

Relatório Preliminar da COSAÚDE – Dupilumabe para indicado para o tratamento em adultos de rinossinusite crônica com polipose nasal grave RSCcPN. (UAT 144)

No dia 18 de fevereiro de 2025, na 37ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Dupilumabe para indicado para tratamentos em adultos rinossinusite crônica com polipose nasal grave RSCcPN*.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 9.656/1998, incluído pela Lei 14.307/2022, e o conteúdo integral da reunião está disponível em www.gov.br/ans e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente SANOFI MEDLEY FARMACEUTICA LTDA seguida da apresentação de contrapontos por representantes das seguintes entidades: Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (FENASEG/FENASAÚDE), Associação Brasileira de Asmáticos (ABRA) e Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial (ABORL-CCF), à convite da Associação Médica Brasileira (AMB). Ao final, a ANS apresentou o Relatório de Análise Crítica sobre a proposta.

Após as apresentações, foi realizada discussão que abordou aspectos relacionados às evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia, a avaliação econômica de benefícios e custos em comparação às coberturas já previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como a análise de impacto financeiro da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE se manifestaram quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde como segue:

- O Conselho Federal de Farmácia (CFF), Conselho Federal de Medicina (CFM), Conselho Federal de Enfermagem (COFEN), Associação Brasileira de Asmáticos (ABRA) são favoráveis à incorporação da tecnologia.
- Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras (FEBRARARAS) é favorável a incorporação do Dupilumabe para o tratamento da sinusite crônica grave com pólipos nasais, considerando a necessidade urgente de alternativas terapêuticas para pacientes que não obtêm controle adequado com as opções atuais, como corticosteroides e cirurgias repetitivas.
- Ministério do Trabalho e Emprego (MTE) endossa a posição da ABORL e é a favor da incorporação da tecnologia, que, para além do apresentado, demonstra, sobretudo, a melhoria da qualidade de vida do paciente diante de uma condição incapacitante.
- Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (FENASEG/FENASAÚDE) não recomenda a incorporação do dupilumabe para o tratamento de rinossinusite crônica grave com pólio nasal na DUT proposta. A evidência clínica principal, referente ao estudo Liberty (SINUS-24 e SINUS-52), apresenta limitações importantes. Os pacientes incluídos no

estudo poderiam utilizar corticóides sistêmicos ou cirurgia, conforme necessário durante todo o período de acompanhamento, podendo configurar em um potencial risco de viés. Ademais, há inconsistências dos critérios de elegibilidade do estudo para a utilização dos medicamentos biológicos. Vale também ressaltar que no braço dupilumabe há uma piora dos sintomas no período *off treatment*, conforme ilustrado nas curvas dos desfechos primários (variação do escore de polipose nasal e congestão nasal). Também observa-se a ausência dos resultados de comparação no período *off treatment* do estudo SINUS-24. Não foram apresentados os resultados desse período no estudo SINUS-52. Com isso, existem incertezas no resultado de longo prazo. Quanto à avaliação econômica observa-se a utilização de custos dos procedimentos superestimados, assim como dos dados de resposta sustentada para a condição de dermatite atópica no modelo, gerando incertezas dos resultados apresentados. O impacto orçamentário parece estar subestimado, devido às incertezas do cálculo da população elegível e da taxa de difusão da tecnologia (5 a 25%) imputados no modelo. Por fim, com base nos critérios utilizados no estudo pivotal, o proponente não conseguiu refletir todas as características para a definição de gravidade da doença.

- Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (SINAMGE/ABRAMGE) e União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS): As evidências científicas apresentadas, trazem incertezas quanto ao benefício clínico a longo prazo com QALY de 467 mil reais e com market share subestimado levando a uma estimativa de impacto econômico que parece equivocada, com o parecerista da ANS trazendo um impacto de até 1,3 BILHÃO em 5 anos. Estes dados precisam ser melhor esclarecidos na consulta popular ampliada, o grupo de pacientes que realmente necessitam da tecnologia precisa ser melhor definido e por hora acompanhamos posição da FENASAÚDE, desfavorável à incorporação da tecnologia.
- Conselho Nacional de Saúde (CNS) manifesta parecer favorável a incorporação de Dupilumabe para o tratamento de adultos com rinossinusite crônica com pólipos nasais graves (RSCcPN). Ressaltando que, os pacientes hoje apresentam como opção terapêutica a cirurgia, que não atua na causa da doença e alguns pacientes precisam operar repetidas vezes. Essas operações repetidas podem apresentar riscos aos pacientes. Assim, há uma necessidade não atendida, uma vez que, os pacientes que não respondem ao tratamento padrão da doença e cirurgia não possuem opções terapêuticas. A doença grave não controlada causa grande impacto na qualidade de vida dos pacientes acometidos e os mesmos necessitam de um tratamento adequado para sua condição.
- Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA) é favorável à incorporação da tecnologia, endossando a posição da ABRA e do Conselho Federal de Medicina.
- Associação Médica Brasileira (AMB) endossa as posições da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cervico-Facial ABORL - CCR e da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia ASBAI e é favorável à incorporação da tecnologia UAT 141 Dupilumabe Tratamento de adultos com rinossinusite crônica polipose nasal grave (RSCcPN), inclusive com a revisão da DUT apresentada pelo proponente para melhor entender o paciente elegível ao tratamento.
- Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo (SINOOG) e Confederação das Santas Casas de Misericórdia, Hospitais e Entidades Filantrópicas (CMB) acompanham o posicionamento da Fenasaúde, desfavorável à incorporação
- O Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) recomenda a incorporação do Dupilumabe como terapia complementar no tratamento de rinossinusite crônica com polipose nasal grave (RSCcPN) em pacientes adultos, nos quais o tratamento com

corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia não proporciona controle adequado da doença. A recomendação baseia-se na eficácia do medicamento em melhorar os desfechos de gravidade da doença, qualidade de vida dos pacientes, e na redução da necessidade de intervenções cirúrgicas, além de evidências robustas de sua segurança. O impacto orçamentário deve ser considerado, com a necessidade de definição de critérios de elegibilidade baseados em diretrizes clínicas e protocolos terapêuticos, sem comprometer a sustentabilidade do sistema de saúde.

- A Unimed do Brasil acompanha o posicionamento preliminar da Fenasaude contrário à incorporação do dupilumabe conforme a DUT apresentada pela fabricante. A população que segundo os especialistas deveria receber o medicamento é outra, e assim novos estudos clínicos e novos estudos econômicos deverão ser apresentados focando essa população. Só assim teremos elementos para uma incorporação baseada em evidências, como deve ser.
- Associação dos Familiares, Amigos e Portadores de Doenças Graves (AFAG) é favorável à incorporação da tecnologia UAT 141, Dupilumabe para o tratamento em adultos de rinossinusite crônica com polipose nasal grave (RSCcPN), inclusive com a revisão da DUT apresentada pelo proponente para melhor enquadrar o paciente elegível ao tratamento

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença



sanofi

•
*Proposta de incorporação de
Dupilumabe para
tratamento da
rinossinusite crônica grave
com pólipos nasais*
•

Declaração de Conflitos de Interesse

Greice Miotto Buttelli

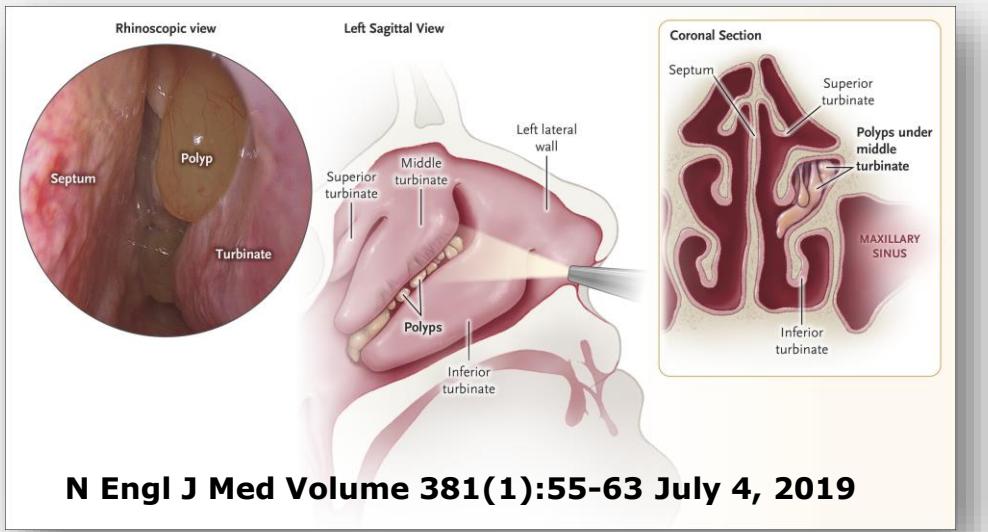
Gerente de Estratégia de Acesso
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Daniela Carlini

Diretora Médica para Imunologia
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Instituição	Palestrante	Elaboração de material técnico-científico	Apoio científico para participar em eventos	Funcionário	Advisory Board
Sanofi	X			X	

Definição da RSCcPN:



N Engl J Med Volume 381(1):55-63 July 4, 2019

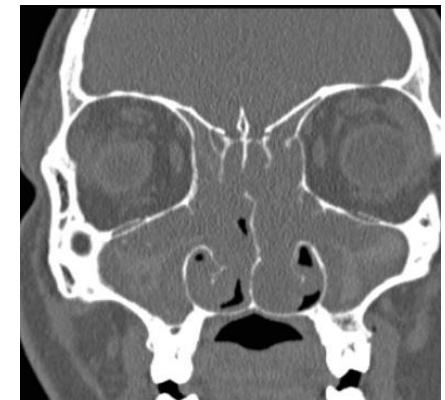
Pólipos nasais¹⁻⁵:

- Tumorações inflamatórias benignas, oriundas da mucosa nasal e paranasal;
- Subgrupo dentro da rinossinusite crônica.

Criterios diagnósticos de RSCcPN¹⁻⁵:

Inflamação do nariz e seios paranasais caracterizado por 2 ou mais dos seguintes sinais e sintomas:

- **Obstrução nasal**
- Rinorreia anterior ou posterior
- Dor facial
- **Redução ou ausência de olfato**
- **Presença de polipos nasossinusais à nasofibroscopia** ou evidência de comprometimento nasossinusal à tomografia.



Manejo da RSCcPN 1-6

- Corticosteroides tópicos nasais
- Corticosteroides sistêmicos
- Lavagem nasal com solução salina
- Antibióticos sistêmicos - infecções secundárias
- **Cirurgia endoscópica de cavidade nasal e seios paranasais (funcionais ou radicais), já incluídas no Rol/ANS.**

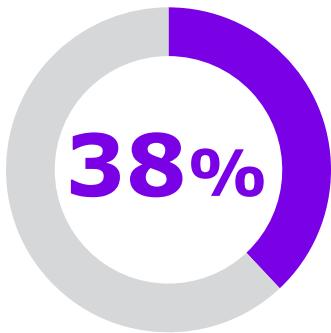
História natural e carga da RSCcPN Grave

Recorrência de sintomas e de cirurgias³⁻⁶

16 a 24% dos pacientes apresentam RSCcPN Grave

Uma pequena parcela submetidos a cirurgia endoscópica podem recorrer nos primeiros 6 meses pós cirurgia¹⁻³:

- 35% - recorrência de pólipos
- 76% - perda do olfato
- 68% - obstrução nasal



Risco aumentado de SAHOS²



Sono fragmentado e roncos³

- *Impacto na qualidade de vida tanto física como na saúde mental.⁷*
- *Impacto na qualidade de vida é inclusive comparável a outras doenças crônicas, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), artrite reumatoide , asma e diabetes.^{1,3,7,8}*

1.Bachert C, et al. J Asthma Allergy. 2021;14:127-134. 2.Anselmo-Lima WT, Tamashiro E, Romano FR, Miyake MM, Roithmann R, Kosugi EM, et al. Guideline for the use of immunobiologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in Brazil. Braz J Otorhinolaryngol. 2022;88:471---80 Mullol J, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10(4):1086-1095.e5. 3.DeConde AS, et al. Laryngoscope. 2017;127(3):550-555. 4.DeConde AS, et al. Int Forum Allergy Rhinol. 2015;5(1):36-45. 5.Zhang L, et al. Rhinology. 2020;58(2):126-135. 6.Värendh M, et al. Rhinology. 2017;55(1):45-52. 7.Otaviano G, et al. Journal of Personalized Medicine2024;14,468 . 8. Maspero Jf. et al. Journal of Asthma and Allergy 2023:16 323-332.

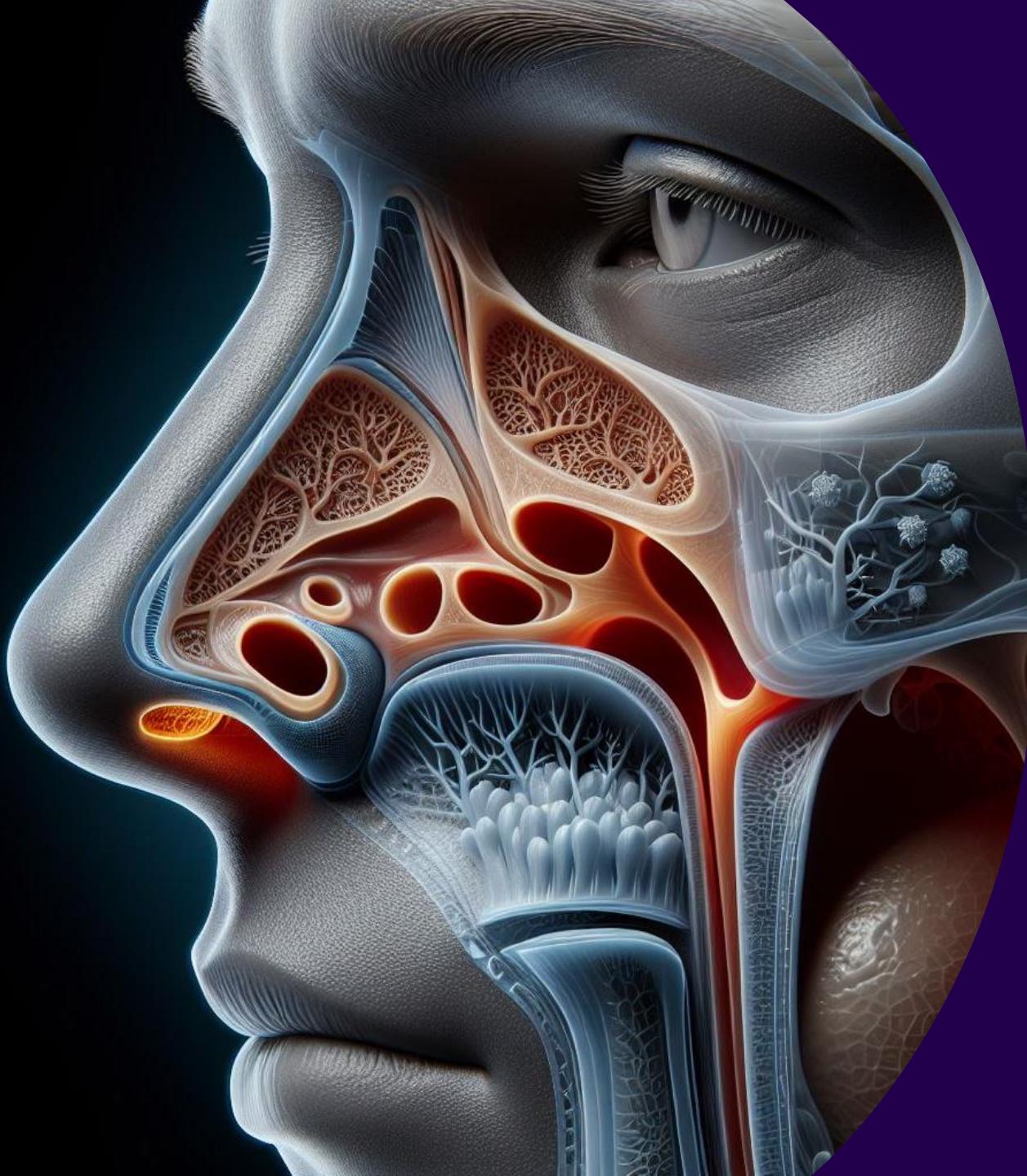
Necessidades não atendidas da RSCcPN Grave:

Pacientes com rinossinusite crônica com polipose nasal grave não controlada, apesar do uso otimizado de corticosteroides intranasais e da cirurgia , não tem outra opção terapêutica medicamentosa aprovada no Rol / ANS^{3,6,9}

Limitações das opções de tratamento disponíveis representam uma necessidade não atendida para uma pequena parcela de pacientes com RSCcPN Grave

- Pacientes com **RSCcPN Grave** têm diminuição na qualidade de vida ^{1,7,8}
- Os corticoides orais comumente utilizados apresentam riscos de eventos adversos²
- Cirurgias repetidas nem sempre são resolutivas e aumentam a chance de recorrência de pólipos⁵

1. Fokkens WJ, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020;58 (suppl 29):1-464. 2. Rudmik L, et al. Medical Therapies for Adult Chronic Sinusitis: A Systematic Review. JAMA. 2015;314:926-939. 3. DeConde AS, et al. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for CRSwN. Laryngoscope. 2014;127:550-555. 4. Bakhshaei M, et al. Smell Decline as a good Predictor of Sinonasal Polyposis Recurrence after Endoscopic Surgery. Iranian J Otorhinol. 2016;28(2):125-134. 5. Loftus CA, et al. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: meta-analysis of risk factors. Int Forum Allergy Rhinol. 2020;10:199-207. 6. Fokkens WJ, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. Allergy. 2019;74(12):2312-2319. 7.Otaviano G, et al. Journal of Personalized Medicine2024;14,468 . 8. Maspero Jf, et al. Journal of Asthma and Allergy 2023:16 323-332. 9. RESOLUÇÃO NORMATIVA - RN Nº 465 DE 24 DE FEVEREIRO DE 2021



sanofi

•

Desenvolvimento clínico de dupilumabe para RSCcPN

Daniela Carlini

•

Dupilumabe

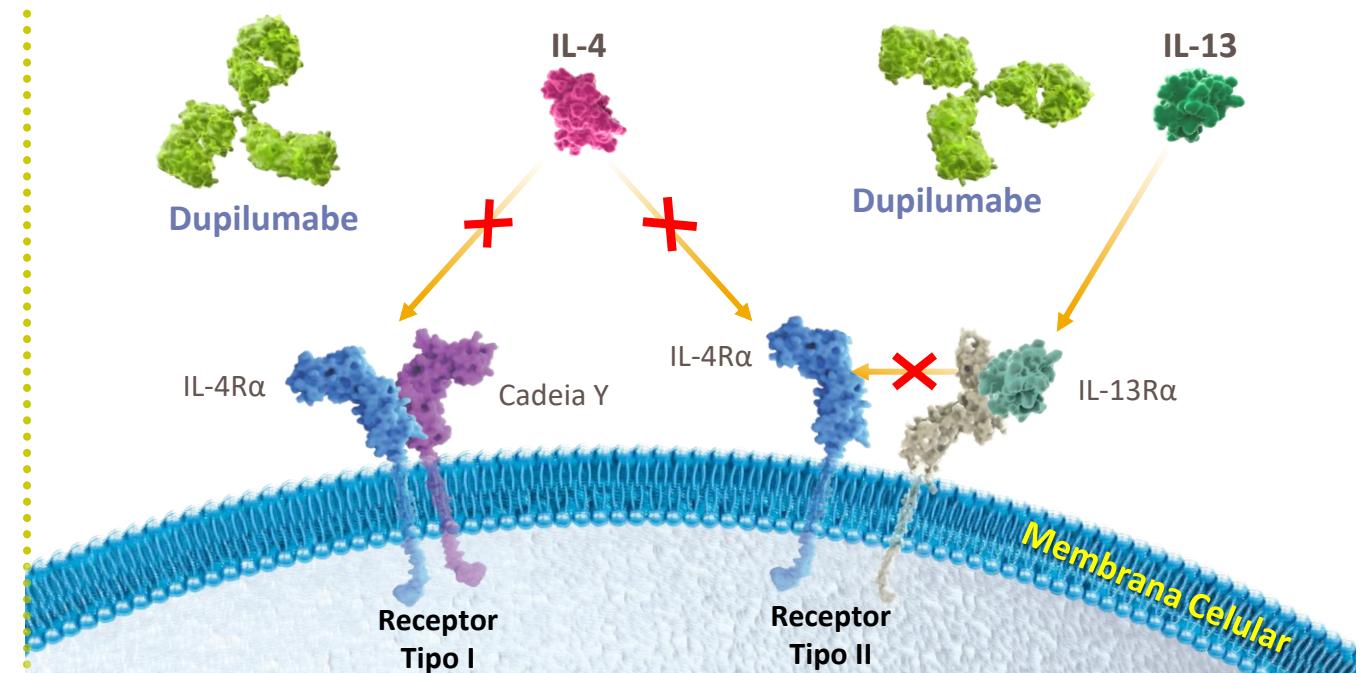
Anticorpo monoclonal IgG4 recombinante humano inibidor de IL-4 e IL-13

Aprovações Regulatória para RSCcPN Grave :

- United States Food and Drug Administration (FDA) em junho/2019 (>18 anos)
- European Medicines Agency (EMA) em setembro/2019
- Anvisa no Brasil em Junho/2020 (>18 anos)

Dupilumabe se liga à IL-4R α e inibe a sinalização de IL-4 e IL-13
Bloqueio duplo com inibição da inflamação do tipo 2

Posologia: 300 mg SC a cada 2 semanas



LIBERTY NP SINUS-24 e LIBERTY NP SINUS-52 ¹

Estudos de fase 3 , grupos paralelos, ensaios multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo.

- **LIBERTY NP SINUS-24:** dupilumabe SC 300 mg X placebo a cada 2 semanas /24 semanas.
- **LIBERTY NP SINUS-52:** dupilumabe SC 300 mg X placebo a cada 2 semanas / 52 semanas

Em adultos com RSCcPN Grave que apresentaram sintomas persistentes apesar do tratamento com corticosteroides intranasais, corticosteróides sistêmicos ou cirurgia nasossinusal anterior.

METODOS DE AVALIAÇÃO HIERARQUIZADO :

- 1. Escore de Pólipo Nasal (NPS):** 0 a 4 pontos/ cavidade (máximo de 8 pontos) - endoscopia
- 2. Escore de Congestão Nasal (NCS):** avalia a obstrução nasal pelo próprio paciente por 30 dias
- 3. Escore de Lund-Mackay + tomografia computadorizada:** máximo de 12 pontos /cavidade. (máximo 24 pontos)
- 4. UPSIT:** teste de olfato com pontuação de 0 a 40.
- 5. SNOT-22:** Leve: 8-20/moderada >20-50/grave >50 = saúde nasossinusal e qualidade de vida
- 6. Uso de Corticosteróides e necessidade de cirurgias**



1. Bachert C, 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. 2019 Nov 2;394(10209):1638-1650. Epub 2019 Sep 19. Erratum in: Lancet. 2019 Nov 2;394(10209):1618.

Resultados de DUPIXENT na RSCcPN Grave¹

Cirurgia



83%

menos pacientes necessitam de cirurgia

Corticoides sistêmicos



74%

menos pacientes necessitaram de uso de corticoides sistêmicos

Impacto do pólipos



>2 pontos

de melhora no escore de pólipos nasais (NPS)^a

Olfato



2 de 3

pacientes recuperaram o olfato^b

a. NPS, nasal polyps score: -2,24 melhora na semana 52 a partir de 6.07 na linha de base com DUPIXENT Q2W+TP (n=150) vs. 0.15 de piora a partir de 5.96 na linha de base com placebo+TP (n=153) (LSM difference: -2.40 (95% CI, -2.77, -2.02). b. Anosmia, UPSIT score ≤18: 79% (n=228/287) dos pacientes no braço agrupado de DUPIXENT Q2W+TP tinham anosmia na linha basal, reduzido para 30% (n=84/280) na semana 24.

1. Bachert C, et al. Lancet. 2019;394:1638-1650. 2. Hellings PW, et al. Poster presented at: American Thoracic Society (ATS) International Congress 2021;14-19 May 2021. 3. Mullol J, et al. [published online ahead of print, 2021 Oct 7]. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;S2213-2198(21)01104-1

Motivação para a proposição de Dupilumabe no tratamento da RSCcPN grave não controlada apesar do uso otimizado de corticosteroides intranasais



Necessidade não atendida para essa população que não responde aos tratamentos disponíveis



Inexistência de terapia medicamentosa específica para esse paciente grave incorporada no Rol/ANS



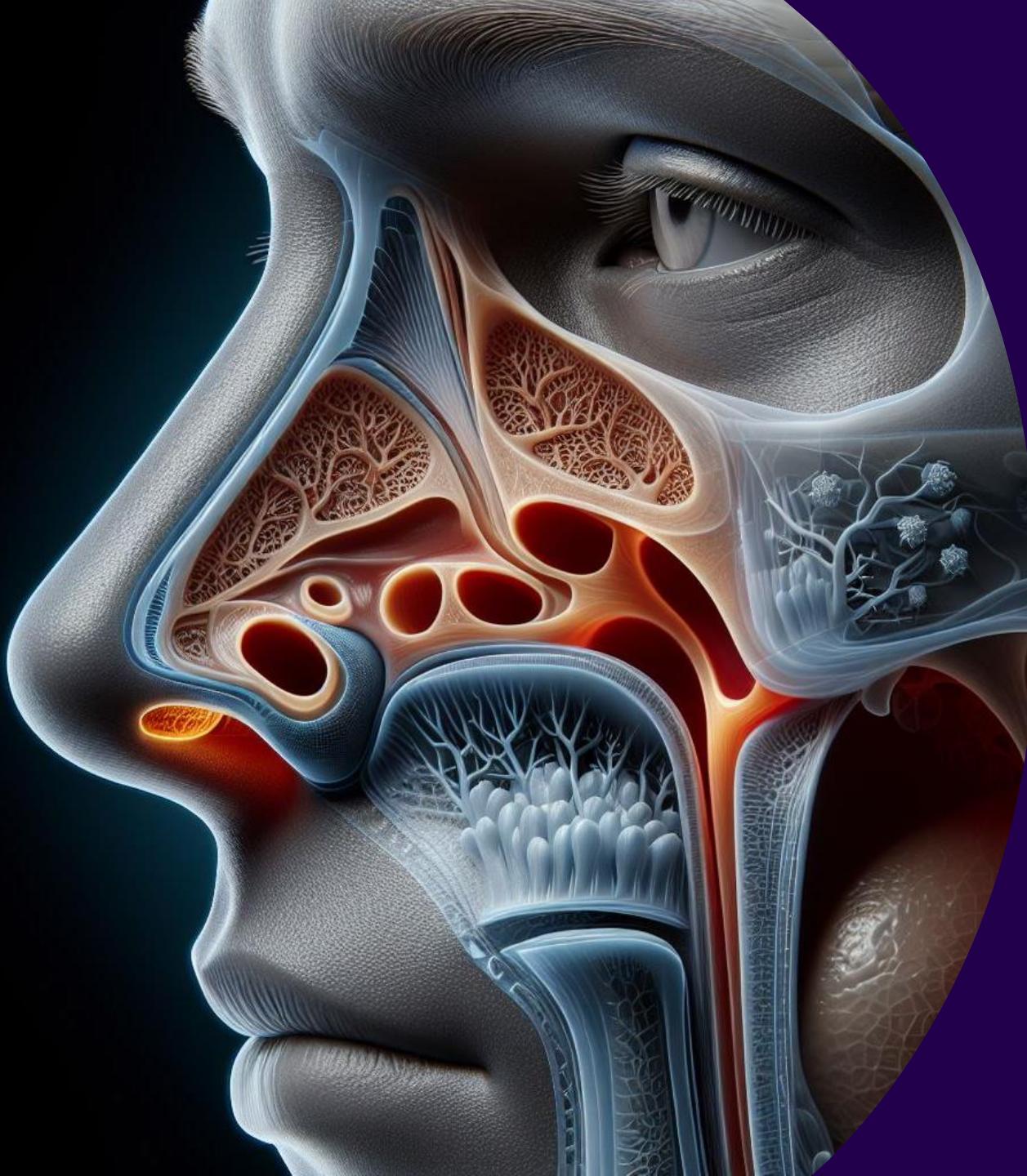
Dupilumabe atuar na fisiopatologia da RSCcPN e ter demonstrado eficácia no controle da doença e por ter adequado perfil de segurança

Proposta de DUT para a incorporação de Dupilumabe

Cobertura obrigatória para pacientes adultos (≥ 18 anos) com rinossinusite crônica com polipose nasal grave, não controlada apesar do uso otimizado de corticosteroides intranasais, desde que satisfeitos todos os critérios abaixo:



1. Escore de polipose nasal (**EPN – Nasal Polyp Score [NPS]**) bilateral igual ou superior a **5**, avaliado por endoscopia, ou então tomografia computadorizada com opacidade significativa, 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.



sanofi

• Revisão sistemática da literatura

Greice Miotto Buttelli



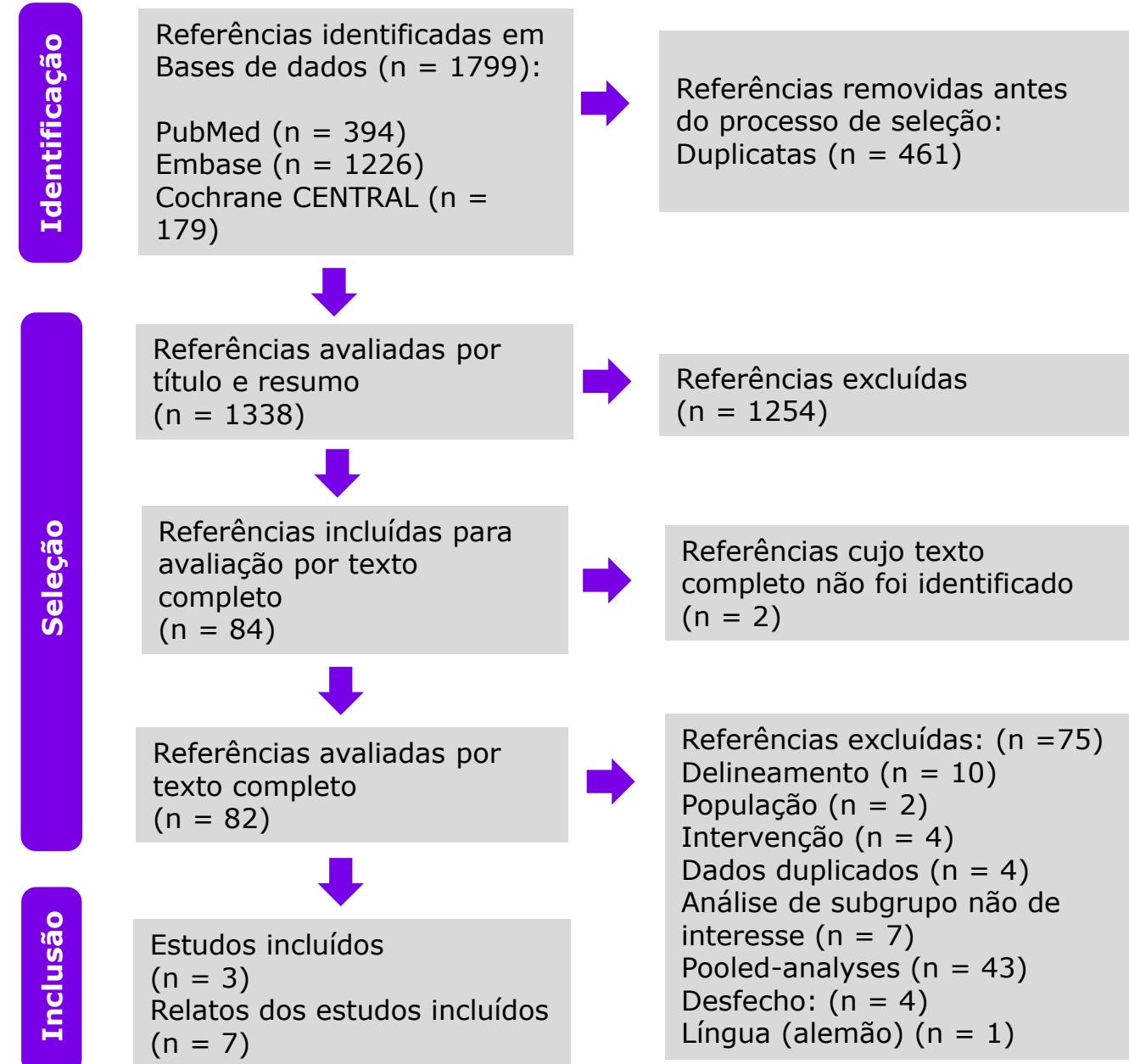
Revisão sistemática da literatura para Dupilumabe

Objetivo: identificar evidências acerca da eficácia e segurança de dupilumabe no tratamento de pacientes adultos com rinossinusite crônica grave com pólipos nasais.

Componente	Definição
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.
Intervenção	Dupilumabe, conforme posologia aprovada em bula
Comparadores	Terapia padrão
Desfechos	Desfechos de eficácia: 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. Desfechos de segurança: eventos adversos, eventos adversos relacionados ao tratamento, eventos adversos sérios e graves.
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados

O processo de busca da evidência resultou na seleção de três estudos

- Processo de triagem e seleção por dois revisores independentes.
- Foram incluídas sete publicações, relacionadas a três estudos:
 - LIBERTY NP SINUS-24
 - LIBERTY NP SINUS-52
 - Nsouli et al., 2019
- Avaliação de viés pela ferramenta Rob 2.0 e da qualidade da evidência pelo GRADE.



A população dos estudos está de acordo com os critérios da DUT proposta

Estudo	N total	Idade, anos – mediana (IQR)	Cirurgias de pólipos nasais prévias – n (%)	Uso prévio de corticosteroide – n (%)	Escoer de PN – média ± DP
LIBERTY NP SINUS-24¹	N: 276 Dupilumabe: 143 Placebo: 133	Dupilumabe: 52 (39 a 61) Placebo: 50 (41 a 60)	≥ 1 cirurgias: Dupilumabe: 99 (69) Placebo: 99 (74) ≥ 3 cirurgias: Dupilumabe: 33 (23) Placebo: 29 (22)	Dupilumabe: 92 (64) Placebo: 99 (74)	Dupilumabe: 5,64 ± 1,23 Placebo: 5,86 ± 1,31
LIBERTY NP SINUS-52¹	N: 303 Dupilumabe: 150 Placebo: 153	Dupilumabe: 51 (42 a 61) Placebo: 53 (44 a 61)	≥ 1 cirurgias: Dupilumabe: 88 (59) ≥ 3 cirurgias: Dupilumabe 22 (15) Placebo: 18 (12)	Dupilumabe : 121 (81) Placebo: 122 (80)	Dupilumabe: 2,48 ± 0,62 Placebo: 2,38 ± 0,54
Nsouli et al., 2019²	ND	ND	ND	ND	ND

DP: desvio padrão; IQR: intervalo interquartil; N: número; ND: não descrito; PN: pólipos nasais.

Avaliação de Risco de Viés

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

Os estudos **LIBERTY SINUS-24** e **LIBERTY SINUS-52** apresentaram metodologia robusta e foram bem conduzidos – **baixo risco de viés**.

Dupilumabe demonstrou resposta significativa em todos os desfechos de eficácia avaliados para a população proposta na DUT

Desfecho	Resultado	Dupilumabe vs. Placebo		Qualidade/ certeza da evidência
		24 semanas*	52 semanas*	
Escore de pólipos nasais (NPS) ¹	Redução do tamanho do pólipo nasal	DM -2,00	DM -1,95	Alta
Escore LMK-Tomografia ¹	Redução da opacidade à TC	DM -7,21	DM -5,32	Alta
Escore de congestão nasal (NC) ¹	Redução da obstrução nasal	DM -0,89	DM -1,03	Alta
Escore UPSIT (olfato) ²	Melhora do olfato	DM 9,97		Alta
Escore SNOT-22 ³	Melhora da qualidade de vida	DM -20,89		Alta
Uso de corticosteroide sistêmico e/ou cirurgia nasal ⁴	Diminuição de 78% no uso de corticosteroide sistêmico e/ou cirurgia nasal	HR 0,22		Alta

*p < 0,0001

DM: diminuição média; **HR:** hazard ratio; **LMK-CT:** Lund-Mackay - tomografia computadorizada, **SNOT-22:** 22-item Sino-Nasal Outcome Test; **UPSTIT:** University of Pennsylvania Smell Identification Test.

Dupilumabe apresenta adequado perfil de segurança, e não aumentou o risco de eventos adversos em comparação ao placebo

	Dupilumabe (n = 273)	Placebo (n = 185)
EA	195 (71,4%)	140 (75,7%)
EA sério	9 (3,3%)	13 (7%)
EA que levou a descontinuação do tratamento	9 (3,3%)	10 (5,4%)

EA: evento adverso.



sanofi

Análises Econômicas

Greice Miotto Buttelli

Avaliação econômica em saúde

Questão de pesquisa: “Qual é a razão custo-utilidade incremental do dupilumabe associado aos cuidados usuais, em comparação aos cuidados usuais, no tratamento complementar para RSCcPN grave, no contexto da saúde suplementar brasileira?”

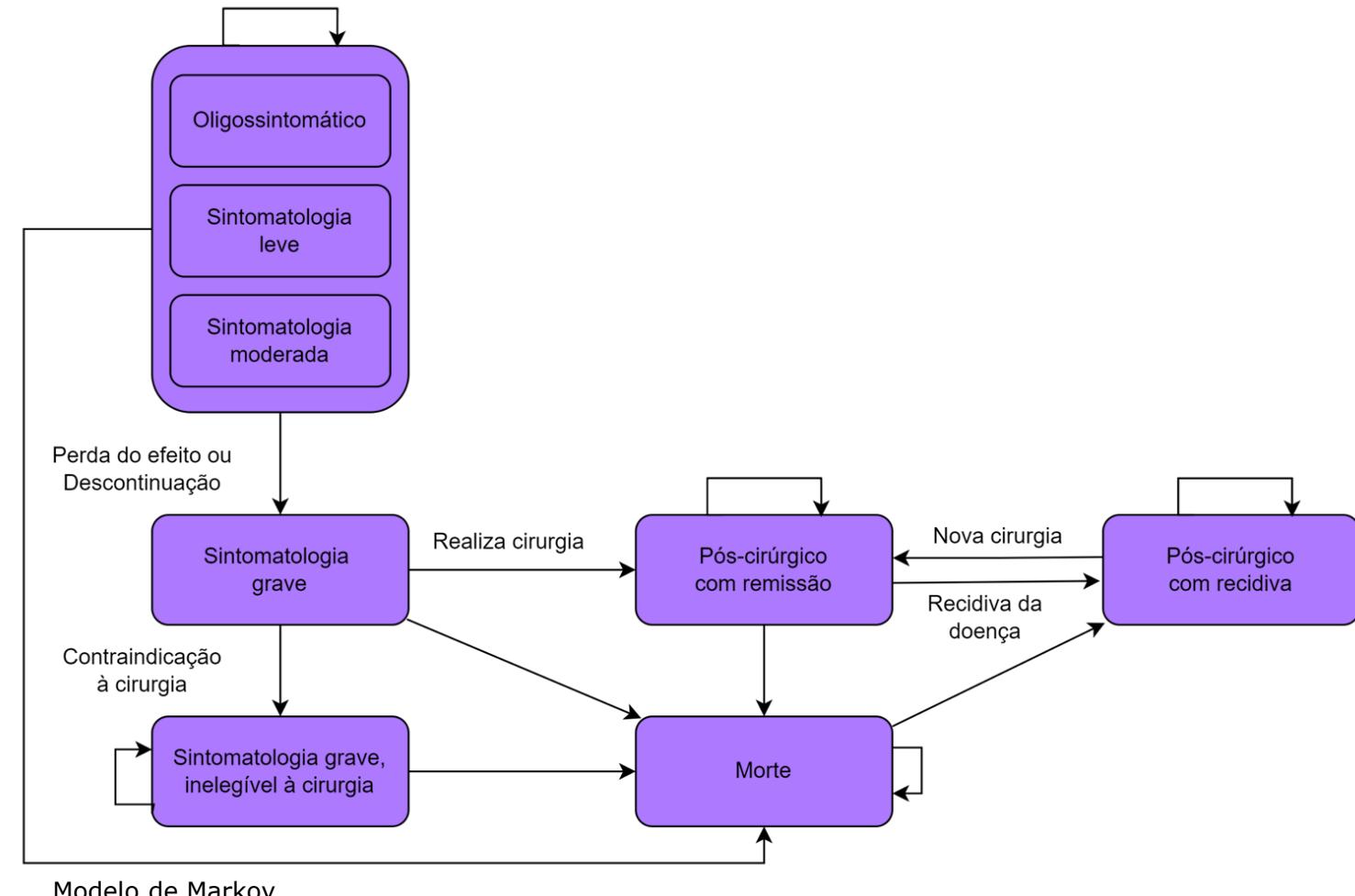
Componente	Definição
População	Pacientes adultos com RSCcPN grave, não controlada apesar do uso otimizado de corticosteroides intranasais, com realização prévia de cirurgia para polipose nasal (ou contraindicação à mesma) e uso de corticosteroides sistêmicos.
Intervenção	Dupilumabe, conforme posologia aprovada em bula
Comparadores	Cuidados usuais (corticosteroides intranasais, com cirurgia caso ausência de resposta)
Desfechos	Custos incrementais, AVAQs incrementais, custo por AVAQ ganho (em reais)
Tipo de análise	Custo-utilidade

Fonte: elaboração própria.

Árvore de Decisão

Características do modelo

- Custo-utilidade (R\$/QALY).
- Árvore de decisão com duração de um ano (52 semanas), seguida por modelo de Markov com ciclos de um ano.
- Critério de resposta: escore SNOT-22
- Horizonte temporal: tempo de vida ("lifetime") com censura em 100 anos.
- Taxa de desconto: 5% sobre custos e desfechos.
- Perspectiva: saúde suplementar (pagador).



Fonte: elaboração própria.

O tratamento com dupilumabe oferece ganhos significativos em qualidade de vida para os pacientes, com RCUI em linha com incorporações prévias

	Custo	Efetividade (QALY)	Efetividade incremental	Custo incremental	Razão de custo-utilidade incremental (RCUI)
Dupilumabe	R\$ 1.556.146	11,03	2,46	R\$ 1.149.539	R\$ 467.015 / QALY
Cuidados usuais	R\$ 406.607	8,57	--	--	R\$ 411.047 / QALY

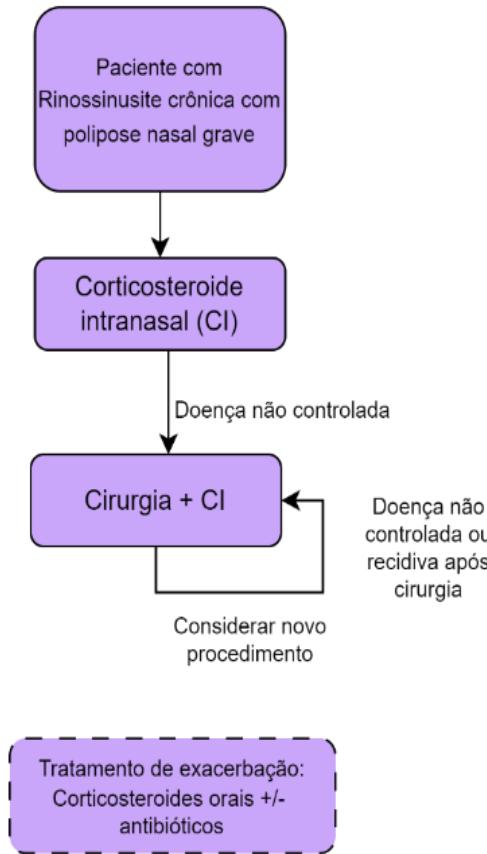
- Ganho de 2,46 anos de vida ajustados pela qualidade
- Preço dupilumabe 200 mg ou 300 mg (PF 18%): R\$ 9.851,81 (duas seringas).
- Resultados consistentes nas análises de sensibilidade e em linha com resultados apresentados por tecnologias já avaliadas e incorporadas para doenças sem comparadores disponíveis na Saúde Suplementar.

(Desconto de 10% aplicado às operadoras de saúde)

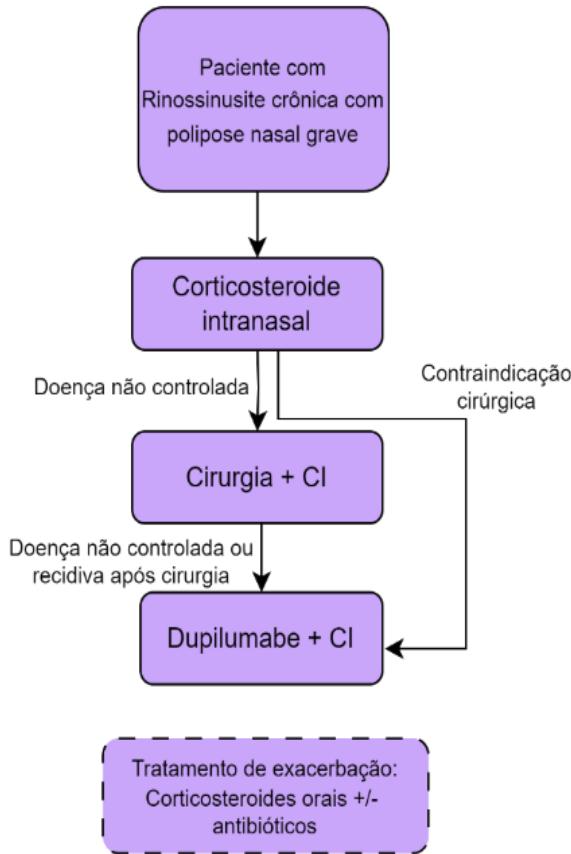
Avaliação de impacto orçamentário de acordo com a população e perspectiva de interesse

Característica do modelo	Descrição
Perspectiva da análise	Saúde suplementar.
Horizonte temporal	5 anos.
Comparadores	<p>Cenário atual: não há tratamento medicamentoso específico para RSCcPN na saúde suplementar; pacientes com doença grave precisam ser submetidos a procedimento cirúrgico.</p> <p>Cenário alternativo: custos dispendidos em cenário no qual há a cobertura para o uso do dupilumabe.</p>
Custos incluídos	<p>Custos diretos com o dupilumabe e sua administração.</p> <p>Custos de acompanhamento (atendimento médico, exames diagnósticos, cirurgia, entre outros).</p>
Taxa de adoção da tecnologia	De 5% a 25%
Análise de sensibilidade	Variações nos parâmetros.

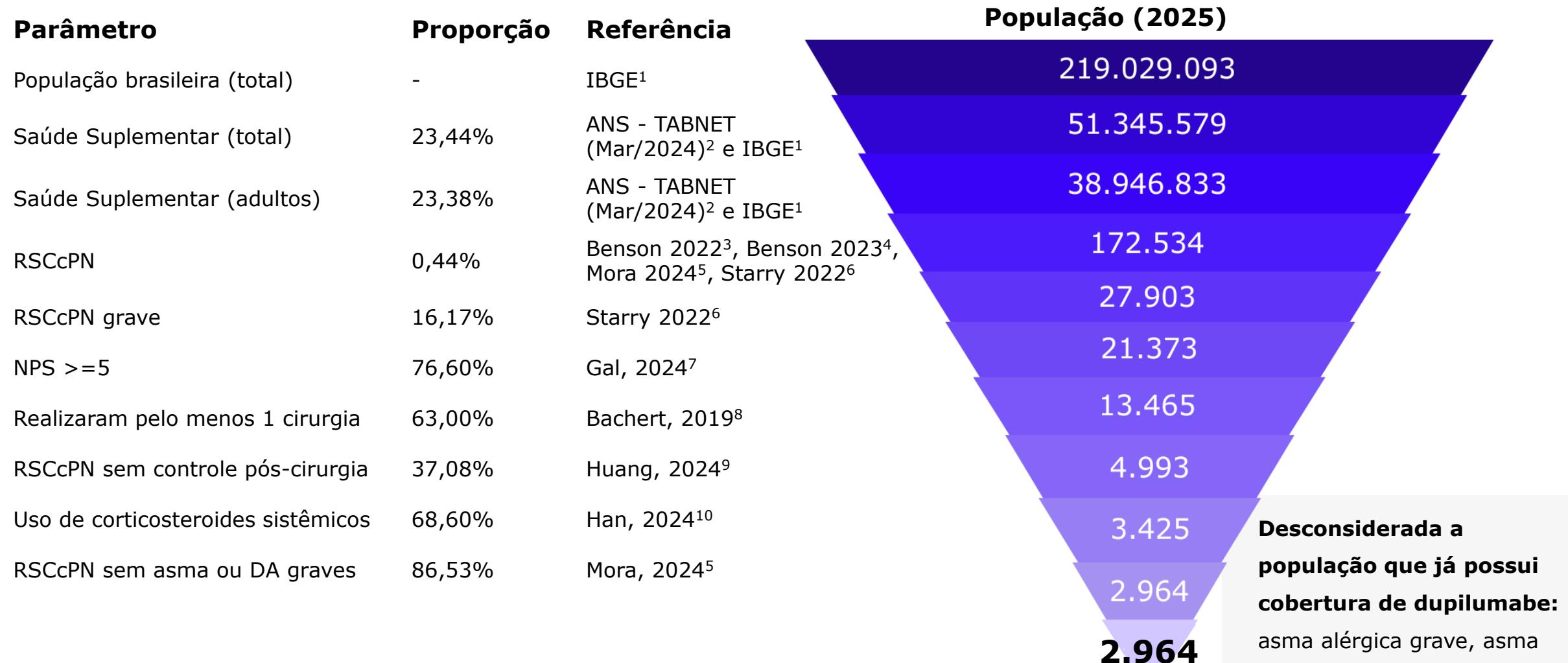
A - Fluxograma terapêutico atual



B - Fluxograma terapêutico proposto



Os dados para definição da população alvo são de estudos recentes e referem-se a população em análise



Desconsiderada a população que já possui cobertura de dupilumabe:
asma alérgica grave, asma eosinofílica grave e dermatite atópica grave.

Fonte: 1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tabelas: projeções da população do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060 [Internet]; 2. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Informações em saúde suplementar [Internet]; 3. Benson VS, et al. (2022) doi: 10.1177/2473974X221128930; 4. Benson VS, et al. (2023) doi: 10.1111/coa.14070; 5. Mora T, et al. (2024) doi: 10.1002/clt2.12376; 6. Starry A, et al. (2022) doi: 10.1111/all.15301; 7. Gal A, et al. (2024) DOI: 10.1007/s00405-024-08553-9; 8. Bachert C, et al. (2019) doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1; 9. Huang T, et al. (2024) doi:10.1007/s00405-023-08363-5; 10. Han J, et al. (2024). Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 153, Issue 2, AB251.

O valor do impacto orçamentário em 5 anos está em linha com as avaliações anteriores de dupilumabe em condições crônicas

	2025	2026	2027	2028	2029	2025 - 2029
Pacientes em uso de dupilumabe	106	210	313	413	511	
Impacto orçamentário	R\$ 11.107.505	R\$ 27.628.452	R\$ 39.026.763	R\$ 50.192.875	R\$ 61.134.973	R\$ 189.090.568
Impacto por beneficiário (por ano)	R\$ 0,22	R\$ 0,53	R\$ 0,75	R\$ 0,96	R\$ 1,17	R\$ 0,73

Desconto de 10% aplicado às operadoras de saúde

R\$ 167.319.167

(R\$ 0,64 por beneficiário/ano)

- O valor apresentado 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.
- Em linha com as avaliações anteriores do dupilumabe para outras condições crônicas e é consistente com o perfil epidemiológico observado na RSCcPN grave.

Impacto orçamentário considerando cenários alternativos

Cenário	Preço Fábrica 18%	Desconto de 10% aplicado às operadoras de saúde
	Impacto orçamentário em 5 anos	Impacto orçamentário em 5 anos
Cenário base	R\$ 189.090.568	R\$ 167.319.167
<i>Subpopulações de interesse:</i>		
• Considerando apenas: Pacientes com SNOT-22 ≥ 40 e eosinófilos ≥ 150 células/ μ L	R\$ 109.151.999	R\$ 98.236,799,10
• Considerando apenas: Pacientes com SNOT-22 ≥ 50 e eosinófilos ≥ 150 células/ μ L	R\$ 80.735.299	R\$ 72.661.769,10
• Considerando apenas: Pacientes com eosinófilos ≥ 150 células/ μ L	R\$ 161.736.174	R\$ 145.562.557,00

Fonte: elaboração própria.

Dupilumabe já está incorporado em outras agências de ATS



**França
(HAS)**



**Portugal
(Infarmed)**



**Áustria
(AGES)**



**Japão
(PMDA)**



**Islândia
(IMA)**



**Itália
(AIFA)**



**Alemanha
(IQWiG)**



**Espanha
(AEMPS)**



**Dinamarca (Danish
Medicines Council)**



Agências de países que avaliaram positivamente dupilumabe para a atual indicação.

Até o momento, o uso de dupilumabe para o tratamento de RSCcPN no âmbito do SUS não foi avaliado pela CONITEC.

Considerações finais

- A RSCcPN está **associada a uma importante carga da doença**;
- Mesmo com as alternativas medicamentosas e cirúrgica disponíveis, pacientes com **RSCcPN grave e sem controle** permanecem com uma **necessidade não atendida de tratamento**;
- **Dupilumabe** traz benefícios relacionados ao **controle dos sintomas e melhora da qualidade de vida**; desfechos avaliados com **elevada qualidade da evidência**;
- **Possui adequado perfil de segurança**;
- A razão de custo-efetividade incremental e o impacto orçamentário acumulado em 5 anos, **estão em linha com resultados apresentados para dupilumabe em dermatite atópica e asma, já incorporados na Saúde Suplementar**.
- Uma vez que o dupilumabe já está coberto para outras indicações, o **preço real praticado junto às operadoras é inferior ao PF 18%**.



FenaSaúde
Federação Nacional
de Saúde Suplementar

Dupilumabe para o tratamento de rinossinusite crônica grave com pólipos nasais

COSAÚDE – 18 de fevereiro de 2025

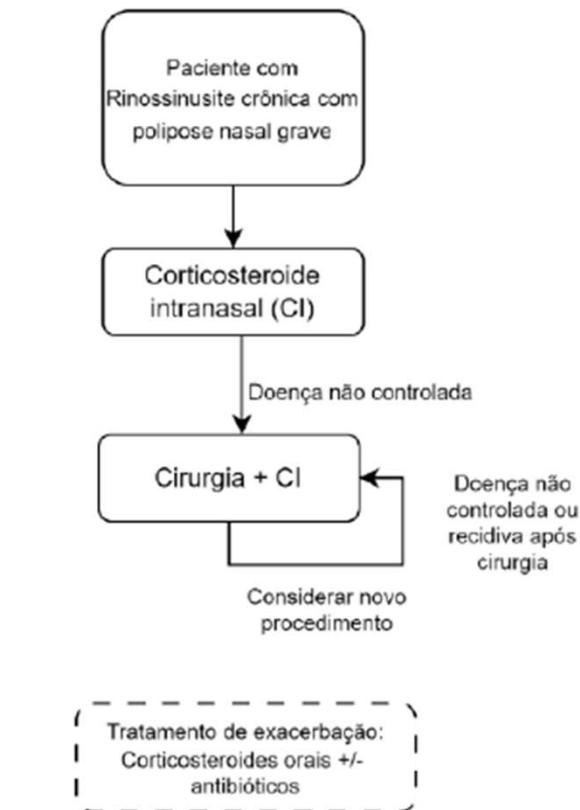
DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Natália Dias Brandão
Analista Técnica

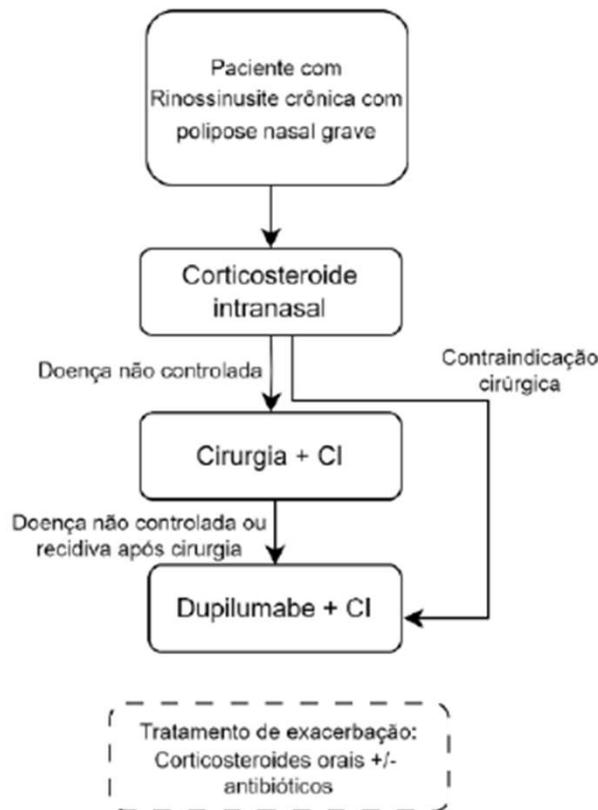
Declaro que meu vínculo empregatício pode ser considerado um potencial conflito de interesses na discussão da incorporação da tecnologia em saúde.

LINHA DE CUIDADO PROPOSTAS

A - Fluxograma terapêutico atual



B - Fluxograma terapêutico proposto



DUT Proposta

Cobertura obrigatória para **pacientes adultos (≥ 18 anos)** com rinossinusite crônica com polipose nasal grave, não controlada apesar do uso otimizado de corticosteroides intranasais, desde que satisfeitos **todos os critérios abaixo:**

1. **Escore de polipose nasal bilateral** (*Bilateral Endoscopic Nasal Polyp Score [NPS]*) **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 **contraíndicação** cirúrgica;
4. Tenham utilizado **pelo menos dois cursos de corticosteroides sistêmicos nos 12 meses anteriores** ou possuam **contraíndicação** para o seu uso.

Inconsistência com os *guidelines* europeu e brasileiro.

Inconsistência com os critérios do estudo pivotal – 24 meses

Diretriz europeia - EPOS 2024 update

Recomenda o uso dos medicamentos biológicos em pacientes com a doença não controlada, apesar do tratamento médico adequado e cirurgia, assim como **preencher 3 de 5 critérios**:

1. Presença de inflamação tipo 2: contagem de eosinófilos ≥ 150 células/mL; total de IgE ≥ 100 ; ou tecido EOS $\geq 10/\text{hpf}$ (campo de maior amplificação).

2. Necessidade regular de corticoides sistêmicos ou contraindicação: pelo menos 2 cursos de corticoides sistêmicos ou longo período de uso (>3 meses) em baixas doses.

3. Critério Impacto significativo na qualidade de vida: SINOT-22 ≥ 40 .

SINOT = 22-item *Sino-Nasal Outcome Test*

4. Perda de olfato significativa: anosmia no teste de olfato (escore depende do teste).

5. Diagnóstico de comorbidade de asma: pacientes com asma que necessitam de uso regular de corticoides inalatórios.

Critérios de descontinuação

Avaliação da resposta ao tratamento em:

- 16 semanas,
- 6 meses, e
- 1 ano.

Depois, anualmente.

Se os **pacientes não responderem** devem **descontinuar** e/ou realizar uma revisão da cirurgia.

Diretriz nacional ABORL – atualização 2024

Aplicar o **questionário de elegibilidade** (Tabela 5), que consiste de **11 variáveis**, com pontuações específicas para cada uma delas, com **escore final variando de 0 a 25**.

O escore final <14 é altamente sugestivo da **NÃO RECOMENDAÇÃO de uso de biológico**, enquanto que pacientes com escores ≥14 possuem a **INDICAÇÃO do uso de biológico**.

Tabela 5. Questionário de elegibilidade

Variáveis	Pontos
Sub-item – Gravidade dos sintomas¹	
a. SNOT-22 (validado para o português)	
<20	0
20-50	1
>50	2
b. EVA para obstrução/congestão nasal ou rinorreia (considerar o pior)	
<3	0
3 a 7	1
>7	2
c. Teste de Olfato	
<3 (normosmia ou hiposmia leve)	0
3 a 7 (hiposmia moderada)	1
>7 (hiposmia grave ou anosmia)	2
University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)	
d. Número de cirurgias prévias	
0	0
1	1
2	2
≥3 ou contra-indicação a realização de cirurgia	3
e. Uso de CE sistêmico / ano	
0	0
1 ou 2	1
>2	2
Sub-item - Extensão da doença	
f. Extensão dos Polípos (Nasal Polyp Score - bilateral)	
0	0
1 a 2	1
3 a 4	2
≥5	3
g. Extensão Tomográfica (Lund-Mackay – bilateral)	
0 a 4	0
5 a 8	1
9 a 16	2
>16	3
Sub-item - Comorbidades	
h. Asma	
Não	0
Leve	1
Moderada / grave	2
i. Intolerância a AINE	
Não	0
Sim	2
Sub-item - Biomarcadores	
j. Eosinofilia sérica	
<150	0
150-300	1
>300	2
k. Eosinofilia tecidual	
<10	0
10 a 43	1
>43	2

PERGUNTA PICO

Tabela 3: Questão de pesquisa estruturada no formato PICO.

P (população)	Pacientes adultos com rinossinusite crônica grave com pólipos nasais que falharam em tratamentos prévios, ou que são intolerantes ou com contraindicação à corticosteroídes sistêmicos e/ou cirurgia.
I (intervenção)	Dupilumabe, conforme posologia aprovada em bula
C (comparador)	Terapia padrão
O (desfecho)	Desfechos de eficácia: 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. Desfechos de segurança: eventos adversos, eventos adversos relacionados ao tratamento, eventos adversos sérios e graves. Outros desfechos de relevância clínica reportados pelos estudos também foram descritos.
T (tipos de estudos)	Ensaios clínicos randomizados

LMK-CT: escore de Lund-Mackay por meio de tomografia computadorizada; NC: escore de congestão/obstrução

nasal (*nasal congestion/obstruction*); EPN: escore de pólipos nasais; SNOT-22: 22-item *Sino-Nasal Outcome Test*;

UPSIT: *University of Pennsylvania Smell Identification Test*.

Fonte: elaboração própria.

7 publicações de 3 estudos incluídos:

LIBERTY SINUS-24

LIBERTY SINUS-52

Liberty SINUS-24 e SINUS-52

ECR, multicêntrico, duplo-cego e placebo controlado.

Pontos importantes:

- ✓ Lavagem nasal com solução salina, antibióticos sistêmicos, corticóides sistêmicos ou cirurgia foram permitidos conforme necessário **durante o tratamento e acompanhamento.**
- ✓ Análise por ITT.

Potencial viés de confusão

A análise de eficácia principal por intenção de tratar incluiu todos os pacientes que foram randomizados para o estudo. Os desfechos primários e secundários foram analisados de acordo com duas técnicas: pior resultado observado (*worst observation carried forward - WOCF*) e métodos de imputação múltipla, seguido por um modelo de análise de covariância (ANCOVA) com o valor basal do desfecho correspondente, tratamento, asma, doença respiratória exacerbada por anti-inflamatórios não-esteroidais (DREA), histórico de cirurgia e região do estudo como covariáveis do modelo. Os pacientes que foram submetidos a cirurgia ou uso de corticosteroides sistêmicos durante o tratamento tiveram seus dados posteriores transformados em faltantes na análise por abordagem WOCF - imputação múltipla. Para esses pacientes, o pior resultado observado pré-cirurgia/uso de corticosteroides sistêmicos foi utilizado para imputação na semana 24.

Critérios de elegibilidade – Liberty SINUS-24 e SINUS-52

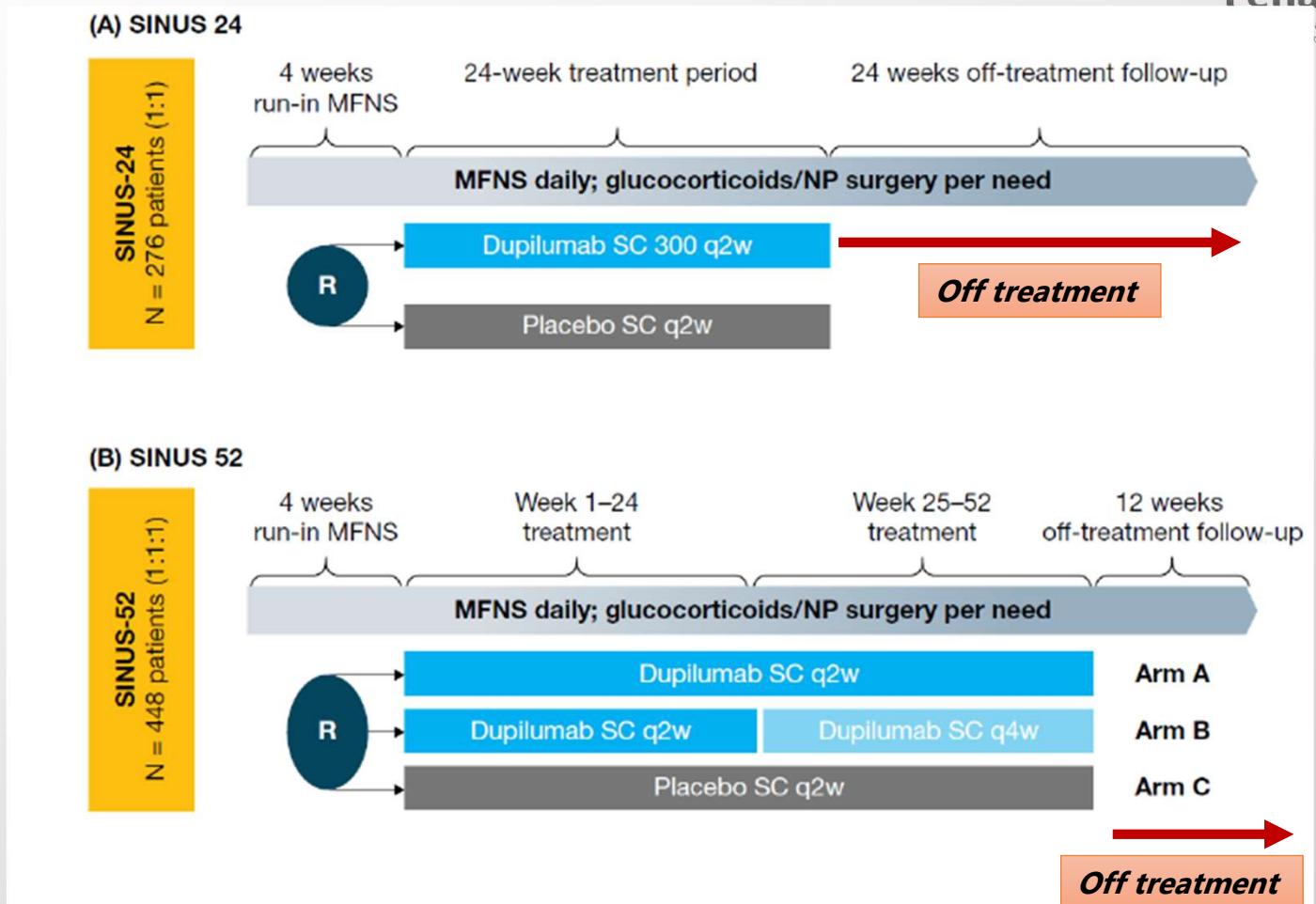
Pacientes **maiores de 18 anos** com pólipos nasais bilaterais e sintomas de rinossinusite crônica, apesar do uso corticosteroide intranasal:

- ✓ que receberam **tratamento corticoides sistêmicos nos 2 anos anteriores** ou tiveram **contraíndicação ou intolerância** aos corticoides sistêmicos/cirurgia prévia;
- ✓ apresentaram **polipose nasal bilateral**: pontuação de pólio nasal (*Bilateral Endoscopic Nasal Polyp Score* [NPS]) de pelo menos 5 (máximo 8), com pontuação mínima de 2 para cada narina;
- ✓ apresentaram **pelo menos 2** dos seguintes sintomas:
 - **congestão ou obstrução nasal** (questionário de sintomas autorrelatado pelo paciente com a pontuação de gravidade de pelo menos 2 de 3, e uma pontuação média semanal de pelo menos 1; [0=sem sintomas, 1=leve, 2=moderado, e 3 = grave]);
 - **e perda de olfato** (*University of Pennsylvania Smell Identification Test* [UPSIT]) **ou secreção nasal** (anterior ou posterior).

Não há uma definição explícita de gravidade da doença e **não contempla todos os critérios estabelecidos nas diretrizes** para o uso dos biológicos.

Desenho do estudo

- Liberty



MFNS denotes mometasone furoate nasal spray, NP nasal polyps, q2w every 2 weeks, q4w every 4 weeks, R randomisation, SC subcutaneous, and SCS systemic corticosteroids/glucocorticoids.

DESFECHOS AVALIADOS - Liberty SINUS-24 e SINUS-52

- **Desfecho primário:** alteração da linha de base até a semana 24 (SINUS-24) ou semana 52 (SINUS-52) no escore de pólipos nasais (NPS) e congestão ou obstrução nasal (questionário de autorrelato do paciente).
- **Desfechos secundários:**
 - ✓ alteração da **opacificação sinusal** avaliada por meio da tomografia computadorizada com escore de *Lund-Mackay*.
 - ✓ Alteração na **pontuação total dos sintomas de gravidade**: soma dos sintomas diários de congestão (questionário de autorrelato), perda de olfato e rinorreia;
 - ✓ **perda diária do olfato ou comprometimento do olfato** (*University of Pennsylvania Smell Identification Test* [UPSIT]);
 - ✓ Alteração na pontuação de **qualidade de vida** (*22-item Sino-Nasal Outcome Test* [SNOT-22]); e

EVIDÊNCIAS APRESENTADAS – Dupilumabe vs placebo

	LIBERTY NP SINUS-24		LIBERTY NP SINUS-52			Overall population (n=724)
	Placebo (n=133)	Dupilumab q2w (n=143)	Placebo (n=153)	Dupilumab, q2w-q4w (n=145)	Dupilumab, q2w (n=150)	
Age (years)	50 (41-60)	52 (39-61)	53 (44-61)	53 (42-63)	51 (42-61)	52 (42-61)
Sex						
Men	70 (53%)	88 (62%)	95 (62%)	87 (60%)	97 (65%)	437 (60%)
Women	63 (47%)	55 (38%)	58 (38%)	58 (40%)	53 (35%)	287 (40%)
Body-mass index (kg/m ²)	28.36 (5.76)	27.49 (5.11)	27.91 (5.50)	27.96 (5.51)	27.96 (5.53)	27.93 (5.47)
Nasal polyp duration (years)	10.77 (8.57)	11.42 (9.69)	10.88 (9.40)	10.67 (9.12)	11.28 (10.38)	11.01 (9.45)
Nasal polyp surgery						
≥1 previous surgery	99 (74%)	99 (69%)	88 (58%)	85 (59%)	88 (59%)	459 (63%)
≥3 previous surgeries	29 (22%)	33 (23%)	18 (12%)	9 (6%)	22 (15%)	111 (15%)
Time since most recent nasal polyp surgery (years)	5.54 (5.07)	5.93 (5.57)	8.77 (7.15)	8.41 (6.83)	7.54 (7.02)	7.16 (6.44)
Systemic corticosteroid use in the preceding 2 years	87 (65%)	92 (64%)	122 (80%)	116 (80%)	121 (81%)	538 (74%)
Bilateral endoscopic nasal polyp score* (scale 0-8)	5.86 (1.31)	5.64 (1.23)	5.96 (1.21)	6.29 (1.20)	6.07 (1.22)	5.97 (1.25)
Nasal congestion or obstruction score* (scale 0-3)	2.45 (0.55)	2.26 (0.57)	2.38 (0.54)	2.44 (0.59)	2.48 (0.62)	2.40 (0.58)
SNOT-22 total score* (scale 0-110)	50.87 (20.22)	48.00 (20.16)	53.48 (21.85)	51.89 (21.05)	50.16 (19.72)	50.94 (20.66)
Smell test (UPSiT) score* (scale 0-40)	14.44 (8.31)	14.68 (8.66)	13.78 (8.31)	13.60 (7.57)	13.46 (8.20)	13.98 (8.21)
Loss-of-smell score* (scale 0-3)	2.73 (0.51)	2.70 (0.57)	2.72 (0.52)	2.73 (0.59)	2.81 (0.46)	2.74 (0.53)
Lund-Mackay CT total score* (scale 0-24)	19.55 (4.26)	18.55 (4.55)	17.65 (3.76)	17.81 (3.89)	18.42 (3.61)	18.37 (4.06)
Rhinosinusitis disease severity* (visual analog scale 0-10 cm)	7.96 (2.06)	7.42 (2.01)	7.98 (2.22)	7.78 (2.20)	8.24 (1.77)	7.88 (2.07)
Baseline peak nasal inspiratory flow* (L/min)	83.52 (56.30)	98.59 (56.70)	87.47 (56.14)	84.86 (59.98)	80.96 (50.15)	87.07 (56.08)
Baseline blood eosinophils ($\times 10^9$ cells per L)	0.44 (0.31)	0.44 (0.35)	0.45 (0.36)	0.40 (0.30)	0.45 (0.39)	0.43 (0.34)
Baseline total IgE (IU/mL)	222.55 (269.11)	202.06 (282.37)	227.80 (267.13)	282.28 (463.72)	210.82 (256.78)	229.21 (318.13)
Baseline eotaxin-3 (pg/mL)	67.36 (73.53)	74.94 (63.36)	90.84 (111.25)	83.36 (164.07)	70.61 (45.16)	77.72 (101.81)
Any type 2 medical history, including asthma or NSAID-exacerbated respiratory disease	99 (74%)	109 (76%)	127 (83%)	120 (83%)	122 (81%)	577 (80%)
Asthma	79 (59%)	82 (57%)	91 (59%)	91 (63%)	85 (57%)	428 (59%)
NSAID-exacerbated respiratory disease	38 (29%)	46 (32%)	44 (29%)	41 (28%)	35 (23%)	204 (28%)
Any type 2 medical history, excluding asthma or NSAID-exacerbated respiratory disease	75 (56%)	81 (57%)	98 (64%)	99 (68%)	96 (64%)	449 (62%)
Age of onset of asthma in patients with comorbid asthma (years)	33.42 (15.42)	38.28 (13.96)	33.29 (16.14)	33.57 (18.18)	35.54 (15.57)	34.78 (16.01)

Data are n (%) or mean (SD), unless otherwise specified. Region was a covariate in these studies and is not reported in this table. Direct statistical comparisons between the groups for demographics and characteristics were not prespecified, and therefore were not done. q2w=every 2 weeks. q4w=every 4 weeks. SNOT-22=22-item Sino-Nasal Outcome Test. UPSiT=University of Pennsylvania Smell Identification Test. NSAID=non-steroidal anti-inflammatory drug. *Higher scores indicate greater disease severity except for UPSiT and peak nasal inspiratory flow, for which higher scores indicate lower disease severity.

Table 1: Patient baseline demographics and clinical characteristics (intention-to-treat population)

Dupilumabe vs Placebo – desfecho primário em 24 ou 52 semanas

A proporção de pacientes que atingiram melhora no escore EPN ≥ 2 pontos na semana 24 foi maior entre os pacientes que foram tratados com dupilumabe em comparação aos pacientes que receberam placebo (66/143 [46%] vs. 6/133 [5%], respectivamente; Tabela 9). Além disso, melhorias nos escores EPN e de congestão/obstrução nasal também foram observadas nos subgrupos de pacientes com asma, DREA ou cirurgia prévia (Tabela 9). Uma observação importante é que os sintomas e escores avaliados pioraram após a semana 24 (momento da interrupção do tratamento) entre os pacientes que fizeram uso de dupilumabe; em contrapartida, os resultados se mantiveram constantes entre os pacientes que receberam placebo (Figura 13).

SINUS-24:

No período de **24 semanas após tratamento (off treatment)**, há uma aproximação entre as curvas dos braços dupilumabe e placebo.

Não há análise estatística nesse ponto de corte.

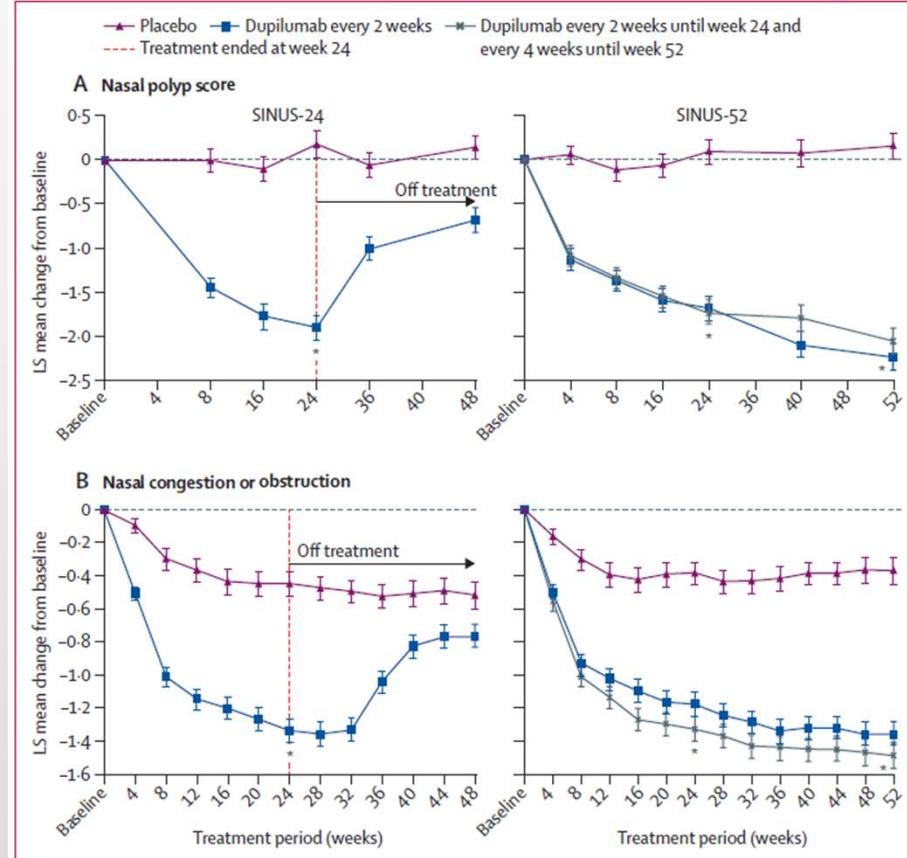


Figure 2: Change from baseline over time in nasal polyp score (A) and nasal congestion or obstruction (B) in SINUS-24 and SINUS-52
Error bars denote SE. LS=least squares. * $p<0.0001$.

Alteração na pontuação de pólipos nasais (A) e congestão ou obstrução nasal (B): melhoria dos sintomas conforme pontuação NPS ($p<0,0001$).

EVIDÊNCIA adicional – dupilumabe vs cirurgia

Review

Comparative Effectiveness of Dupilumab Versus Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis With Polyps: Systematic Review and a Meta-Analysis

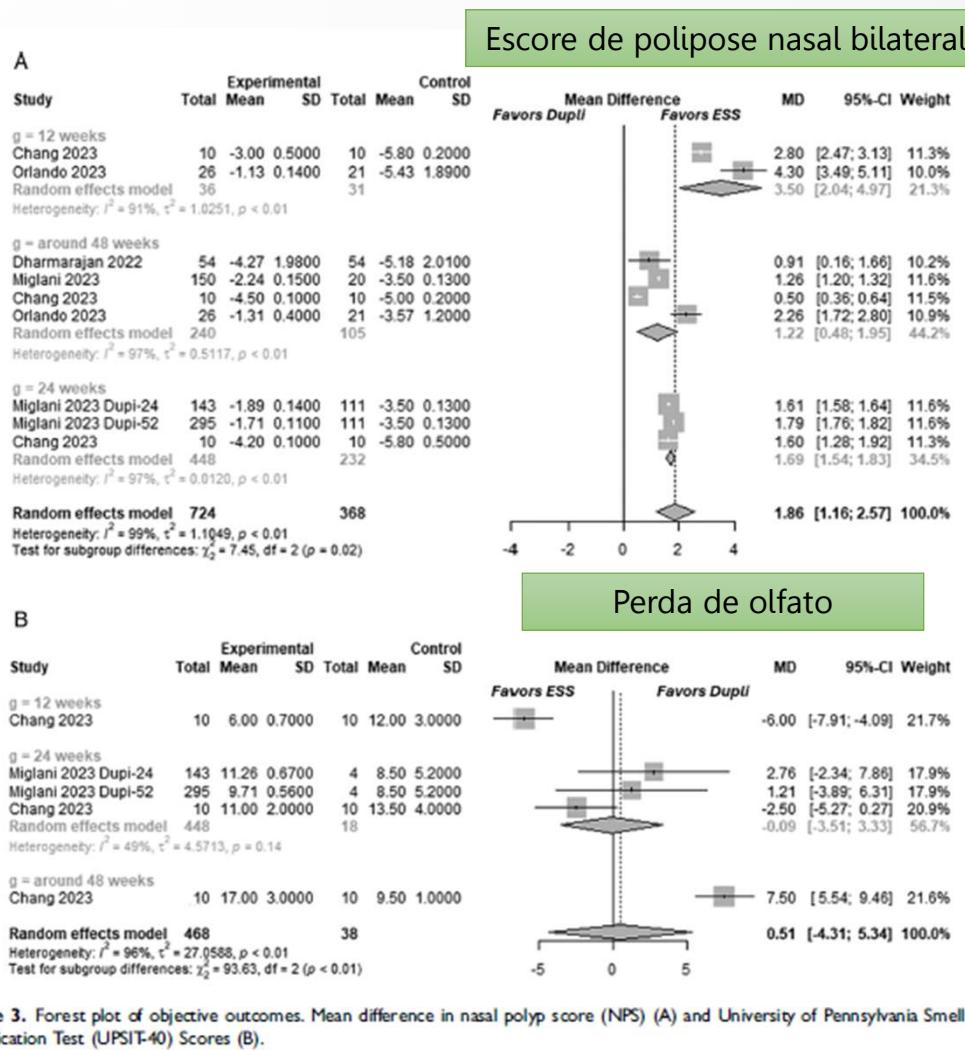
American Journal of Rhinology & Allergy
2024, Vol. 38(6) 428–436
© The Author(s) 2024
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: [10.1177/19458924241272978](https://doi.org/10.1177/19458924241272978)
journals.sagepub.com/home/ajr



Do Hyun Kim, MD, PhD¹ , Gulnaz Stybayeva, PhD²,
and Se Hwan Hwang, MD, PhD³ 

- Publicada em agosto/2024.
- Foram incluídos 4 estudos de coorte comparando pacientes com CRSwNP que receberam **dupilumabe vs cirurgia endoscópica funcional dos seios nasais**.
- Desfechos: escore de congestão nasal (NCS), qualidade de vida (SNOT-22), perda de olfato (UPSIT-40) e o escore de pólipos nasais (NPS).
- Estudos incluídos: Dharmarajan (2022); Chang (2023); Miglani (2023) e Orlando (2023).
- Tamanho de amostra total de 724 pacientes

EVIDÊNCIA adicional – dupilumabe vs cirurgia (acompanhamento 48 semanas)



- ✓ Alterações do NPS basal: **redução significativamente menor no braço dupilumabe**

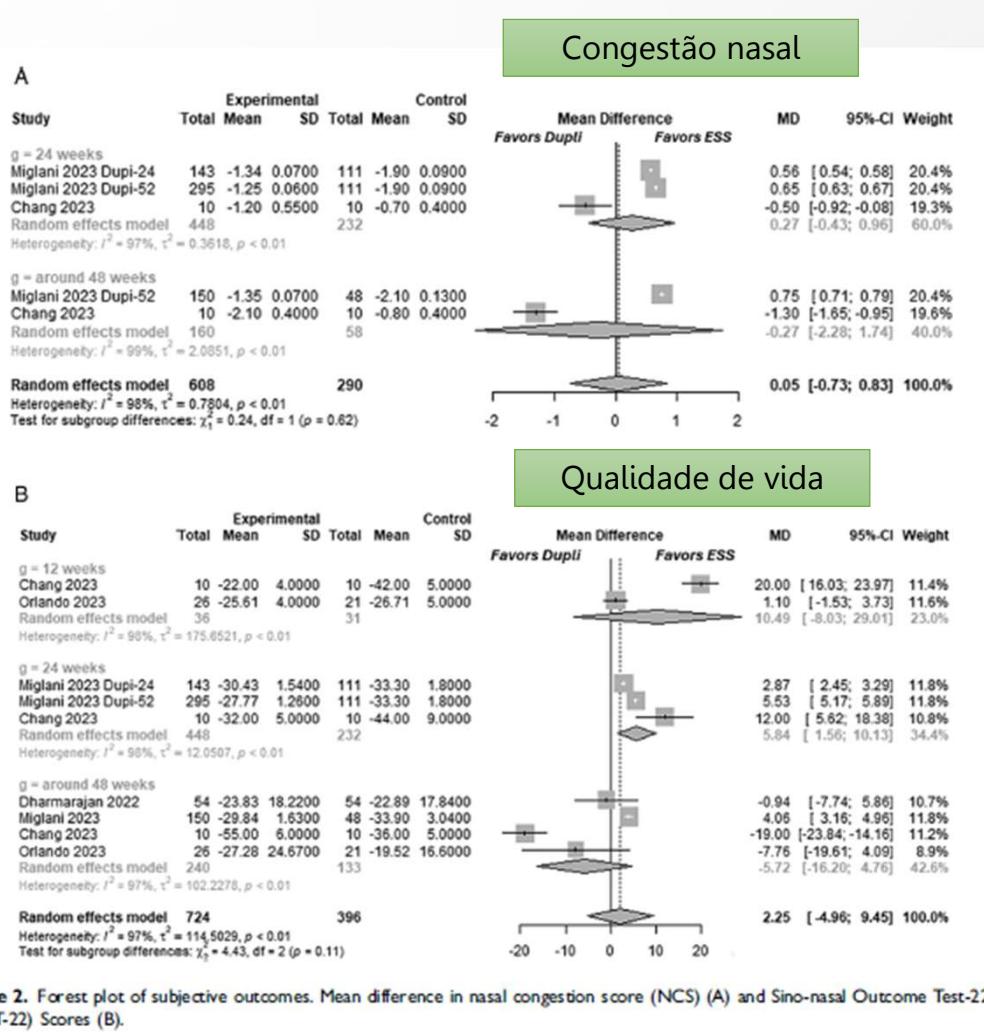
MD = 1,7257 [1,4858; 1,9655]; $I^2 = 98,7\%$.

- ✓ Alterações nas pontuações UPSIT-40 (perda de olfato) basal: **semelhante** entre os grupos

MD = 0,5434 [-5,6853; 6,7720], $I^2 = 95,9\%$

Figure 3. Forest plot of objective outcomes. Mean difference in nasal polyp score (NPS) (A) and University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT-40) Scores (B).

EVIDÊNCIA adicional – dupilumabe vs cirurgia



✓ Alterações do escore de congestão basal: **semelhante** entre os grupos

MD = 0,0487 [-0,7332; 0,8305]; $I^2 = 98,3\%$.

✓ Alterações na pontuação SNOT-22 basal: **menor no grupo Dupilumabe**, sem significância estatística

MD = 3,1924 [0,9926; 5,3922]; $I^2 = 96,9\%$.

Figure 2. Forest plot of subjective outcomes. Mean difference in nasal congestion score (NCS) (A) and Sino-nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) Scores (B).

Análise de custo utilidade

- ✓ **População alvo:** Pacientes adultos com RSCcPN grave, não controlada apesar do uso otimizado de corticosteroides intranasais, com realização prévia de cirurgia para polipose nasal (ou contra indicação à mesma) e uso de corticosteroides sistêmicos.
- ✓ **Intervenção:** Dupilumabe
- ✓ **Comparador:** Cuidados usuais (corticosteroides inalatórios, **com cirurgia caso ausência de resposta**)
- ✓ **Horizonte temporal:** *lifetime* (censura aos 100 anos)
- ✓ **Modelo econômico híbrido:** primeiro ano utilizou-se uma árvore de decisão de curto prazo, seguido por um modelo de Markov, refletindo os efeitos de longo prazo até o final de vida da população.

Análise de custo utilidade

- ✓ Dados de transição entre os estados de saúde são internos, não disponibilizados pelo proponente e não publicados em revistas da área

Importante salientar que esses dados não estão publicamente disponíveis, tendo sido solicitado pela equipe elaboradora do modelo econômico os dados agregados de transição dos estudos segundo pontos de corte previamente definidos, com essa análise sendo realizada pela custodiante dos dados (Sanofi). No anexo 1 é apresentado relatório com a análise realizada com os dados brutos dos estudos SINUS-24 e SINUS-52.

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de custo utilidade

- ✓ Foi utilizado como parâmetro de resposta sustentada a partir do segundo ano, os dados de Dupilumabe submetidos no NICE para dermatite atópica

acentuada no grupo sem tratamento. Desta forma, a partir do final do segundo ano foi considerada no modelo taxa de resposta sustentada, conforme reavaliação do dupilumabe no tratamento de dermatite atópica em adultos realizada pelo NICE (Tabela 7).¹⁹ A opção por utilizar dados de dermatite atópica como proxy para RSCcPN deve-se

Tabela 7: Resposta sustentada a partir do segundo ano de tratamento.

Ano	Dupilumabe	Cuidados usuais
Ano 2	98%	75%
Ano 3	95%	50%
Ano 4	93%	25%
Ano 5+	92%	0%

Fonte: adaptada de NICE, 2020.¹⁹

INCERTEZA

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de custo utilidade

- ✓ Custos da cirurgia utilizados no modelo

Tabela 2: Procedimentos e recursos materiais e hospitalares utilizados no período perioperatório

Item	Quantidade	Código ID Procedimento	Porte Procedimento	Valor unitário do procedimento, CBHPM (Faixa III) ⁶
Sinustomia maxilar por vídeo	2	30502322	9B	R\$ 7.792,21
Septoplastia (sem vídeo)	1	30501369	8C	R\$ 6.444,30
Turbinectomia	2	30501458	4A	R\$ 2.187,50
Etmoidectomia por vídeo	2	30502314	9B	R\$ 7.004,52
Sinusotomia frontal por vídeo	2	30502276	8B	R\$ 7.004,52
Sinusotomia esfenoidal por vídeo	2	30502349	9B	R\$ 7.004,52
Polipectomia	2	30501288	4A	R\$ 1.350,80
Cauterização de artéria esfenopalatina	2	30501482	10B	R\$ 7.798,58

Consulta ao D-TISS 2023

DTISS 2023			
Descrição	Procedimento	R\$ Médio	
Sinusectomia maxilar	30502322	1.990	
Septoplastia	30501369	934	
Turbinectomia ou tubinoplastia	30501458	215	
Etmoidectomia por vídeo	30502314	1.560	
Sinusotomia frontal por vídeo	30502276	790	
Sinusotomia esfenoidal por vídeo	30502349	1.730	
Polipectomia	30501288	248,61	
Cauterização de artéria esfenopalatina	30501482	2.730	

AVALIAÇÃO ECONÔMICA – custo-utilidade

Tabela 25: Avaliação da custo-utilidade incremental do dupilumabe comparado aos cuidados usuais.

	Custo total	AVAQs totais	Custo incremental	Efetividade incremental	Razão de custo-utilidade incremental
Sem taxa de desconto					
Dupilumabe	R\$ 3.250.167	24,40			
Cuidados usuais	R\$ 906.298	18,79	R\$ 2.343.869	5,61	R\$ 417.743/AVAQ
Com taxa de desconto de 5%					
Dupilumabe	R\$ 1.556.146	11,03			
Cuidados usuais	R\$ 406.607	8,57	R\$ 1.149.539	2,46	R\$ 467.015 /AVAQ

Fonte: elaboração própria.

RCUI parece estar subestimada

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

- A estimativa da população foi por meio do método epidemiológico utilizando dados do IBGE e de cobertura da saúde suplementar (ANS)

Tabela 5: Estimativa da população alvo - pacientes com RSCcPN candidatos ao uso de dupilumabe.

População:	2025	2026	2027	2028	2029
Brasil	219.029.093	220.316.530	221.545.234	222.713.669	223.821.305
Saúde suplementar	51.345.579	51.647.385	51.935.422	52.209.331	52.468.987
Adultos (saúde suplementar)	38.946.833	39.289.334	39.619.910	39.932.887	40.239.932
RSCcPN	172.534	174.052	175.516	176.903	178.263
RSCcPN grave	27.903	28.148	28.385	28.609	28.829
NPS >=5	21.373	21.561	21.743	21.915	22.083
Realizaram cirurgia	13.465	13.584	13.698	13.806	13.912
RSCcPN sem controle pós-cirurgia	4.993	5.037	5.079	5.119	5.159
Uso de corticosteroides sistêmicos	3.425	3.455	3.484	3.512	3.539
RSCcPN sem asma ou DA graves	2.964	2.990	3.015	3.039	3.062
Total	2.964	2.990	3.015	3.039	3.062

Fonte: elaboração própria.

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Market share parece subestimado – foram utilizados dados de avaliações prévias do dupilumabe para dermatite atópica

Tabela 6: Curva de adoção para o uso de dupilumabe no tratamento da RSCcPN grave.

População:	2025	2026	2027	2028	2029
Total de pacientes	2.964	2.990	3.015	3.039	3.062
Adoção de imunobiológicos	5%	10%	15%	20%	25%
<i>Cenário atual</i>					
Pacientes em uso de dupilumabe	0	0	0	0	0
<i>Cenário alternativo</i>					
Pacientes em uso de dupilumabe (cumulativo) ^a	148	299	452	608	766

^a Considera a totalidade de pacientes que iniciaram dupilumabe, incluindo pacientes que descontinuaram o mesmo durante o período avaliado

Fonte: elaboração própria.

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Tabela 17: Impacto orçamentário total e por beneficiário da saúde suplementar.

	2025	2026	2027	2028	2029	2025-2029
População Saúde Suplementar	51.345.579	51.647.385	51.935.422	52.209.331	52.468.987	
Pacientes em uso de Dupilumabe	148	257	364	468	570	
Pacientes com controle da doença	106	210	313	413	511	
Custo incremental com tratamento (dupilumabe)	R\$ 16.826.181	R\$ 30.472.652	R\$ 43.855.928	R\$ 56.962.896	R\$ 69.810.241	R\$ 217.927.898
Custo incremental com acompanhamento clínico	-R\$ 5.718.676	-R\$ 2.844.200	-R\$ 4.829.165	-R\$ 6.770.021	-R\$ 8.675.268	R\$ 28.827.220
Impacto orçamentário	R\$ 11.107.505	R\$ 27.628.452	R\$ 39.026.763	R\$ 50.192.875	R\$ 61.134.973	R\$ 189.090.568
Impacto orçamentário por beneficiário (por ano)	R\$ 0,22	R\$ 0,53	R\$ 0,75	R\$ 0,96	R\$ 1,17	R\$ 0,73

Fonte: elaboração própria.

Impacto orçamentário incremental acumulado parece estar subestimado

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Tabela 18: Impacto orçamentário conforme parâmetros da análise de sensibilidade.

Parâmetros (variação)	Limite inferior	Limite superior
Prevalência de RSCcPN (0,19% a 0,58%)	R\$ 79.392.428	R\$ 247.567.787
RSCcPN grave (14,56% a 17,79%)	R\$ 170.181.511	R\$ 207.999.625
NPS >=5 (68,94% a 84,26%)	R\$ 170.181.511	R\$ 207.999.625
Realizaram pelo menos uma cirurgia (56,70% a 69,30%)	R\$ 170.181.511	R\$ 207.999.625
Prevalência de casos de RSCcPN não controlada (após cirurgia) (29,91% a 44,87%)	R\$ 152.526.939	R\$ 228.815.906
Uso de corticosteroides sistêmicos (61,74% a 75,46%)	R\$ 170.181.511	R\$ 207.999.625
Comorbidades atópicas (12,12% a 14,82%)	R\$ 192.034.114	R\$ 186.147.023
Resposta 16 semanas (74,97% a 91,63%)	R\$ 175.222.987	R\$ 202.958.149
Resposta 52 semanas (entre os respondentes em 16 semanas) (77,40% a 94,60%)	R\$ 180.877.234	R\$ 197.303.902
Descontinuação anual (a partir do segundo ano) (2,89% a 4,34%)	R\$ 189.970.966	R\$ 188.217.107
Administração SC (custo inicial: consulta clínica) (R\$ 223 a R\$ 335)	R\$ 189.047.835	R\$ 189.133.301
Acompanhamento - doença não controlada (custo) (R\$ 2470 a R\$ 3706)	R\$ 190.049.392	R\$ 188.131.729
Acompanhamento - doença controlada (custo) (R\$ 447 a R\$ 670)	R\$ 188.917.250	R\$ 189.263.886
Tratamento cirúrgico (custo) (R\$ 46835 a R\$ 73150)	R\$ 191.275.985	R\$ 178.507.763
Recidiva pós-cirurgia (anual) (31,50% a 38,51%)	R\$ 192.041.553	R\$ 186.139.583
Taxa de adoção (baixa: 2,5%-12,5% / alta: 10,0%-50,0%)	R\$ 94.545.284	R\$ 378.181.136

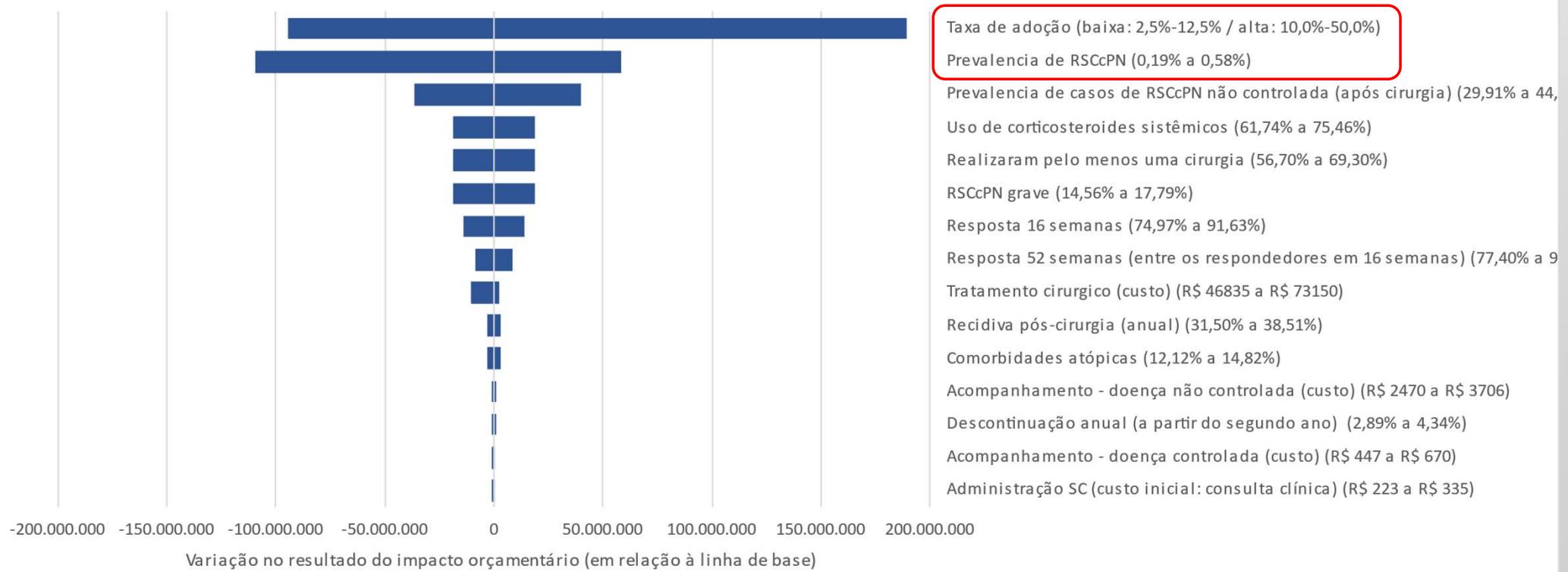
Fonte: elaboração própria.

Prevalência

Market share

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Diagrama de Tornado: Variação do Impacto Orçamentário Estimado em Cinco Anos



AGÊNCIAS DE ATS

- **IQWIG** – aprovado (2020) – incorporado **apenas** para população com contra indicação à cirurgia e corticoides sistêmicos.
- **AIFA** – aprovado (2020): O tratamento da RSCcPN pelo SNS está limitado a doentes adultos com RSCcPN grave (avaliado pelo uma pontuação NPS ≥ 5 ou uma pontuação SNOT-22 ≥ 50), para os quais a terapia com corticosteróides sistêmicos e/ou cirurgia não proporcionam controle adequado da doença, além da terapia de base com corticosteróides intranasais.
- **NICE** – 2 submissões.
 - ✓ 2020: processo encerrado devido à ausência de evidências;
 - ✓ 2024: avaliação em análise e, até o momento, a busca de evidência parece ocorrer por subgrupos específicos. Previsão de término: set/2025.
- **CONITEC** – não avaliado para essa indicação

NICE - Inglaterra

Appendix B



- 2020: não foram apresentadas evidências.
- 2024: submissão em análise, com previsão para término set/2025.

Dupilumab for treating chronic rhinosinusitis with nasal polyps (terminated appraisal)

Technology appraisal | TA648 | Published: 09 September 2020

Guidance Tools and resources History

Download guidance (PDF)

Overview

NICE is unable to make a recommendation on dupilumab (Dupixent) for treating chronic rhinosinusitis with nasal polyps because Sanofi did not provide an evidence submission.

Last reviewed: 9 September 2020

Next review: We will review this decision if the company decides to make a submission.

Dupilumab for treating severe chronic rhinosinusitis with nasal polyposis (Review of TA648) [ID6480]

In development [GID-TA11630] Expected publication date: 11 September 2025

Project information

Project documents

Documents

A list of downloadable documents created during development.

Invitation to participate

[Final scope](#) PDF 123 KB
19 November 2024

Consultation on suggested remit, draft scope and provisional stakeholder list of consultees and commentators

[Draft scope post referral](#) MSWord 72 KB
22 October 2024

Intervention(s)	Dupilumab as add on to maintenance treatment
Population(s)	People with previously treated severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps
Subgroups	If the evidence allows, the following subgroups will be considered: <ul style="list-style-type: none">• People who have asthma• People who are ineligible for surgery• People who are ineligible for systemic corticosteroids• People with non-steroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease
Comparators	Established clinical management without dupilumab, including surgery
Outcomes	The outcome measures to be considered include: <ul style="list-style-type: none">• nasal congestion and/or obstruction• sense of smell• sinus opacifications• need for surgery• need for systemic corticosteroids• adverse effects of treatment• health-related quality of life.
Economic analysis	The reference case stipulates that the cost effectiveness of treatments should be expressed in terms of incremental cost per quality-adjusted life year. The reference case stipulates that the time horizon for estimating clinical and cost effectiveness should be sufficiently long to reflect any differences in costs or outcomes between the technologies being compared. Costs will be considered from an NHS and Personal Social Services perspective. The availability of any commercial arrangements for the intervention, comparator and subsequent treatment technologies will be taken into account.

Iqwig - Alemanha

- Embora os pacientes incluídos nos estudos tenham recebido terapia prévia em conformidade com as diretrizes eles **apresentaram sintomas diferentes**.
- Um aspecto que caracteriza uma doença grave é a comorbidade com outras **doenças inflamatórias tipo 2** e/ou hipersensibilidade aos AINES.
- A empresa não apresentou informações sobre quantos pacientes apresentaram sintomas graves. Contudo, com base nos aspectos descritos presume-se que esta proporção foi baixa.

Although the patients included in the studies had received prior therapy in compliance with the guidelines (first, INCS before the start of the study in > 80% of the patients; second, SCS and/or sino-nasal surgery in > 96% of the patients), they showed different symptoms. According to the S2k guideline, typical symptoms include e.g. nasal breathing obstruction, anterior and/or posterior secretion and smell disorder. The patient characteristics at baseline, for instance, show that approx. 75% of the patients included in the studies showed severe loss of smell or a VAS rhinosinusitis > 7 (see also Section 2.5.1). Another aspect that characterizes a severe disease is comorbidity with other type 2 inflammatory diseases and/or hypersensitivity to analgesics. About 60% of the patients in the included studies had asthma and/or NSAID-ERD besides their chronic rhinosinusitis (Table 8). The company presented no information on how many patients had severe symptoms. However, based on the described aspects it is assumed that this proportion was low.

CONCLUSÕES



DUT – Não especifica os critérios de inflamação tipo 2 e de descontinuação do medicamento para não respondedores.



EVIDÊNCIAS CLÍNICAS – incertezas em relação à gravidade da doença da população incluída no estudo pivotal e incerteza quanto ao benefício clínico a longo prazo.



AVALIAÇÕES ECONÔMICAS – incertezas nas premissas utilizadas



IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL
- incertezas nas premissas utilizadas

Recomendamos a **NÃO INCORPORAÇÃO** da tecnologia na Saúde Suplementar considerando a proposta submetida



Federação Nacional
de Saúde Suplementar



www.fenasauder.org.br



[/fenasauder/](https://www.instagram.com/fenasauder/)



[/fenasauderoficial](https://www.facebook.com/fenasauderoficial)



[/fenasauder/](https://www.linkedin.com/company/fenasauder/)



[/FenaSaúdeCanal](https://www.youtube.com/c/FenaSaudeCanal)



[/fenasauderoficial](https://www.twitter.com/fenasauderoficial)

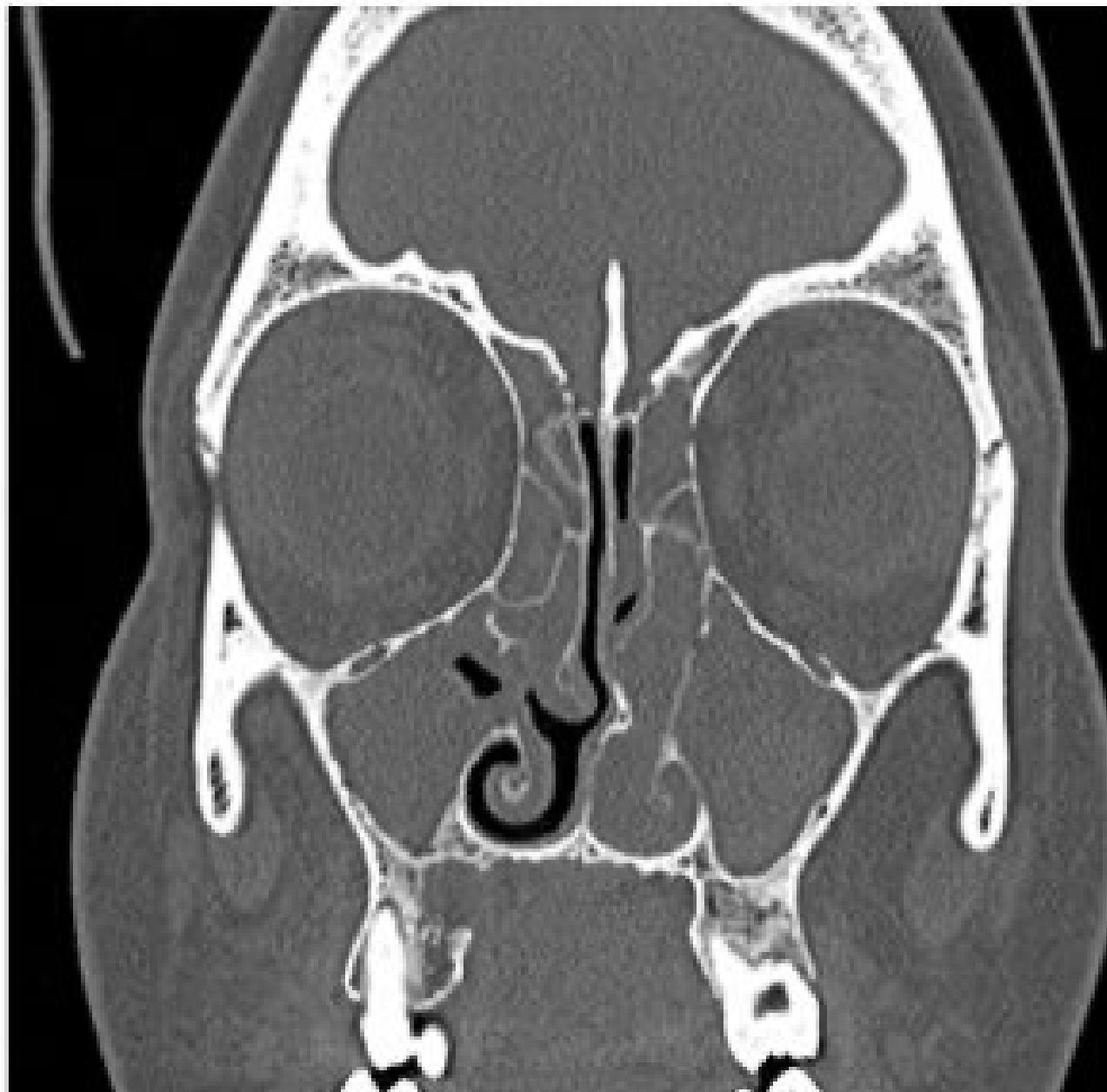
UAT 144 - Dupilumabe - Tratamento adultos rinossinusite crônica polipose nasal grave

José Roberto Megda Filho

Pneumologista e Diretor da ABRA



ASSOCIAÇÃO
BRASILEIRA
DE ASMÁTICOS



Impactos da Rinossinusite crônica com Polipose

Social

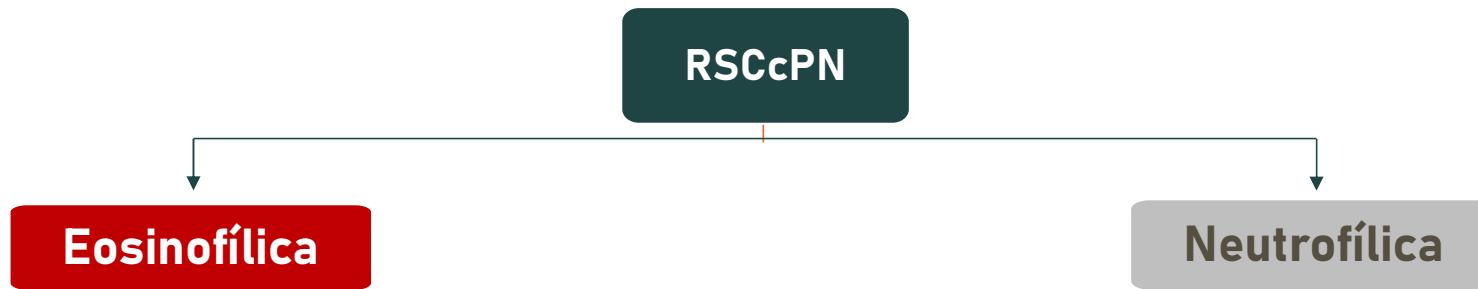
Perda olfato, obstrução nasal, ronco, distúrbios sono

Financeiro

Custos diretos: medicamentos, consultas médicas, cirurgia, e também os custos indiretos, como os relacionados aos custos dos sistemas de saúde e a perda de produtividade.

Padrão Inflamatório da RSCcPN

Inflamação eosinofílica representa de 80-90% dos casos de RSCcPN¹



Tendem a ser **mais graves²** do que os casos não eosinofílicos e têm **maior chance de recorrência** após a cirurgia³;

Mais sensível aos corticosteroides.³

Caracterizado por predominância de citocinas do Tipo 2 (IL-5, IL-4 e IL-13);^{3,4}

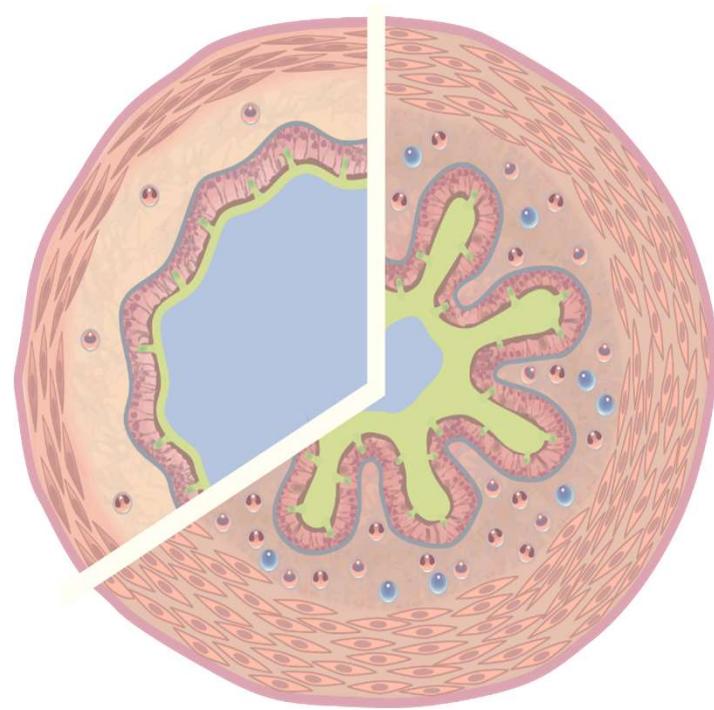
Tendem a ser **menos graves** do que os casos eosinofílicos;²

Menos sensível aos corticosteroides³

Caracterizado por citocinas TH1 (IFN- γ)⁴ e TH17 (IL-17A e IL-23)^{3;}

RSCcPN: rinossinusite crônica com pólipos nasais

1. Fujieda S, Imoto Y, Kato Y, et al. Allergol Int. 2019;68(4):403–412; 2. Fokkens WJ et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020;58 (Suppl S29):1–464; 3. Bachert C et al. Eosinophilic chronic rhinosinusitis. World allergy Organ J. 2014;7(1):25; 4. Hopkins C et al. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. N Engl J Med. 2019;381:55–63; 5. Naclerio R, et al. Clinical Research Needs for the Management of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in the New Era of Biologics: A National Institute of Allergy and Infectious Diseases Workshop. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8:1532–1549.e1. 6. Leite, MGJ. Tese de Doutorado, 2018. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17151/tde-17102018-140118/pt-br.php>.



?

+

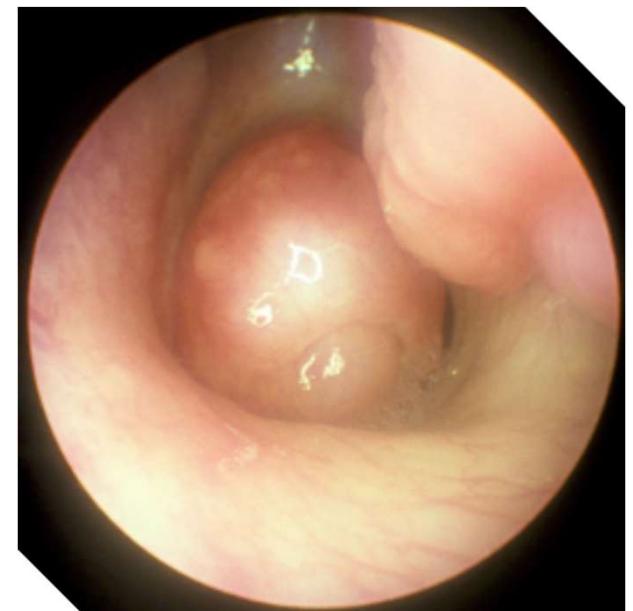


Prevalência da RSCcPN e comorbidades¹⁻⁴



ASMA:

- **Mais de 60% (entre 40%-67%) dos pacientes com RSCcPN tem asma como comorbidade.⁴**
- **Maior associação com asma grave (57,1% - 62%).⁴**

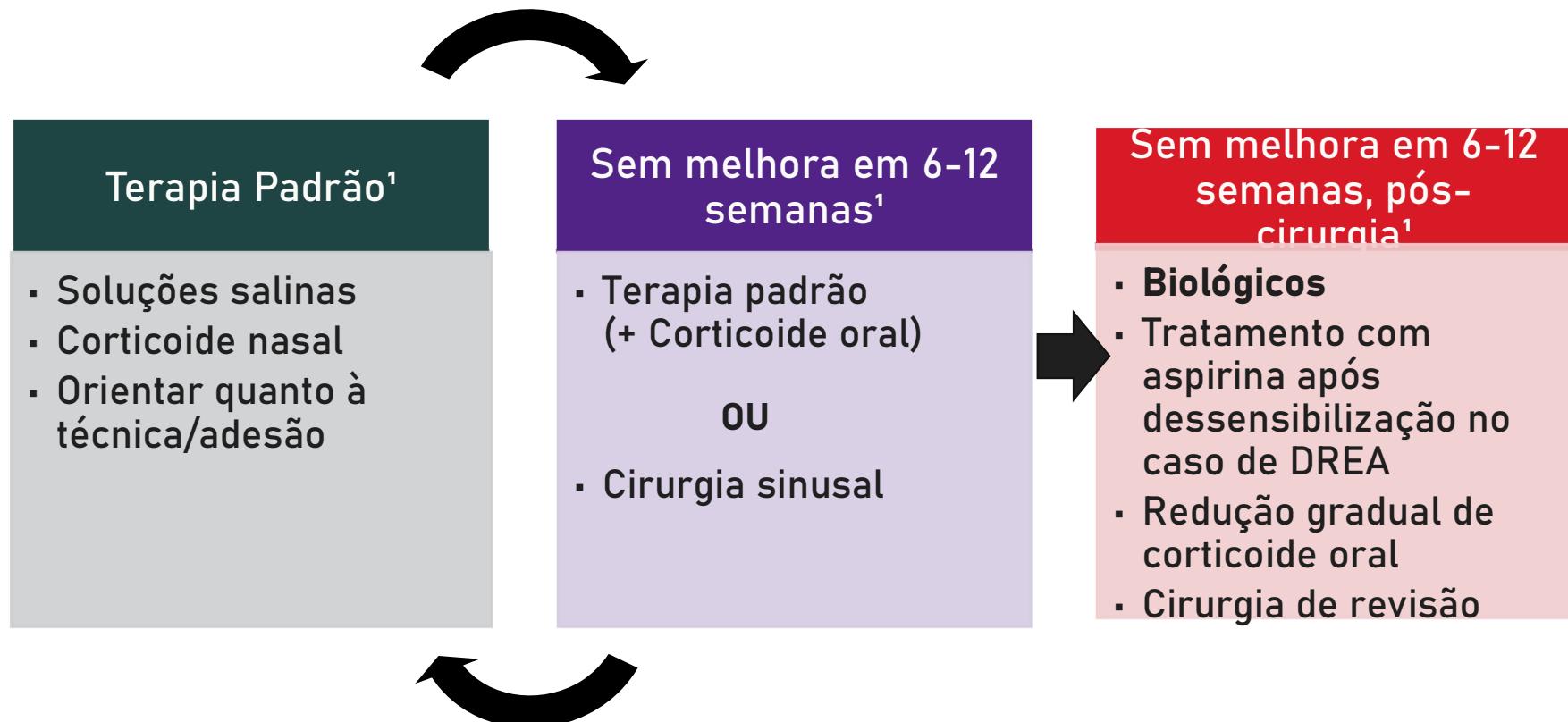


RSCcPN: rinossinusite crônica com pólipos nasais; DREA: doença respiratória exacerbada por fármaco anti-inflamatório não esteroide.

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020;58 (Suppl S29): 1-464. 2. Pilan, R, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in São Paulo. Rhinology 50: 129-138, 2012. 3. Carvalho L, et al. Polipose nasal: Desafios e horizontes - Estudo populacional. Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Vol 59, n 1, 2021. 4. LAIDLAW ET AL. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2021;9:1133-41.

Quais tratamentos são comumente usados para pólipos nasais?

Para rinossinusite crônica do tipo 2 difusa/bilateral¹:



O manejo deve se basear no endótipo e fenótipo da doença¹

DREA, doença respiratória exacerbada por anti-inflamatório não-esteroidal.

Referências: 1. Fokkens WJ et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020;Suppl 29:1–464.

Pólipos nasais recorrem em até 79% dos pacientes após cirurgia

Pacientes apresentando recorrência do pólio
apesar de boa adesão a terapia local¹



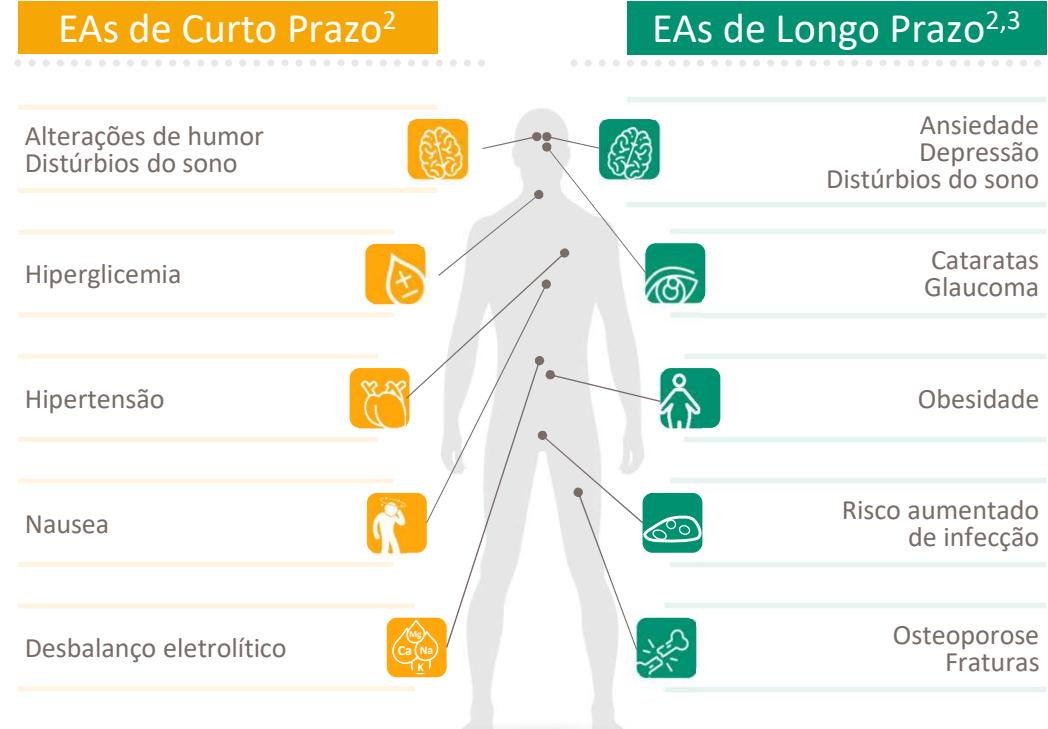
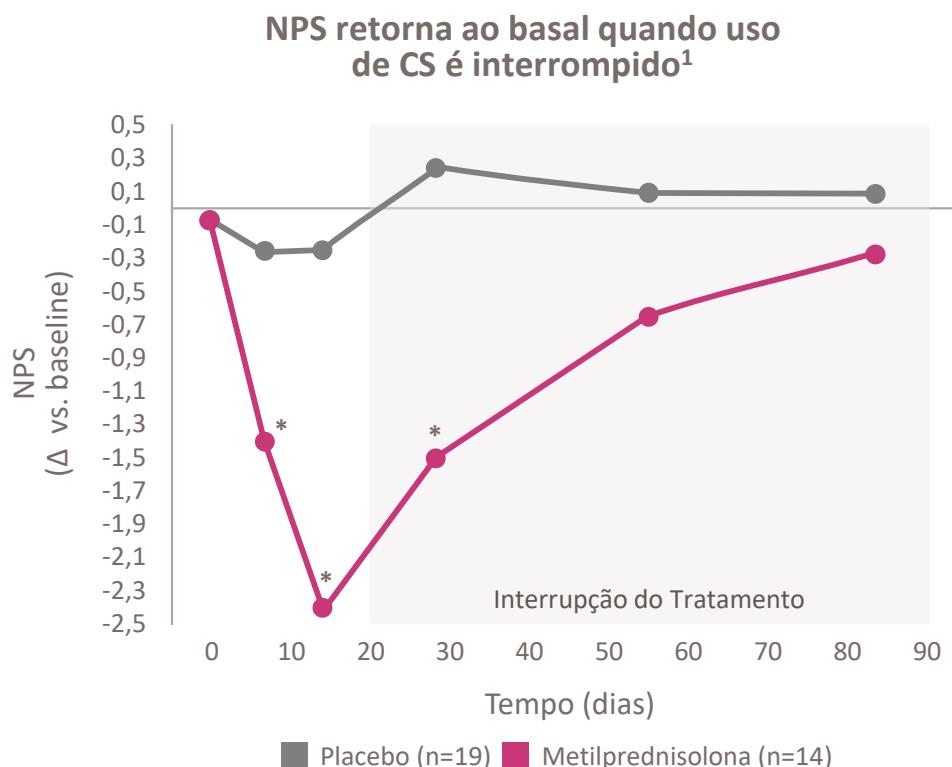
dos pacientes apresentam
recorrência do pólio
em até 12 anos¹



dos pacientes apresentam
recorrência do pólio
em até 6 meses²

1. Calus L, et al. Clin Transl Allergy. 2019;9:30. 2. DeConde AS, et al. Laryngoscope. 2017;127:550–555. 3. Hunter TD, et al. J Med Econ. 2018;21(6):610-615.

Corticoides sistêmicos não promovem melhora duradoura da doença e estão associados a eventos adversos



- Guidelines reconhecem que o risco associado a CS superam os benefícios³⁻⁶

*p<0.05 vs placebo. AE, adverse event; NPS, nasal polyp score; OCS, oral corticosteroid.

1. Van Zele T, et al. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:1069-1076.e4. 2. Rudmik L and Soler ZM. JAMA. 2015;314(9):926-939. 3. Orlandi RR, et al. Int Forum Allergy Rhinol. 2021;11(3):213-239. 4. Fokkens WJ, et al. Rhinology. 2020;58(2):82-111. 5. Fokkens WJ, et al. Allergy. 2019;74(12):2312-2319. 6. Hox V, et al. Clin Transl Allergy. 2020;10:1.

Resultados de Dupilumab na Rinossinusite Crônica com Pólips Nasais

Cirurgia



83%

menos pacientes
necessitam de cirurgia

Corticoides
sistêmicos



74%

menos pacientes
necessitaram de uso de
corticoides sistêmicos

Impacto
do pólipo



>2 pontos

de melhora no escore
de pólipos nasais (NPS)^a

Olfato



2 de 3

pacientes
recuperaram o olfato^b

a. NPS, nasal polyps score: -2,24 melhora na semana 52 a partir de 6.07 na linha de base com DUPIXENT Q2W+TP (n=150) vs. 0.15 de piora a partir de 5.96 na linha de base com placebo+TP (n=153) (LSM difference: -2.40 (95% CI, -2.77, -2.02). b. Anosmia, UPSIT score ≤18: 79% (n=228/287) dos pacientes no braço agrupado de DUPIXENT Q2W+TP tinham anosmia na linha basal, reduzido para 30% (n=84/280) na semana 24.

1. Bachert C, et al. Lancet. 2019;394:1638-1650. 2. Hellings PW, et al. Poster presented at: American Thoracic Society (ATS) International Congress 2021;14-19 May 2021. 3. Mullol J, et al. [published online ahead of print, 2021 Oct 7]. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;S2213-2198(21)01104-1

Vamos ouvir a voz do paciente...

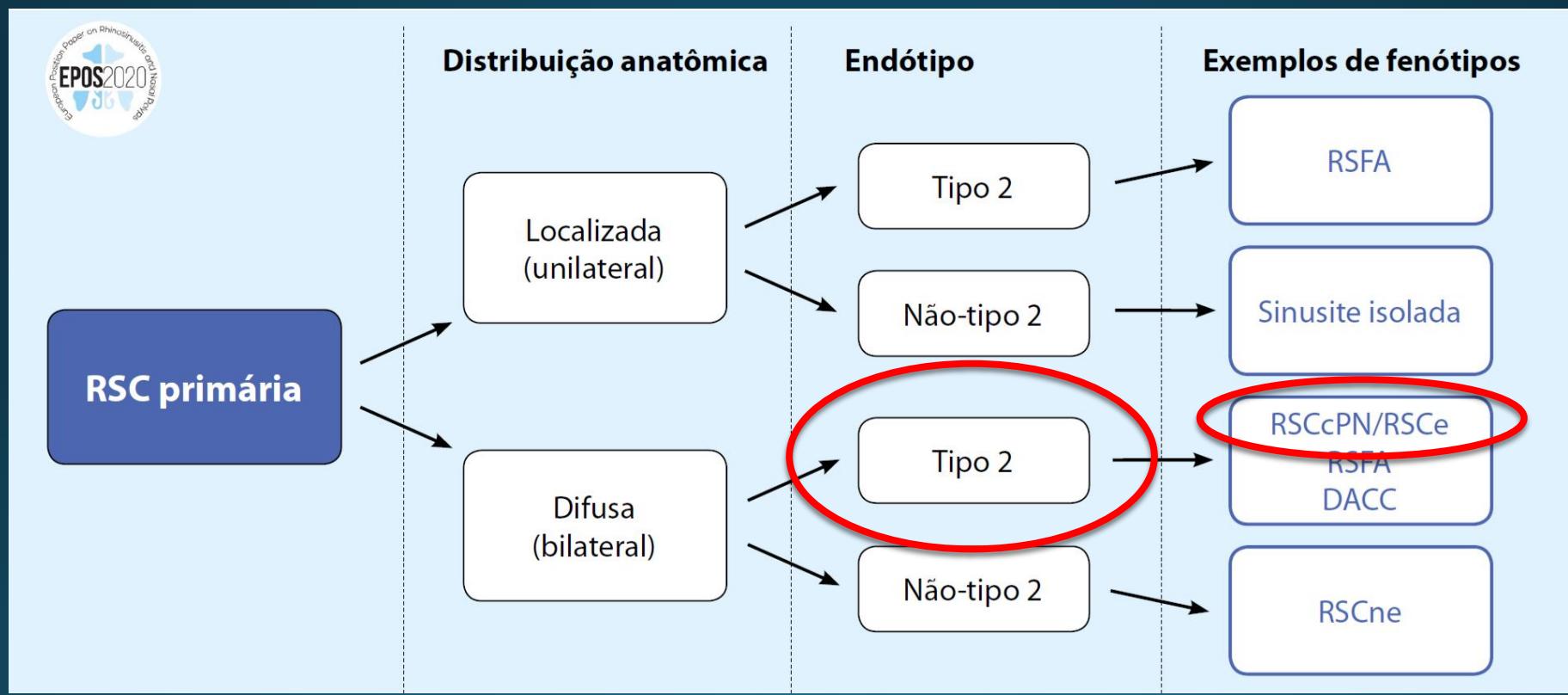


RSCcPN no Brasil



Dr. Fabrício Ricci Romano
Doutor em Ciências pela FMUSP
Pós-doutor em Otorrinolaringologia pela FMUSP-RP
Ex-presidente da Academia Brasileira de Rinologia
Presidente da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e
Cirurgia Cervico-facial

CLASSIFICAÇÃO

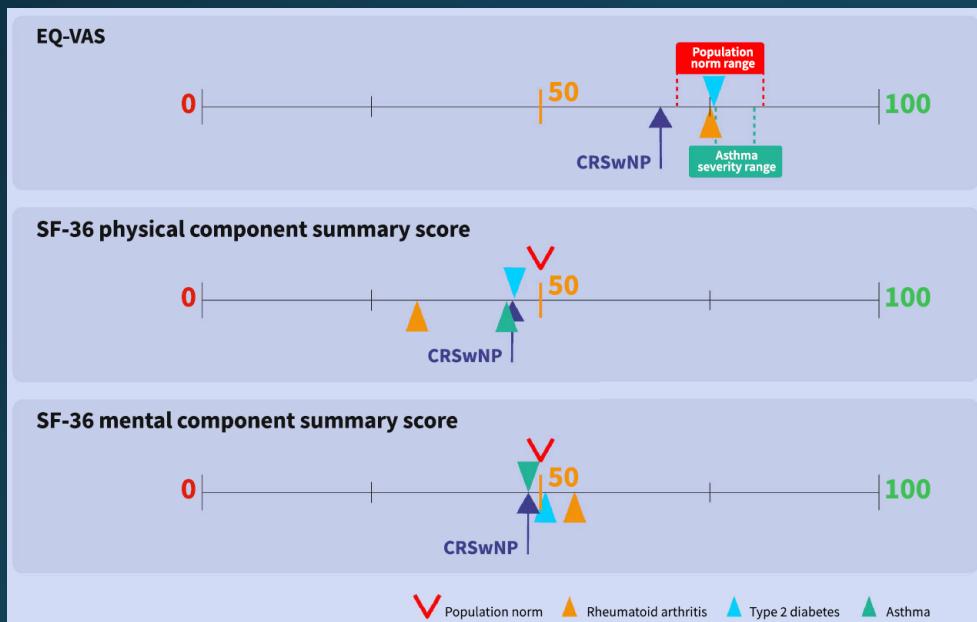


Impacto da doença



Anosmia da RSCcPN causa **impacto negativo e significativo** na qualidade de vida desses pacientes¹⁻⁴

20 % dos pacientes apresentam sintomas de depressão, ansiedade e fobia
Causa incapacidade de identificar fumaça e gases tóxicos.



A **qualidade de vida** dos pacientes com RSCcPN é **semelhante** a outras doenças crônicas como Artrite reumatoide, diabetes tipo 2 e asma^{1,4}

1. Maspero JF, Khan AH, Philpott C, Hellings PW, Hopkins C, Wagenmann M, Siddiqui S, Msihid J, Nash S, Chuang CC, Kamat S, Rowe PJ, Deniz Y, Jacob-Nara JA. Health-Related Quality of Life Impairment Among Patients with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in the SINUS-24 Trial. *J Asthma Allergy*. 2023 Mar 29;16:323-332.

Tratamento preconizado para RSCcPN e disponível no Brasil

- Cirurgia endoscópica de cavidade nasal e seios paranasais
- Corticosteroides tópicos nasais
- Lavagem nasal com solução salina em alto volume
- Corticosteroides sistêmicos
- Antibióticos sistêmicos - infecções secundárias



1. Fokkens WJ, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58 (suppl 29):1-464. 2. Rudmik L, et al. Medical Therapies for Adult Chronic Sinusitis: A Systematic Review. *JAMA*. 2015;314:926-939. 3. DeConde AS, et al. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for CRSwN. *Laryngoscope*. 2014;127:550-555. 4. Bakhshaei M, et al. Smell Decline as a good Predictor of Sinonasal Polyposis Recurrence after Endoscopic Surgery. *Iranian J Otorhinol*. 2016;28(2):125-134. 5. Loftus CA, et al. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: meta-analysis of risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10:199-207. 6. Fokkens WJ, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019;74(12):2312-2319.

RSC DE DIFÍCIL CONTROLE

Sintomas persistente apesar de tratamento apropriado:

Cirurgia adequada

CE tópico nasal

Até 2 ciclos de ATB e CE sistêmico/ano

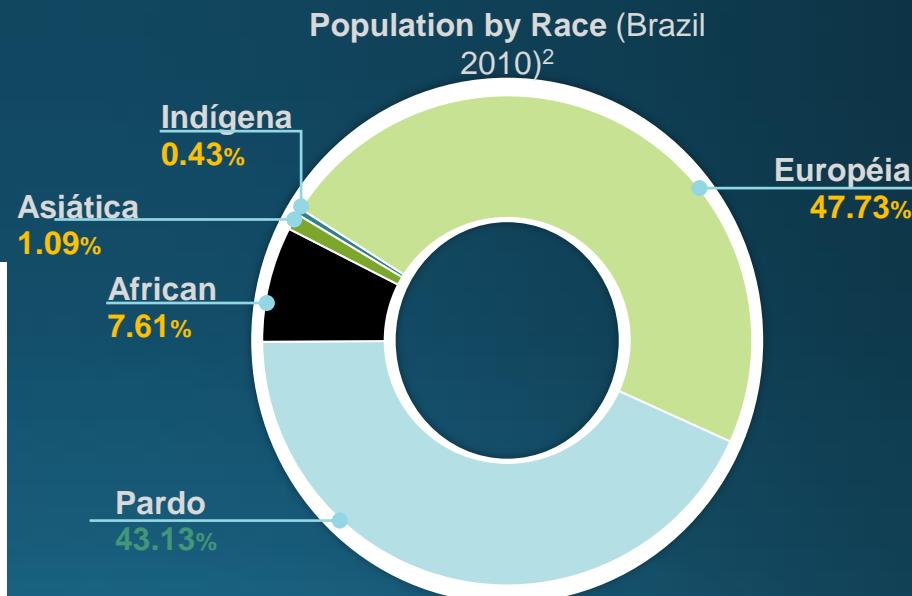
EPOS 2020: Avaliação do controle clínico da RSC (no ultimo mês)			
	Controlado (todas as abaixo)	Parcialmente controlado (pelo menos 1 presente)	Não-controlado (3 ou mais presentes)
Obstrução nasal ¹	Ausente ou sem incômodo ²	Presente na maioria dos dias da semana ³	Presente na maioria dos dias da semana ³
Rinorréia anterior e posterior ¹	Pouca quantidade e mucóide ²	Mucopurulenta na maioria dos dias da semana ³	Mucopurulenta na maioria dos dias da semana ³
Dor ou pressão facial ¹	Ausente ou sem incômodo ²	Presente na maioria dos dias da semana ³	Presente na maioria dos dias da semana ³
Olfato ¹	Normal ou discretamente alterado ²	Diminuído ³	Diminuído ³
Distúrbio do sono ou fadiga ¹	Ausente ²	Presente ³	Presente ³
Endoscopia nasal (se disponível)	Mucosa saudável ou quase saudável	Mucosa doente ⁴	Mucosa doente ⁴
Medicação de resgate (nos últimos 6 meses)	Sem necessidade	Necessidade de 1 ciclo de medicação de resgate	Sintomas (como acima) persistem após medições de resgate

RSCcPN – ENDÓTIPOS

- **Citocinas características**
 - T₁ – IFN-γ e TNF-α
 - T₂ – IL-4, IL-5 e IL-13
 - T₃ – IL-17 e IL-22
- **Endótipo predominante por região geográfica**
 - Países ocidentais (entre Caucasianos) – T₂
 - Países asiáticos – não T₂

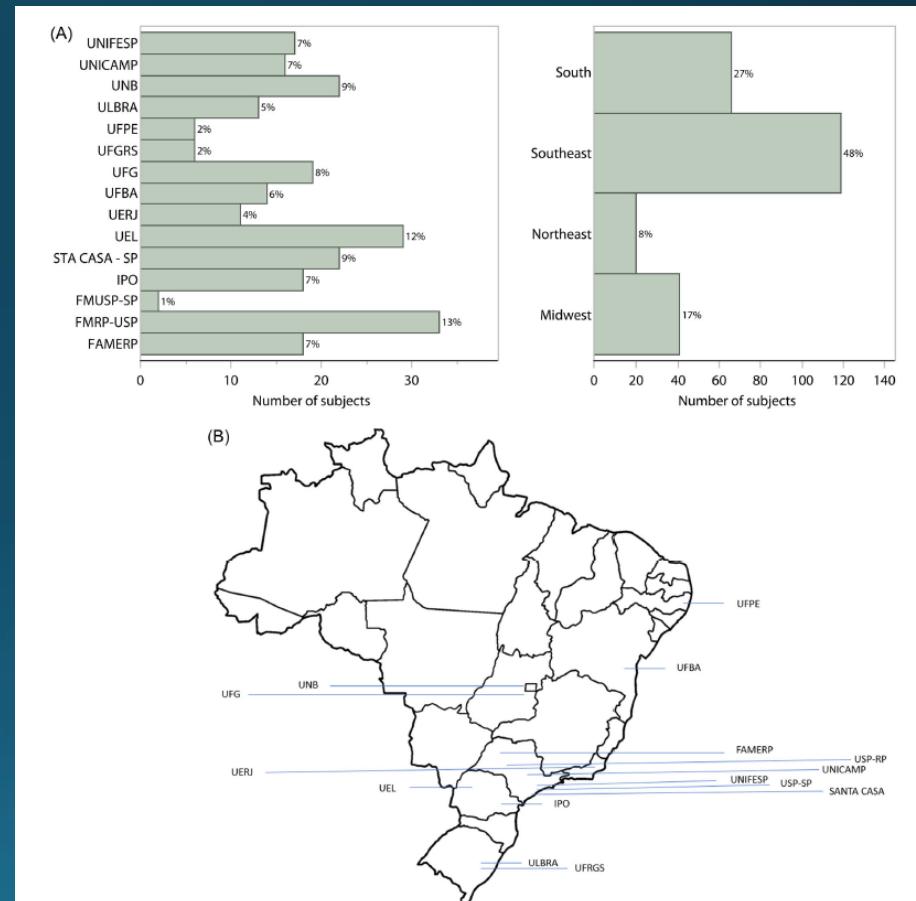
Diversidade Regional

- Meio-ambiente
- Genética
- Econômica



Perfil inflamatório da RSCcPN no Brasil

- Estudo multicêntrico(15)
- 166 pacientes e 80 controles
- Fenótipo
- Contagem tecidual de eosinófilos e neutrófilos
- Citocinas
 - TNF-alpha, IL-6, IL-33, IL-10, IL-1 β /IL1F2, IFN-gamma, IL-17E/IL-25, CCL24/Eotaxin-2/MPIF- 2, IL-4, IL-17/IL-17A, IL-2, CCL26/Eotaxin-3, TSLP, IL-5, and CCL11/Eotaxin



Inflammatory Profile of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyp Patients in Brazil: Multicenter Study

Fabrizio R. Romano, MD, PhD¹ ,
Fabiana C. P. Valera, MD, PhD², Marco A. Fornazieri, MD, PhD³,
Natália M. D. Lopes, MD⁴, Marcel M. Miyake, MD, PhD⁵,
Ricardo L. L. Dolci, MD, PhD⁶, Marcio Nakanishi, MD, PhD⁷,
Gustavo S. M. Freire, MD⁸, Eulália Sakano, MD, PhD⁹,
Mariana D. C. Toro, MD¹⁰, Eduardo M. Kosugi, MD, PhD¹¹,
Luciano L. Gregorio, MD, PhD¹²,
Marco C. J. dos Santos, MD, PhD¹³, Juliana Murata, MD¹⁴,
Atilio M. Fernandes, MD, PhD¹⁵, Luis L. Moras, MD, PhD¹⁵,
Melissa A. G. Avelino, MD, PhD¹⁶, Leandro A. Camargo, MD¹⁷,
Marcus M. Lessa, MD, PhD¹⁸, Laiana do C. Almeida, MD¹⁹,
Renato Roithmann, MD, PhD^{20,21}, Nicole Redeker, MD²²,
Miguel S. Tepedino, MD, PhD²³ , Pedro M. Vianna, MD²⁴,
Otávio B. Piltcher, MD, PhD²⁵, Camila D. Meotti, MD²⁶,
Thiago F. P. Bezerra, MD, PhD²⁷, Richard L. Voegels, MD, PhD²⁸,
Renata R. de Mendonça Pilan, MD, PhD²⁸,
Adriana de A. Batista Murashima, BSc²⁸,
Lilian E. C. M. da Silva, BSc²⁹, Eurico Arruda, PhD³⁰,
Denny M. Garcia, PhD²⁸, Edwin Tamashiro, MD, PhD², and
Wilma Anselmo-Lima, MD, PhD²⁹

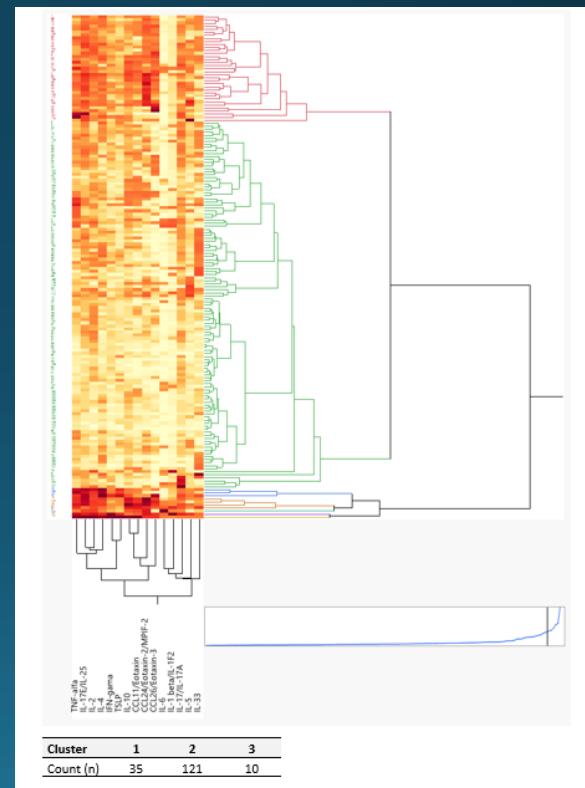
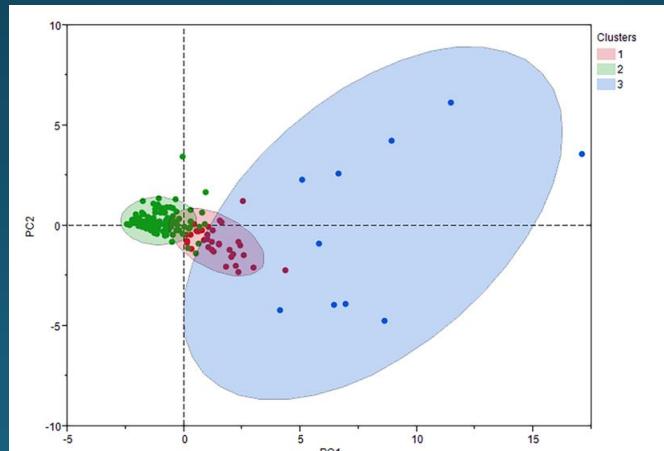
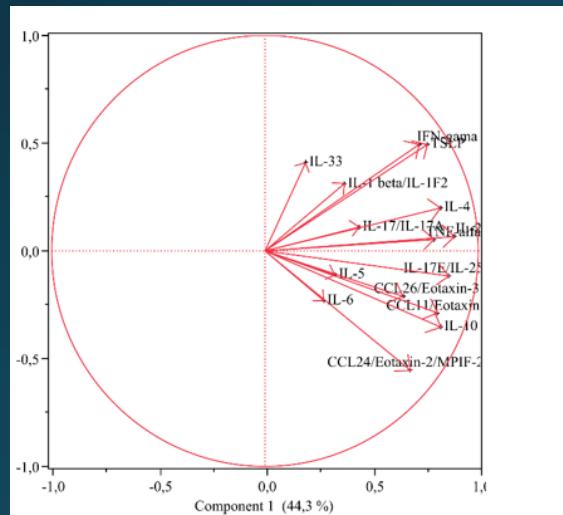
Resultados

- Idade média de 51,9 anos
- 49,7% homens e 50,3% mulheres
- 46,3% dos pacientes com asma e 19,6% com intolerância à aspirina
- SNOT-22 médio foi de 53 para pacientes e 16 para controles
- Lund-Mackay médio de 19 e Lund-Kennedy 9 para pacientes
- As seguintes citocinas e quimiocinas estavam estatisticamente aumentadas nos pacientes em relação aos controles:
 - IFN-gama, CCL24/Eotaxina-2/MPIF-2, CCL26/Eotaxina-3, e CCL11/Eotaxina (T2)
- TNF-alfa (T1) (maior nos controles)

Resultados

Clusterização

2 clusters principais e 1 de outliers

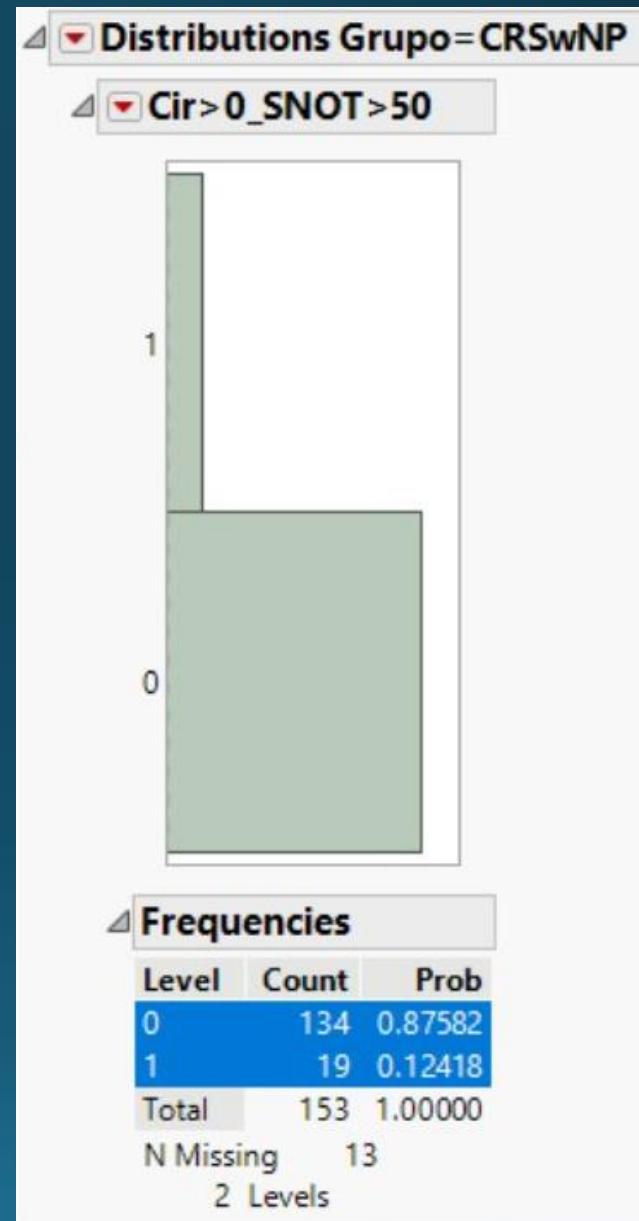


Clusterização

- Cluster 1 – alta inflamação, tipo mista (35 pacientes)
- Cluster 2 - baixa inflamação, tipo mista (121 pacientes)
- Cluster 3 – outliers (10 pacientes)
- Cluster 1 teve uma incidência maior de asma (57,1% x 44,8%) e de intolerância à aspirina (35,3% x 16,5%)
- Cluster 1 com todas as citocinas aumentadas, exceto IL-33 e IL-6

Sub-análises

- Pacientes com pelo menos uma cirurgia e SNOT-22 > 50 (não-controlados)
- N=19



- Esses pacientes não conseguem o controle com o tratamento habitual.
- Ficam presos num ciclo de cirurgias repetidas e corticoide sistêmico
 - Ainda assim sem controle adequado
 - Riscos
 - Efeitos adversos

- Muitos destes pacientes tem asma severa e já são hoje elegíveis pelo Rol para receber imunobiológicos
 - Atingem o controle da doença
 - Melhora importante da qualidade de vida

- Um Pequeno grupo dos pacientes com RSCcPN não atingem o controle da doença com a terapêutica atual.
- Péssima qualidade de vida, efeitos adversos do uso frequente de CE e riscos de complicações das cirurgias repetidas.
- Já sabemos que poderiam se beneficiar com o uso de imunobiológicos voltados para a inflamação T₂

UAT 144

DUPILUMABE PARA TRATAMENTO DE PACIENTES ADULTOS COM RINOSSINUSITE CRÔNICA COM POLIPOSE NASAL GRAVE (RSCCPN)

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

37ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

18/02/2025

PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO

- **Protocolo:** 2024.2.000221
- **Proponente:** SANOFI MEDLEY FARMACEUTICA LTDA
- **Nº UAT:** 144
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Dupilumabe
- **Indicação de uso:** 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
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol para a mesma indicação de uso:** cirurgia nasal

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

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 (população)	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
I (intervenção)	Dupilumabe associado à terapia farmacológica padrão (corticoide intranasal)
C (comparadores)	<ul style="list-style-type: none">Manutenção do tratamento farmacológico otimizado à base de corticoides intranasais nos casos pós-cirúrgicos, ou com contraindicação cirúrgica.Segunda cirurgia + tratamento farmacológico otimizado à base de corticoides intranasais
O (desfecho)	<p><u>Desfechos Primários:</u></p> <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); 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
T (tipos de estudos)	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise que incluem ensaios clínicos randomizados (ECR) fase III, Estudos primários: ECRs de fase III. 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 incluem estudos comparativos que apresentem o comparador e desfechos citados acima.

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Os pareceristas, em sua análise, consideraram quatro publicações (Revisões sistemáticas):

- **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.

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Estudo (Autor, ano)	País, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Financiamento
Agache et al., 2021	NA	Revisão sistemática	Pacientes adultos com rinossinusite crônica com pólipos nasais (n=1236)	Dupilumabe 2 ECR (n=724) Omalizumabe 4 ECRs (n=265) Mepolizumabe 2 ECRs (n=135) Reslizumabe 1 ECR (n=24 pacientes)	Placebo	(20-52 semanas) <u>Desfechos críticos:</u> - Recorrência de pólipos nasais -Necessidade de cirurgia ou uso de corticosteroides orais -Segurança (eventos adversos relacionados ao tratamento) <u>Desfechos importantes:</u> -Uso de medicação de resgate -Uso de esteróides tópicos -Qualidade de vida Sino-nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) -Olfato - University of Pennsylvania Smell Identification Test-40 (UPSiT) -Escore de pólipos nasais -Escore da TC -Escores de sintomas	Sem financiamento

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Estudo (Autor, ano)	País, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Financiamento
Kim et al., 2024	NA	Revisão sistemática com meta-análise	Pacientes com rinossinusite crônica com pólipos nasais (n= 724)	Dupilumabe (o n amostral da análise variou de 468 a 724)	Cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais (FESS) (o n amostral da análise variou de 38 a 368)	<ul style="list-style-type: none"> -Escore de congestão nasal (NCS) -Qualidade de vida Sino-nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) -Olfato - University of Pennsylvania Smell Identification Test-40 (UPSIT-40) -Escore de pólipos nasais (NPS) <p><u>Tempos de avaliação</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 12 semanas 24 semanas 48 semanas 	<p>Suporte financeiro de:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Korean Fund for Regenerative Medicine -National Research Foundation of Korea

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Estudo (Autor, ano)	País, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Financiamento
Aldajani et al., 2022	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 (3 estudos) (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.

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Estudo (Autor, ano)	País, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Financiamento
Xiao et al., 2024	NA	Revisão sistemática com meta-análise	Pacientes com rinossinusite crônica com pólipos nasais (n= 3.434)	Dupilumabe (n=2.257) Omalizumabe (n=134) Mepolizumabe (n=372)	Placebo	<p><u>Desfecho primário:</u> -Incidência de eventos adversos reumáticos - Risco relativo de eventos adversos reumáticos</p> <p><u>Desfecho secundário:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Caracterização dos eventos adversos reumáticos -Estratégia de manejo dos eventos adversos reumáticos <p><u>Tempos de avaliação:</u> 3 meses - 96 semanas</p>	O estudo não recebeu financiamento específico, e os autores declararam não ter conflitos de interesse.

RESULTADOS

	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)
Agache, 2021 (Apenas os desfechos relacionados à avaliação com dupilumabe foram apresentados)	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.

RESULTADOS

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

RESULTADOS

	Escore de Congestão Nasal (NCS)	Qualidade de vida SinoNasal Outcome Test (SNOT-22)	Escore de Pólipos Nasais (NPS)	Teste de Identificação do Olfato (UPSiT)
Kim et al., 2024	<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]
	Os resultados não foram estatisticamente significativos quando comparados dupilumabe e a cirurgia endoscópica	O dupilumabe apresentou resultados inferiores em comparação a cirurgia endoscópica na semana 24. E não apresentou diferença estatística nas semanas 12, 48 e no resultado geral.	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 nas semanas 24 e nos resultados gerais da análise.

RESULTADOS

Autor, ano	Incidência de eventos adversos reumáticos
Xiao et al., 2024	<p>Dupilumabe:</p> <p>Incidência de EA reumáticos em pacientes tratados com dupilumabe: 0,05 (IC 95%, 0,03–0,10)</p> <p>Terapias biológicas:</p> <p>RR = 2.53; (IC 95%, 1.29–4.94, I² = 10%)</p> <p>Dupilumabe apresentou uma taxa de incidência de 0,05 eventos adversos reumáticos/pessoa-ano</p> <p>O tratamento com qualquer terapia biológica em pacientes com CRSwNP aumentou o risco de desenvolver um EA reumático em mais de duas vezes em comparação com o placebo</p>

QUALIDADE METODOLÓGICA

- 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.

Study	Risk of bias domains					
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
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

QUALIDADE METODOLÓGICA

- 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.

CERTEZA DA EVIDÊNCIA

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

Nr dos estudos	Delineamento do estudo	Certainty assessment					Nr de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
		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)	⊕OOO	Muito baixa ^{a,b,c}
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)	⊕OOO	Muito baixa ^{a,d}
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)	⊕OOO	Muito baixa ^{a,e}
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)	⊕OOO	Muito baixa ^{a,f,g}

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 sobrepõem 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 sobrepõem 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 sobrepõem 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 sobrepõem 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.

CERTEZA DA EVIDÊNCIA

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]).

Nº dos estudos	Delinamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Certainty assessment			Nº de pacientes	Efeito	Certainty	Importância
				Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações				
Qualidade de vida Sinusal Outcome Test (avaliado com: Diferença de média)										
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Dupilumabe + spray nasal de furoato de mometasona placebo + spray nasal de furoato de mometasona	Relativo (95% CI) Absoluto (95% CI)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Necessidade de cirurgia e uso de corticosteróides (seguimento: média 24 semanas)										
2	ensaios clínicos randomizados	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 randomizados	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 randomizados	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

- Conitec, Brasil:** não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)
- CDA, Canadá:** não foi encontrada avaliação para a indicação de interesse.
- NICE, Inglaterra:** não foi encontrada avaliação para a indicação de interesse.
- PBS, Austrália:** não foi encontrada avaliação para a indicação de interesse.

Avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- **Tipo de estudo:** custo-utilidade
- **Comparadores:** cuidados usuais
- **Resultados:** R\$ 467.015 /AVAQ
- **Elementos para cautela na interpretação dos resultados:** a avaliação econômica realizada pelo PROPONENTE foi considerada completa e adequada. Entretanto, o modelo 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.

AIO recalculada pelo PARECERISTA na planilha padrão da ANS

- **População-alvo:** média anual de 19.178 pacientes
- **Comparador:** cuidados usuais
- **Difusão:**
 - (a) Evolução de 5% a 25% em cinco anos – média anual de 2.454 pacientes tratados com a tecnologia
 - (b) Evolução de 5% a 40% em cinco anos – média anual de 3.464 pacientes tratados com a tecnologia
- **Impacto orçamentário incremental:**
 - (a) R\$ 934,2 milhões acumulados em 5 anos (média anual de R\$ 186,8 milhões)
 - (b) R\$ 1,3 bilhão acumulados em 5 anos (média anual de R\$ 263,7 milhões)

AIO recalculada pelo PARECERISTA na planilha padrão da ANS

- **Observações:**

- Os pareceristas consideraram que, no cálculo da população apresentada pelo proponente, há uma sobreposição de pacientes na divisão de conceitos realizada para definir a gravidade da doença. Assim sendo, foram adotadas a taxa de pacientes que necessitam de corticosteroides sistêmicos (68,8%) e a prevalência de NPS ≥ 5 (76,60%) para fins de definição de gravidade da doença.
- Em relação à difusão, o cenário em que a taxa varia de 5% a 25% foi baseada em avaliações prévias da tecnologia, para o tratamento da dermatite atópica. Como análise de sensibilidade, foi elaborado um cenário em que a taxa varia de 5% a 40%, tendo em vista que, diferentemente da dermatite atópica, a alternativa terapêutica na RSCcPN é a realização de cirurgia, o que poderia aumentar a taxa de prescrição e utilização da tecnologia.

CONCLUSÃO

As evidências atualmente disponíveis sobre eficácia e segurança do DUPILUMABE para o tratamento da rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN) são baseadas em quatro revisões sistemáticas. Seus resultados indicam que:

- 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.

CONCLUSÃO

- ❑ As limitações das evidências comparativas entre dupilumabe e cirurgia nasal, principalmente devido à ausência de estudos randomizados, indicam a necessidade de mais pesquisas de alta qualidade metodológica para avaliar o dupilumabe como uma alternativa à cirurgia.
- ❑ Por fim, a avaliação econômica elaborada pelo proponente apresentou uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 467,0 mil por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ), considerando como comparador os cuidados usuais. Já a análise de impacto orçamentário estimou um gasto no cenário de incorporação da tecnologia, que poderia variar de R\$ 186,8 milhões a R\$ 263,7 milhões (médias anuais), para o atendimento a uma população média anual de 19.178 pacientes.



DISQUE ANS
0800 701 9656



Formulário eletrônico
www.gov.br/ans



Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS



Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105



[ans.reguladora](#)



[@ANS_reguladora](#)



[company/ans_reguladora](#)



[@ans.reguladora](#)



[ansreguladoraofic](#)

Lista de Presença

37º Reunião Técnica da COSAÚDE

18/02/2025

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO	E-MAIL	PCD
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPOLLO FAVERET	ANS	ANA.FAVERET@ANS.GOV.BR	-
2	ANDREIA APARECIDA OLIVEIRA BESSA	FEBRARARAS	ANDREIABESSA@HOTMAIL.COM	-
3	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS	ANNE.BORGES@ANS.GOV.BR	-
4	ANTONIO PAZIN FILHO	SESI	APAZIN@FMRP.USP.BR	-
5	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE	BEATRIZ.AMARAL@ABRAMGE.COM.BR	-
6	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS	BRUNA.DELOCCO@ANS.GOV.BR	-
7	CARLA CRISTINA DAS NEVES GRIFO	ANS	CARLA.GRIFO@ANS.GOV.BR	-
8	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS	CARLA.RODRIGUES@ANS.GOV.BR	-
9	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM	CARMENLUPI@HOTMAIL.COM	-
10	CAROLINA ROSA ROQUE SIMOES ROLLO	UCB BIOPHARMA LTDA.	CAROLINA.ROLLO@UCB.COM	-
11	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE	CASSIO.IDE@ABRAMGE.COM.BR	-
12	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL	CLARICE.PETRAMALE@GMAIL.COM	-
13	CLÁUDIO ABRAHÃO DO AMARAL	ABRA - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASMÁTICOS	CLAUDIO.ABRASP@GMAIL.COM	-
14	CRISTINA GAMA	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS	CRISTINA@FBH.COM.BR	-

15	DANIEL BARAUNA	CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPIITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS - CMB	DANIEL@BARAUNA.ADV.BR	-
16	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO	DANIELE.SAMBUGARO@DEFENSORIA.RJ.DEF.BR	-
17	DANIELLI DE ALMEIDA MATIAS	SBOC - SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA	DANI25MATIAS@YAHOO.COM.BR	-
18	EDUARDO BLAY LEIDERMAN	ASSECTOR - CONSULTORIA EM GESTÃO DE SAÚDE A SERVIÇO DA ABRAMGE E UNIDAS	EFLAY@ASSECTOR.COM.BR	-
19	EDUARDO BLAY LEIDERMAN	ASSECTOR - CONSULTORIA EM GESTÃO DE SAÚDE A SERVIÇO DA ABRAMGE E UNIDAS	EFLAY@ASECTOR.COM.BR	-
20	EDUARDO DE SOUZA MEIRELLES	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA E SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA	ESMEIRELLES9@GMAIL.COM	-
21	EMILIO AUGUSTO CAMPOS PEREIRA DE ASSIS	SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA	SBP@SBP.ORG.BR	-
22	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO	FABIANO.VARELA@TRABALHO.GOV.BR	-
23	FABRIZIO RICCI ROMANO	AMB (ABORL)	FABRIZIORR@GMAIL.COM	-
24	FARADIBA SARQUIS SERPA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA	SBAI@SBAI.ORG.BR	-
25	FELIPE D'ALMEIDA COSTA	SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA	FELIPEDALMEIDA@YAHOO.COM.BR	-
26	FELIPE UMEDA VALLE	CAECS/ANS	FELIPE.VALLE@ANS.GOV.BR	-
27	FLAVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS	FLAVIA.BIESBROECK@ANS.GOV.BR	-
28	FLAVIA HARUMI RAMOS TANAKA	ANS	FLAVIA.TANAKA@ANS.GOV.BR	-
29	FRANCISCO CARDOSO	CFM	FRANCISCO.CARDOSO@PORTALMEDICO.ORG.BR	-
30	GABRIEL LEONEL MARASCO	ORIGIN HEALTH	GABRIEL.MARASCO@ORIGINHEALTH.COM.BR	-
31	GUILHERME BENEDINI DAMIAN	UCB BIOPHARMA	GUILHERME.DAMIAN@UCB.COM	-
32	GUILHERME MUZY	MUZY CONSULTING, LLC	GUILHERME@CLINICAMUZY.COM.BR	-
33	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE	HELLEN.MIYAMOTO@FENASAUDE.ORG.BR	-

34	ISABELLA V DE OLIVEIRA	UNIDAS	ISAOLI@TERRA.COM.BR	-
35	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS	JEANE.MACHADO@ANS.GOV.BR	-
36	JOAO HENRIQUE VOGADO ABRAHAO	CONASS	HENRIQUE.VOGADO@CONASS.ORG.BR	-
37	JOSE ROBERTO MEGDA FILHO	ABRA	BETINHOMEGLDA@HOTMAIL.COM	-
38	LEONARDO MOTTA SOARES	ANS	LEONARDO.SOARES@ANS.GOV.BR	-
39	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALASSEMIA (ABRASTA)	LUANA.LIMA@ABRALE.ORG.BR	-
40	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	MARA.CHAGAS@ANS.GOV.BR	-
41	MARIA CECILIA JORGE BRANCO MARTINIANO DE OLIVEIRA	AFAG - ASSOCIAÇÃO FAM. AMIG. P. GRAVES	CECILIA.AFAG@GMAIL.COM	-
42	MARIA DE FÁTIMA TORRES FARIA VIEGAS	MTE	MARIA.VIEGAS@FUNDACENTRO.GOV.BR	-
43	MARIANA MICHEL BARBOSA	UNIMED	MARIANA.BARBOSA@UNIMEDBH.COM.BR	-
44	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS	MILTON.FILHO@ANS.GOV.BR	-
45	MIRIAN CARVALHO LOPES	ANS	MIRIAN.LOPES@ANS.GOV.BR	-
46	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB	CBHPM@AMB.ORG.BR	-
47	PAULO ANTÔNIO OLDANI FELIX	SOCIEDADE BRASILERIA DE DERMATOLOGIA	PAULOOLDANI@ICLOUD.COM	-
48	PETER RICHARD SERAFINI	ILLUMINA	PETERSERAFINI@GMAIL.COM	-
49	PRISCILA TORRES	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE	PRISCILANURSING@GMAIL.COM	-
50	RENATA DE ALMEIDA COUDRY	AUTÔNOMA	RENATA.COUDRY@GMAIL.COM	-
51	SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BRASIL/UNIMED BH	SILVANAKELLES@GMAIL.COM	-
52	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS	SIMONE.KRAUSE@ANS.GOV.BR	-

53	TALITA BARBOSA GOMES	CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA	DRATALITABARBOSA@GMAIL.COM	-
54	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE	TATIANA.OLIVEIRA@BRADESCOSEGUROS.COM.BR	-
55	WAGNER GUIMARÃES GALVÃO CÉSAR	CNS	WAGNERGALVAO@GMAIL.COM	-