

**[DADOS GERAIS DA PROPOSTA]**

**Data de envio do FormRol:** 09/12/2024  
**Protocolo:** 2024.2.000242  
**Nome da tecnologia em saúde:** mepolizumabe  
**Tipo de formulário:** Medicamentos  
**Tipo de proposta de atualização:** Incorporação de nova tecnologia em saúde ou nova indicação de uso no Rol

**[PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - PAR]****O MEDICAMENTO POSSUI REGISTRO VÁLIDO NA ANVISA?**

Sim

**A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA ESTÁ PREVISTA EM BULA REGISTRADA NA ANVISA?**

Sim

**SERÁ APRESENTADA UMA DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO - DUT PARA A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO?**

Sim

**Nº DE REGISTRO NA ANVISA:**

1010703350032

**PRINCÍPIO ATIVO DO MEDICAMENTO:**

mepolizumabe

**NOME COMERCIAL DO MEDICAMENTO:**

Nucala®

**NOME DA EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO:**

GlaxoSmithKline Brasil LTDA

**VENCIMENTO DO REGISTRO:**

08/2027

**APRESENTAR A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA NO ÂMBITO DA SAÚDE SUPLEMENTAR, ESTABELECENDO, OBRIGATORIAMENTE, A LINHA DE TRATAMENTO, A FASE OU ESTÁGIO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE EM QUE A TECNOLOGIA SERÁ UTILIZADA. ATENÇÃO: APENAS UMA LINHA DE TRATAMENTO, FASE OU ESTÁGIO POR FORMULÁRIO ELETRÔNICO.**

Mepolizumabe (Nucala®) em combinação com corticosteroides intranasais no tratamento de pacientes adultos (= 18 anos) com rinossinusite crônica com pólipos nasais grave, contagem de eosinófilos = 300 células/ $\mu$ L e histórico de cirurgia, que não obtiveram controle adequado da doença com uso da terapia padrão.

**MOTIVAÇÃO PARA APRESENTAÇÃO PARA A PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO:**

Há uma clara necessidade não atendida para esses pacientes com RSCcPN, pois as opções de tratamento médico são limitadas e continuam sendo um desafio para os especialistas. Estes pacientes vivem com comprometimento significativo da qualidade de vida e a terapia padrão pode não ser suficiente para tratar casos graves. A terapia padrão inclui corticosteroides intranasais ou cursos de corticosteroides orais (que em altas doses, podem causar doenças graves como diabetes, ansiedade e depressão), irrigações salinas nasais e/ou antibióticos. Quando não há resposta adequada a esses tratamentos, a cirurgia se torna uma opção para os pacientes com comprometimento grave. No entanto, a recorrência do pólipos nasal pós-operatório é bastante comum, muitas vezes necessitando de novas intervenções cirúrgicas. Esta falta de controle adequado da doença acarreta em importante impacto no custos de tratamento associados.

As diretrizes internacionais e a Diretriz Brasileira de Imunobiológicos preconizam para o tratamento da RSCcPN do tipo 2 grave não controlada (RSC primária difusa do tipo 2), além do uso de terapia padrão, medicamentos biológicos que, associados à essa terapia, são capazes de diminuir o tamanho dos pólipos nasais, além de reduzir o risco de uma nova cirurgia e o uso de corticosteroide sistêmico, melhorando o SNOT-22 e por conseguinte, a qualidade de vida relacionada à saúde.

#### **APRESENTAR A PROPOSTA DE DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO - DUT:**

Mepolizumabe (Nucala®) em combinação com corticosteroides intranasais no tratamento de pacientes adultos (= 18 anos) com rinossinusite crônica com pólipos nasais grave, contagem de eosinófilos = 300 células/ $\mu$ L e histórico de cirurgia, que não obtiveram controle adequado da doença com uso da terapia padrão.

#### **O PREÇO DO MEDICAMENTO ESTÁ LISTADO NA TABELA DA CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS - CMED?**

Sim

#### **PREÇO MÁXIMO CMED - PF 18%:**

10.228,31

#### **CÓDIGO GGREM DA APRESENTAÇÃO CORRESPONDENTE AO PREÇO INFORMADO:**

510620110056207

**[PROBLEMA DE SAÚDE]****DESCRIÇÃO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:**

A rinossinusite crônica (RSC) é uma doença complexa e multifatorial, caracterizada pela inflamação da mucosa nasossinusal e clinicamente se apresenta com sintomas de obstrução ou congestão nasal e rinorreia, além de dor facial e/ou perda de olfato por mais de 12 semanas. Geralmente, duas apresentações fenotípicas da RSC são diferenciadas, de acordo com a presença de pólipos nasais (PN): RSC sem PN (RSCsPN) e RSC com PN (RSCcPN). Aspectos relacionados ao infiltrado celular, padrão de citocinas e remodelação tecidual são distintos entre RSCsPN e RSCcPN.

A RSCcPN comumente está relacionada a um padrão de resposta inflamatória do tipo 2, com aumento de células granulocíticas, especialmente eosinófilos, nos tecidos e corrente sanguínea. A inflamação na RSCcPN eosinofílica é controlada por citocinas do tipo 2, como interleucina (IL) IL-4, IL-5 e IL-13. Em relação à remodelação tecidual, há edema estromal intenso com deposição de albumina na RSCcPN, além de formação de pseudocisto, espessamento da membrana basal, hiperplasia epitelial e escassez glandular.

A RSCcPN do tipo 2 (associada à eosinofilia) costuma apresentar quadro clínico mais grave, apresentando maior comprometimento tomográfico (com especial envolvimento da região etmoidal) e piores desfechos clínicos quando submetida ao tratamento cirúrgico. Como resultado da via inflamatória tipo 2 compartilhada, implicada em diversas doenças coexistentes, os pacientes com RSCcPN frequentemente apresentam asma comórbida e/ou doença respiratória exacerbada por antiinflamatórios não esteroidais ou aspirina (DRE-AINE ou DREA).

Dessa forma, pode-se concluir que a RSCcPN é predominantemente relacionada à inflamação do tipo 2, tendo a IL-5 papel importante na infiltração eosinofílica da mucosa nasal, promovendo um remodelamento tecidual patológico, com consequências clínicas relevantes para a qualidade de vida relacionada à saúde.

**DIAGNÓSTICO - PADRÃO OURO PARA O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:**

A RSC tem como ponto de partida principal para o seu diagnóstico a história clínica. As principais diretrizes internacionais e nacionais são alinhadas quanto aos critérios para o seu diagnóstico, exigindo a presença de pelo menos dois sintomas (sendo um deles obrigatoriamente a congestão nasal ou rinorreia) por pelo menos 12 semanas confirmados em combinação com alterações endoscópicas, alterações na tomografia computadorizada (TC) ou ambos. Pacientes com RSCcPN devem ter a presença de pólipos nasais (PN) confirmada por meio de achados objetivos, tendo pelo menos dois dos seguintes sintomas: obstrução ou congestão nasal, e rinorreia aquosa ou gotejamento pós-nasal, além de dor ou pressão facial e/ou anosmia ou hiposmia.

A identificação específica dos pólipos nasais tem início com a avaliação conduzida por meio da inspeção visual das narinas (rinoscopia anterior), já que pólipos maiores são visíveis em exame simples. Entretanto, em caso de pólipos menores, deve-se realizar uma nasoendoscopia.

Já a tomografia computadorizada de seios paranasais é fundamental para a confirmação diagnóstica da RSCcPN, especialmente para diagnóstico diferencial com neoplasias e malformações, e deve fazer parte da rotina diagnóstica destes pacientes. Porém, é importante reafirmar que exames tomográficos seriados não são recomendados para avaliação de tratamento e/ou controle clínico da doença.

A determinação do endótipo da RSC tem ganhado cada vez mais importância, com a contagem de eosinófilos séricos e teciduais sendo cada vez mais utilizada para o diagnóstico da inflamação do tipo 2 e prognóstico de gravidade. Contagens de eosinófilos séricos maiores que 150 células/mm<sup>3</sup> já sugerem perfil inflamatório do tipo 2, enquanto que contagens superiores a 300 células/mm<sup>3</sup> indicam geralmente pior prognóstico da doença (pacientes mais inflamados).

Dessa forma, pode-se concluir que o diagnóstico da RSCcPN é clínico e por meio de exames de imagem (endoscopia nasal ou TC de seios paranasais), sendo de fundamental importância, após a nova classificação do EPOS 2020, a definição da dominância endotípica para caracterização da natureza fisiopatológica da polipose nasal, determinando, assim, o prognóstico da doença bem como o seu planejamento terapêutico.

**TRATAMENTO - CONJUNTO DE INTERVENÇÕES EM SAÚDE ATUALMENTE UTILIZADO NO MANEJO CLÍNICO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:**

De acordo com o guideline europeu EPOS, de 2020, e o guideline brasileiro de rinossinusites, de 2024, para o tratamento da RSCcPN do tipo 2, são recomendados corticosteroides tópicos e solução salina para lavagem nasal. Além disso, sugere-se verificar características tratáveis, evitar fatores de exacerbação e, no primeiro momento, é desaconselhável o uso de antibióticos.

Se o manejo não for suficiente, existe a possibilidade do uso de curso de corticoides sistêmicos (orais) e, possivelmente, recomendação do uso de antibióticos. Quanto à cirurgia para tratamento da rinossinusite crônica, ainda é uma questão em debate. EPOS 2020 traz que a cirurgia endoscópica dos seios paranasais poderia ser realizada quando o escore de Lund-Mackay realizado por tomografia computadorizada fosse = 1, e caso o paciente fizesse uso de um corticosteroide intranasal tópico, por pelo menos oito semanas, além de um curso curto com corticosteroides orais para pacientes com pólipos nasais, e antibióticos de amplo espectro e não obtivesse a resposta desejada (resolução da inflamação e dos pólipos nasais). Mesmo após a cirurgia o tratamento medicamentoso com corticóide intranasal continua.

No entanto, mesmo após as terapias supracitadas, a recorrência dos pólipos nasais é comum, sendo reportadas taxas de recidiva de aproximadamente 40% em pacientes submetidos à cirurgia num período de 18 meses, e até de 80% em 12 anos. Dessa forma, novos medicamentos vêm sendo disponibilizados para o tratamento de pacientes com RSC primária difusa do tipo 2 (RSCcPN) grave e não controlada, como os imunobiológicos.

Segundo o EPOS/EUFOREA 2023, os imunobiológicos são indicados em pacientes com pólipos bilaterais, submetidos à cirurgia endoscópica dos seios paranasais ou que não estavam aptos para a cirurgia e que apresentavam três das seguintes características: Evidência de doença do tipo 2 (eosinófilos nos tecidos = 10/HPF ou eosinófilos no sangue = 150 OU IgE total = 100); necessidade de pelo menos dois cursos de corticosteroide oral ou uso contínuo de corticosteroide sistêmico (pelo menos 3 meses) em baixa dose ou contraindicação para corticosteroide oral); qualidade de vida significativamente prejudicada; anosmia em teste do olfato e/ou diagnóstico de asma, necessitando de corticosteroides inalatórios regulares.

De acordo com a Diretriz para o uso dos imunobiológicos em RSCcPN no Brasil da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial, publicada em 2022 e atualizada em 2024, para os pacientes cujo tratamento com corticosteroides tópicos e/ou orais, além de antibióticos e cirurgia endonasal otimizada não apresenta eficácia, é recomendado o uso de medicamentos imunobiológicos.

Segundo a atualização da nova diretriz, nos casos de pacientes com RSC primária difusa do tipo 2, com pólipos nasais, que não alcançaram o controle da doença com tratamento clínico e cirúrgico otimizados, após a contabilização de pontos a partir de um questionário com 4 dimensões (extensão da doença, gravidade da doença, comorbidades e biomarcadores), se o paciente obtiver 14 pontos ou mais, será considerado como portador de uma RSCcPN do tipo 2 grave não controlada, necessitando do uso de biológicos.

Dessa forma, pode-se concluir que o manejo dos pólipos nasais associados à RSC se dá, normalmente, por uma combinação de fatores: observação, tratamentos farmacológicos e cirurgia, dependendo de cada caso. Em geral, os pacientes são tratados clinicamente no ambiente de atenção primária antes de serem considerados os procedimentos cirúrgicos por um médico especialista. Os objetivos do tratamento são eliminar ou reduzir significativamente o tamanho do(s) pólio(s) nasal(is), resultando no alívio da obstrução nasal, melhora da drenagem dos seios da face, restauração do olfato e do paladar.

**PROGNÓSTICO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:**

Pacientes com RSCcPN relacionada à inflamação do tipo 2 (associada à eosinofilia) tendem a sofrer de sintomas mais graves e recorrência mais frequente de pólipos nasais em comparação a pacientes cuja doença não está relacionada à presença de eosinófilos. Muitos desses pacientes não conseguem atingir resultados suficientes do controle da doença, que por ser crônica, traz implicações substanciais e negativas a longo prazo.

Os pacientes com RSCcPN (primária, difusa, do tipo 2) grave não controlada precisam ser submetidos a tratamento médico contínuo e/ou cirurgias de repetição, levando a prejuízos na qualidade de vida e aumento de custos em saúde, principalmente quando consideradas as outras condições associadas à doença em questão. Estes pacientes apresentam impacto negativo no sono, na funcionalidade física, nas atividades diárias, no bem-estar emocional, além de vida social e trabalho.

#### **QUAL A INCIDÊNCIA DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE POR 100.000 HABITANTES?**

A incidência da RSCcPN é um desafio, dados são extremamente limitados. Um revisão sistemática da literatura identificou um único estudo relatando a incidência de CRSwNP em clínicas de prática comunitária e hospitais na Pensilvânia Central e Nordeste. O estudo relatou uma incidência média de 83 casos por 100.000 pessoas-ano.

Ref: Tan BK, Chandra RK, Pollak J, Kato A, Conley DB, Peters AT, Grammer LC, Avila PC, Kern RC, Stewart WF, Schleimer RP, Schwartz BS. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol. 2013 May;131(5):1350-60.

#### **QUAL A PREVALÊNCIA DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE POR 100.000 HABITANTES?**

Um estudo realizado em São Paulo, encontrou que a prevalência de RSC foi de 5,51%. (1) A prevalência da polipose nasal na RSC é estimada em 20% (2)

No Brasil, foi realizado um estudo multicêntrico que avaliou o perfil inflamatório de pacientes com RSCcPN. Os resultados indicaram que a inflamação do tipo 2, caracterizada pela presença de eosinófilos acima de 10 por campo de grande aumento (critério do EPOS 2020), ocorre em 79,6% dos pacientes. (3)

1. Pihan RR, Pinna FR, Bezerra TF, Mori RL, Padua FG, Bento RF, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in Sao Paulo. Rhinol J. 2012 Jun;50(2):129–38.
2. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and medical management. J Allergy Clin Immunol. 2011 Oct;128(4):693–707.
3. Romano FR, Valera FCP, Fornazieri MA, Lopes NMD, Miyake MM, Dolci RLL, et al. Inflammatory Profile of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyp Patients in Brazil: Multicenter Study. Otolaryngol neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol Neck Surg. 2024 Nov;171(5):1552–61.

#### **QUAL A TAXA DE MORTALIDADE DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE POR 100.000 HABITANTES?**

Os pacientes não morrem de RSCcPN devido à doença em si, embora possa ocorrer morte por complicações da cirurgia para remoção da PN. Os dados são amplamente limitados a relatos de casos.

#### **A POPULAÇÃO-ALVO (POPULAÇÃO DE INTERESSE) PARA A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO É CONSTITUÍDA POR UM GRUPO ESPECÍFICO DE PACIENTES COM A DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE?**

Sim

#### **DEFINIR A POPULAÇÃO-ALVO PARA A UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.**

Pacientes adultos (≥18 anos) com ) com rinossinusite crônica com pólipos nasais grave, contagem de eosinófilos = 300 células/ $\mu$ L e histórico de cirurgia, que não obtiveram controle adequado da doença com uso da terapia padrão.

#### **CONSIDERANDO O TOTAL DE PACIENTES COM A DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE, INFORMAR O PERCENTUAL DE PACIENTES QUE PERTENCE A POPULAÇÃO-ALVO.**

Do total de pacientes com RSCcPN, 68,3% apresentam contagem de eosinófilos =300, 25,9% apresentam cirurgia prévia e 51,0% não apresentam controle da doença.

**EM COMPARAÇÃO AO CENÁRIO ATUAL, CASO IMPLEMENTADA, COMO A PAR IMPACTARÁ A ATUAL LINHA DE CUIDADO/MANEJO CLÍNICO DO PACIENTE? QUAIS SERÃO OS BENEFÍCIOS DESSA IMPLEMENTAÇÃO PARA OS PACIENTES? \***

Atualmente, não existe tratamento medicamentoso para RSCcPN preconizado no Rol de Procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) e, portanto, os pacientes ficam limitados a terapia padrão, com uso de corticosteroides intranasais, com o objetivo de controlar os sintomas e a múltiplos procedimentos cirúrgicos de polipectomia ao longo de toda sua jornada.

Há uma clara necessidade não atendida para esses pacientes com RSCcPN, onde mepolizumabe associado à terapia padrão, é capaz de diminuir o tamanho dos pólipos nasais, além de reduzir o risco de uma nova cirurgia e o uso de corticosteroide sistêmico, melhorando o SNOT-22 e por conseguinte, a qualidade de vida relacionada à saúde.

**QUAL O IMPACTO ESPERADO DA PAR QUANTO À DEMANDA ANUAL DA TECNOLOGIA (QUANTIDADES ANUAIS DE SOLICITAÇÕES/EFETIVA UTILIZAÇÃO) PELOS BENEFICIÁRIOS DA SAÚDE SUPLEMENTAR? JUSTIFIQUE. \***

A partir da estimativa de pacientes elegíveis calculada no impacto orçamentário, temos: Ano 1: 2.521; Ano 2: 2.542; Ano 3: 2.563; Ano 4: 2.583 e Ano 5: 2.603 pacientes. Os parâmetros epidemiológicos utilizados no cálculo da estimativa populacional estão detalhadamente descritos no relatório do impacto orçamentário.



**[TECNOLOGIA EM SAÚDE]****CLASSE TERAPÊUTICA DO MEDICAMENTO:**

OUTROS MEDICAMENTOS ANTIASMATICOS

**FORMA FARMACÊUTICA DO MEDICAMENTO:**

solução injetável

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO:**

Via subcutânea

**TRATA-SE DE ASSOCIAÇÃO MEDICAMENTOSA DESCRITA EM BULA REGISTRADA NA ANVISA?**

Não

**USO RESTRITO A HOSPITAIS (ADMINISTRAÇÃO PERMITIDA APENAS EM AMBIENTE HOSPITALAR), CONFORME DETERMINAÇÃO DA ANVISA?**

Não

**DESCREVER OS IMPACTOS/BENEFÍCIOS CLÍNICOS DO MEDICAMENTO PARA MORBIMORTALIDADE E QUALIDADE DE VIDA RELACIONADAS À DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:**

Han et al., 2021 conduziram o SYNAPSE, um ECR de fase III, duplo-cego, multicêntrico, de grupos paralelos e controlado por placebo. A análise primária avaliou a eficácia e segurança do mepolizumabe versus placebo como terapia complementar ao tratamento de manutenção em pacientes adultos diagnosticados com RSCcPN com sintomas de pólipos nasais bilaterais recorrentes, refratários e graves, que eram elegíveis para repetição da cirurgia nasal, apesar do tratamento padrão, e que passaram por pelo menos uma cirurgia nasal nos últimos dez anos. A intervenção foi o mepolizumabe na dose de 100 mg por via subcutânea a cada quatro semanas. O comparador foi placebo (uma vez a cada quatro semanas). Tanto a intervenção quanto o placebo foram adicionais à terapia padrão. Além da análise primária desse estudo, também foram incluídos sete artigos que reportaram post hoc e/ou subanálises em 52 semanas, os objetivos desses estudos foram: avaliar eficácia sustentada (seguimento dos pacientes sem tratamento por 24 semanas), avaliar melhora no olfato, avaliar a resposta ao tratamento, avaliar qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)/sintomas da doença, realizar análise em profundidade da cirurgia, realizar análise de subgrupo (população estratificada por comorbidade e contagem sanguínea de eosinófilos).

Por fim, também foi incluída uma revisão sistemática com meta-análise em rede, que avaliou e comparou a eficácia e a segurança dos medicamentos biológicos (benralizumabe, dupilumabe, mepolizumabe e omalizumabe), cirurgia endoscópica endonasal e placebo. Tal estudo incluiu ECRs que avaliaram pacientes adultos com RSCcPN. Destaca-se que os principais desfechos avaliados foram qualidade de vida mensurada por meio do 22 item Sinonasal Outcome Test (SNOT-22), pontuação de perda de olfato, pontuação de obstrução nasal, fluxo inspiratório nasal máximo, cirurgia adicional, EAs graves e necessidade de resgate com corticosteroide sistêmico e/ou antibióticos.

**DESCREVER OS EVENTOS ADVERSOS/EFEITOS INDESEJÁVEIS/RISCOS RELACIONADOS À UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO, DETERMINANDO FREQUÊNCIA E GRAVIDADE:**

Em relação aos eventos adversos, a proporção de pacientes do estudo SYNAPSE que tiveram eventos adversos (EA) durante o tratamento foi semelhante entre os dois grupos (82% [n=169] dos pacientes no grupo mepolizumabe e 84% [n=168] no grupo placebo relataram qualquer EA durante o tratamento). Os EAs mais comumente relatados foram nasofaringite, cefaleia, epistaxe e sinusite. Para descrição completa, verificar o item 9 "Reações Adversas" da bula de Nucala® (mepolizumabe) anexada ao processo de submissão.

**EXISTE A NECESSIDADE DE OUTRAS TECNOLOGIAS DE APOIO (DIAGNÓSTICO OU TERAPÊUTICO) PARA VIABILIZAR A UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO (POR EXEMPLO, TESTE DIAGNÓSTICO PARA DETECÇÃO DE MARCADOR TUMORAL).**

Sim

**ESPECIFICAR AS TECNOLOGIAS DE APOIO NECESSÁRIAS. O PROPONENTE DEVERÁ, OBRIGATORIAMENTE, INFORMAR SE AS TECNOLOGIAS LISTADAS ESTÃO DISPONÍVEIS NO ROL. CASO NÃO ESTEJAM DISPONÍVEIS NO ROL, INFORMAR O CÓDIGO E O NOME DAS TECNOLOGIAS DE APOIO EM TABELA PROFISSIONAL E/OU NA TUSS.**

Mepolizumabe é associado à terapia com corticosteroide intranasal.

Furoato de mometasona 50mcg (TUSS: 90522885 ou 90522893 ou 90463340 ou 90463331).

**DE FORMA SINTÉTICA, COMO A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO SERÁ INSERIDA NA LINHA DE CUIDADO DO PACIENTE?**

Mepolizumabe (Nucala®) está sendo proposto em combinação com corticosteroides intranasais no tratamento de pacientes adultos (= 18 anos) com rinossinusite crônica com pólipos nasais grave, contagem de eosinófilos = 300 células/ $\mu$ L e histórico de cirurgia, que não obtiveram controle adequado da doença com uso da terapia padrão.

Assim, após o paciente fazer uso da terapia padrão por 6 a 12 semanas e não verificar resposta clínica, há indicação de cirurgia nasossinusal endoscópica. Após esta cirurgia, caso haja recidiva de pólipos nasais ou falta de controle dos sintomas (obstrução nasal e/ou rinorreia) há indicação para uso de mepolizumabe ou uma nova cirurgia nasossinusal.

**PARA A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA NESTE FORMULÁRIO ELETRÔNICO, A TECNOLOGIA FOI AVALIADA PELA CONITEC?**

Não

**PARA A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA NESTE FORMULÁRIO ELETRÔNICO, A TECNOLOGIA ESTÁ INCLUÍDA EM UM PCDT (PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS) DO MINISTÉRIO DA SAÚDE?**

Não



[TECNOLOGIA ALTERNATIVA]

**DEFINIR O COMPARADOR (TECNOLOGIA ALTERNATIVA) PRINCIPAL PARA A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO. CONSIDERANDO A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA, SEMPRE QUE POSSÍVEL, O COMPARADOR PRINCIPAL DEVE SER UMA TECNOLOGIA CONTEMPLADA PELO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE:**

Atualmente, o Rol da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANS) não contempla terapias específicas para o tratamento de pacientes com RSCcPN grave. Assim, assumiu-se que o comparador seria terapia padrão, neste caso o furoato de mometasona 50mcg spray intranasal.

**JUSTIFIQUE A ESCOLHA DO COMPARADOR PRINCIPAL:**

O furoato de mometasona é o comparador utilizado nos estudos clínicos em pacientes com RSCcPN. É o corticoide intranasal que apresenta potência de ação mais elevada.

**QUAIS SÃO OS GANHOS/BENEFÍCIOS (POR EXEMPLO, MAIOR EFICÁCIA/EFETIVIDADE, MENOR CUSTO, MAIOR ADESÃO ETC.) ESPERADOS DA UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO EM RELAÇÃO AO SEU COMPARADOR PRINCIPAL?**

É esperado que o mepolizumabe proporcione ao paciente remissão da doença, prevenindo a ocorrência de novos pólipos e permitindo o controle adequado dos sintomas da doença, podendo evitar novas cirurgias. Há uma clara necessidade não atendida para esses pacientes com RSCcPN, pois as opções de tratamento medicamentoso para estes pacientes são limitadas.

Na análise primária do estudo, o mepolizumabe demonstrou melhores resultados frente ao placebo em alguns desfechos. Na pontuação endoscópica total de pólipos nasais e na pontuação EVA de obstrução nasal, o mepolizumabe foi significativamente superior ao placebo + TP. O uso mepolizumabe demonstrou um risco menor de cirurgia placebo versus placebo + TP. Além disso, o uso do mepolizumabe foi estatisticamente superior ao placebo + TP, na pontuação EVA geral de sintomas, na pontuação total SNOT-22, na necessidade do uso de corticosteroides sistêmicos e/ou antibiótico, na pontuação EVA composta e na pontuação EVA de perda de olfato. Os resultados encontrados nas subanálises (post-hoc) foram consistentes com os observados na população conduzida na análise primária.

**[EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS]****ESTRATÉGIA PICOT UTILIZADA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS NA LITERATURA CIENTÍFICA:****POPULAÇÃO:**

Pacientes adultos com rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN) grave, que não obtiveram controle adequado da doença com uso da terapia padrão.

**INTERVENÇÃO:**

Nucala® (mepolizumabe) como terapia complementar aos corticosteroides intranasais.

**COMPARADOR:**

Terapia padrão (furoato de mometasona 50 mcg spray intranasal) e placebo

**DESFECHOS (OUTCOMES):**

Primários: Variação a partir do baseline na pontuação endoscópica total de polipose nasal (EPN), variação a partir do baseline na pontuação EVA de obstrução nasal (ECN), EAs graves;

Secundários: Tempo até a primeira cirurgia endoscópica endonasal, pontuação geral EVA, pontuação total SNOT-22, pacientes que requerem esteroides sistêmicos para pólipos nasais, pontuação EVA composta (sintomas nasais, pontuação de perda de olfato EVA, testes objetivos de pesquisa de olfato, qualidade de vida relacionada à saúde, EAs).

**TIPOS DE ESTUDOS:**

Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados (ECRs).

**AS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SELECIONADAS INCLUEM ESPECIFICAMENTE A POPULAÇÃO-ALVO (POPULAÇÃO DE INTERESSE)? JUSTIFIQUE.**

Sim. Foram incluídos dez estudos que reportaram o ensaio clínico randomizado (ECR) SYNAPSE e suas análises adicionais. O SYNAPSE é um ECR de fase III, duplo-cego, multicêntrico, de grupos paralelos e controlado por placebo. A análise primária avaliou a eficácia e segurança do mepolizumabe versus placebo como terapia complementar ao tratamento de manutenção em pacientes adultos diagnosticados com RSCcPN com sintomas de pólipos nasais bilaterais recorrentes, refratários e graves, que eram elegíveis para repetição da cirurgia nasal, apesar do tratamento padrão, e que passaram por pelo menos uma cirurgia nasal nos últimos dez anos. A intervenção foi o mepolizumabe na dose de 100 mg por via subcutânea a cada quatro semanas. O comparador foi placebo (uma vez a cada quatro semanas). Tanto a intervenção quanto o placebo foram adicionais à terapia padrão. Além da análise primária desse estudo, também foram incluídos sete artigos que reportaram post hoc e/ou subanálises em 52 semanas, os objetivos desses estudos foram: avaliar eficácia sustentada (seguimento dos pacientes sem tratamento por 24 semanas), avaliar melhora no olfato, avaliar a resposta ao tratamento, avaliar qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)/sintomas da doença, realizar análise em profundidade da cirurgia, realizar análise de subgrupo (população estratificada por comorbidade e contagem sanguínea de eosinófilos).

Por fim, também foi incluída uma revisão sistemática com meta-análise em rede, que avaliou e comparou a eficácia e a segurança dos medicamentos biológicos (benralizumabe, dupilumabe, mepolizumabe e omalizumabe) e placebo. Tal estudo incluiu ECRs que avaliaram pacientes adultos com RSCcPN. Destaca-se que os principais desfechos avaliados foram qualidade de vida mensurada por meio do 22 item Sinonasal Outcome Test (SNOT-22), pontuação de perda de olfato, pontuação de obstrução nasal, fluxo inspiratório nasal máximo, cirurgia adicional, EAs graves e necessidade de resgate com corticosteroide sistêmico e/ou antibióticos.

**A TECNOLOGIA É SEGURA? JUSTIFIQUE COM BASE NAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SELECIONADAS.**

Sim. Em termos de segurança, o resultado de segurança do mepolizumabe foi satisfatório, de acordo com o exposto por Han et al., 2021 no qual, a proporção de pacientes que tiveram EAs durante o tratamento foi semelhante entre os dois grupos. Os EAs mais comumente relatados foram nasofaringite, cefaleia, epistaxe e sinusite. Assim, pode-se afirmar que mepolizumabe possui um perfil de segurança manejável.

#### **A TECNOLOGIA É EFICAZ? JUSTIFIQUE COM BASE NAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SELECIONADAS.**

Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida com o objetivo de avaliar Nucala® (mepolizumabe) no tratamento de pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com RSCcPN que estejam em uso de terapia padrão. Foram incluídos dez artigos que reportaram o ensaio clínico randomizado (ECR) de fase III SYNAPSE, sua análise primária, suas análises post hoc e/ou subanálises. Além disso, também foi incluída uma revisão sistemática com meta-análise em rede.

Na revisão sistemática com meta-análise em rede publicada por Chen et al., 2023, o uso do mepolizumabe foi associado a resultados estatisticamente positivos em diversos aspectos, em um ano: qualidade de vida mensurada pelo SNOT-22 (comparado ao placebo, a cirurgia endoscópica); fluxo inspiratório máximo (comparado com placebo); pacientes que necessitaram de resgate com corticosteroide sistêmico e/ou antibióticos (comparado ao placebo).

Na análise primária do estudo, o mepolizumabe demonstrou melhores resultados frente ao placebo em alguns desfechos. Na pontuação endoscópica total de pólipos nasais e na pontuação EVA de obstrução nasal, o mepolizumabe foi significativamente superior ao placebo. O uso mepolizumabe demonstrou um risco 57% menor de necessidade de cirurgia placebo versus placebo. Além disso, o uso do mepolizumabe foi estatisticamente superior ao placebo, na pontuação EVA geral de sintomas, na pontuação total SNOT-22, na necessidade do uso de corticosteroides sistêmicos e/ou antibiótico, na pontuação EVA composta e na pontuação EVA de perda de olfato.

Na análise de eficácia sustentada em 24 meses após fim do tratamento (total de 76 semanas de seguimento), continuaram apresentando resposta, como: as chances desses pacientes alcançarem uma melhora de  $\geq 1$  ponto foi 3,89 vezes maior em pacientes que receberam mepolizumabe em comparação com os pacientes que receberam placebo, em 76 semanas. Com relação à qualidade de vida mensurada pelo SNOT-22, as chances dos pacientes que receberam mepolizumabe alcançarem uma melhora de  $\geq 8,9$  pontos foi 4,83 (na semana 52) e 2,27 vezes (na semana 76) maior do que nos pacientes que receberam placebo.

A redução no uso de corticoides sistêmicos foi observada na análise primária e o resultado análise de post hoc confirmou esse resultado. O uso do mepolizumabe esteve associado a uma menor probabilidade de utilização de corticosteroide sistêmico frente ao placebo. Além disso, entre pacientes com  $>1$  curso de corticosteroide durante o estudo, o uso do mepolizumabe foi eficaz na redução da dose média total de equivalente à prednisolona de corticosteroide sistêmico versus placebo.

Ainda, de uma forma geral, a análise estratificada por comorbidade (asma e DREA), conduzida por Bachert et al., 2022 mostrou que os resultados foram consistentes com os observados na população geral conduzida na análise primária. Em análises post hoc que avaliaram QVRS, sintomas, desfechos relacionados à cirurgia, resposta e perda olfativa, mepolizumabe também apresentou resultados superiores ao placebo para os desfechos avaliados.

#### **OS DESFECHOS AVALIADOS SÃO CLINICAMENTE RELEVANTES? JUSTIFIQUE.**

Sim, os desfechos avaliados foram pontuação total do 22 item Sinonasal Outcome Test (SNOT-22) , avaliação da variação média a partir do baseline em seis meses e um ano do European Quality of Life 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-5L) , na pontuação de perda de olfato, na pontuação de obstrução nasal, no fluxo inspiratório nasal máximo. Outros desfechos que foram avaliados em 48 semanas foram piora da RSCcPN com necessidade de cirurgia adicional e EAs graves. Ainda, também foi avaliada a necessidade de resgate com corticosteroide sistêmico e/ou antibióticos. O Sinonasal Outcome Test (SNOT -22) é um questionário de avaliação da qualidade de vida composto por 22 itens modificado do SNOT-20, do qual foi removida a classificação de importância e acrescentados dois itens a serem medidos: a obstrução nasal e a perda do olfato e do paladar. Trata-se de um instrumento amplamente utilizado na avaliação de pacientes portadores de doenças nasossinusais que contém 22 questões relacionadas a consequências sociais e emocionais do problema nasal. A sua pontuação varia de zero “nenhum problema” a cinco “problema gravíssimo”. Quanto maior o escore pior a percepção do sintoma.

O Questionário genérico de QVRS que faz uma avaliação descritiva do status de saúde através de cinco dimensões funcionais (mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/mal-estar, ansiedade/depressão) e de uma escala visual analógica (EVA) na qual o paciente define seu estado de saúde atual em uma escala de 100 (melhor estado de saúde possível) a 0 (pior estado de saúde imaginável). O escore de utilidade é derivado da avaliação das cinco dimensões, que possuem respostas de um a cinco, baseadas na percepção dos pacientes de ausência de problemas (1), problemas leves (2), problemas moderados (3), problemas graves (4) ou problemas extremos (5). Estas respostas são convertidas em um escore de utilidade que varia de zero a um. Uma variação ou diferença de sete pontos (na escala de zero a 100) da EVA ou de 0,08 pontos (na escala de zero a um) do escore de utilidade são consideradas clinicamente importantes.

#### **APRESENTAR UMA SÍNTESE DA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS SELECIONADOS E DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA (DESFECHOS CRÍTICOS).**

O risco de viés foi avaliado pela ferramenta Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0 (RoB 2.0). Nessa avaliação, o ensaio clínico randomizado (ECR) SYNAPSE apresentou risco de viés elevado nos os desfechos avaliados. A qualidade das evidências variou de baixa a moderada, de acordo com o comparador e com o desfecho avaliado, segundo avaliação pelo The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

**[INFORMAÇÕES ECONÔMICAS]****QUAL TIPO DE ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE (AES) FOI REALIZADO?**

Custo-utilidade;

**APRESENTAR UMA SÍNTESE DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE - AES:**

Análise de custo-utilidade de mepolizumabe associado ao tratamento padrão (TP) em comparação com TP sozinho, utilizando um modelo de Markov. A TP foi spray nasal de furoato de mometasona com cursos intermitentes de corticosteroides orais quando o alívio de curto prazo de sintomas graves fez-se necessário. O mepolizumabe está disponível em solução para injeção subcutânea em caneta aplicadora de 100 mg/mL que pode ser autoadministrada. A dosagem recomendada é de 100 mg a cada quatro semanas, e o custo por dose do tratamento é de R\$ 10.228,31 correspondendo ao preço fábrica com 18% de ICMS (PF 18%). Os resultados modelados foram anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) ao longo de um horizonte de tempo de toda a vida (lifetime) e ciclos com duração de quatro semanas. O modelo foi desenvolvido sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar (SSS) do Brasil e considera somente custos médicos diretos, com custos e resultados descontados em 5,0%. Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas (ASD) e de probabilísticas (ASP) para avaliar a robustez dos resultados do caso-base. Quando comparado ao tratamento padrão, mepolizumabe + tratamento padrão apresentou uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de aproximadamente R\$ 238.053 mil. A avaliação econômica desenvolvida demonstrou que a combinação proposta resulta em redução do gasto com cirurgias de pólipos nasais em decorrência dos ganhos clínicos da intervenção com mepolizumabe. Análises de sensibilidade determinística e probabilística mostraram resultados consistentes.

**APRESENTAR UMA SÍNTESE DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO - AIO:**

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário para avaliar a incorporação de Nucala® (mepolizumabe) no Sistema de Saúde Suplementar (SSS) ao longo de cinco anos, considerando a curva de adoção da tecnologia de 10% a 18%, com incrementos anuais de 2%, dentro do horizonte estudado. Nesse cenário, o impacto acumulado em cinco anos foi estimado em cerca de R\$ 239,1 milhões, sendo R\$ 33,5 milhões no primeiro ano e R\$ 62,3 milhões no quinto ano, considerando apenas os gastos com medicamentos.

---

[CAPACIDADE INSTALADA]

A ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO REQUER RECURSOS FÍSICOS E/OU HUMANOS ESPECIALIZADOS?

Não



---

**[DOCUMENTAÇÃO]****PTC/Revisão Sistemática**

PTC\_Nucala\_RSCcPN\_\_2024\_12\_09.pdf

**Estudo de Análise de Impacto Orçamentário - AIO**

Impacto Orçamentoário\_Nucala\_PN\_2024\_12\_09.pdf

**Planilha Análise Impacto Orçamentário - AIO**

Impacto Orçamentoário\_Nucala\_Polipose Nasal\_ANS\_2024\_12\_09.xlsm

**Estudo de Avaliação Econômica em Saúde - AES**

Avaliação Econômica\_ACU\_Nucala\_PN\_2024\_12\_09.pdf

**Planilha Modelo Econômico - AES**

Custo-utilidade\_Nucala\_Polipose Nasal\_ANS\_24\_12\_09.xlsm

**Fluxogramas da linha de cuidado/manejo clínico da doença/condição de saúde**

FLUXOGRAMA TERAPIA UTICO.pdf

**Diretriz de Utilização - DUT**

DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO.pdf

**Bula profissional registrada na ANVISA (última versão)**

Bula Profissional ANVISA\_nucala-solução-injetável.pdf

**Declarações de potenciais conflitos de interesses**

Col GSK.pdf

DECLARAO\_CONFLITOS\_AUTORES\_Laura.pdf

DECLARAO\_CONFLITOS\_AUTORES\_Leticia.pdf

DECLARAO\_CONFLITOS\_AUTORES\_Bruno.pdf

DECLARAO\_CONFLITOS\_AUTORES\_Gabriel.pdf

**Evidências científicas**

Bachert 2022.pdf

Chen 2023.pdf

Chupp 2023.pdf

Desrosiers 2023.pdf

Fokkens 2022.pdf

Fokkens 2023.pdf

Fujieda 2024.pdf

Han 2021.pdf

Hopkins 2023.pdf

MulloI 2024.pdf

MulloI 2024b.pdf