 pontos				⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Necessidade de cirurgia e uso de corticosteróides (seguimento: média 24 semanas)												
2	ensaios clínicos randomiz ados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Dupilumabe (n= 438) Placebo (n=286) RR 0,28 (IC95% 0,20;0,39) Risco absoluto dupilumabe: 244 a menos por 1000 (271 a menos para 207 a menos) Risco absoluto placebo: 339 por 1000				⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Teste de Identificação do Olfato (UPSIT) (avaliado com: Diferença de média)												
2	ensaios clínicos randomiz ados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	População total: Dupilumabe 468 / Placebo: 316 ECR SINUS 24/52:(24/52 semanas) DM: 10,54 (IC95% 9,24;11,84)				⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Eventos adversos												
2	ensaios clínicos randomiz ados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Eventos adversos relacionados ao tratamento, com risco relativo de 0,95 (IC 95% 0,89-1,02), sem significância estatística com efeito absoluto de 45 eventos menos por 1.000 pacientes (IC 95% -100 a +18).				⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito

Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

O proponente avaliou todos os desfechos utilizando o sistema GRADE, classificando-os com alta certeza de evidência. Os pareceristas realizaram duas análises com o GRADE. A primeira análise foi relacionada à comparação entre dupilumabe e cirurgia endoscópica nasal, baseada nos estudos observacionais incluídos na revisão sistemática de Kim et al. (2024). Devido à qualidade metodológica da revisão e à forma como o autor conduziu a análise do risco de viés (utilizando a ferramenta Newcastle-Ottawa em vez da ROBINS-I), a certeza da evidência para todos os desfechos foi considerada muito baixa.

Na análise da certeza da evidência para a comparação entre dupilumabe + spray nasal e placebo + spray nasal, avaliados por dois ensaios clínicos randomizados (SINUS 24/52), a certeza da evidência foi considerada alta para todos os desfechos (necessidade de cirurgia e uso de corticosteroides, e eventos adversos, qualidade de vida avaliado pelo SNOT-22 e teste de identificação do olfato (UPSIT).

5.6 Discussão e conclusões

Quadro 22. Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
Sumário da evidência	Dupilumabe apresentou uma redução no EPN, no escore de congestão nasal, no escore LMK-CT, no SNOT-22 e aumento no Euro Quality of Life - visual analog scale (EQ-VAS). Também foi verificado que o tratamento com dupilumabe reduziu a necessidade de uso de corticosteroide e/ou de cirurgia sinusal. Nas análises agrupadas dos pacientes dos estudos LIBERTY NP SINUS-24 e LIBERTY NP SINUS-52, foi demonstrado superioridade do dupilumabe em relação ao placebo independentemente do número de cirurgias prévias e do tempo desde a última cirurgia nos escores de EPN, escore de congestão nasal, LMK-CT, perda de olfato, UPSIT e SNOT-22. A solidez das evidências que respaldam sua eficácia e segurança reforça seu potencial em melhorar a vida dos pacientes, minimizando intervenções cirúrgicas e a	O proponente não realizou a sumarização dos achados em sua consideração final, nem incluiu a força da evidência nos desfechos principais. As evidências provenientes da revisão sistemática de Kim et al. (2024), que possui qualidade metodológica baixa, indicaram que para o desfecho de escore de Congestão Nasal (NCS) em 48 semanas (MD = -0,27 [IC95% - 2,28; 1,74]; $I^2 = 99\%$), o dupilumabe não apresentou diferença estatisticamente significativa em comparação com a cirurgia (certeza da evidência muito baixa). Em relação à qualidade de vida avaliada pelo SNOT-22 em 48 semanas (MD = -5,72 [IC95% -16,20; 4,76]; $I^2 = 97\%$), também não apresentou diferença estatística significativa entre dupilumabe e cirurgia (certeza de evidência muito baixa). Para o escore de Pólipos Nasais (NPS) em 48 semanas (MD = 1,22 [IC95% 0,48; 1,95]; $I^2 = 97\%$), o dupilumabe mostrou inferioridade em relação à cirurgia (certeza de evidência muito

	dependência de corticosteroides.	<p>baixa). No teste de Identificação do Olfato (UPSIT) em 24 semanas (MD = -0,09 [IC95% -3,51; 3,33]; $I^2 = 49\%$), não foram observadas diferenças estatísticas entre dupilumabe e cirurgia endoscópica (certeza da evidência muito baixa).</p> <p>As evidências dos ECR SINUS 24/52 apresentaram certeza de evidência alta para todos os desfechos e mostraram baixo risco de viés. A qualidade de vida avaliada pelo SNOT-22 apresentou resultados favoráveis ao dupilumabe comparado ao placebo, com valores de -19,14 [IC95% -22,80; -15,47] (certeza de evidência alta). No teste de Identificação do Olfato (UPSIT), os resultados foram favoráveis ao dupilumabe em relação ao placebo, com +10,54 [IC95% +9,24; +11,84] (certeza de evidência alta). A necessidade de cirurgia e uso de corticosteroides foi reduzida em 72% com o uso do dupilumabe (RR 0,28; IC95% 0,20-0,39) (certeza da evidência alta). O dupilumabe não apresentou diferença estatística para o desfecho segurança comparado ao placebo (RR 0,95; IC95% 0,89-1,02) (alta certeza da evidência).</p>
--	----------------------------------	--

Limitações	Não foram apresentadas as limitações pelo proponente nas considerações finais.	As principais limitações estavam associadas às evidências que comparavam o dupilumabe com a cirurgia nasal, uma vez que apenas estudos comparativos não randomizados avaliaram essa comparação, com qualidade metodológica baixa da revisão sistemática avaliada pelo AMSTAR-II. As evidências provenientes dos ensaios clínicos SINUS 24/52 referiam-se à comparação do dupilumabe com o placebo, em conjunto com a terapia usual de corticosteroides intranasais.
Conclusões	O dupilumabe é um marco inovador no tratamento da RSCcPN, trazendo esperança e alívio para muitos que, até então, tinham poucas alternativas.	No contexto atual de tratamento para pacientes com rinossinusite crônica com pólipos nasais, as opções terapêuticas incluem, para aqueles com doença não controlada ou recidiva após cirurgia, a recomendação de uma segunda intervenção cirúrgica associada a tratamento farmacológico com corticoides tópicos intranasais. No entanto, ainda faltam estudos de alta qualidade metodológica que comparem o dupilumabe com a segunda cirurgia endoscópica nasal como alternativa de substituição. Para pacientes com contraindicações corticosteroides sistêmicos, recomenda-se um tratamento

		farmacológico intensificado com corticoides intranasais. Dois ensaios clínicos principais, que compararam o dupilumabe ao placebo em conjunto com a terapia com corticoides intranasais, com baixo risco de viés, evidenciaram desfechos favoráveis ao uso do dupilumabe, apesar da ocorrência de eventos adversos.
--	--	---

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
Sem comentários adicionais

5.7 Elementos pós-texto

Quadro 23. Componentes dos elementos pós-texto.

Elemento	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Todas as referências relevantes foram citadas .

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto

Nenhum comentário adicional.

6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas ³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente:

- () Custos (análise parcial)
- () Custo-efetividade
- (X) Custo-utility
- () Custo-benefício
- () Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente

Foi realizada avaliação econômica sob a perspectiva da saúde suplementar brasileira, com o objetivo de avaliar a custo-utilidade de dupilumabe, em comparação aos cuidados usuais, no tratamento complementar para rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN) grave e não controlada. O modelo de custo-utilidade consiste em modelo híbrido, com o primeiro ano consistindo em árvore de decisão, seguido por coortes de Markov a partir do segundo ano, com ciclos de um ano. O horizonte de tempo é período de vida, com censura dos participantes aos 100 anos de idade. O desfecho primário foi custo por ano de vida ajustado para qualidade (AVAQ) ganho, expresso em reais, com aplicação de taxa de desconto de 5% para custos e para efetividade. Foi realizada análise de sensibilidade determinística e probabilística de forma a avaliar a consistência dos resultados.

A avaliação econômica realizada pelo PROPONENTE foi considerada completa e adequada, comparando os custos e os desfechos em saúde das tecnologias. O proponente descreveu adequadamente como são compostos os custos relacionados à intervenção, com acompanhamento clínico, com intervenções cirúrgicas, com eventos adversos e com comorbidades, indicando as referências necessárias. O modelo, contudo, apresenta limitações, como o fato de alguns dados não estarem disponíveis publicamente, o que afeta a transparência e replicabilidade da análise. Ainda, constatou-se uma suposição fixa para eventos adversos ao longo do tempo e simplificações na resposta ao tratamento. Ainda assim, ele fornece uma base relevante para decisões de cobertura, considerando o valor clínico e econômico do dupilumabe.

6.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo proponente foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 24**.

Quadro 24. Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Perspectiva	Saúde suplementar	Adequado
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> (censura aos 100 anos; equivalente a um horizonte temporal de 60 anos para o caso-base com idade inicial de 40 anos)	Tempo adequado: Sim
População-alvo	Pacientes adultos (≥ 18 anos) com RSCcPN grave, não controlada apesar do uso otimizado de corticosteroides intranasais, com realização prévia de cirurgia para polipose nasal (ou contraindicação à mesma) e uso de corticosteroides sistêmicos	Alinhado à PICO: sim
Tecnologia	Dupilumabe associado aos cuidados usuais	Alinhado à PICO: sim Houve detalhamento técnico a respeito da tecnologia avaliada.
Comparador	Cuidados usuais - corticosteroides inalatórios e orais, com cirurgia caso ausência de resposta (terapia não reembolsada na saúde suplementar, exceto procedimento cirúrgico)	Alinhado à PICO: sim
Taxa de desconto anual	5%	Apropriado: Sim Fundamentado nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias

		em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil.
Desfechos de saúde	Custos incrementais AVAQs incrementais Custo por AVAQ ganho	Apropriado: Sim
Mensuração da efetividade	<p>A medida de efetividade adotada foram anos de vida ajustados à qualidade (AVAQ).</p> <p>Para a efetividade das intervenções os dados foram obtidos diretamente dos estudos SINUS-24 e SINUS-52.</p>	<p>O proponente relata ter utilizado os dados dos estudos SINUS-24 e SINUS-52. A precisão com que os dados são apresentados é adequada.</p> <p>Além disso, é uma limitação importante o fato de os dados usados para as probabilidades do modelo não estarem publicamente disponíveis, dado que isso afeta adversamente a transparência e replicabilidade da análise.</p>
Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (<i>utility</i>)	<p>Os valores de utilidade dependem do estado de saúde e não do tratamento recebido.</p> <p>O valor de utilidade dos estados de saúde oligossintomático, sintomatologia leve, moderada e grave, foram baseadas em estudo de qualidade de vida avaliando as preferências na população brasileira, obtidas pelo EQ-5D-3L.</p> <p>Para a população pós-cirúrgica com remissão foi atribuído o ganho de utilidade.</p> <p>Uma vez que o dupilumabe é efetivo para outras patologias associadas à</p>	<p>Apropriado: Sim</p> <p>No modelo apresentado, valores de utilidade foram definidos com base no AVAQ para refletir a qualidade de vida de pacientes brasileiros em diferentes estados de saúde, variando de 0,84 para oligossintomáticos a 0,51 para sintomas graves. Após intervenção cirúrgica, houve um ganho de utilidade de +0,05 para pacientes com remissão. A desutilidade associada a comorbidades, como asma e dermatite atópica, foi ajustada de acordo com a resposta ao tratamento com dupilumabe, enquanto a</p>

	<p>inflamação tipo 2, como asma e dermatite atópica, foi considerado no modelo o potencial ganho de utilidade com uso do medicamento nessa população em relação ao grupo em cuidados usuais somente.</p> <p>Foi também considerada desutilidade devido a procedimento cirúrgico e devido a eventos adversos.</p>	<p>desutilidade pós-cirúrgica de curto prazo foi estimada em -0,03 AVAQ.</p> <p>Um aspecto limitante é a falta de dados nacionais específicos para calibrar a frequência e gravidade dos eventos adversos.</p>
<p>Estimativa de recursos e custos</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Custo da intervenção: preço CMED (junho de 2024) + CBHMP código 10101012 referente a primeira aplicação (Consulta em horário normal ou preestabelecido, porte 2B, faixa III). O custo do ciclo corresponde ao tratamento por um ano (52 semanas). - Para o grupo comparador, composto de cuidados usuais, não foram considerados custos sob a perspectiva da saúde suplementar devido aos tratamentos utilizados na prática clínica serem custeados pelo paciente. - Custos com acompanhamento clínico: CBHMP 2023 - Custos com intervenções cirúrgicas: definido em painel Delphi - Custos com eventos adversos, foi considerado o custo de uma consulta médica por evento ocorrido, conforme faixa III da tabela CBHMP 2023. 	<p>Custo da intervenção (CMED e CBHMP): O uso exclusivo da CBHMP pode ignorar variações de custo regionais ou negociações com operadoras de saúde, o que limita a precisão do cálculo no contexto da saúde suplementar.</p> <p>Grupo comparador (custos não considerados): A exclusão dos custos dos cuidados usuais sob a perspectiva da saúde suplementar está adequada à perspectiva da análise.</p> <p>Custos com acompanhamento clínico (CBHMP 2023): Está adequado.</p> <p>Custos com intervenções cirúrgicas (painel Delphi): Embora o método Delphi seja útil para consenso em áreas de incerteza, ele depende fortemente da subjetividade dos especialistas, o que pode introduzir vieses. Isso agrega incerteza à avaliação econômica.</p>

	- Custos com comorbidades: CBHMP 2023	<p>Custos com eventos adversos (consulta médica): Considerar apenas o custo de uma consulta médica pode subestimar os custos associados a eventos adversos, que muitas vezes envolvem exames complementares e tratamentos adicionais, aumentando o custo total de gerenciamento desses eventos.</p> <p>Custos com comorbidades (CBHMP 2023): O uso da CBHMP para comorbidades é adequado.</p>
Unidade monetária	Reais (R\$)	Apropriado: Sim
Modelagem	Modelo híbrido - árvore de decisão no primeiro ano, seguido de modelo de Markov a partir do segundo ano, com ciclos de um ano.	<p>Apropriado: Sim</p> <p>O modelo é complexo e busca representar os diferentes aspectos clínicos e econômicos da doença com boa semelhança com o mundo real. A complexidade do modelo reduz, em parte, sua transparência.</p>
Pressupostos do modelo	<p>Os seguintes estados de saúde foram considerados no modelo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. RSCcPN oligossintomático: paciente com SNOT-22 inferior a 8 pontos, para o qual é considerada pouca ou nenhuma repercussão sintomática da RSCcPN; 2. RSCcPN com sintomatologia leve: definida como SNOT-22 entre 8 e 20 	<p>Apropriada: Parcialmente.</p> <p>Os pressupostos do modelo, apesar de estruturados com uma abordagem conservadora, apresentam algumas limitações. A categorização de estados de saúde baseada no SNOT-22 e a interrupção do dupilumabe na presença de sintomas graves trazem aspectos adequados, dado o impacto</p>

	<p>pontos, seguindo pontos de corte estabelecidos por Toma et al 2016;</p> <p>3. RSCcPN com sintomatologia moderada: definida como SNOT-22 entre 21 e 50 pontos, seguindo pontos de corte estabelecidos por Toma et al 2016;</p> <p>4. RSCcPN com sintomatologia grave: definida como SNOT-22 acima de 50 pontos, seguindo pontos de corte estabelecidos por Toma et al 2016.</p> <p>Pacientes nesse estágio são candidatos a cirurgia, podendo ser:</p> <p>a. Elegíveis à cirurgia: realizam o procedimento, passando ao estágio de remissão pós-cirúrgica;</p> <p>b. Inelegíveis à cirurgia: não realizam o procedimento, passando ao estágio de RSCcPN com sintomatologia grave, inelegível à cirurgia.</p> <p>5. RSCcPN com sintomatologia grave inelegíveis à cirurgia: pacientes que possuem a sintomatologia grave, tendo indicação de realização do procedimento cirúrgico, contudo possuindo contraindicação para tal;</p> <p>6. Remissão pós-cirúrgica: pacientes que realizaram cirurgia no modelo, estando em estado de remissão da doença;</p> <p>7. Recidiva pós-cirúrgica: pacientes que realizaram cirurgia no modelo,</p>	<p>variável nas respostas às intervenções e na qualidade de vida. No entanto, o pressuposto de que toda interrupção do dupilumabe resulta em perda de resposta clínica e a suposição de múltiplas cirurgias em pacientes em cuidados usuais podem simplificar excessivamente as dinâmicas de resposta ao tratamento. Além disso, ao aplicar uma porcentagem fixa de eventos adversos ao longo do tempo, o modelo não capta adequadamente a evolução temporal e a possível redução de efeitos colaterais com o tempo, o que pode resultar em uma subestimação ou superestimação dos custos e utilidades envolvidos, comprometendo a precisão do modelo.</p>
--	--	--

	<p>estando em estado de recidiva da doença;</p> <p>8. Morte: estado absorvivo.</p> <p>A árvore de decisão e os estados de saúde utilizados no modelo foram baseados na resposta ao tratamento em cada grupo, de acordo com os resultados observados nos estudos SINUS-24 e SINUS-52, podendo inicialmente ser atribuído um dos seguintes estados: oligossintomático, sintomatologia leve, sintomatologia moderada ou sintomatologia grave.</p> <p>O modelo possui ciclos com duração de um ano para refletir o curso da condição de saúde e, ao mesmo tempo, capturar mudanças significativas em desfechos e custos.</p> <p>Foi aplicado correção de meio de ciclo no caso base, para ajuste do tempo das transições de estado de saúde ao longo de cada ciclo.</p> <p>Os valores de utilidade dependem do estado de saúde e não do tratamento recebido.</p>	
Métodos analíticos	<p>Calculada razão de custo-utilidade incremental do dupilumabe comparado aos cuidados usuais.</p> <p>Também, análises de sensibilidade determinística e probabilística, além da análise de 18 diferentes cenários .</p>	<p>Apropriado: Sim</p> <p>Foram seguidas boas práticas e recomendações nacionais e internacionais para modelagem para análise de decisão em saúde.</p>

Planilha (transparência e reprodutibilidade)	Modelo de custo-utilidade em modelo híbrido, com o primeiro ano consistindo em árvore de decisão, seguido por coortes de Markov a partir do segundo ano, estruturada em planilha de Excel.	A planilha de custo-utilidade apresenta boa clareza e reprodutibilidade.
---	--	--

RSCcPN: rinossinusite crônica com pólipos nasais.

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente
<p>Os ciclos estão de acordo com o período de avaliação proposto pela EPOS 2020.</p> <p>Na Figura 1, que representa a Árvore de decisão, os pacientes que estão no estado de saúde "Sintomatologia Moderada" ingressam no Modelo de Markov no estado "Sintomatologia grave", diferente dos outros estados de saúde. Não ficou claro o motivo dessa transição, já que no modelo de Markov há a possibilidade de o paciente em "Sintomatologia moderada" permanecer nesse estado.</p> <p>Na Figura 2, que representa o modelo de Markov, a seta que indica a transição entre os estados de saúde "Pós-cirúrgico com recidiva" e "Morte" está com o sentido invertido.</p>

6.2 Resultados

Quadro 25. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Parâmetros do estudo	O valor total combinado de todos os custos - além do custo do dupilumabe e de sua administração, os custos de cada um dos estados de saúde, os custos de eventos adversos e os custos das comorbidades - foram separados por estado de saúde (oligossintomático, leve, moderada, grave, grave inelegível à cirurgia, pós-cirúrgico com	O proponente descreveu adequadamente como são compostos os custos relacionados à intervenção, com acompanhamento clínico, com intervenções cirúrgicas, com eventos adversos e com

	<p>remissão, pós-cirúrgico com recorrência e morte), correspondendo a um ciclo no modelo de Markov.</p> <p>A frequência de transição entre os estados de saúde foi obtida dos estudos SINUS-24 e SINUS-52. Estes dados não estão publicamente disponíveis, tendo sido solicitado pela equipe elaboradora do modelo econômico.</p> <p>A frequência de taxa de resposta sustentada foi considerada conforme dados da reavaliação do dupilumabe no tratamento de dermatite atópica em adultos realizada pelo NICE, devido à ausência de dados referentes à condição de interesse, e a similaridade das duas condições.</p> <p>As frequências de: taxa de descontinuação, recidiva pós cirúrgica, mortalidade, eventos adversos e os valores de utilidade utilizados nos parâmetros do estudo estão devidamente referenciados.</p>	<p>comorbidades, indicando as referências necessárias.</p> <p>Alguns dados não estão disponíveis publicamente, o que afeta a transparência e replicabilidade da análise.</p>
Estimativa do custo e da efetividade incrementais	O relatório apresenta os dados referentes aos custos e utilidades, e as fontes utilizadas para a obtenção.	Apropriado: Sim
Análise de sensibilidade	Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística univariada assumindo como base o valor resultante da análise de custo-utilidade, apresentando as 15 variáveis com maior impacto na RCUI. Os parâmetros que	<p>Apropriado: Sim</p> <p>As análises de sensibilidade foram abrangentes. Houve descrição do efeito de incertezas na amostragem realizada nas</p>

	<p>possuíram maior variabilidade foram os valores de utilidade para os estados de saúde, a taxa de desconto e o ganho de utilidade com a cirurgia.</p> <p>O resultado da análise de sensibilidade probabilística mostrou-se consistente, com convergência sendo obtida a partir de aproximadamente 400 simulações, com o RCEI resultante possuindo variabilidade menor do que R\$ 10.000,00 em relação à estimativa correspondente ao total de 1.000 simulações. Conforme plano de custo-utilidade incremental, constatou-se que todas as simulações realizadas resultaram em maior custo e maior utilidade para dupilumabe versus cuidados usuais.</p> <p>Em relação à análise de cenários considerando 18 cenários diferentes, maior variação foi observada ao excluir os pacientes com asma da análise, justificável pelo fato da maioria dos indivíduos com RSCcPN possuírem esta comorbidade.</p>	estimativas incrementais de custos e de efetividade; como também foram relatados os pressupostos metodológicos.
Caracterização da heterogeneidade	Não se aplica.	Não se aplica.

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente
Sem comentários adicionais

Quadro 26. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Item	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Dupilumabe	11,03	-	R\$ 1.556.146	-	-
Cuidados usuais	8,57	-	R\$ 406.607	-	-
-	-	2,46	-	R\$ 1.149.539	R\$ 467.015 /AVAQ

Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente
Sem comentários adicionais

6.3 Discussão e conclusões

Quadro 27. Componentes da discussão e conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	O presente estudo de avaliação econômica apresenta evidências robustas de que o tratamento oferece ganhos significativos em qualidade de vida para os pacientes. Os resultados demonstram que o uso de dupilumabe, em comparação aos cuidados usuais, proporciona um ganho incremental de 2,46 anos AVAQs, resultando em uma RCUI de R\$ 467.015 por AVAQ, considerando a taxa de desconto de 5%, está dentro dos parâmetros esperados	O estudo argumenta a respeito da viabilidade econômica do dupilumabe para tratamento da RSCcPN grave na saúde suplementar brasileira, com um ganho de 2,46 anos AVAQ e RCUI de R\$ 467.015 por AVAQ, dentro dos padrões de custo-efetividade para novas tecnologias sem alternativas de tratamento cobertas. As análises de sensibilidade reforçam a estabilidade do modelo, com RCUI variando entre R\$ 387.971,00 e R\$ 535.733,00

	<p>para tecnologias inovadoras, para as quais inexistem tratamentos medicamentos cobertos na saúde suplementar.</p>	<p>enquanto um desconto de 10% no preço do dupilumabe reduz a RCUI para R\$ 411.047,00 tornando o tratamento mais competitivo.</p> <p>O modelo apresenta limitações, como a suposição fixa para eventos adversos ao longo do tempo e simplificações na resposta ao tratamento. Ainda assim, ele fornece uma base relevante para decisões de cobertura, considerando o valor clínico e econômico do dupilumabe.</p>
Limitações	Não foram descritas	<p>As principais limitações do modelo de avaliação econômica do dupilumabe para RSCcPN incluem a aplicação de uma taxa fixa de eventos adversos ao longo do período, o que pode não refletir variações reais; a categorização da resposta ao tratamento com base no SNOT-22, que simplifica a variabilidade individual dos pacientes; e a necessidade de extrapolações para um horizonte de longo prazo, que podem desviar dos resultados reais devido à complexidade da condição. Além disso, o uso de suposições conservadoras para custos e complicações pode distorcer a análise de custo-efetividade, e a avaliação de utilidade baseada apenas no estado de saúde, sem diferenciação</p>

		pelo tipo de intervenção, pode subestimar o impacto específico do dupilumabe.
Generalização dos achados Implicações para a prática	"Destacamos a importância em contextualizar os resultados econômicos com a efetividade clínica, o impacto orçamentário e as necessidades não atendidas da população alvo. A inclusão do dupilumabe como tratamento na saúde suplementar brasileira deve considerar não apenas o custo, mas o valor global oferecido pela intervenção, especialmente em termos de melhoria na qualidade de vida e na redução de complicações e intervenções futuras."	O modelo e relatório econômico foram elaborados com o objetivo de generalização de seus achados para a saúde suplementar do Brasil. No entanto, há importante dependência de resultados de estudos clínicos internacionais. A capacidade de generalização é considerada moderada a boa.

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
<p>Embora os resultados mostrem um ganho significativo de 2,46 anos de AVAQS e uma RCUI de R\$ 467.015,00 a análise de sensibilidade, embora robusta, não aborda completamente as incertezas inerentes aos parâmetros clínicos e econômicos. A variação da RCUI entre R\$ 387.971,00 e R\$ 535.733,00 pode levantar questões sobre a estabilidade do modelo sob diferentes cenários.</p> <p>A inclusão do desconto de 10% no preço do dupilumabe melhora a competitividade econômica do tratamento, mas isso depende da aceitação desse desconto em negociações futuras, o que pode não ser garantido. Além disso, o foco no impacto clínico e na redução de intervenções cirúrgicas é relevante, mas a análise poderia ser fortalecida com uma consideração mais aprofundada dos efeitos a longo prazo e das necessidades não atendidas da população.</p>

6.4 Elementos pós-texto

Quadro 28. Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Todas as referências foram citadas.

Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo proponente
Sem comentários adicionais

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 1**.

7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário ³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

7.1 Métodos

Quadro 29. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

Parâmetros	PROONENTE	Análise da proposta	PARECERISTA
<i>Informações Gerais</i>			
Software utilizado	Microsoft Excel® (planilha própria)	Adequado	Microsoft Excel® (padrão ANS)
Modelo	Dinâmico A estrutura da análise do impacto orçamentário segue a estrutura apresentada na avaliação econômica. Consiste em um modelo híbrido, composto por uma árvore de decisão, representando o primeiro ano do tratamento com dupilumabe, e na sequência um modelo Markov simplificado, representativo dos quatro anos seguintes.	Adequado	Estático (padrão ANS)
Perspectiva	Saúde suplementar, abrangência nacional	Adequado	Saúde suplementar

Horizonte temporal	5 anos	Adequado	5 anos
<i>Tecnologia e comparadores</i>			
Tecnologia	Dupilumabe 300 mg, SC, a cada 2 semanas	Adequado	Idem
Comparador	Ausência de tratamento medicamentoso específico para RSCcPN; pacientes com doença grave precisam ser submetidos a procedimento cirúrgico.	Adequado	Cuidados usuais (cirurgia)
Cenários	Cenário atual: não há tratamento medicamentoso específico para RSCcPN na saúde suplementar; pacientes com doença grave precisam ser submetidos a procedimento cirúrgico. Cenário alternativo: custos dispendidos em cenário no qual há a cobertura para o uso do dupilumabe.	Adequado	Idem
Participação no mercado	Taxa de adoção de 5% no ano 1, com incremento linear de 5% ao ano, atingindo 25% no quinto ano (em linha com avaliações prévias do dupilumabe para o tratamento da dermatite atópica em adultos).	Adequado	Taxa de adoção de 5% no ano 1, com incremento linear de 5% ao ano, atingindo 25% no quinto ano. Cenário alternativo: Taxa de adoção de 5% no ano 1, com incremento linear de 10% ao ano, atingindo 40% no quinto ano.

População			
População	Pacientes adultos com RSCcPN bilateral grave, não controlada com uso otimizado de corticosteroides intranasais, com realização prévia de cirurgia para polipose nasal e uso de corticosteroides sistêmicos.	Adequado	Idem
Cálculo da população elegível	<p>Demanda epidemiológica</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Brasil: população total 2. Cobertura saúde suplementar - adultos 23,38% 3. Prevalência de RSCcPN - 0,44% 4. Prevalência de RSCcPN grave - 16,17% 5. NPS (nasal polyp score) ≥ 5 - 76,60% 6. Realizaram ≥ 1 cirurgia - 63,00% 7. Prevalência de RSCcPN sem controle pós cirurgia - 37,08% 8. Uso de corticosteroides sistêmicos - 68,60% 9. Proporção de pacientes sem asma ou DA grave como comorbidades - 86,83% 	Parcialmente adequado	<p>A população elegível foi estimada a partir do método epidemiológico:</p> <p>Considerou-se os beneficiários adultos (≥ 18 anos até 100 anos) de planos de assistência médica da saúde suplementar em 2023 e projeção da população IBGE 2024 (planilha padrão ANS).</p> <p>Prevalência de RSCcPN - 0,44%</p> <p>Uso de corticosteroides sistêmicos (Prevalência de RSCcPN grave) - 68,60%</p> <p>NPS (nasal polyp score) ≥ 5 - 76,60%</p> <p>Realizaram ≥ 1 cirurgia - 63,00%</p> <p>Prevalência de RSCcPN sem controle pós cirurgia - 37,08%</p> <p>Proporção de pacientes sem asma ou DA grave como comorbidades - 86,83%</p>

			Ou seja, a taxa de prevalência de RSCcPN grave de 16,17% não foi utilizada para cálculo da população elegível. Maiores detalhes no quadro de comentários abaixo.
Subgrupos	Não realizado	-	Não realizado
<i>Custos</i>			
Componentes e fontes (tecnologia)	<p>Custos diretos com o dupilumabe e sua administração.</p> <p>Custo da tecnologia (CMED PF 18% ICMS de 04 de junho de 2024)</p> <p>+</p> <p>CBHMP Código 10101012 - Consulta em horário normal ou preestabelecido, porte 2B, faixa III (R\$ 279,10).</p>	Parcialmente adequado	<p>Custos diretos com o dupilumabe e sua administração.</p> <p>Custo da tecnologia (CMED PF 18% ICMS de outubro de 2024)</p> <p>O custo com a administração do medicamento não foi considerado, já que se trata de administração subcutânea, geralmente sem cobrança pelos planos de saúde</p>
Componentes e fontes (comparadores)	Foram considerados somente os custos da cirurgia, calculados por microcusteio.	Adequado	Idem proponente
Custos associados	Custos de acompanhamento (atendimento médico, exames diagnósticos, cirurgia, entre outros).	Adequado	<p>Idem proponente, adaptado ao modelo estático</p> <p>O custo associado referente à doença não controlada (R\$3.088,07) foi multiplicado pela taxa de descontinuação</p>

			em 52 semanas (11%) no grupo Dupilumabe e pela taxa de recorrência pós-cirurgia (35%) no grupo “cuidados usuais”. No caso da doença controlada, o custo foi multiplicado pelo respectivo valor das diferenças das proporções acima citadas (89% e 65%). O resultado foi um valor anual de custos associados de R\$ 836,49 para o grupo Dupilumabe e R\$ 1.443,65 para o grupo “cuidados usuais”.
Custos não incluídos	Não informado	Adequado	Não houve custos não incluídos.
Ajustes	<p>- Taxa resposta e de descontinuação das tecnologias:</p> <p>Para as taxas de resposta em 16 e 52 semanas foram utilizadas a proporção de pacientes que atingiu resposta mínima clinicamente importante no SNOT-22 no estudo LIBERTY NP SINUS-52 - 83,3% em 16 semanas, e entre estes, de 86,0% em 52 semanas¹.</p> <p>Para a taxa anual de descontinuação do dupilumabe a partir do segundo ano considerou-se dado da literatura, obtido em avaliação de mundo real de pacientes com dermatite atópica -</p>	Adequado	<p>A fim de considerar a taxa de resposta ao tratamento na população elegível, foi utilizada a taxa de manutenção de tratamento com dupilumabe no primeiro ano (52 semanas) de 89%, proveniente do estudo SINUS-52 (que correspondente a 11% de taxa de descontinuação em 52 semanas)³.</p> <p>A partir do 2º ano de tratamento considerou-se a taxa de manutenção de 96,4%, a partir de dado obtido em avaliação de mundo real de</p>

	taxa de descontinuação por eventos adversos e falta de eficácia de 3,6% a partir de dados de mundo real ² . - Taxa de recorrência pós-cirurgia: taxa de 35% em 12 meses		pacientes com dermatite atópica - taxa de descontinuação por eventos adversos e falta de eficácia de 3,6% ² .
--	---	--	--

1. Bachert C, Khan A, Fokkens W, Hopkins C, Gevaert P, Han J, et al. Onset, Maintenance, and Durability of Response with Dupilumab in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. Eur Respir J [Internet]. 4 de setembro de 2022 [citado 21 de agosto de 2024];60(suppl 66). Disponível em: https://erj.ersjournals.com/content/60/suppl_66/1711
2. Georgakopoulos JR, Felfeli T, Drucker AM, Jo CE, Piguet V, Yeung J. Two-year efficacy, safety, and drug survival of dupilumab for atopic dermatitis: A real-world Canadian multicenter retrospective study. JAAD Int. setembro de 2021;4:67–9.
3. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Lancet Lond Engl. 2 de novembro de 2019;394(10209):1638–50

Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo proponente	
<p>O PROPONENTE e o PARECERISTA utilizaram metodologias diferentes: a análise de impacto orçamentário proposta pelo PROPONENTE é realizada em combinação da análise de custo-utilidade em um mesmo modelo, que avalia os custos por ciclo, e combina custos de acompanhamento (atendimento médico, exames diagnósticos, cirurgia, entre outros) e taxas de resposta/descontinuação do medicamento e de recorrência pós-cirurgia. A metodologia usada pelo PROPONENTE foi considerada adequada, entretanto com incertezas nas estimativas da população elegível.</p>	

Quadro 30. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

PROponente		PARECERISTA	
Ano	População	Ano	População
Ano 1	2.964	Ano 1	18.875
Ano 2	2.990	Ano 2	19.032
Ano 3	3.015	Ano 3	19.183
Ano 4	3.039	Ano 4	19.328
Ano 5	3.062	Ano 5	19.471

Total	15.070	Total	95.889
Média anual	3.014	Média anual	19.178

Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo proponente

Para composição da população elegível, o proponente apresentou como definição de prevalência da RSCcPN **grave** a “*proporção de pacientes que possuem difícil controle da doença com uso de corticosteroides intranasais*”, correspondendo 16,17% da população - conforme estudo realizado no sistema de saúde alemão. Esta definição de gravidade da doença foi definida pelo próprio proponente e não foi referenciada na literatura.

Adicionalmente, na composição da população elegível, considerou a proporção de pacientes que necessita de corticosteroides sistêmicos, “*visto que seu uso sinaliza exacerbação da doença, associado ao inadequado controle clínico*”. Para isso, utilizou uma taxa de 68,8% dos pacientes na saúde suplementar como utilizado corticosteroides sistêmicos nos 12 meses anteriores ao tratamento.

Ainda, foi utilizada a prevalência de NPS ≥ 5 de 76,60% para definição da população elegível, o que também representa os pacientes considerados com RSCcPN grave. Importante citar que este dado não está referenciado no documento, revelando uma fragilidade neste dado.

Provavelmente existe, portanto, uma sobreposição de pacientes nesta divisão de conceitos realizada para definir a gravidade da doença.

A utilização da taxa de “prevalência da RSCcPN grave” de 16,17%, utilizada pelo proponente, estava subestimando a população elegível cerca de 6,4 vezes. Ao adicionar ainda mais um conceito de gravidade (NPS ≥ 5), que pode estar redundante com os demais conceitos, mais uma vez a população pode ter sido subestimada.

Portanto, os pareceristas consideraram para composição da população elegível somente a taxa de pacientes que necessitam de corticosteroides sistêmicos (68,8%) e a prevalência de NPS ≥ 5 (76,60%) como definição de gravidade da doença (mesmas taxas utilizadas pelo proponente, para fins de comparação) - o que aumentou significativamente a população elegível. A população final estimada pelo parecerista é compatível com 10% da população total de pacientes com a doença tratados no Sistema de Saúde Suplementar.

Na planilha dinâmica do proponente foi considerada a taxa de resposta/descontinuação ao tratamento e à cirurgia para o cálculo do AIO. A fim de considerar a taxa de resposta ao tratamento na população elegível, o parecerista também utilizou a taxa de manutenção de tratamento com dupilumabe no primeiro ano (52 semanas) de 89%, proveniente do estudo SINUS-52 (que correspondente a 11% de taxa de descontinuação em 52 semanas). Considerou-se este dado mais adequado para representar a proporção de continuidade de pacientes realizando tratamento com o medicamento comparado à taxa utilizada pelo proponente (taxa de resposta e descontinuação). A partir do 2º ano de tratamento, considerou-se a taxa de manutenção de 96,4%, a partir de dado obtido em avaliação de mundo real de pacientes com dermatite atópica - taxa de descontinuação por eventos adversos e falta de eficácia de 3,6%. O cálculo é demonstrado na aba market share (linha 100 a 133).

Quadro 31. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com dupilumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Sem dupilumabe	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com dupilumabe	5%	10%	15%	20%	25%
Sem dupilumabe	95%	90%	85%	80%	75%

Quadro 32. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PARECERISTA.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com dupilumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Sem dupilumabe	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com dupilumabe	5%	10%	15%	20%	25%

Sem dupilumabe	95%	90%	85%	80%	75%
Cenário C – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com dupilumabe	5%	10%	20%	30%	40%
Sem dupilumabe	95%	90%	80%	70%	60%

Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente

O proponente adotou uma taxa de difusão de 5% no ano 1 até 25% no ano 5, conforme avaliações prévias do dupilumabe para o tratamento da dermatite atópica em adultos no contexto da Saúde suplementar. De fato, os relatórios de análise crítica de Dupilumabe para o tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica grave, bem como nos pacientes com idade entre 6 meses e menores de 18 anos, os pareceristas propuseram essa taxa de difusão.

Para fins de análise de cenário e de sensibilidade, foi também realizado o cálculo de AIO com uma taxa de difusão de 5% no ano 1 até 40% no ano 5, considerando que, diferentemente da dermatite atópica, a alternativa terapêutica no RSCcPN é a realização de cirurgia, o que pode aumentar a taxa de prescrição e utilização do medicamento dupilumabe neste caso.

7.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo proponente foi considerada:

() Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

(X) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo PROPONENTE

Tendo sido identificadas diferenças quanto à delimitação da população-alvo e metodologias de estimativas de custos, uma nova AIO foi realizada visando solucionar possíveis incertezas frente às

conclusões do modelo compartilhado. Os parâmetros e resultados obtidos por ambos os modelos são apresentados a seguir.

Quadro 33. Resumo dos resultados da AIO.

Critério	AIO Proponente	Comentário sobre a AIO proponente	AIO do relatório
Impacto por cenário	Impacto acumulado em 5 anos: Cenário de referência (A): R\$ 419.531.149 Cenário projetado (B): R\$ 608.621.717	Adequado	Impacto acumulado em 5 anos: Cenário de referência (A): R\$ 5.061.252.515,67 Cenário projetado (B): R\$ 5.995.450.046,84
Impacto incremental	Impacto incremental acumulado em 5 anos: R\$ 189.090.568	Adequado	Impacto incremental acumulado em 5 anos (cenários A-B): R\$ 934.197.531,17
Caracterização da incerteza	Para análise de sensibilidade, o resultado do impacto orçamentário, considerando a variação em cada um dos parâmetros em cinco anos, o menor impacto é observado com o limite inferior da prevalência de RSCcPN e o maior impacto é observado no limite superior da alta taxa de adoção. Em análise de cenários, considerando o desconto praticado de 10% pela Sanofi para as operadoras de saúde, o	Adequado	Foi realizada análise de cenário considerando o Market share de 5-40% em 5 anos. Neste caso, o impacto acumulado em 5 anos seria de R\$ 6.379.964.992,50 e o impacto incremental acumulado em 5 anos seria de R\$ 1.318.712.476,83

	<p>impacto orçamentário resultante seria de R\$ 167,3 milhões. Impacto menor foi observado ao aplicar critérios adicionais de gravidade, como eosinofilia grave e SNOT-22 elevado. Considerando o cenário de pacientes conforme critérios de gravidade da European Position paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS), de SNOT ≥ 40 e eosinófilos ≥ 150 células/mcL, o impacto é estimado em R\$ 109,2 milhões. No cenário que considera critério um pouco mais rígido de gravidade com SNOT ≥ 50 e eosinófilos ≥ 150 impacto orçamentário em cinco anos é de R\$ 80,7 milhões.</p>		
--	---	--	--

Quadro 34. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

PROponente			
Item	Valor	Intervalo (se pertinente)	Referência
Dupilumabe 300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML	R\$ 9.851,81	-	CMED, em 04 de junho de 2024
Consulta clínica para início de tratamento	R\$ 279,10	-	CBHPM 2023 (Código 10101012 - Consulta em horário normal ou

			preestabelecido, porte 2B, faixa III)
Cirurgia	R\$ 51.338,75 (custo ponderado)	-	Definido em painel Delphi
Endoscopia nasal	R\$ 1.509,54	-	CBHPM 2023 (Código 40201210, faixa III)
Tomografia	R\$ 1.317,41	-	CBHPM 2023 (Código 41001036, faixa III)
PARECERISTA			
Item	Valor	Intervalo (se pertinente)	Referência
Dupilumabe 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA	R\$ 9.851,81	-	CMED, em 04 de outubro de 2024
Cirurgia	R\$ 51.338,75 (custo ponderado)	-	Idem proponente
Endoscopia nasal	R\$ 1.509,54	-	CBHPM 2023 (Código 40201210, faixa III)
Tomografia	R\$ 1.317,41	-	CBHPM 2023 (Código 41001036, faixa III)
Consulta clínica	R\$ 279,10	-	CBHPM 2023 (Código 10101012 - Consulta em horário normal ou preestabelecido, porte 2B, faixa III)

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados

Para os cuidados usuais, não são computados custos específicos com as intervenções medicamentosas. As intervenções terapêuticas usualmente recomendadas (como corticosteroides intranasais) não estão contempladas no Rol da ANS. Foram considerados somente os custos da cirurgia. O parecerista seguiu na mesma lógica.

O valor utilizado pelo proponente para cirurgia (microcusteio) foi também utilizado pelo parecerista.

Para os cálculos do parecerista, também foram utilizados os mesmos custos estabelecidos pelo proponente para o acompanhamento clínico da doença (controlada ou não controlada). Porém, na planilha estática padrão ANS, o custo associado referente à doença não controlada (R\$3.088,07) foi multiplicado pela taxa de descontinuação em 52 semanas (11%) no grupo Dupilumabe e pela taxa de recorrência pós-cirurgia (35%) no grupo “cuidados usuais”. No caso da doença controlada, o custo foi multiplicado pelo respectivo valor das diferenças das proporções acima citadas (89% e 65%). O resultado foi um valor único anual de custos associados para acompanhamento clínico da doença de R\$836,49 para o grupo Dupilumabe e R\$1.443,65 para o grupo “cuidados usuais”.

O proponente considera como custos de administração do medicamento uma taxa única de R\$ 279,10, ao início do tratamento, referente ao valor de uma consulta em horário normal ou preestabelecido (CBHPM porte 2B, faixa III), sob a justificativa de garantir o uso adequado do medicamento nas demais aplicações. Para os pareceristas, este valor não foi considerado, já que se trata de administração subcutânea, sem cobertura específica pelos planos de saúde, mesmo quando aplicados em clínica particular.

Quadro 35. Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

PROPONENTE			
Período	Cenário de Referência	Cenário 1	Cenário 2
2025	R\$ 161.309.191	R\$ 172.416.696	-
2026	R\$ 63.833.189	R\$ 91.461.641	-
2027	R\$ 64.332.672	R\$ 103.359.435	-
2028	R\$ 64.789.551	R\$ 114.982.427	-

2029	R\$ 65.266.546	\$ 126.401.519	-
Total	R\$ 419.531.149	R\$ 608.621.717	-
PARECERISTA			
Período	Cenário de Referência	Cenário 1	Cenário 2
2025	R\$ 996.267.317,14	R\$ 1.060.209.716,13	R\$1.060.209.716,13
2026	R\$ 1.004.537.741,30	R\$ 1.131.182.237,14	R\$ 1.131.182.237,14
2027	R\$ 1.012.548.050,77	R\$ 1.200.648.908,19	R\$ 1.265.636.236,74
2028	R\$ 1.020.189.526,13	R\$ 1.268.467.861,00	R\$ 1.397.083.864,15
2029	R\$ 1.027.709.880,34	R\$ 1.334.941.324,38	R\$1.525.852.938,34
Total	R\$ 5.061.252.515,67	R\$ 5.995.450.046,84	R\$ 6.379.964.992,50

Comentários sobre o impacto orçamentário total
<p>Considerando uma progressão de mercado de 5-25%, o impacto orçamentário total em 5 anos calculado pelo PROPONENTE foi de R\$ 608,5 milhões com incorporação do dupilumabe e de R\$ 6 bilhões pelo PARECERISTA. Esta diferença se deu pelo aumento, em cerca de 6,5 vezes, da população elegível calculada pelo parecerista.</p> <p>Caso o cenário fosse de progressão de mercado de 5-40%, o impacto orçamentário total em 5 anos calculado pelo PARECERISTA seria de R\$ 6,4 bilhões.</p>

Quadro 36. Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).

PROponente		
Período	Cenário 1 - Referência	Cenário 2 - Referência
2025	R\$ 11.107.505	-
2026	R\$ 27.628.452	-

2027	R\$ 39.026.763	-
2028	R\$ 50.192.875	-
2029	R\$ 61.134.973	-
Total	R\$ 189.090.568	-
Média	R\$ 37.818.113,60	-
PARECERISTA		
Período	Cenário 1 - Referência	Cenário 2 - Referência
2025	R\$ 63.942.398,99	R\$ 63.942.398,99
2026	R\$ 126.644.495,85	R\$ 126.644.495,85
2027	R\$ 188.100.857,42	R\$ 253.088.185,97
2028	R\$ 248.278.334,87	R\$ 376.894.338,02
2029	R\$ 307.231.444,04	R\$ 498.143.058,01
Total	R\$ 934.197.531,17	R\$ 1.318.712.476,83
Média	R\$ 186.839.506,23	R\$ 263.742.495,37

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental
<p>Em relação à diferença encontrada entre a análise do PROPONENTE e do PARECERISTA, observou-se uma mudança de um impacto incremental médio anual de R\$ 37,80 milhões (PROponente) com a incorporação do dupilumabe para R\$ 186,8 milhões (PARECERISTA).</p> <p>Caso o cenário fosse de progressão de mercado de 5-40%, o impacto orçamentário incremental médio anual calculado pelo PARECERISTA seria de R\$ 263,7 milhões.</p>

7.3 Discussão e conclusões

Quadro 37. Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	PROPONENTE	Análise da proposta
Principais achados	<p>A estimativa de impacto orçamentário em cinco anos foi de R\$ 189,1 milhões, correspondendo a um custo anual médio de R\$ 0,73 por beneficiário. As análises de sensibilidade indicam maior variação com o parâmetro de prevalência da doença (R\$ 79,4 milhões a R\$ 247,6 milhões) e de taxa de adoção (R\$ 94,5 milhões a R\$ 378,2 milhões).</p> <p>O valor apresentado no impacto orçamentário no cenário base está em linha com o esperado um tratamento inovador e efetivo para uma doença relevante, com importante gravidade, para o qual não há tratamento específico na saúde suplementar.</p>	<p>O recálculo do PARECERISTA demonstra valores maiores de impacto orçamentário incremental (R\$ 934 milhões), visto que a população elegível foi considerada maior que a do PROPONENTE.</p>
Limitações	<p>A avaliação do impacto orçamentário para a Saúde Suplementar é bastante desafiadora. Geralmente carecem de certezas sobre estimativas como o tamanho da população alvo, a taxa de adoção futura da nova tecnologia e os custos relacionados à assistência. Nessa avaliação foi possível obter dados relativamente recentes oriundos da população brasileira para estimar a população alvo, além da obtenção de parâmetros de custos adequados à saúde suplementar.</p>	<p>Não foram listadas pontualmente as limitações do estudo.</p>

Generalização dos achados Implicações para a prática	A presente análise está em linha com as avaliações anteriores do dupilumabe para outras condições com inflamação do tipo 2 e é consistente com o perfil epidemiológico observado na RSCcPN grave.	Apesar de já existirem avaliações anteriores sobre o dupilumabe para outras condições clínicas - dermatite atópica e asma, a população alvo, os custos de doença e os comparadores são diferentes.
---	---	--

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo PROPONENTE
<p>De fato, restam incertezas sobre as estimativas do tamanho da população alvo e a taxa de adoção futura da nova tecnologia, visto ser uma alternativa terapêutica para um procedimento invasivo, a cirurgia.</p> <p>O principal ajuste realizado pelo PARECERISTA, na população elegível, alterou consideravelmente os valores de impacto orçamentário, que inclusive ultrapassam as análises de sensibilidade realizadas pelo PROPONENTE.</p>

7.4 Elementos pós-texto

Quadro 38. Elementos pós-texto.

Critério	PROponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Referências relevantes foram citadas

O *checklist* de análise crítica da AIO da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 2**. A planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA está disponível no **Anexo 3**.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

8.1 Avaliação por outras agências de ATS

Quadro 39. Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	PROPONENTE	PARECERISTA
CDA, Canadá http://www.cadth.ca	Não consta no dossiê	Não foi encontrada avaliação para a indicação de interesse.
Conitec, Brasil http://conitec.gov.br	Não consta no dossiê	Não foi encontrada avaliação para a indicação de interesse.
NICE, Inglaterra www.nice.org.uk	Não consta no dossiê	Não foi encontrada avaliação para a indicação de interesse.
PBS, Austrália http://www.pbs.gov.au/pbs/home	Não consta no dossiê	Não foi encontrada avaliação para a indicação de interesse.
SMC, Escócia https://www.scottishmedicines.org.uk/Home	Não consta no dossiê	Não há qualquer submissão à SMC relativa a este produto nesta indicação.
IQWiG, Alemanha	Benefício do uso na população sem controle da doença, em comparação a corticosteroides tópicos.	A referida agência aponta que o tratamento com dupilumabe + furoato de mometasona mostrou efeitos positivos em comparação com placebo + furoato de mometasona como terapia complementar para adultos com RSCcPN grave que não respondem a tratamentos convencionais, incluindo um benefício considerável no escore do SNOT-22 e benefício adicional não quantificável em várias áreas, como perda de olfato,

		gravidade da rinossinusite, congestão nasal, rinorreia e estado de saúde medido pelo EQ-5D. Não foram observados danos adicionais com o uso do dupilumabe.
Infarmed, Portugal	Permissão de uso de dupilumabe em meio hospitalar frente aos benefícios clínicos somados à avaliação farmacoeconômica.	Permissão de uso hospitalar frente à prova de valor terapêutico adicional não quantificável do dupilumabe e aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis.
IMA, Islândia	Terapia adjuvante em combinação com corticosteroides intranasais no tratamento de adultos com RSCcPN grave quando o tratamento com corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia não proporciona controle adequado da doença.	Não foi encontrado relatório sobre dupilumabe no site da agência.
Danish Medicines Council, Dinamarca	Tratamento adjuvante para pacientes com RSCcPN grave que não obtiveram efeito	Idem à do proponente.

	<p>suficiente com cirurgia endoscópica funcional dos seios da face e/ou tratamento com corticosteroides sistêmicos. A operação deve ter sido realizada nos últimos 3 anos.</p>	
<p>AEMPS, Espanha</p>	<p>Tratamento adicional aos corticosteroides intranasais para pacientes adultos com RSCcPN grave para os quais a terapia sistêmica com corticosteróides e/ou cirurgia nasossinusal não fornece controle adequado da doença.</p>	<p>O grupo coordenador da rede de avaliação de medicamentos (REvalMed) conclui pelo não financiamento de dupilumabe como tratamento adicional aos corticosteróides intranasais para adultos com RSCcPN grave sem controle adequado da doença com terapia com corticosteróides sistêmicos e/ou cirurgia.</p> <p>A Direção Geral de Carteira Comum de Serviços do SNS e Farmácia (DGCCSSNSYF) emitiu uma resolução de não financiamento para a indicação de dupilumabe em rinosinusite crônica com polipose nasal (RSCcPN), como tratamento adicional aos corticosteroides intranasais para o tratamento de adultos com RSCcPN grave, para os quais a terapia com</p>

		corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia não proporciona um controle adequado da doença.
AGES, Áustria	Tratamento complementar com corticosteroides intranasais para o tratamento de adultos com RSCcPN grave para os quais a terapia com corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia não fornecem controle adequado da doença.	Referência apresentada pelo proponente é da <i>European Medicines Agency</i> (EMA). No site da AGES não há nenhum documento sobre dupilumabe.
AIFA, Itália	Terapia complementar a corticosteroides intranasais no tratamento de adultos com RSCcPN grave não controlada, com NPS ≥ 5 e SNOT-22 ≥ 50 quando o tratamento com corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia não proporciona controle adequado da doença.	Referência apresentada pelo proponente é uma publicação da Gazzetta Ufficiale Della Repubblica Italiana que trata do reembolso de dupilumabe na indicação de terapia adicional a corticosteroides intranasais para o tratamento de adultos com RSCcPN grave, nos quais a terapia com corticosteroides sistêmicos e/ou a cirurgia não proporcionam um controle adequado da doença.

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; AGES: Austrian Agency for Health and Food Safety; CDA: Canada's Drug Agency; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; IMA: Icelandic Medicines Agency;

8.2 Considerações sobre a implementação

Não foram identificadas necessidades de adequação de infraestrutura, equipamentos específicos ou outras tecnologias necessárias para a utilização da tecnologia que não estejam contempladas no Rol vigente da ANS.

8.3. Conclusões

A análise das evidências disponíveis sobre o uso do dupilumabe associado ao tratamento padrão (à base de corticosteroides tópicos nasais) para o tratamento da rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN) se depara com algumas incertezas.

Evidências oriundas dos ensaios clínicos SINUS 24/52, comparando dupilumabe associado ao tratamento padrão com tratamento padrão + placebo, apontam para resultados favoráveis ao dupilumabe para vários desfechos, como redução do escore de pólipos nasais, qualidade de vida e teste de identificação do olfato. Observou-se redução significativa na necessidade de cirurgia e no uso de corticosteroides. Esses estudos apresentaram um grau de certeza de evidência alto e baixo risco de viés para os desfechos críticos e importantes analisados.

Não foram encontrados estudos randomizados comparando diretamente o uso de dupilumabe com uma segunda cirurgia endoscópica funcional em pacientes que não melhoraram ou recidivaram após uma primeira cirurgia, ao menos nos casos em que o resultado cirúrgico foi considerado subótimo. A revisão sistemática de Kim et al. (2024), baseada em estudos observacionais, concluiu que o dupilumabe não apresenta benefícios significativos em comparação à cirurgia endoscópica funcional nasal para desfechos como congestão nasal e qualidade de vida após 48 semanas. Observou-se inferioridade em relação à cirurgia no escore de pólipos nasais, e não houve diferenças significativas no teste de identificação do olfato. A maioria dos pacientes incluídos nos estudos primários já tinham realizado pelo menos uma cirurgia nos dois grupos. Devido ao risco de viés dos estudos primários, entretanto, a certeza da evidência para essa comparação (dupilumabe versus cirurgia) é muito baixa.

A avaliação econômica do uso do dupilumabe aponta para um ganho de 2,46 anos de AVAQS, com uma RCUI de R\$ 467.015,00. No entanto, a análise de sensibilidade não captura completamente as incertezas

associadas aos parâmetros clínicos e econômicos. A variação da RCUI entre R\$ 387.971,00 e R\$ 535.733,00 sugere que o modelo pode ser instável sob diferentes cenários, levantando preocupações sobre a sua confiabilidade.

A proposta de um desconto de 10% no preço do dupilumabe melhora a viabilidade econômica do tratamento, mas depende da aceitação desse desconto em negociações futuras, o que não é garantido. Embora a análise enfatize o impacto clínico e a redução de intervenções cirúrgicas, ela poderia ser fortalecida com uma avaliação mais detalhada dos efeitos a longo prazo e das necessidades não atendidas da população.

O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do medicamento foi de R\$ 934 milhões em comparação com o cenário atual, com média anual de R\$187 milhões, em um horizonte temporal de 5 ANOS.

9. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.:il.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.
5. Fokkens, W. J., Viskens, A. S., Backer, V., Conti, D., De Corso, E., Gevaert, P., ... & Hellings, P. W. (2023). EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023. *Rhinology*, 61(3), 194-202.
6. Stevens, W. W., Schleimer, R. P., & Kern, R. C. (2016). Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. The journal of allergy and clinical immunology: In practice, 4(4), 565-572.
7. Bachert, C., Zhang, N., Cavaliere, C., Weiping, W., Gevaert, E., & Krysko, O. (2020). Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 145(3), 725-739.
8. London Jr, N. R., & Lane, A. P. (2016). Innate immunity and chronic rhinosinusitis: what we have learned from animal models. *Laryngoscope investigative otolaryngology*, 1(3), 49-56.
9. Staudacher, A. G., Peters, A. T., Kato, A., & Stevens, W. W. (2020). Use of endotypes, phenotypes, and inflammatory markers to guide treatment decisions in chronic rhinosinusitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 124(4), 318-325.

10. Schleimer, R. P. (2017). Immunopathogenesis of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 12(1), 331-357.
11. Bachert, C., Marple, B., Hosemann, W., Cavaliere, C., Wen, W., & Zhang, N. (2020). Endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: pathology and possible therapeutic implications. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 8(5), 1514-1519.
12. Tomassen, P., Vandeplas, G., Van Zele, T., Cardell, L. O., Arebro, J., Olze, H., ... & Bachert, C. (2016). Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(5), 1449-1456.
13. Dennis, S. K., Lam, K., & Luong, A. (2016). A review of classification schemes for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis endotypes. *Laryngoscope investigative otolaryngology*, 1(5), 130-134.
14. Bachert, C., Zhang, N., Hellings, P. W., & Bousquet, J. (2018). Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(5), 1543-1551.
15. Liu, Zheng, et al. "Chinese society of allergy and Chinese society of otorhinolaryngology-head and neck surgery guideline for chronic rhinosinusitis." *Allergy, asthma & immunology research* 12.2 (2020): 176-237.
16. Alt, Jeremiah A., et al. "Sleep quality and disease severity in patients with chronic rhinosinusitis." *The Laryngoscope* 123.10 (2013): 2364-2370.
17. Hastan, D. F. W. J., et al. "Chronic rhinosinusitis in Europe—an underestimated disease. A GA2LEN study." *Allergy* 66.9 (2011): 1216-1223.
18. Anselmo-Lima, Wilma T., et al. "Guideline for the use of immunobiologicals in chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in Brazil." *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 88.3 (2022): 471-480.
19. Buchheit KM, Holbrook EH. Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: Management and prognosis [Internet]. UpToDate. 2024 [citado 31 de outubro de 2024]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/chronic-rhinosinusitis-with-nasal-polyposis-management-and-prognosis?search=rinosinusite%20cronica&source=search_result&selectedTitle=4%7E150&usage_type=default&display_rank=4#H2472851206
20. Kim, Do Hyun, Gulnaz Stybayeva, and Se Hwan Hwang. "Comparative effectiveness of dupilumab versus sinus surgery for chronic rhinosinusitis with polyps: systematic review and a meta-analysis." *American Journal of Rhinology & Allergy* (2024): 19458924241272978.
21. Aldajani, Ahmad, et al. "Adverse events of biological therapy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review." *American Journal of Otolaryngology* 43.6 (2022): 103615.
22. Agache, Ioana, et al. "Efficacy and safety of treatment with biologicals for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review for the EAACI guidelines." *Allergy* 76.8 (2021): 2337-2353.

23. Bachert, Claus, et al. "Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial." *Jama* 315.5 (2016): 469-479.
24. Xiao, J. B., Hsiao, H., Khalil, C., & Lee, J. M. (2024, September). Rheumatic adverse events associated with biologic therapy for chronic rhinosinusitis: A systematic review and meta-analysis. In *International Forum of Allergy & Rhinology*.

10. ANEXOS

Anexo 1. Checklist de análise crítica: Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	X				13
População	2	A população elegível para a avaliação econômica está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				14
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	X				14
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos e justificados de forma clara.	X				15
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				14,23

Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado e a justificativa para sua escolha é apresentada de forma clara.	X				16
Taxa de desconto	7	A taxa de desconto é adequada (5%) e é adotada para custos e desfechos.	X				16,18

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições (cont.)							
Desfechos de saúde	8	Os desfechos utilizados como medidas de benefício na avaliação são adequados e relevantes para o tipo de análise conduzida.	X				32
Medida de efeito	9	A estimativa de efeito da intervenção e dos comparadores é descrita detalhadamente e é concordante com a apresentada no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				32
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	10	A mensuração e a valoração dos desfechos baseados em preferência são adequadas e foram apresentadas de forma clara.	X				32

Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	11	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	X				38
Componentes e fontes (comparadores)	12	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	X				38
Custos associados	13	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	X				39-42

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Custos (cont.)							
Custos não incluídos	14	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.			X		38-45
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	O uso de valores financeiros internacionais é acompanhado de informação quanto à data e à taxa da conversão de moedas.	X				14
Modelagem							
Pressupostos	16	Os pressupostos adotados no modelo são adequados e apresentados de forma clara.			X		23-31
Método de modelagem	17	O modelo adotado é apresentado de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada, incluindo figura da estrutura do modelo e as informações sobre todos os parâmetros relevantes (valores, intervalos, distribuições de probabilidades, estados de saúde etc.).	X				23
Métodos analíticos de apoio	18	Os métodos analíticos adicionais, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes	X				23-24

		para heterogeneidade nas estimativas, são adequados e apresentados de forma clara.					
--	--	--	--	--	--	--	--

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Resultados							
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Os valores estimados dos custos e dos desfechos de interesse são adequados e apresentados de forma clara, incluindo as razões de custo-efetividade incrementais.	X				50
Análise de sensibilidade	20	A análise de sensibilidade é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).			X		52-55
Caracterização da incerteza	21	Os efeitos das incertezas para as estimativas são apresentados de forma clara, sendo utilizados elementos gráficos adequados, tais como diagrama de tornado e curva de aceitabilidade.	X				50-55
Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.			X		57

Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.			X		57
-----------	----	---	--	--	---	--	----

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Outros							
Conflito de interesse	24	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.				x	
Referências	25	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				60
Instrumento de apoio	26	O instrumento de apoio (ex: planilha eletrônica) utilizado no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível.	X				

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) - explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health. 2013; 16:231-50.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
24	n/a	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.

(inserir outras linhas se necessário)

Anexo 2. Checklist de análise crítica: Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	X				11
População	2	A população elegível para a AIO está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.			X		11-14
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	X				11-14
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos de forma clara.	X				11-14
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				11-14
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado (5 anos) e apresentado de forma clara.	X				14-17

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Cenários							
Quotas de mercado	7	A estimativa de quotas de mercado é factível e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				22
Cenário de referência	8	O cenário de referência é adequado e apresentado de forma clara.	X				31
Cenário alternativo 1	9	O cenário de referência 1 é adequado e apresentado de forma clara.	X				29,36
Cenário alternativo 2	10	O cenário de referência 2 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				X	
Cenário alternativo 3	11	O cenário de referência 3 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				X	
População-alvo							
Método	12	O método utilizado na estimativa da população-alvo e/ou subgrupo é adequado e apresentado de forma clara.			X		17

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	13	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	X				26-28
Componentes e fontes (comparadores)	14	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	X				26-28
Custos associados	15	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	X				26-28
Custos não incluídos	16	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.		X			NA
Ajustes	17	Os ajustes econômicos adotados são apresentados de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada.	X				26-28

[illegible]

Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.	X				38
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	X				38

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Outros							
Conflito de interesse	24	O potencial conflito de interesse financeiro e não financeiro dos autores do estudo é declarado de forma clara.				x	
Referências	25	As referências bibliográficas utilizadas no estudo são apresentadas.	X				40
Planilha de AIO	26	A planilha utilizada no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível.			X		

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
24	n/a	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.

(inserir outras linhas se necessário)

Anexo 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).

Anexo 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).