

# Parecer Técnico-Científico

**Mepolizumabe (Nucala®) em combinação com corticosteroide intranasal no tratamento de pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN) grave.**

Em suporte ao formulário de pedido de incorporação do medicamento mepolizumabe (Nucala®) no Rol, submetido pela GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA (GSK), para apreciação da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

Rio de Janeiro

Dezembro de 2024

## **PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

**TÍTULO:** Mepolizumabe (Nucala®) em combinação com corticosteroides intranasais no tratamento de pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN) grave.

**ÓRGÃO FINANCIADOR:** GSK Brasil

**AUTORES:** Danielle Oliveira da Silva<sup>1</sup>, Elisama Baisch<sup>2</sup>, Letícia Dias<sup>3</sup> e Laura Murta<sup>4</sup>

**REVISORES:** Mariana Rodrigues Gazzotti<sup>5</sup>, e Graziela Dalla Rosa Bernardino<sup>6</sup>

---

<sup>1</sup> Farmacêutica, Gerente de Farmacoeconomia na GSK;

<sup>2</sup> Médica, Gerente Médica na GSK;

<sup>3</sup> Farmacêutica, Gerente de Epidemiologia na Origin Health;

<sup>4</sup> Biomédica, Diretora de Economia da Saúde na Origin Health;

<sup>5</sup> Fisioterapeuta, Diretora Médica Associada na GSK;

<sup>6</sup> Farmacêutica, Diretora de Farmacoeconomia na GSK.

# SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	3
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES .....	5
LISTA DE TABELAS.....	7
LISTA DE FIGURAS.....	9
RESUMO EXECUTIVO.....	12
FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	14
1. CONTEXTO .....	16
1.1    Objetivo do parecer .....	16
1.2    Declaração de potenciais conflitos de interesse .....	16
2. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO CLÍNICA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA .....	17
2.1    Visão geral da doença .....	17
2.2    Epidemiologia .....	19
2.3    Fisiopatologia da doença .....	21
2.4    Manifestações Clínicas.....	23
2.5    Diagnóstico e Classificação da doença .....	23
2.6    Impacto da doença .....	28
2.7    Tratamento .....	30
2.8    Necessidades médicas não atendidas .....	33
3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	35
4. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA .....	37
4.1    Questão do Estudo.....	37
4.1.1    Intervenção.....	37

4.1.2	População .....	37
4.1.3	Comparação.....	38
4.2	Estratégia de busca .....	38
4.2.1	Fontes de dados .....	38
4.2.2	Vocabulário controlado .....	38
4.3	CrITÉrios de seleÇão e exclusão dos artigos .....	41
4.4	Seleção e extração .....	41
4.4.1	Avaliação do risco de viés.....	42
4.4.2	Qualidade da evidência .....	42
4.5	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança) .....	43
4.5.1	Descrição dos estudos selecionados .....	44
4.5.2	Análise da qualidade da evidência .....	107
5.	ESTRUTURA NECESSÁRIA PARA IMPLEMENTAÇÃO .....	109
6.	AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE INTERNACIONAIS.....	110
6.1	<i>Canada's Drug Agency</i> (CDA-AMC) (antigo <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> - CADTH) .....	110
6.2	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC) - Austrália .....	110
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	111
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	114
ANEXO 1.	BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....	120
ANEXO 2.	FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS.....	121
ANEXO 3.	ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	128
ANEXO 4.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE .....	129

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

AMSTAR	Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCCRC	Connecticut Chemosensory Clinical Research Center
DACC	doença alérgica do compartimento central
DP	desvio padrão
DREA-AINE ou DREA	doença respiratória exacerbada por antiinflamatórios não esteroidais ou aspirina
EA	evento adverso
ECR	ensaios clínicos randomizados
EPOS	<i>European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps</i>
EQ-5D	<i>European Quality of Life 5-Dimension 5-Level</i>
EQ-5D-5L	<i>European Quality of Life 5-Dimension 5-Level</i>
EUA	Estados Unidos da América
EUFORA	European Forum for Research and Education in Allergy and Airway diseases
EVA	escala visual analógica
GEPA	Granulomatose eosinofílica com poliangiite
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>hazard ratio</i>
IC	intervalo de confiança
ICAR	International Consensus Statement on Allergy and Rhinology
IgE	imunoglobulina E
IgG1	anticorpo monoclonal humanizado
IgG1 kappa	anticorpo monoclonal humanizado
IL-5	interleucina 5 humana
ILC2	células linfoides inatas do tipo 2
JB	<i>Joanna Briggs Institute</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MESH	Medical Subject Headings
NPS	<i>nasal polyp score</i>
OR	<i>odds ratio</i>
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PN	Pólipos Nasais
QVRS	qualidade de vida relacionada à saúde
ROBINS-1	Risk Of Bias In Non-randomized Studies
RSC	Rinossinusite Crônica
RSCcPN	Rinossinusite Crônica com Pólipos Nasais
RSCcPNe	Rinossinusite Crônica com Pólipos Nasais eosinofílica
RSFA	rinossinusite fúngica alérgica
SC	subcutânea
SF-6D	<i>Short-Form Six-Dimension</i>

SHE	síndrome hipereosinofílica
SNOT	Sinonasal Outcome Test
TC	tomografia computadorizada
Th2	linfócitos T auxiliares do tipo 2
TP	tempo de protrombina
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Diretrizes internacionais e nacionais. ....	24
Tabela 2. Questão estruturada no formato PICO. ....	37
Tabela 3. Termos utilizados nas estratégias de busca. ....	39
Tabela 4. Estratégias de busca. ....	40
Tabela 5. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.....	42
Tabela 6. Estudos incluídos para análise.....	44
Tabela 7. Resumo das principais características dos estudos incluídos (1). ....	46
Tabela 8. Resumo das principais características dos estudos incluídos (2). ....	53
Tabela 9. Resumo das principais características dos estudos incluídos (3). ....	55
Tabela 10. Comparação indireta do SNOT-22 em pacientes com RSCcPN. ....	58
Tabela 11. Comparação indireta da gravidade dos sintomas em pacientes com RSCcPN: diferença média padronizada na gravidade da perda de olfato a partir do <i>baseline</i> até seis meses e um ano.....	59
Tabela 12. Comparação indireta do fluxo inspiratório nasal máximo. Diferença média no fluxo inspiratório nasal máximo a partir do <i>baseline</i> até um ano. ....	59
Tabela 13. Comparação indireta de pacientes com necessidade de resgate com corticosteroide sistêmico e/ou antibióticos. ....	60
Tabela 14. Comparação indireta de pacientes com necessidade de cirurgia adicional e EAs graves. ....	60
Tabela 15. Resultados dos desfechos de eficácia. ....	63
Tabela 16. Resultados dos EA.....	68
Tabela 17. Risco de cirurgia e chance de pacientes requererem corticosteroides sistêmicos para pólipos nasais na semana 52 entre os pacientes do grupo mepolizumabe ou placebo.....	73

Tabela 18. Variação a partir do <i>baseline</i> nos desfechos secundários durante as semanas 49 a 52. .....	74
Tabela 19. Perfil de segurança durante o tratamento para pacientes com ou sem comorbidades até a semana 52. ....	75
Tabela 20. Perfil de segurança durante o tratamento estratificado pela contagem de eosinófilos no <i>baseline</i> até a semana 52. ....	76
Tabela 21. Desfechos do estudo por número de cursos de corticosteroide sistêmico recebido um ano antes do estudo.....	78
Tabela 22. Probabilidade de variação significativa <sup>†</sup> na pontuação EVA durante as semanas 49 a 52.....	82
Tabela 23. Probabilidade de pacientes relatarem melhora $\geq 28$ pontos a partir do <i>baseline</i> na pontuação total do SNOT-22 ao longo do tempo. ....	84
Tabela 24. Resumo dos desfechos de cirurgia nasossinusal (população intenção de tratar).....	86
Tabela 25. Classificação da qualidade da evidência.....	108



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Classificação da RSC primária.....	17
Figura 2. Resumo dos eventos e tipos celulares envolvidos na patogênese da rinossinusite crônica com pólipos nasais.....	22
Figura 3. Categorização da gravidade da RSCcPN medida pela escala visual analógica (EVA) em régua. ....	26
Figura 4. Escala de pólio nasal (EPN).....	27
Figura 5. Escala de Lund-Mackay para avaliação tomográfica.....	28
Figura 6. Escore para indicação de biológicos para rinossinusite crônica. Valores iguais ou maiores que 14 pontos correspondem a possível benefício ao paciente com o uso do biológico. ....	32
Figura 7. Fluxograma de estudos de eficácia e segurança. ....	43
Figura 8. Variação na (A) pontuação endoscópica total de pólipos nasais na semana 52 e na (B) pontuação EVA de obstrução nasal (nas semanas 49 a 52) na população com intenção de tratar. ....	66
Figura 9. Estimativa de Kaplan-Meier do tempo até a primeira cirurgia nasal (população intenção de tratar). ....	67
Figura 10. Proporção de pacientes com uma melhora de $\geq 1$ ou $\geq 2$ em relação ao <i>baseline</i> na pontuação endoscópica total de pólipos nasais na semana 52 estratificado por comorbidades e contagem de eosinófilos no <i>baseline</i> . ....	71
Figura 11. Proporção de pacientes com uma melhora de $\geq 3$ pontos em relação ao <i>baseline</i> na pontuação EVA de obstrução nasal na semana 52 estratificado por comorbidades e contagem de eosinófilos no <i>baseline</i> . ....	72
Figura 12. Tempo até o primeiro curso de corticosteroides sistêmicos para pólio nasal até a semana 52 (população em intenção de tratar).....	81
Figura 13. Variação a partir do <i>baseline</i> até as semanas 49 a 52 na pontuação EVA individual.	83

Figura 14. Variação a partir do <i>baseline</i> na perda de olfato da escala EVA estratificada por número de cirurgia.....	83
Figura 15. Variação a partir do <i>baseline</i> na pontuação total e nos domínios do SNOT-22 na semana 52. ....	85
Figura 16. Proporção de pacientes com uma melhora >1 ponto a partir do <i>baseline</i> na pontuação endoscópica de pólipos nasais total e na pontuação EVA de obstrução nasal.....	87
Figura 17. Proporção de pacientes submetidos à cirurgia nasossinusal durante o período do estudo (52 semanas). ....	89
Figura 18. Proporção de pacientes com 1, 2 ou ≥3 cirurgias antes da triagem do estudo, por número de cirurgias sinusais reportadas durante o estudo. ....	90
Figura 19. Subgrupo nenhuma cirurgia: proporção de respondedores por número de melhora clínica na semana 24 e 52. ....	91
Figura 20. Subgrupo sem cirurgia: proporção de respondedores por critério de resposta individual na semana 24 e 52.....	92
Figura 21. Subgrupo de pacientes sem cirurgia e sem uso de corticosteroide sistêmico: proporção de respondedores por número de melhora clínica na semana 24 e 52.....	93
Figura 22. Subgrupo de pacientes sem cirurgia e sem uso de corticosteroide sistêmico: proporção de respondedores por critério de resposta individual na semana 24 e 52.....	93
Figura 23. Subgrupo cirurgia: proporção de respondedores por número de melhora clínica. ..	95
Figura 24. Variação a partir do <i>baseline</i> na pontuação endoscópica total de polipose nasal....	97
Figura 25. Variação a partir do <i>baseline</i> na pontuação EVA de obstrução nasal.....	98
Figura 26. Estimativa de Kaplan-Meier do tempo até a primeira cirurgia nasal (A) e tempo até a primeira necessidade do uso de corticosteroides sistêmicos e/ou antibióticos (B) na população de seguimento.....	100
Figura 27. Pontuação UPSIT. ....	103
Figura 28. Melhora a partir do <i>baseline</i> até a semana 52 no SNOT-22 no item olfato/paladar. ....	104

Figura 29. Avaliação do risco de viés segundo <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> .....	121
---	-----

## RESUMO EXECUTIVO

### Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos

**Contexto:** 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 RSCcPN eosinofílica 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). 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 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. Atualmente, em relação à terapia padrão, existe apenas o tratamento cirúrgico para RSCcPN preconizado no Rol de Procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar, ficando os pacientes sujeitos a tratamentos clínicos com o uso de solução salina e corticosteroides intranasais e orais antes da indicação cirúrgica, sendo, estes, não específicos para os pólipos nasais e tendo como objetivo apenas controlar a resposta imunológica e inflamatória da doença. Embora sejam considerados como o tratamento padrão, esses medicamentos não alcançam resposta ótima, além de apresentarem eventos adversos importantes. Ademais, a recorrência do pólipos nasal pós-operatório é comum. Neste cenário, o paciente com RSCcPN apresenta necessidade médica não atendida no âmbito da saúde suplementar. Sendo assim, o manejo da doença com Nucala® (mepolizumabe), um anticorpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa) que tem como alvo a interleucina 5 humana (IL-5) com alta afinidade e especificidade, em combinação com terapia padrão, se faz uma alternativa para o manejo de pacientes adultos com RSCcPN grave, que não obtiveram controle adequado da doença com uso da terapia padrão, no contexto da saúde suplementar.

**Título/pergunta:** Mepolizumabe (Nucala®) como terapia complementar aos corticosteroides intranasais é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com RSCcPN grave?

**População:** Pacientes adultos (≥18 anos) com RSCcPN grave.

**Tecnologia:** Mepolizumabe (Nucala®). Cada caneta aplicadora contém 100 mg de mepolizumabe em 1 mL de solução injetável para uso subcutâneo.

**Comparadores:** Terapia padrão (associado ao placebo).

**Local de utilização da tecnologia:** Ambiente ambulatorial ou domiciliar.

**Recomendação de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS):** O comitê do australiano *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) e o comitê da *Canada's Drug Agency*

(CDA-AMC) recomendaram, em novembro e dezembro de 2022, respectivamente, que mepolizumabe fosse incorporado como terapia complementar à terapia padrão para pacientes adultos com RSCcPN grave, conforme critérios estabelecidos.

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** Revisão sistemática foi conduzida até novembro de 2024 nas bases *The Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE via Pubmed e LILACS. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** 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 57% menor de necessidade 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. Na análise econômica, quando comparado ao tratamento padrão, mepolizumabe + tratamento padrão apresentou uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de aproximadamente R\$ 238.053 mil. O impacto orçamentário 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.

**Considerações finais:** Em resumo, a revisão sistemática demonstrou que Nucala® (mepolizumabe) como terapia complementar aos corticosteroides intranasais é uma opção terapêutica eficaz e segura no tratamento de pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com RSCcPN grave, que não obtiveram controle adequado da doença com uso da terapia padrão.

## FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

**Tipo:** Medicamento.

**Tecnologia:** mepolizumabe (nome comercial: Nucala®)

**Fabricante:** GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA (GSK)

**Detentor do registro:** GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA (GSK), CNPJ 33.247.743/0001-10

**Apresentação proposta:** Nucala® é apresentado em embalagem com 1 caneta aplicadora. Cada caneta aplicadora contém 100 mg de mepolizumabe em 1 mL. (100 MG/ML SOL INJ CT CAR VD TRANS + CAN APLIC + AGU).

**Número de registro:** 1.0107.0335.003-2

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

**Indicações aprovada na ANVISA:** Asma eosinofílica grave: Nucala® (mepolizumabe) é indicado como tratamento complementar de manutenção da asma eosinofílica grave em pacientes adultos e pediátricos acima de 6 anos de idade. Granulomatose Eosinofílica com Poliangéite (GEPA): Nucala® é indicado como tratamento complementar aos corticosteroides em pacientes adultos com granulomatose eosinofílica com poliangéite (GEPA) recidivante ou refratária. Síndrome Hipereosinofílica (SHE): Nucala® é indicado para o tratamento de pacientes com 12 anos de idade ou mais com síndrome hipereosinofílica (SHE) por  $\geq 6$  meses, sem causa não hematológica secundária identificável. Rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN): Nucala® é indicado como terapia complementar aos corticosteroides intranasais para o tratamento de pacientes adultos com RSCcPN grave, para os quais a terapia com corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia não proporcionaram controle adequado da doença.

**Patente:** Nucala® - PI9510499-2 – (validade expirada em 28/07/2019)

**Posologia para Rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN):** A dose recomendada é de 100 mg de Nucala® administradas por injeção subcutânea (SC) uma vez a cada 4 semanas para adultos.

**Contraindicações:** Nucala® é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao mepolizumabe ou a qualquer excipiente da fórmula.

**Precauções:** Nucala® não deve ser usado para tratar exacerbações agudas de asma. Podem ocorrer exacerbações ou eventos adversos relacionados à asma durante o tratamento com Nucala®. Os pacientes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso a asma permaneça descontrolada ou piore após o início do tratamento com mepolizumabe. Não se recomenda a descontinuação abrupta do uso de corticosteroides após o início da terapia com Nucala®. As reduções das doses de corticosteroides, se necessárias, devem ser graduais e realizadas sob supervisão médica.

Para descrição completa, verificar o item 5 “Advertências e Precauções” da bula de Nucala® (mepolizumabe) anexada ao processo de submissão.

**Reações adversas:** as reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento foram dores de cabeça, reações no local da injeção e dor nas costas.

Para descrição completa, verificar o item 9 “Reações Adversas” da bula de Nucala® (mepolizumabe) anexada ao processo de submissão.

## **1. CONTEXTO**

### **1.1 Objetivo do parecer**

Este parecer técnico-científico tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança de mepolizumabe (Nucala®) como terapia complementar aos corticosteroides intranasais no tratamento de pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN) grave.

### **1.2 Declaração de potenciais conflitos de interesse**

Todos(as) os(as) autores(as) e revisores(as) possuem conflito de interesse de ordem financeira (vínculo empregatício com a GSK Brasil, empresa detentora do registro da tecnologia avaliada, ou vínculo empregatício com a Origin Health, empresa de consultoria contratada pela GSK Brasil para elaboração deste documento). A declaração completa está disponível no documento enviado no FormROL.

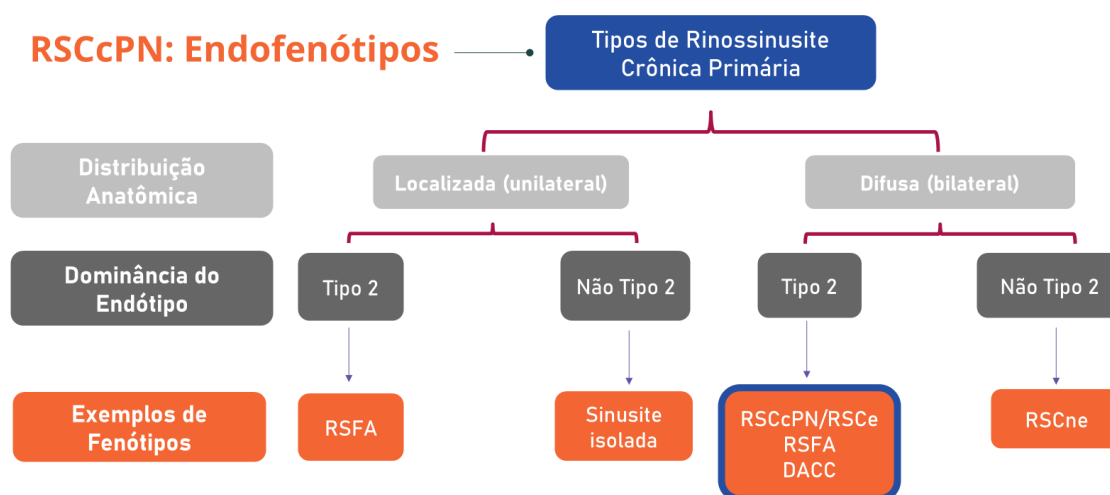


## 2. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO CLÍNICA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

### 2.1 Visão geral da doença

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.) (1–3) Os pólipos nasais são massas inflamatórias benignas que surgem da mucosa do nariz e dos seios paranasais. (4) De acordo com a diretriz do *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020* (EPOS 2020), a RSCcPN geralmente se desenvolve bilateralmente na cavidade nasossinusal e se enquadra em uma classificação baseada na distribuição anatômica e endótipo da doença. (1) Quando unilaterais, diagnósticos alternativos, como outros pólipos não eosinofílicos (pólipos coanaís), papiloma invertido ou tumores nasais, devem ser considerados. (5)

Figura 1. Classificação da RSC primária.



Fonte: Adaptado de Fokkens et al. 2020 (1)

Abreviações: RSFA: rinosinusite fúngica alérgica; DACC: doença alérgica do compartimento central; RSC: rinosinusite crônica; RSCsPN: rinosinusite crônica sem pólipos nasais; RSCcPN: rinosinusite crônica com pólipos nasais; RSCe: rinosinusite crônica eosinofílica; RSCne: rinosinusite crônica não-eosinofílica.

A doença afeta principalmente indivíduos adultos ( $\geq 18$  anos) em faixa etária mais avançada, e pode se manifestar com exacerbações agudas, perda do olfato, asma de início tardio e apresenta uma resposta favorável aos corticosteroides orais e tópicos. (6)

A fisiopatologia da RSCcPN está associada à inflamação local (nasossinusal) e sistêmica (vias aéreas inferiores), com sintomas persistentes de congestão ou obstrução nasal, rinorreia anterior e/ou posterior e perda do olfato que têm impacto significativo na qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS). (7)

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. (3,8,9)

A IL-5, uma das principais citocinas da resposta do tipo 2, é conhecida por ser um fator-chave na infiltração de eosinófilos e na inflamação e dano tecidual associados, e, portanto, desempenha um papel importante no desenvolvimento dos sintomas clínicos mais graves associados à RSCcPN eosinofílica comparados aos observados na RSCcPN não eosinofílica. (10)

Assim, o curso da RSCcPN varia dependendo da resposta inflamatória subjacente. Em comparação com pacientes com RSC e pólipos nasais não eosinofílicos, os pacientes com pólipos nasais eosinofílicos demonstraram apresentar maior duração dos sintomas, maior contagem de eosinófilos sanguíneos, maior nível de imunoglobulina E (IgE) no sangue, maior pontuação de Lund-Kennedy e Lund-Mackey e maiores pontuações de sintomas. (10)

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. Além disso, os casos de RSCcPN eosinofílica comumente respondem melhor à corticoterapia, quando comparados aos não eosinofílicos. (3) 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). (7) Um estudo que avaliou 201 pacientes brasileiros identificou que cerca de 44,2% dos pacientes com RSCcPN tinham asma como comorbidade, e 21,7% tinham asma grave como comorbidade. (11)

Pacientes com RSCcPN frequentemente sofrem de recorrência de sintomas e pólipos nasais após a cirurgia.(12,13) Foi relatado que pacientes com eosinófilos elevados na biópsia do pólipo nasal têm até três vezes mais probabilidade de necessitar de tratamento cirúrgico repetido comparados àqueles sem níveis elevados de eosinófilos. (14,15) Além disso, entre pacientes com RSCcPN recorrente, o período de tempo livre da doença foi relatado como significativamente menor para aqueles com pólipos nasais eosinofílicos em comparação com pacientes com pólipos nasais não eosinofílicos. (15)

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, além de sua ação em outras células da resposta celular, levando a diversos processos como destruição da barreira epitelial, hipertrofia de musculatura lisa, angiogênese, plasticidade neural, que promovem um remodelamento tecidual patológico, com consequências clínicas relevantes para a QVRS. (16)

## 2.2 Epidemiologia

Dados epidemiológicos sobre rinossinusite crônica são escassos, e os métodos de estudo e as taxas de resposta variam amplamente. (17) Embora a presença de sintomas ou achados objetivos isoladamente tenham produzido estimativas de prevalência de RSC de mais de 10%, como no caso do estudo que mostrou prevalência de RSC de 10,9% considerando 16 cidades da Europa (18), a presença de ambos (sintomas e achados objetivos) — em linha com os critérios diagnósticos baseados em diretrizes como a *American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery* (19) e o EPOS (1) — sugeriu que a prevalência real de RSC é consistentemente menor que 5%, com aproximadamente um terço dos pacientes com RSC tendo pólipos nasais, em estudos epidemiológicos de todo o mundo. (20)

Um estudo demonstrou que apenas 61,7% dos pacientes que preencheram os critérios sintomáticos para RSC apresentaram achados positivos na endoscopia nasal para apoiar o diagnóstico. (21) Em outro estudo, quando os critérios de sintomas foram combinados com a endoscopia nasal, a prevalência da RSC caiu de 10,8% com base apenas nos critérios de sintomas para 1,2%. (22)

A prevalência de RSC foi avaliada na cidade de São Paulo através de entrevistas presenciais a 2.003 indivíduos utilizando o critério diagnóstico do EPOS 2012. O estudo encontrou que a

prevalência de RSC foi de 5,51%. (17) No entanto, esses números provavelmente são superestimados, pois os critérios de sintomas para RSC são muito sensíveis, mas pouco específicos para RSC, porque há sobreposição de sintomas com outras doenças, como rinite alérgica. (20)

Já a prevalência da pólipos nasais varia de 1% a 4%, apresentando grande diferença entre raças e regiões geográficas, sendo mais comum em caucasianos e em populações ocidentais. A condição é diagnosticada principalmente em adultos jovens e de meia-idade, com uma idade média de 39 anos, sem diferença significativa entre os sexos, e uma alta associação com o diagnóstico de asma. Sabe-se, ainda, que os pólipos nasais são pouco frequentes em crianças com menos de 10 anos, exceto naquelas com fibrose cística. (5)

Quanto à classificação fenotípica, caracterizada com base na presença ou ausência de pólipos nasais, pacientes com RSCcPN são responsáveis por até 20% de todos os casos de RSC. (23,24) No entanto, dado que a classificação com base em fenótipos não leva em consideração diretamente a natureza da doença inflamatória subjacente, mostrando-se heterogênea para ambos os fenótipos, a classificação da RSC de acordo com a fisiopatologia subjacente dominante — o endótipo — seria mais adequada para auxiliar os resultados ao concentrar as escolhas de tratamento em mecanismos específicos da doença. (20)

Assim, quanto à prevalência de endótipos de RSC — subclassificação fisiopatológica de RSC mais comumente relacionada à inflamação tipo 2 ou não-tipo 2 — descobriu-se haver variação significativa por região. Em países ocidentais, o tipo inflamatório predominante na RSCcPN é o tipo 2 (associado à eosinofilia). No entanto, estudos em países asiáticos revelaram uma predominância do tipo 1 e tipo 3 (associada à neutrofilia). Na Tailândia, o padrão tipo 2 em pacientes com RSCcPN aumentou significativamente nos últimos 10 anos, indicando que tanto fatores genéticos quanto ambientais desempenham um papel na fisiopatologia da RSCcPN. (5,20,25)

No Brasil, foi realizado um estudo multicêntrico que avaliou o perfil inflamatório de pacientes com RSCcPN em 15 centros de 4 regiões do país. 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. (25)

### 2.3 Fisiopatologia da doença

A etiologia da RSCcPN ainda não está bem definida. Sugere-se que os pólipos nasais são consequências de inflamações crônicas que acometem o nariz e a mucosa nasossinusal. Tais inflamações são caracterizadas por edema estromal e infiltrados celulares variados. (26,27)

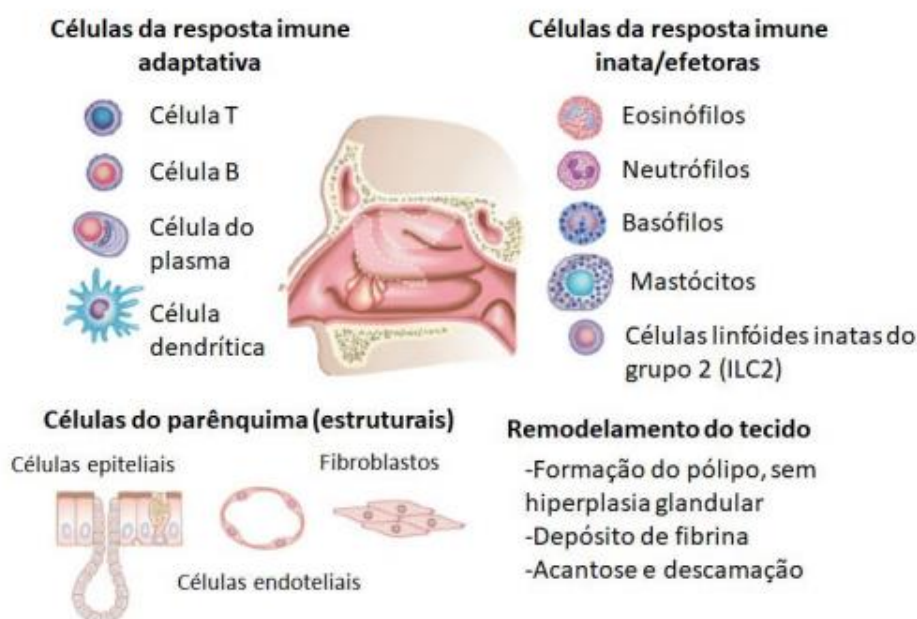
Por algum tempo, a alergia era considerada um fator de risco para o desenvolvimento de pólipos nasais, visto que a presença de eosinófilos nas secreções nasais e sintomas de rinorreia aquosa e edema da mucosa estavam presentes em ambas as condições. No entanto, poucas evidências foram encontradas para sustentar essa hipótese. (26)

Outra possível causa da RSCcPN consiste na associação entre pólipos e infecção fúngica, já que alguns trabalhos demonstram a presença desses microrganismos na mucosa de pacientes com pólipos nasais. Além disso, outros estudos documentam que a colonização das vias aéreas superiores ou seios da face por bactérias pode ser também um dos fatores para a patogênese da rinossinusite crônica com pólipos nasais, e que este fator pode desencadear uma série de eventos inflamatórios responsáveis pelo aparecimento dos pólipos. (28)

Neste contexto, destaca-se a participação da bactéria *Staphylococcus aureus* e os seus superantígenos, que têm potencial para ativar células T. Foi demonstrado, ainda, que alguns pacientes com rinossinusite crônica com pólipos nasais possuem anticorpos IgE específicos para superantígenos estafilocócicos em seus pólipos. (29,30). Finalmente, uma predisposição genética é também associada ao surgimento da doença, mas o conhecimento sobre o assunto ainda é limitado. (26)

Sendo assim, por mais que existam relatos antigos de casos de RSCcPN, a patogênese desta condição ainda não está totalmente elucidada. No entanto, o que se sabe atualmente é que a RSCcPN é uma doença complexa, envolvendo diferentes tipos de respostas imunológicas, especialmente a inflamação do tipo 2, que desempenha um papel central na doença. Este tipo de inflamação é mediado por diversas células e citocinas, em especial os eosinófilos e a IL-5, respectivamente, que promovem a deposição de fibrina, retenção de proteínas plasmáticas e edema, gerando a formação dos pólipos nasais por meio de destruição da barreira epitelial, hipertrofia de musculatura lisa, angiogênese e plasticidade neural (remodelamento tecidual patológico) (Figura 2). (16)

**Figura 2. Resumo dos eventos e tipos celulares envolvidos na patogênese da rinossinusite crônica com pólipos nasais.**



Fonte: adaptado de Hulse, 2015. (28)

Apesar da heterogeneidade da doença, alguns fatores são sabidamente importantes para seu desenvolvimento: (26,27)

- (i) Infecção local crônica;
- (ii) História familiar e predisposição genética;
- (iii) Atopia e alergia inalatória ou alimentar.

Neste cenário, as células locais ativadas podem ser a principal fonte de mediadores que induzem o fluxo de células de defesa (principalmente eosinófilos) e a proliferação e ativação de fibroblastos, formando pólipos nasais. Da mesma forma, agentes infecciosos (incluindo vírus, bactérias ou fungos) podem ser potenciais fatores primários que ativam as células no epitélio nasal, tornando as citocinas pró-inflamatórias e os fatores de crescimento protagonistas na persistência da inflamação da mucosa associada aos pólipos nasais. (29)

Em resumo, a fisiopatologia da RSCcPN é predominantemente um desbalanço do sistema imune, com predomínio da resposta tipo 2, levando ao aumento de citocinas inflamatórias como a IL-5 e de células granulocíticas como eosinófilos, gerando dano tecidual patológico e deposição de

fibrina, além de retenção de proteínas plasmáticas e edema, promovendo a formação dos pólipos nasais. (16)

## **2.4 Manifestações Clínicas**

Pacientes com diagnóstico de RSCcPN sofrem de inflamação persistente da mucosa nasal e dos seios paranasais e apresentam pólipos nasais bilaterais. Os sintomas da RSCcPN podem ser altamente incômodos para os pacientes. O principal sintoma associado à presença de pólipos é a obstrução nasal, que é constante, mas pode variar dependendo da localização e do tamanho. Outra queixa frequente dos pacientes é a rinorreia aquosa e o gotejamento pós-nasal. Anosmia ou hiposmia com uma alteração subsequente no paladar também são sintomas característicos da RSCcPN, além de exacerbações nasossinusais agudas e asma de início tardio, respondendo bem a corticosteroides orais e tópicos.(5) Muitos pacientes, também, sofrem de fadiga ou sentem-se cansados ao acordar. (26,27)

Os resultados de um estudo transversal conduzido nos EUA entre 2014-2015, mostraram que congestão ou obstrução nasal foi o sintoma central mais frequentemente relatado em pacientes com RSCcPN. Comparando a pacientes com e sem pólipos nasais, uma porcentagem maior de pacientes com RSCcPN relatou dor ou pressão facial e hiposmia do que pacientes sem pólipos nasais (60% e 56% vs. 55,7% e 38,6%). (31)

## **2.5 Diagnóstico e Classificação da doença**

A RSC tem como ponto de partida principal para o seu diagnóstico a história clínica. As diretrizes internacionais e nacionais (Tabela 1) 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.

**Tabela 1. Diretrizes internacionais e nacionais.**

Região/País	Definição	Diagnóstico
<b>Europa</b> <b>EPOS 2020</b> (1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença de <math>\geq 2</math> sintomas por <math>\geq 12</math> semanas:</li> <li>• Mandatório: obstrução nasal/ congestão / descarga nasal</li> <li>• Opcional: <math>\pm</math> dor facial / pressão; <math>\pm</math> redução / perda de olfato</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidência objetiva é recomendada se o tratamento inicial de 6-12 semanas for insuficiente para mostrar uma resposta</li> </ul>
<b>Estados Unidos</b> <b>ICAR 2021</b> (19)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Combinação de pelo menos 2 dos seguintes sintomas e confirmados por achados endoscópicos ou radiográficos: – obstrução nasal/congestão/bloqueio. – drenagem nasal anterior ou posterior (mucopurulento) – perda ou diminuição do olfato – pressão facial/dor/sensação de peso.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inflamação Nasossinusal persistindo por mais de 12 semanas, em combinação com pelos menos 2 dos seguintes sintomas e confirmados por achados endoscópicos e radiográficos: – obstrução nasal/congestão/bloqueio – drenagem nasal anterior ou posterior (mucopurulenta) – perda ou diminuição do olfato – pressão facial/dor/sensação de peso.</li> </ul>
<b>Brasil</b> <b>Jornal Brasileiro de Otorrinolaringologia 2024</b> (5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença de sintomas por &gt; 12 semanas.</li> <li>• A Rinossinusite Crônica com Pólipos Nasais eosinofílica (RSCcPNe) é diagnosticada clinicamente pela presença de sintomas nasossinusais por mais de três meses e pela visualização de pólipos na cavidade nasal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exames objetivos como endoscopia nasal e TC de seios paranasais para determinar pólipos nasais</li> </ul>

A identificação específica dos pólipos nasais tem início com a avaliação do histórico do paciente e da presença dos sintomas. Seu diagnóstico pode ser conduzido por meio da inspeção visual das narinas, já que pólipos maiores são visíveis em exame simples. Entretanto, em caso de pólipos menores, deve-se realizar uma nasoendoscopia. (32,33) Além disso, o uso de raios-x simples não agrega valor ao diagnóstico da polipose nasal, por possuir baixa sensibilidade, porém podem mostrar opacificação dos seios da face afetados. (33,34)



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 densidade dos pólipos na TC é semelhante à da mucosa espessada, embora os pólipos se diferenciem do espessamento mucoso não polipoide por sua forma e contornos. Importante ressaltar que a utilização da tomografia computadorizada demonstra a extensão dos pólipos nasais e as variações anatômicas, sendo essencial para a implementação do tratamento cirúrgico. (5,33,34)

Em casos unilaterais de polipose nasal, uma ressonância magnética pode auxiliar no diagnóstico, particularmente para investigações de condições mais graves, como neoplasia. (27,33) Outros testes que podem ser utilizados para mensurar a restrição do fluxo de ar no nariz são rinomanometria, rinometria acústica e pico do fluxo inspiratório nasal. (33) Destaca-se, ainda, que a presença de pólipos unilaterais pode indicar malignidade e por isso, os pacientes devem ser encaminhados para consulta com otorrinolaringologista. Tumores malignos e benignos podem imitar ou coexistir com pólipos nasais e, por isso, todo tecido de pólio retirado cirurgicamente deve ser submetido à biópsia. (32,33)

Quanto à classificação da RSC, e em especial, da RSCcPN, a partir da revisão do EPOS, em 2020, essa patologia recebeu uma nova classificação, baseada em sua etiopatogenia, distribuição anatômica e dominância endotípica, podendo ser classificada como primária ou secundária, e em seguida, de acordo com sua distribuição anatômica, em localizada ou difusa. Já em relação ao endótipo, as RSC podem ser do tipo 2 ou não tipo 2, ficando as RSCcPN enquadradas, segundo a nova classificação do EPOS 2020, em primárias, difusas e do tipo 2 (Figura 1). (1)

A avaliação da gravidade dos sintomas nasossinusais e de outros sistemas impactados pela RSC deve ser realizada rotineiramente. O principal instrumento utilizado é o questionário de qualidade de vida *Sinonasal Outcome Test* (SNOT-22),(35) cuja validação inédita para o português brasileiro foi publicada em 2011.(36) O SNOT-22 é uma ferramenta que permite diagnosticar, graduar e acompanhar ao longo das últimas duas semanas 22 sintomas associados à RSC. Os pacientes também devem ser questionados sobre sintomas respiratórios inferiores e se os sintomas nasais ou respiratórios são exacerbados pela ingestão de salicilatos (presentes em antiinflamatórios não esteroides e em alimentos como frutas frescas e nozes). A confirmação

do diagnóstico de pólipos nasais geralmente requer a realização de endoscopia nasal, embora a rinoscopia anterior possa permitir a visualização de pólipos maiores. (5)

Outra forma de graduação dos sintomas é por meio de uma escala visual analógica (EVA) para avaliar os sintomas cardinais (obstrução nasal e/ou rinorreia) da RSC. Essa escala possui pontuações que variam de 0 (menor impacto) a 10 (maior impacto) (Figura 3). (1,37) Pacientes com uma pontuação EVA maior que 7 são considerados com doença grave. O escore de congestão nasal ou escore de obstrução nasal (ECN) é uma medida subjetiva feita por meio de EVA citada acima, de 0 a 10, em que 0 é ausência da congestão nasal, e 10, o maior grau de congestão nasal, sendo apresentada ao paciente e solicitada a sua graduação.

**Figura 3. Categorização da gravidade da RSCcPN medida pela escala visual analógica (EVA) em régua.**



Fonte: extraído de Associação Brasileira de Otorrinolaringologia, 2024. (5)






A avaliação psicofísica da função olfatória também é recomendada, uma vez que a perda do olfato, juntamente com a obstrução nasal, é uma das principais queixas na RSCcPN. No Brasil, os testes mais utilizados são o UPSIT (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*), o teste CCCRC (*Connecticut Chemosensory Clinical Research Center*) e o recém validado Multiscent- 20 (*MultiScent-20 Digital Odour Identification Test*). Além do diagnóstico e gradação de gravidade da perda olfatória, esses testes permitem a avaliação semi-subjetiva da evolução da capacidade olfatória, possibilitando o diagnóstico de alterações antes e depois de um tratamento ou da progressão da doença. (5)

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.(38) 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). Eosinófilos teciduais ≥ 10 células/CGA sugerem eosinofilia no pólipos nasal, enquanto que contagens acima de 43 células indicam padrão de alta inflamação.(25,38)

Quanto à extensão da RSCcPN, podem ser utilizados instrumentos de medição como a escala de pólipos nasais (EPN ou NPS, *nasal polyp score* em tradução livre) e o sistema de pontuação de Lund-Mackay. O EPN é um sistema de avaliação muito simples e reprodutível. Por isso, é amplamente utilizado na prática clínica e também nas pesquisas. O EPN consiste na avaliação da existência de pólipos(s) nasal(is), sua(s) localização(ões) e dimensão(ões) por meio de endoscopia nasal bilateral. A pontuação é avaliada em cada narina, indo de zero, ausência de pólipos visíveis, a quatro, completa obstrução da cavidade nasal causada por pólipos identificados no exame. A métrica final é a soma da pontuação de cada narina, portanto, varia de zero a oito pontos (Figura 4). (39)

Figura 4. Escala de pólipos nasal (EPN).

Endoscopia nasal: Escala de pólipos nasal (Nasal Polyp Score)					
Pólipos: localização e tamanho					
Descrição anatômica	Sem pólipos visíveis	Pólipos pequenos restritos ao meato médio	Pólipos estendendo-se além da borda inferior da concha média	Pólipos grandes alcançando a borda inferior da concha inferior ou mediais à concha média	Pólipos grandes obstruindo completamente a cavidade nasal
Pontuação	0	1	2	3	4
Fossa nasal direita					
Fossa nasal esquerda					
NPS (soma da pontuação das 2 fossas nasais)					

Fonte: extraído Jornal Brasileiro de Otorrinolaringologia, 2024.(5)

Já a medida de Lund-Mackay avalia o grau de opacificação dos seios maxilares, etmoidais anteriores e posteriores, frontais e esfenoidais (0 = nenhum; 1 = parcial; 2 = completo), além de pontuar o bloqueio do complexo ostiomeatal (0 = desbloqueado ou 2 = bloqueado) por meio de imagens da tomografia computadorizada de seios paranasais. Esse sistema gera uma pontuação máxima de 24 ou 12 por lado, auxiliando na avaliação e manejo abrangentes da RSC (Figura 5). 19.(5)

**Figura 5. Escala de Lund-Mackay para avaliação tomográfica.**

Seio	Pontuação Direita	Pontuação Esquerda
Maxilar	0, 1 ou 2	0, 1 ou 2
Etmoidal Anterior	0, 1 ou 2	0, 1 ou 2
Etmoidal Posterior	0, 1 ou 2	0, 1 ou 2
Esfenoidal	0, 1 ou 2	0, 1 ou 2
Frontal	0, 1 ou 2	0, 1 ou 2
Complexo Ostiomeatal	0 ou 2	0 ou 2
Total	0 a 12	0 a 12

Fonte: extraído Jornal Brasileiro de Otorrinolaringologia, 2024.(5)

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. (5)

## **2.6 Impacto da doença**

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. (40)

Os pacientes com RSCcPN (primária, difusa, do tipo 2) 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. (41)

Um estudo conduzido nos EUA e na Alemanha em pacientes com RSCcPN grave recorrente revelou impacto negativo no sono (81,5%), na funcionalidade física (77,7%), nas atividades diárias (77,7%), no bem-estar emocional (100%), vida social (96,3%) e trabalho (70,4%). (42)

Três estudos que utilizaram o índice de saúde *Short-Form Six-Dimension*, questionário curto de seis dimensões, em tradução livre (SF-6D), relataram um valor de utilidade para a saúde entre 0,67 (para pacientes com RSCcPN submetidos à cirurgia) e 0,75 (pacientes que eram candidatos à cirurgia, mas optaram por continuar com manejo clínico somente). (43–45)

Considerando o valor de utilidade na escala EQ-5D (*EuroQol-5 Dimension*, EuroQol-5 dimensões, em tradução livre) basal de 0,81, pacientes com RSCcPN apresentaram pior Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) do que pacientes com alergias sazonais (0,94), úlcera péptica (0,92), hipertrofia da próstata (0,83), hemorróidas (0,83) ou asma leve (0,82-0,92). (46)

Os resultados de uma pesquisa transversal nos EUA (n = 1.189 pacientes) mostraram que pacientes com rinossinusite crônica com cirurgia anterior relataram uma alta taxa de sintomas contínuos. Embora a maioria dos pacientes tenha relatado melhora dos sintomas após a cirurgia, aproximadamente 80% afirmaram que os sintomas não diminuiram suficientemente ou que a doença recorreu, sugerindo insatisfação. (31)

Além disso, o estudo norte-americano *Adelphi CRSwNP DSP™* demonstrou que pacientes com doença mais grave, ou seja, pacientes com  $\geq 1$  cirurgia, pacientes com EPN elevado e  $\geq 1$  cirurgia e pacientes com  $\geq 2$  cirurgias tiveram pior QVRS em comparação com pacientes que não tinham histórico de cirurgia. Os resultados do SNOT-22 indicaram uma diferença clinicamente significativa em comparação com pacientes com  $\geq 1$  cirurgia (pontuação SNOT-22 de 40,3) e pacientes com EPN alto e  $\geq 1$  cirurgia (pontuação SNOT-22 de 49,4). (47)

A carga econômica da RSCcPN é impulsionada, principalmente, pela elevada utilização de recursos de saúde devido a procedimentos médicos e uso de medicamentos, motivando custos diretos substanciais. (40) Além disso, a RSCcPN é uma causa de perda de produtividade devido a sintomas recorrentes e ao tempo necessário para tratar estes sintomas, ou absenteísmo laboral. (48)

Pacientes com RSCcPN podem utilizar recursos de saúde como: internações hospitalares, visitas ao pronto-socorro, visitas ao consultório e consultas ambulatoriais. (49)

Um estudo brasileiro, de Fornazieri e colaboradores, 2014, investigou as principais causas de distúrbio olfatório em estudo retrospectivo com 62 pacientes que procuraram um centro especializado com esta queixa. Na maioria dos casos (31%), o prejuízo no olfato estava relacionado à rinossinusite crônica. (50)

Com base em um painel de especialistas, Silva e colaboradores, 2022, calcularam os custos médicos diretos relacionados ao tratamento da RSCcPN no contexto da saúde suplementar brasileira em um horizonte de cinco anos. Neste período, cerca de 80% dos pacientes necessitaram de pelo menos uma cirurgia e 30% de duas ou mais, sendo que o intervalo entre os dois primeiros procedimentos foi, em média, de três anos e, entre o segundo e o terceiro, de dois anos. O custo total acumulado foi estimado em R\$ 94.285,20, o que em valores atualizados representaria R\$ 104.348,52. (51)

## **2.7 Tratamento**

### **Diretrizes internacionais**

#### ***European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS, 2020) e EUFOREA/EPOS 2023 (1)***

De acordo com as Recomendações europeias em rinossinusite e polipose nasal, em tradução livre, EPOS, publicadas em 2020, o tratamento para a rinossinusite crônica com pólipos nasais é o mesmo que para aqueles sem pólipos nasais. (1) Para o tratamento da rinossinusite crônica primária difusa 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 corticoides sistêmicos (orais) e, possivelmente, recomendação do uso de antibióticos. Quanto à cirurgia para tratamento da rinossinusite crônica, ainda é uma questão em debate. Esta diretriz traz que a cirurgia endoscópica dos seios paranasais poderia ser realizada quando o escore de Lund-Mackay realizado por tomografia computadorizada fosse  $\geq 1$ , 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). (1,52). Mesmo após a cirurgia, a recomendação é que o tratamento medicamentoso não seja interrompido.

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.(13) 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: (53)

- Evidência de doença do tipo 2 (eosinófilos nos tecidos  $\geq 10$ /HPF ou eosinófilos no sangue  $\geq 150$  OU IgE total  $\geq 100$ );
- 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 (SNOT-22  $\geq 40$ );
- Anosmia em teste do olfato e/ou diagnóstico de asma, necessitando de corticosteroides inalatórios regulares. (1)

***International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis (ICAR, 2021) (19)***

O Consenso internacional em alergia e rinologia, em tradução livre, ICAR, de 2021, corrobora com as recomendações da EPOS, 2020, para o manejo de pacientes com rinossinusite crônica e polipose nasal. Além disso, a cirurgia é recomendada em casos de falha ao tratamento farmacológico. Após o procedimento cirúrgico, o paciente é orientado a voltar com o tratamento farmacológico e o uso de imunobiológicos também é recomendado em caso de falha aos tratamentos previamente preconizados. (19)

**Diretriz para o uso dos imunobiológicos em rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN) no Brasil (38,54)**

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. (38,54).

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 (Figura 6).

**Figura 6. Escore para indicação de biológicos para rinossinusite crônica. Valores iguais ou maiores que 14 pontos correspondem a possível benefício ao paciente com o uso do biológico.**

Variáveis	Pontos
<b>Sub-item - Gravidade dos sintomas¹</b>	
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
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
<b>Sub-item - Extensão da doença</b>	
f. Extensão dos Pólipos (Nasal Polyp Scores - 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
<b>Sub-item - Comorbidades</b>	
h. Asma	
Não	0
Leve	1
Moderada / grave	2
i. Intolerância a AINE	
Não	0
Sim	2
<b>Sub-item - Biomarcadores</b>	
j. Eosinofilia sérica	
<150	0
150-300	1
>300	2
k. Eosinofilia tecidual	
<10	0
10 a 43	1
> 43	2

Fonte: extraído de Anselmo-Lima, 2024. (38)



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) pólo(s) nasal(is), resultando no alívio da obstrução nasal, melhora da drenagem dos seios da face, restauração do olfato e do paladar. (38,54)

No entanto, as recorrências são comuns, principalmente quando são consideradas as comorbidades destes pacientes politratados. Todos eles devem ser inicialmente tratados com terapia medicamentosa, uma vez que principalmente pólipos menores respondem relativamente bem ao tratamento tópico com corticosteroides. Já pólipos maiores podem ser tratados com combinação de prednisolona e betametasona oral. O fuorato de mometasona e a budesonida intranasais são recomendadas como terapia de manutenção e a cirurgia para remoção dos pólipos também é uma alternativa, ainda que possa ser recorrente. (38,54)

## **2.8 Necessidades médicas não atendidas**

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 pólo 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.

Conforme mencionado anteriormente, 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. (55) Mepolizumabe, associado ao uso de

terapia padrão, se apresenta como uma alternativa eficaz e segura para contemplar as necessidades médicas não atendidas dos pacientes com RSCcPN que não respondem adequadamente com a terapia inicial padrão.

### 3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

**Tipo:** Medicamento.

**Tecnologia (nome genérico):** Nucala® (mepolizumabe)

**Fabricante:** GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA (GSK)

**Detentor do registro:** GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA (GSK), CNPJ 33.247.743/0001-10

**Patente:**

Número da patente	Data de registro	Data de concessão	Data de validade
WO96/21000 (Internacional)	22-Dez-1995	-	-
PI9510499-2 (Brasil)	22-Dez-1995	28 Jul 2009	28 Jul 2019

**Proposta de incorporação:** mepolizumabe (Nucala®) em combinação com corticosteroide intranasal no tratamento de pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com rinossinusite crônica com pólipos nasais grave, contagem de eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu$ L e histórico de cirurgia, que não obtiveram controle adequado da doença com uso da terapia padrão.

**Apresentação proposta:** Nucala® é apresentado em embalagem com 1 caneta aplicadora. Cada caneta aplicadora contém 100 mg de mepolizumabe em 1 mL. (100 MG/ML SOL INJ CT CAR VD TRANS + CAN APLIC + AGU).

**Resumo das características do medicamento:** mepolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga seletivamente e inativa a IL-5, inibindo assim a inflamação eosinofílica. Mepolizumabe em 100 mg administrado por via subcutânea também possui aprovação regulatória para pacientes de 6 anos ou mais com asma eosinofílica grave, e em uma dose de 300 mg para adultos com granulomatose eosinofílica com poliangiite ou síndrome hipereosinofílica.

**Indicações de bula:** Asma eosinofílica grave: Nucala® (mepolizumabe) é indicado como tratamento complementar de manutenção da asma eosinofílica grave em pacientes adultos e pediátricos acima de 6 anos de idade. Granulomatose Eosinofílica com Poliangiite (GEPA): Nucala® é indicado como tratamento complementar aos corticosteroides em pacientes adultos

com granulomatose eosinofílica com poliangite (GEPA) recidivante ou refratária. Síndrome Hipereosinofílica (SHE): Nucala® é indicado para o tratamento de pacientes com 12 anos de idade ou mais com síndrome hipereosinofílica (SHE) por  $\geq 6$  meses, sem causa não-hematológica secundária identificável. Rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN): Nucala® é indicado como terapia complementar aos corticosteroides intranasais para o tratamento de pacientes adultos com RSCcPN grave, para os quais a terapia com corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia não proporcionaram controle adequado da doença.

**Posologia para Rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN):** A dose recomendada é de 100 mg de Nucala® administradas por injeção subcutânea (SC) uma vez a cada 4 semanas para adultos.

**Mecanismo de ação:** o mepolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa) que tem como alvo a interleucina 5 humana (IL-5) com alta afinidade e especificidade. A IL-5 é a principal citocina responsável pelo crescimento e diferenciação, recrutamento, ativação e sobrevivência dos eosinófilos. O mepolizumabe inibe a bioatividade da IL-5 com potência nanomolar ao bloquear a ligação da IL-5 à cadeia alfa do complexo receptor dessa citocina expressa na superfície celular do eosinófilo, de maneira a inibir a sinalização da IL-5 e reduzir a produção e a sobrevivência dos eosinófilos. (55)

## 4. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

### 4.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 2).

**Tabela 2. Questão estruturada no formato PICO.**

<b>P - População</b>	Pacientes adultos com rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN) grave, que não obtiveram controle adequado da doença com uso da terapia padrão
<b>I - Intervenção</b>	Nucala® (mepolizumabe) como terapia complementar aos corticosteroides intranasais.
<b>C - Comparação</b>	Terapia padrão e placebo.
<b>O - Desfechos</b>	<b>Primários:</b> Variação a partir do <i>baseline</i> na pontuação endoscópica total de polipose nasal (EPN), variação a partir do <i>baseline</i> na pontuação EVA de obstrução nasal (ECN), EAs graves; <b>Secundários:</b> 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).
<b>Desenho de Estudo</b>	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ECRs.

Fonte: elaboração própria. EAs: eventos adversos; ECRs: ensaios clínicos randomizados; EVA: escala visual analógica; RSCcPN: rinossinusite crônica com pólipos nasais; SNOT-22: 22 item *Sinonasal Outcome Test*.

**Pergunta:** Mepolizumabe (Nucala®) como terapia complementar aos corticosteroides intranasais é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com RSCcPN grave, que não obtiveram controle adequado da doença com uso da terapia padrão?

#### 4.1.1 Intervenção

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

#### 4.1.2 População

Pacientes adultos com RSCcPN grave, que não obtiveram controle adequado da doença com uso da terapia padrão.

#### **4.1.3 Comparação**

Terapia padrão e/ou placebo.

## **4.2 Estratégia de busca**

### **4.2.1 Fontes de dados**

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram Nucala® (mepolizumabe) como terapia complementar aos corticosteroides intranasais no tratamento de pacientes adultos com RSCcPN grave, que não obtiveram controle adequado da doença com uso da terapia padrão. As buscas eletrônicas foram realizadas até novembro de 2024 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

### **4.2.2 Vocabulário controlado**

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 3). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foi inserido comparador na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador de interesse seria feita após leitura das publicações.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 4.

**Tabela 3. Termos utilizados nas estratégias de busca.**

Base	Linha da Patologia		Linha da Intervenção	
<b>PUBMED</b>	(("Nasal Polyps"[Mesh] OR "Nasal Polyps" OR "Rhinosinusitis with nasal polyps" OR "Rhinitis"[Mesh] OR "Rhinitis" OR "Sinusitis"[Mesh] OR "Sinusitis"))		(("mepolizumab" [Supplementary Concept] OR "mepolizumab" OR "Bosatria" OR "SB-240563" OR "SB240563" OR "Nucala"))	
<b>LILACS</b>	("Pólipos Nasais" OR "Nasal Polyps" OR "Pólipos Nasales" OR "Sinusite" OR "Infecções nos Seios Paranasais" OR "Sinusitis" OR "Rinite" OR "Catarro Nasal" OR "Rhinitis" OR "Rinitis" OR "Rinossinusite crônica com pólipos nasais" OR "Rhinosinusitis with nasal polyps")		("mepolizumabe" OR "mepolizumab" OR "Bosatria" OR "SB-240563" OR "SB240563" OR "Nucala")	
<b>BIBLIOTECA COCHRANE</b>	#1	MeSH descriptor: [Nasal Polyps] explode all trees		
	#2	"Nasal Polyps" OR "Polyp, Nasal" OR "Nasal Polyp" OR "Polyps, Nasal"		
	#3	MeSH descriptor: [Rhinosinusitis] explode all trees		
	#4	"Rhinosinusitis" OR "Rhino sinusitis" OR "Rhino-sinusitis"		
	#5	MeSH descriptor: [Rhinitis] explode all trees	#10	"mepolizumab" OR "Bosatria" OR "SB-240563" OR "SB240563" OR "Nucala"
	#6	"Rhinitis" OR "Catarrhs, Nasal" OR "Catarrh, Nasal" OR "Rhinitides" OR "Nasal Catarrhs" OR "Nasal Catarrh"	#11	#9 AND #10
	#7	MeSH descriptor: [Sinusitis] explode all trees		
	#8	"Sinusitis" OR "Sinus Infections" OR "Sinusitides" OR "Infection, Sinus" OR "Infections, Sinus" OR "Sinus Infection" OR "Rhinosinusitis with nasal polyps"		
	#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8		
<b>EMBASE</b>	('rhinosinusitis with nasal polyps' OR 'sinonasal polyp'/exp OR 'ethmoid sinus polyp' OR 'ethmoidal polyp' OR 'maxillary polyp' OR 'maxillary sinus polyp' OR 'nasal cavity polyp' OR 'nasal polyp' OR 'nasal polyposis' OR 'nasal polyps' OR 'nose polyp' OR 'nose polyposis' OR 'polyp of the nasal cavity' OR 'polyp of the nose' OR 'polyp, nose' OR 'polyposis nasi' OR 'polyposis of the nose' OR 'sino-nasal polyp' OR 'sinonasal polyp' OR 'rhinosinusitis'/exp OR 'rhino-sinusitis' OR 'rhinosinusitis' OR 'sinusitis, rhino')		('mepolizumab'/exp OR 'bat 2606' OR 'bat2606' OR 'bosatria' OR 'mepolizumab' OR 'nucala' OR 'sb 240563' OR 'sb-240563' OR 'sb240563')	

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**Tabela 4. Estratégias de busca.**

**PUBMED**

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Nasal Polyps"[Mesh] OR "Nasal Polyps" OR "Rhinosinusitis with nasal polyps" OR "Rhinitis"[Mesh] OR "Rhinitis" OR "Sinusitis"[Mesh] OR "Sinusitis")) AND (("mepolizumab" [Supplementary Concept] OR "mepolizumab" OR "Bosatria" OR "SB-240563" OR "SB240563" OR "Nucala"))

**Resultados: 294 títulos.**

**LILACS**

▪ **BUSCA SIMPLES**

("Pólipos Nasais" OR "Nasal Polyps" OR "Pólipos Nasales" OR "Sinusite" OR "Infecções nos Seios Paranasais" OR "Sinusitis" OR "Rinite" OR "Catarro Nasal" OR "Rhinitis" OR "Rinitis" OR "Rinossinusite crônica com pólipos nasais" OR "Rhinosinusitis with nasal polyps") AND ("mepolizumabe" OR "mepolizumab" OR "Bosatria" OR "SB-240563" OR "SB240563" OR "Nucala")

**Resultados: 3 títulos.**

**COCHRANE**

▪ **BUSCA SIMPLES**

- #1 MeSH descriptor: [Nasal Polyps] explode all trees
- #2 "Nasal Polyps" OR "Polyp, Nasal" OR "Nasal Polyp" OR "Polyps, Nasal"
- #3 MeSH descriptor: [Rhinosinusitis] explode all trees
- #4 "Rhinosinusitis" OR "Rhino sinusitis" OR "Rhino-sinusitis"
- #5 MeSH descriptor: [Rhinitis] explode all trees
- #6 "Rhinitis" OR "Catarrhs, Nasal" OR "Catarrh, Nasal" OR "Rhinitides" OR "Nasal Catarrhs" OR "Nasal Catarrh"
- #7 MeSH descriptor: [Sinusitis] explode all trees
- #8 "Sinusitis" OR "Sinus Infections" OR "Sinusitides" OR "Infection, Sinus" OR "Infections, Sinus" OR "Sinus Infection" OR "Rhinosinusitis with nasal polyps"
- #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
- #10 "mepolizumab" OR "Bosatria" OR "SB-240563" OR "SB240563" OR "Nucala"
- #11 #9 AND #10

**Resultados: 7 títulos (revisão completa).**

**EMBASE**

▪ **BUSCA SIMPLES**

('rhinosinusitis with nasal polyps' OR 'sinonasal polyp'/exp OR 'ethmoid sinus polyp' OR 'ethmoidal polyp' OR 'maxillary polyp' OR 'maxillary sinus polyp' OR 'nasal cavity polyp' OR 'nasal polyp' OR 'nasal polyposis' OR 'nasal polyps' OR 'nose polyp' OR 'nose polyposis' OR 'polyp of the nasal cavity' OR 'polyp of the nose' OR 'polyp, nose' OR 'polyposis nasi' OR 'polyposis of the nose' OR 'sino-nasal polyp' OR 'sinonasal polyp' OR 'rhinosinusitis'/exp OR 'rhino-sinusitis' OR 'rhinosinusitis' OR 'sinusitis, rhino') AND ('mepolizumab'/exp OR 'bat 2606' OR 'bat2606' OR 'bosatria' OR 'mepolizumab' OR 'nucala' OR 'sb 240563' OR 'sb-240563' OR 'sb240563')

**Resultados: 1.112 títulos.**

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.



### 4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ECRs;
- Incluindo pacientes adultos com RSCcPN grave, que não obtiveram controle adequado da doença com uso da terapia padrão e em uso de mepolizumabe como terapia complementar aos corticosteroides intranasais;
- Em comparação direta ou indireta com terapia padrão (corticosteroides intranasais, sistêmicos) e placebo.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de fase I ou II, estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos observacionais comparativos ou não, estudos observacionais do tipo caso-controle, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais) e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

### 4.4 Seleção e extração

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Foram realizadas duas etapas de seleção, sendo em uma considerados títulos e resumos e a segunda o texto completo. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor. Os dados coletados nessa etapa envolveram as seguintes variáveis: autor, ano, países em que o estudo foi conduzido (não aplicável para revisões sistemáticas), desenho do estudo, população, intervenção, comparações, desfechos principais, resultados e limitações. Esta tabela também é apresentada como um resumo dos resultados na Tabela 7 a Tabela 9. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

A seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft® Excel®.

#### 4.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (56), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo (Tabela 5).

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 2 deste documento.

**Tabela 5. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.**

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2 (57)
ECRs	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials</i> – versão 2.0 (RoB 2.0) (58)
Estudos observacionais - coorte com grupo comparador	Newcastle-Ottawa para coorte (59)  <i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i> (ROBINS-I) (60)
Estudos quasi-experimentais	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies</i> (61)
Estudos observacionais – coorte sem comparador	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies</i> (62)

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado.

#### 4.4.2 Qualidade da evidência

Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (56), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal, foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A avaliação da qualidade ou “força” da evidência foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

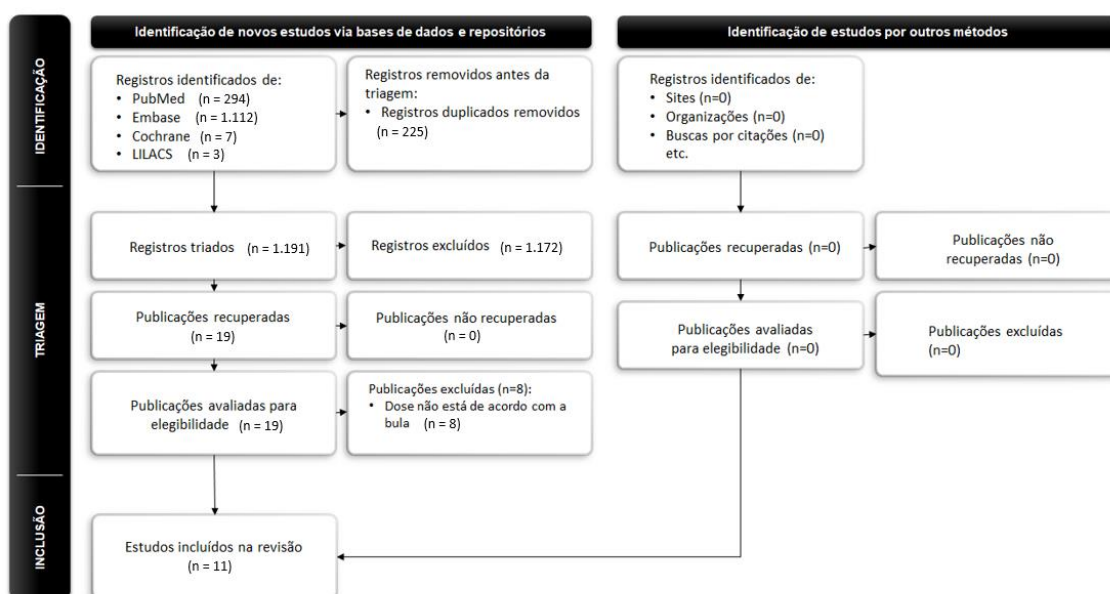
## 4.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 1.416 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 18 citações para leitura na íntegra. Dessas, 11 citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 7; Tabela 6).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. Os resumos dos estudos estão apresentados na Tabela 7 a Tabela 9.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 3.

**Figura 7. Fluxograma de estudos de eficácia e segurança.**



Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 6. Estudos incluídos para análise.

Autor	Publicação	Ano	Referência
1. Han <i>et al.</i>	<i>The Lancet Respiratory Medicine</i>	2021	(63)
2. Bachert <i>et al.</i>	<i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i>	2022	(64)
3. Chen <i>et al.</i>	<i>Clinical and Translational Allergy</i>	2023	(65)
4. Chupp <i>et al.</i>	<i>Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice</i>	2023	(66)
5. Fokkens <i>et al.</i>	<i>Journal of Patient-Reported Outcomes</i>	2023a	(67)
6. Fokkens <i>et al.</i>	<i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i>	2023b	(68)
7. Hopkins <i>et al.</i>	<i>Rhinology Journal</i>	2023	(69)
8. Desrosiers <i>et al.</i>	<i>International Forum of Allergy &amp; Rhinology</i>	2024	(70)
9. Mullol <i>et al.</i>	<i>Rhinology Journal</i>	2024	(71)
10. Mullol <i>et al.(b)</i>	<i>Rhinology Journal</i>	2024	(72)
11. Fujieda <i>et al.</i>	<i>Rhinology Journal</i>	2024	(73)

Fonte: elaboração própria.

4.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Foram incluídos oito estudos que reportaram o 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), 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.

A Tabela 7 a Tabela 9 resumem as principais características e resultados desses estudos.

**Tabela 7. Resumo das principais características dos estudos incluídos (1).**

Autor, data		Chen, 2023 (65)	Han, 2021 (63)	Desrosiers, 2024 (70)	Bachert, 2022 (64)	Chupp, 2023 (66)
Locais de condução do estudo		Não se aplica	Argentina, Austrália, Canadá, Alemanha, Holanda, Coreia do Sul, Romênia, Rússia, Suécia, Reino Unido e Estados Unidos	Idem ao Han <i>et al.</i> , 2021 (63)	Idem ao Han <i>et al.</i> , 2021 (63)	Idem ao Han <i>et al.</i> , 2021 (63)
Desenho		Revisão sistemática com meta-análise em rede	ECR de fase III, duplo cego, multicêntrico	Análise de eficácia sustentada (seguimento sem tratamento de 24 semanas) Han <i>et al.</i> , 2021 (63)	Análise <i>post hoc</i> estratificada por comorbidade e contagem de eosinófilos do Han <i>et al.</i> , 2021 (63)	Análise <i>post hoc</i> para avaliação da redução do uso de corticosteroide sistêmico do Han <i>et al.</i> , 2021 (63)
População		Pacientes adultos com RSCcPN com controle inadequado	Pacientes adultos (≥ 18 anos) com RSCcPN grave, recorrente e refratária	Idem ao Han, 2021 (63) – população de seguimento	Idem ao Han <i>et al.</i> , 2021 (63)	Idem ao Han <i>et al.</i> , 2021 (63)
Intervenção e comparadores		Medicamentos biológicos (benralizumabe, dupilumabe, mepolizumabe e omalizumabe), cirurgia endoscópica endonasal e placebo	Intervenção: mepolizumabe (n=206) Comparador: placebo (n=201)	Intervenção: mepolizumabe (n=69) Comparador: placebo (n=65)	Idem ao Han <i>et al.</i> , 2021 (63)	Idem ao Han <i>et al.</i> , 2021 (63)
Desfechos principais		Qualidade de vida (SNOT-22), pontuação de perda de olfato, pontuação de obstrução nasal, fluxo inspiratório nasal máximo, cirurgia adicional, EAs graves e necessidade de resgate com	Variação a partir do <i>baseline</i> na pontuação endoscópica total de polipose nasal, variação a partir do <i>baseline</i> na pontuação EVA de obstrução nasal, tempo até a primeira cirurgia nasal, pontuação total SNOT-22 e pacientes que requerem	Variação a partir do <i>baseline</i> na pontuação endoscópica total de polipose nasal, variação a partir do <i>baseline</i> na pontuação EVA de obstrução nasal, pontuação total SNOT-22 e probabilidade de cirurgia nasal e do uso de corticosteroides sistêmicos para pólipos nasais	Variação a partir do <i>baseline</i> na pontuação endoscópica total de polipose nasal, variação a partir do <i>baseline</i> na pontuação EVA de obstrução nasal, pontuação total SNOT-22, risco de cirurgia nasal, probabilidade do uso de corticosteroides sistêmicos para pólipos nasais. Segurança.	Variação a partir do <i>baseline</i> na pontuação endoscópica total de polipose nasal, variação a partir do <i>baseline</i> na pontuação EVA de obstrução nasal, pontuação total SNOT-22 e tempo até primeira cirurgia endonasal

Autor, data	Chen, 2023 (65)	Han, 2021 (63)	Desrosiers, 2024 (70)	Bachert, 2022 (64)	Chupp, 2023 (66)
	corticosteroide sistêmico e/ou antibióticos	corticosteroides sistêmicos para pólipos nasais. Segurança.			
Resultados	<p><b><u>Qualidade de vida (SNOT-22) – Diferença média (IC 95%) – seis meses</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mepolizumabe <i>versus</i> placebo: -14,01 (-18,87 a -9,15)</li> <li>• Mepolizumabe <i>versus</i> cirurgia endoscópica endonasal: -5,51 (-12,79 a 1,77)</li> </ul> <p><b><u>Qualidade de vida (SNOT-22) – Diferença média (IC 95%) – um ano</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mepolizumabe <i>versus</i> placebo: -13,70 (-19,79 a -7,61)</li> <li>• Mepolizumabe <i>versus</i> cirurgia endoscópica endonasal: -9,10 (-17,32 a -0,88)</li> </ul> <p><b><u>Perda de olfato – Diferença média (IC 95%) – seis meses</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mepolizumabe <i>versus</i> placebo: -0,30 (-0,50 a -0,10)</li> </ul>	<p><b><u>Pontuação endoscópica total de pólipos nasais</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Variação mediana – Mepolizumabe: -1,00; Placebo: 0,00</li> <li>• Variação média (DP) – Mepolizumabe: -0,9 (1,90); Placebo: -0,1 (1,46)</li> <li>• Mepolizumabe <i>versus</i> placebo – diferença ajustada na mediana das pontuações com base na regressão quantílica (IC 95%): -0,73 (-1,11 a -0,34) p-valor&lt;0,0001</li> </ul> <p><b><u>Pontuação EVA obstrução nasal</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Variação mediana – Mepolizumabe: -4,41; Placebo: -0,82</li> <li>• Variação média (DP) – Mepolizumabe: -4,2 (3,42); Placebo: -2,5 (3,15)</li> <li>• Mepolizumabe <i>versus</i> placebo – diferença ajustada na mediana das pontuações com base na regressão quantílica (IC 95%): -</li> </ul>	<p><b><u>Pontuação endoscópica total de pólipos nasais – semana 76</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Variação média (IC 95%) – Mepolizumabe: -1,2 (-1,6 a -0,7); Placebo: -0,1 (-0,5 a -0,3)</li> <li>• Proporção de pacientes que atingiu melhora de ≥1 ponto – Mepolizumabe: 59%; Placebo: 28%</li> <li>• Mepolizumabe <i>versus</i> placebo – OR (IC 95%): 3,89 (1,85 a 8,16)</li> </ul> <p><b><u>Pontuação EVA obstrução nasal – semanas 73 a 76</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Variação média (IC 95%) – Mepolizumabe: -4,0 (-4,8 a -3,2); Placebo: -2,6 (-3,4 a -1,7)</li> <li>• Proporção de pacientes que atingiu melhora de ≥3 pontos – Mepolizumabe: 54%; Placebo: 42%</li> <li>• Mepolizumabe <i>versus</i> placebo – OR (IC 95%): 1,65 (0,81 a 3,36)</li> </ul>	<p><b><u>Pontuação endoscópica total de pólipos nasais – proporção de pacientes que atingiu melhora de ≥1 ponto</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asma – Mepolizumabe: 52,9%; Placebo: 29,5%</li> <li>• DREA – Mepolizumabe: 51,1%; Placebo: 20,6%</li> <li>• ≥150 células/μL – Mepolizumabe: 49,5%; Placebo: 28,1%</li> <li>• ≥300 células/μL – Mepolizumabe: 50,4%; Placebo: 28,1%</li> </ul> <p><b><u>Pontuação EVA obstrução nasal – proporção de pacientes que atingiu melhora de ≥3 pontos</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asma – Mepolizumabe: 60,0%; Placebo: 34,9%</li> <li>• DREA – Mepolizumabe: 64,4%; Placebo: 30,2%</li> <li>• ≥150 células/μL – Mepolizumabe: 59,1%; Placebo: 34,1%</li> <li>• ≥300 células/μL – Mepolizumabe: 59,0%; Placebo: 32,4%</li> </ul>	<p><b><u>Pontuação endoscópica total de pólipos nasais – semana 52</u></b></p> <p><b>Diferença na mediana (IC 95%) – mepolizumabe <i>versus</i> placebo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sem corticosteroide sistêmico: -0,52 (-1,01 a -0,04)</li> <li>• Um curso de corticosteroide sistêmico um ano antes do estudo: -1,00 (-1,51 a -0,49)</li> <li>• &gt;1 curso de corticosteroide sistêmico: -0,43 (-1,25 a 0,39)</li> </ul> <p><b>Proporção de pacientes que atingiu melhora de ≥1 ponto, n (%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sem corticosteroide sistêmico – Mepolizumabe: 11 (11); Placebo: 19 (17)</li> <li>• Um curso de corticosteroide sistêmico – Mepolizumabe: 14 (22); Placebo: 7 (15)</li> </ul>

Autor, data	Chen, 2023 (65)	Han, 2021 (63)	Desrosiers, 2024 (70)	Bachert, 2022 (64)	Chupp, 2023 (66)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mepolizumabe <i>versus</i> cirurgia endoscópica endonasal: 0,14 (-0,20 a 0,47)</li> </ul>	3,14 (-4,09 a -2,18); p-valor<0,0001	<b><u>Pontuação total SNOT-22 – semana 76</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Variação média (IC 95%) – Mepolizumabe: -28,5 (-35,0 a -22,0); Placebo: -16,7 (-23,1 a -10,3)</li> <li>Proporção de pacientes que atingiu melhora de ≥8,9 pontos – Mepolizumabe: 76%; Placebo: 54%</li> <li>Mepolizumabe <i>versus</i> placebo – OR (IC 95%): 2,27 (1,27 a 5,80)</li> </ul>	<b><u>Risco de cirurgia nasal: mepolizumabe <i>versus</i> placebo – HR (IC 95%)</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Com asma: 0,61 (0,32 a 1,15)</li> <li>Sem asma: 0,18 (0,05 a 0,64)</li> <li>Com DREA: 0,32 (0,11 a 0,89)</li> <li>Sem DREA: 0,47 (0,24 a 0,92)</li> <li>&lt;150 células/μL: 0,98 (0,06 a 15,76)</li> <li>≥150 células/μL: 0,44 (0,25 a 0,79)</li> <li>&lt;300 células/μL: 0,83 (0,33 a 2,09)</li> <li>≥300 células/μL: 0,31 (0,15 a 0,64)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;1 curso de corticosteroide sistêmico – Mepolizumabe: 5 (12); Placebo: 5 (11)</li> </ul>
	<b><u>Perda de olfato – Diferença média (IC 95%) – um ano</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mepolizumabe <i>versus</i> placebo: -0,01 (-0,26 a 0,24)</li> <li>Mepolizumabe <i>versus</i> cirurgia endoscópica endonasal: 0,20 (-0,17 a 0,56)</li> </ul>	<b><u>Tempo até primeira cirurgia</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Proporção de pacientes que necessitaram de cirurgia, n (%) – Mepolizumabe: 18 (9); Placebo: 46 (23)</li> <li>Mepolizumabe <i>versus</i> placebo – HR (IC 95%): 0,43 (0,25 a 0,76); p-valor=0,0032</li> </ul>	<b><u>Pacientes que requerem cirurgia nasal – semana 76</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Probabilidade de necessitar de cirurgia nasal – Mepolizumabe: 9%; Placebo: 31%</li> </ul>	<b><u>Pacientes necessitam de corticosteroides sistêmicos: mepolizumabe <i>versus</i> placebo – OR (IC 95%)</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Com asma: 0,56 (0,32 a 0,98)</li> <li>Sem asma: 0,64 (0,26 a 1,56)</li> <li>Com DREA: 0,39 (0,15 a 0,97)</li> <li>Sem DREA: 0,68 (0,39 a 1,18)</li> <li>&lt;150 células/μ: 0,51 (0,09 a 3,04)</li> </ul>	<b><u>Pontuação EVA de obstrução nasal – semanas 49 a 52</u></b> <p><b>Variação mediana</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sem corticosteroide sistêmico – Mepolizumabe: -4,55; Placebo: -1,75</li> <li>Um curso de corticosteroide sistêmico – Mepolizumabe: -4,83; Placebo: -0,04</li> <li>&gt;1 curso de corticosteroide sistêmico – Mepolizumabe: -3,80; Placebo: -0,03</li> </ul>
	<b><u>Obstrução nasal – Diferença média (IC 95%) – seis meses</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mepolizumabe <i>versus</i> placebo: -0,48 (-0,68 a -0,28)</li> <li>Mepolizumabe <i>versus</i> cirurgia endoscópica endonasal: 0,46 (0,12 a 0,80)</li> </ul>	<b><u>Pontuação total SNOT-22</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Variação mediana – Mepolizumabe: -30,00; Placebo: -14,00</li> <li>Variação média (DP) – Mepolizumabe: -29,4 (24,67); Placebo: -15,7 (23,93)</li> <li>Mepolizumabe <i>versus</i> placebo – diferença ajustada na mediana das pontuações com base na regressão quantílica (IC 95%): -16,49 (-23,57 a -9,42); p-valor=0,0032</li> </ul>	<b><u>Pacientes que necessitam corticosteroides sistêmicos – semana 76</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Probabilidade de necessitar de corticosteroides – Mepolizumabe: 30%; Placebo: 50%</li> </ul>		<b><u>Diferença na mediana (IC 95%) – mepolizumabe <i>versus</i> placebo</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sem corticosteroide sistêmico: -2,55 (-4,17 a -0,92)</li> <li>Um curso de corticosteroide sistêmico: -3,72 (-5,49 a -1,95)</li> </ul>
	<b><u>Obstrução nasal – Diferença média (IC 95%) – um ano</u></b>	<b><u>Pacientes que necessitam corticosteroides sistêmicos</u></b>			



Autor, data	Chen, 2023 (65)	Han, 2021 (63)	Desrosiers, 2024 (70)	Bachert, 2022 (64)	Chupp, 2023 (66)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mepolizumabe <i>versus</i> placebo: -0,08 (-0,34 a 0,17)</li> <li>Mepolizumabe <i>versus</i> cirurgia endoscópica endonasal: 0,36 (-0,01 a 0,73)</li> </ul> <p><b><u>Fluxo inspiratório nasal máximo – Diferença média (IC 95%) – um ano</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mepolizumabe <i>versus</i> placebo: 21,30 (10,25 a 32,35)</li> <li>Mepolizumabe <i>versus</i> cirurgia endoscópica endonasal: 6,80 (-9,96 a 23,56)</li> </ul> <p><b><u>Pacientes que necessitaram de resgate com corticosteroide sistêmico e/ou antibióticos – OR (IC 95%)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mepolizumabe <i>versus</i> placebo: 0,58 (0,43 a 0,78)</li> <li>Mepolizumabe <i>versus</i> cirurgia endoscópica endonasal: 1,71 (0,91 a 3,22)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Proporção de pacientes, n (%) – Mepolizumabe: 52 (25); Placebo: 74 (37)</li> <li>Mepolizumabe <i>versus</i> placebo – OR (IC 95%): 0,58 (0,36 a 0,92); p-valor=0,020</li> </ul> <p><b><u>Segurança (EAs graves), n (%)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mepolizumabe: 12 (6)</li> <li>Placebo: 13 (6)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>≥150 células/μL: 0,58 (0,36 a 0,94)</li> <li>&lt;300 células/μL: 0,88 (0,36 a 2,16)</li> <li>≥300 células/μL: 0,49 (0,28 a 0,86)</li> </ul> <p><b><u>Pontuação SNOT-22: mepolizumabe <i>versus</i> placebo – diferença mediana (IC 95%)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Com asma: -20,30 (-29,25 a -11,36)</li> <li>Com DREA: -24,62 (-39,14 a -10,10)</li> <li>Sem DREA: -15,60 (-23,06 a -8,14)</li> <li>≥150 células/μL: -19,00 (-26,14 a -11,86)</li> <li>&lt;300 células/μL: -16,33 (-30,55 a -2,10)</li> <li>≥300 células/μL: -17,95 (-26,10 a -9,79)</li> </ul> <p><b><u>Segurança – EAs graves, n (%)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Com asma – Mepolizumabe: 3 (2,1); Placebo: 14 (9,4)</li> <li>Sem asma – Mepolizumabe: 9 (13,6); Placebo: 0</li> <li>Com DREA – Mepolizumabe: 3 (6,6); Placebo: 7 (11,1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;1 de corticosteroide sistêmico: -3,55 (-5,18 a -1,92)</li> </ul> <p><b><u>Proporção de pacientes que atingiram melhora &gt;3 a 5 pontos, n (%)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sem corticosteroide sistêmico – Mepolizumabe: 13 (13); Placebo: 19 (17)</li> <li>Um curso de corticosteroide sistêmico – Mepolizumabe: 9 (14); Placebo: 4 (9)</li> <li>&gt;1 de corticosteroide sistêmico – Mepolizumabe: 11 (26); Placebo: 4 (9)</li> </ul> <p><b><u>Proporção de pacientes que atingiram melhora de ≥5 pontos, n (%)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sem corticosteroide sistêmico – Mepolizumabe: 46 (46); Placebo: 25 (23)</li> <li>Um curso de corticosteroide sistêmico – Mepolizumabe: 31 (48); Placebo: 11 (23)</li> <li>&gt;1 de corticosteroide sistêmico –</li> </ul>

Autor, data	Chen, 2023 (65)	Han, 2021 (63)	Desrosiers, 2024 (70)	Bachert, 2022 (64)	Chupp, 2023 (66)
	<p><u>Pacientes que necessitaram de cirurgia adicional em um ano – OR (IC 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mepolizumabe <i>versus</i> placebo: 0,32 (0,21 a 0,49)</li> <li>• Mepolizumabe <i>versus</i> cirurgia endoscópica endonasal: 3,02 (0,82 a 11,13)</li> </ul> <p><u>Pacientes que apresentaram EAs graves em um ano – OR (IC 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mepolizumabe <i>versus</i> placebo: 0,89 (0,50 a 1,59)</li> <li>• Mepolizumabe <i>versus</i> cirurgia endoscópica endonasal: 0,29 (0,03 a 3,04)</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sem DREA – Mepolizumabe: 9 (5,6); Placebo: 7 (5,1)</li> <li>• &lt;150 células/<math>\mu</math> – Mepolizumabe: 2 (10,0); Placebo: 1 (6,3)</li> <li>• <math>\geq 150</math> células/<math>\mu</math> L– Mepolizumabe: 10 (5,4); Placebo: 13 (7,0)</li> <li>• &lt;300 células/<math>\mu</math> L– Mepolizumabe: 6 (9,0); Placebo: 3 (4,8)</li> <li>• <math>\geq 300</math> células/<math>\mu</math>L – Mepolizumabe: 6 (4,3); Placebo: 11 (7,9)</li> </ul>	<p>Mepolizumabe: 14 (33); Placebo: 10 (23)</p> <p><u>Pontuação total SNOT-22 – semana 52</u></p> <p><b>Variação mediana</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sem corticosteroide sistêmico – Mepolizumabe: -31,00; Placebo: -16,50</li> <li>• Um curso de corticosteroide sistêmico – Mepolizumabe: -32,00; Placebo: -10,00</li> <li>• &gt;1 de corticosteroide sistêmico – Mepolizumabe: -22,00; Placebo: -1,50</li> </ul> <p><b>Diferença na mediana (IC 95%) – mepolizumabe <i>versus</i> placebo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sem corticosteroide sistêmico: -17,02 (-26,16 a -7,88)</li> <li>• Um curso de corticosteroide sistêmico: -22,57 (-39,16 a -5,98)</li> </ul>

Autor, data	Chen, 2023 (65)	Han, 2021 (63)	Desrosiers, 2024 (70)	Bachert, 2022 (64)	Chupp, 2023 (66)
					<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;1 de corticosteroide sistêmico: -16,16 (-27,67 a -4,65)</li> </ul>
					<p><b><u>Cirurgia endonasal, n (%) – semana 52</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sem corticosteroide sistêmico – Mepolizumabe: 9 (9); Placebo: 21 (19)</li> <li>Um curso de corticosteroide sistêmico – Mepolizumabe: 6 (9); Placebo: 13 (28)</li> <li>&gt;1 de corticosteroide sistêmico – Mepolizumabe: 3 (7); Placebo: 17 (27)</li> </ul>
					<p><b>HR (IC 95%) – mepolizumabe versus placebo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sem corticosteroide sistêmico: 0,62 (0,27 a 1,39)</li> <li>Um curso de corticosteroide sistêmico: 0,30 (0,10 a 0,86)</li> <li>&gt;1 de corticosteroide sistêmico: 0,17 (0,04 a 0,68)</li> </ul>
					<p><b><u>Pacientes que necessitam corticosteroides sistêmicos –</u></b></p>

Autor, data	Chen, 2023 (65)	Han, 2021 (63)	Desrosiers, 2024 (70)	Bachert, 2022 (64)	Chupp, 2023 (66)
					<u>OR (IC 95%) mepolizumabe versus placebo – semana 52</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 700</math> células/<math>\mu\text{L}</math>: 0,34 (0,12 a 0,95)</li> <li>• Uma cirurgia previa: 0,37 (0,18 a 0,76)</li> <li>• Asma: 0,56 (0,32 a 0,98)</li> <li>• DREA: 0,39 (0,15 a 0,97)</li> </ul>

Fonte: elaboração própria. EA: evento adverso; ECR: ensaio clínico randomizado; EVA: escala visual analógica; RSCcPN: rinossinusite crônica com pólipos nasais; SNOT-22: 22 item Sinonasal Outcome Test; HR: *hazard ratio*; OR: *odds ratio*; DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; DREA: doença respiratória exacerbada por aspirina.

Nota 1: No estudo conduzido por Chupp *et al.*, 2023 (66), o corticosteroide sistêmico, em todos os grupos é relacionada a utilização um ano antes do estudo. (66)

Nota 2: As HRs e ORs que foram expostas foram apenas com relação aos subgrupos no qual foi observado diferença estatística.

**Tabela 8. Resumo das principais características dos estudos incluídos (2).**

Autor, data		Fokkens, 2023a (67)	Fokkens, 2023b (68)	Hopkins, 2023 (69)	Mullol, 2024 (71)
Locais de condução do estudo		Idem ao Han <i>et al.</i> , 2021 (63)	Idem ao Han <i>et al.</i> , 2021 (63)	Idem ao Han, 2021 (63)	Idem ao Han <i>et al.</i> , 2021 (63)
Desenho		Análise <i>post hoc</i> para avaliação da QVRS e os sintomas da doença do Han, 2021 (63)	Análise <i>post hoc</i> dos desfechos relacionados a cirurgia do Han, 2021 (63)	Análise <i>post hoc</i> para avaliação da resposta ao tratamento do Han <i>et al.</i> , 2021 (63)	Análise <i>post hoc</i> para avaliação da função olfatória do Han <i>et al.</i> , 2021 (63)
População		Idem ao Han <i>et al.</i> , 2021 (63)	Idem ao Han <i>et al.</i> , 2021 (63)	Idem ao Han <i>et al.</i> , 2021 (63)	Idem ao Han <i>et al.</i> , 2021 (63)
Intervenção e comparadores		Idem ao Han <i>et al.</i> , 2021 (63)	Idem ao Han <i>et al.</i> , 2021 (63)	Idem ao Han <i>et al.</i> , 2021 (63)	Idem ao Han <i>et al.</i> , 2021 (63)
Desfechos principais		Variação a partir do <i>baseline</i> na pontuação EVA de obstrução nasal e pontuação SNOT-22	Pontuação endoscópica de pólipos nasais, pontuação EVA de obstrução nasal e probabilidade de cirurgia sinusal	Pontuação endoscópica de pólipos nasais, pontuação EVA de obstrução nasal e pontuação SNOT-22	Variação a partir do <i>baseline</i> até a semana 52: no SNOT-22
Resultados		<p><u>Variação a partir do <i>baseline</i> na pontuação EVA obstrução nasal – semanas 49 a 52</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mepolizumabe <i>versus</i> placebo – diferença na mediana (IC 95%): -3,14 (-4,09 a -2,18) p-valor&lt;0,001</li> </ul> <p><b>Melhora de ≥ 3 pontos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mepolizumabe <i>versus</i> placebo – OR (IC 95%): 2,66 (1,77 a 4,00)</li> </ul>	<p><u>Proporção de pacientes que não necessitaram de cirurgia sinusal, n (%) – semana 52</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mepolizumabe: 149 (72); Placebo: 103 (51)</li> <li>Mepolizumabe <i>versus</i> placebo – OR (IC 95%): 2,46 (1,59 a 3,79); p-valor&lt;0,001</li> </ul> <p><u>Risco de realizar cirurgia sinusal -HR (IC 95%)</u></p>	<p><u>Proporção de pacientes com uma melhora ≥1 ponto a partir do <i>baseline</i> na pontuação endoscópica total de pólipos nasais, % – semana 52</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sem cirurgia – Mepolizumabe: 55; Placebo: 37</li> <li>Sem cirurgia e sem uso de corticosteroide sistêmico – Mepolizumabe: 59; Placebo: 37</li> </ul> <p><u>Proporção de pacientes com uma melhora ≥3 pontos a partir do <i>baseline</i></u></p>	<p><u>Variação média dos mínimos quadrados no SNOT-22 (item: paladar/olfato)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mepolizumabe: -1,5 (EP: 0,10)</li> <li>Placebo: -0,7 (EP: 0,11)</li> </ul> <p>p-valor&lt;0,001</p> <p><u>EVA perda de olfato – Diferença no tratamento (IC 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>População geral: -0,37 (-0,65 a -0,08)</li> <li>Uma cirurgia prévia: -1,29 (-2,27 a -0,31)</li> <li>≥150 células/μL: -0,24 (-0,45 a -0,03)</li> </ul>

Autor, data	Fokkens, 2023a (67)	Fokkens, 2023b (68)	Hopkins, 2023 (69)	Mullol, 2024 (71)
	p-valor<0,001	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mepolizumabe <i>versus</i> placebo: 0,43 (0,25 a 0,76)</li> </ul>	<b><u>na pontuação EVA de obstrução nasal, % – semana 52</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;300 células/μL: -1,74 (-3,26 a -0,22)</li> <li>≥300 células/ μL: -0,18 (-0,34 a -0,01)</li> </ul>
	<b><u>Varição a partir do baseline na pontuação total SNOT-22 – semana 52</u></b>	<b><u>Proporção de pacientes que foram incluídos na lista de espera para cirurgia sinusal, n (%) – semana 52</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sem cirurgia – Mepolizumabe: 66; Placebo: 47</li> <li>Sem cirurgia e sem uso de corticosteroide sistêmico – Mepolizumabe: 68; Placebo: 46</li> </ul>	<b><u>EVA perda de olfato – OR (IC 95%)</u></b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mepolizumabe <i>versus</i> placebo – diferença entre os grupos (IC 95%): -13,9 (-18,5 a -9,4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mepolizumabe: 33 (16); Placebo: 60 (30)</li> <li>Mepolizumabe <i>versus</i> placebo – HR (IC 95%): 0,58 (0,38 a 0,90); p-valor=0,014</li> </ul>	<b><u>Proporção de pacientes com uma melhora ≥8,9 pontos a partir do baseline na pontuação SNOT-22, % – semana 52</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>População geral: 2,33 (1,48 a 3,68) p-valor&lt;0,001</li> </ul>
	<b>Probabilidade de melhora de ≥ 28 pontos</b>	<b><u>Proporção de pacientes com uma melhora &gt;1 ponto a partir do baseline na pontuação endoscópica total de pólipos nasais, % – semana 52</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sem cirurgia – Mepolizumabe: 80; Placebo: 68</li> <li>Sem cirurgia e sem uso de corticosteroide sistêmico – Mepolizumabe: 81; Placebo: 69</li> </ul>	
	Mepolizumabe <i>versus</i> placebo – OR (IC 95%): 2,66 (1,75 a 4,04); p-valor ≤0,001	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 3 anos desde a última cirurgia – Mepolizumabe: 43; Placebo: 11</li> <li>≥ 3 anos desde a última cirurgia – Mepolizumabe: 32; Placebo: 15</li> </ul>		
		<b><u>Proporção de pacientes com uma melhora &gt;1 ponto a partir do baseline na pontuação EVA de obstrução nasal, % – semanas 49 a 52</u></b>		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 3 anos desde a última cirurgia – Mepolizumabe: 73; Placebo: 51</li> <li>≥ 3 anos desde a última cirurgia – Mepolizumabe: 70; Placebo: 49</li> </ul>		

Fonte: elaboração própria. EA: evento adverso; ECR: ensaio clínico randomizado; EVA: escala visual analógica; RSCcPN: rinossinusite crônica com pólipos nasais; SNOT-22: 22 item Sinonasal Outcome Test; HR: hazard ratio; OR: odds ratio; DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; DREA: doença respiratória exacerbada por aspirina.

Tabela 9. Resumo das principais características dos estudos incluídos (3).

Autor, data		Mullol, 2024 (72)	Fujieda, 2024 (73)
Locais de condução do estudo		Idem ao Han <i>et al.</i> , 2021 (63)	Japão, China e Rússia
Desenho		Análise <i>post hoc</i> para avaliação dos distúrbios do sono do Han, 2021 (63)	ECR de fase III, duplo cego, multicêntrico
População		Idem ao Han <i>et al.</i> , 2021 (63)	Pacientes adultos (≥ 18 anos) com RSCcPN grave, recorrente e refratária
Intervenção e comparadores		Idem ao Han <i>et al.</i> , 2021 (63)	Intervenção: mepolizumabe (n=80) Comparador: placebo (n=83)
Desfechos principais		Variação a partir do <i>baseline</i> na pontuação dos domínios relacionados ao sono do SNOT-22, domínios de fadiga do SNOT-22, <i>Asthma Control Questionnaire</i> (ACQ) e pontuação no questionário <i>Work Productivity and Activity Impairment</i> (WPAI).	Variação a partir do <i>baseline</i> na pontuação endoscópica total de polipose nasal, variação a partir do <i>baseline</i> na pontuação EVA de obstrução nasal, tempo até a primeira cirurgia nasal, pontuação total SNOT-22. Segurança.
Resultados		<u>Variação a partir do <i>baseline</i> na pontuação SNOT/22,</u> <u>Itens relacionados ao sono– semana 52</u> <ul style="list-style-type: none"><li>Mepolizumabe <i>versus</i> placebo – diferença: -2,7 p-valor&lt;0,001</li></ul> <u>Itens relacionados a fadiga– semana 52</u> <ul style="list-style-type: none"><li>Mepolizumabe <i>versus</i> placebo – diferença: -3,4 p-valor&lt;0,001</li></ul>	<u>EVA obstrução nasal – Diferença no tratamento (IC 95%)</u> <ul style="list-style-type: none"><li>Diferença: -1,43 ( -2.37, -0.50); p=0.003</li></ul> <u>EPN – Diferença no tratamento (IC 95%)</u> <ul style="list-style-type: none"><li>Diferença: -0.43 [95% IC: -0.89, 0.03]; p=0.067</li></ul> <u>Redução de risco de cirurgia nasal (IC 95%)</u> <ul style="list-style-type: none"><li>Hazard ratio: 0,49 [95% IC: 0,26, 0,92]; p=0,026</li></ul>

Autor, data	Mullol, 2024 (72)	Fujieda, 2024 (73)
-------------	-------------------	--------------------

**Varição a partir do *baseline* na pontuação total ACQ-5 – semana 52**

- Mepolizumabe *versus* placebo – diferença entre os grupos (IC 95%): -0.66 (-0.92, -0.40];  $p < 0.001$ )

---

Fonte: elaboração própria. EA: evento adverso; ECR: ensaio clínico randomizado; EVA: escala visual analógica; RSCcPN: rinossinusite crônica com pólipos nasais; SNOT-22: 22 *item Sinonasal Outcome Test*; HR: *hazard ratio*; OR: *odds ratio*; DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; DREA: doença respiratória exacerbada por aspirina.



## Revisão sistemática com meta-análise

### **Chen, 2023**

Chen *et al.*, 2023 (65) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise em rede com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança entre a cirurgia endoscópica nasossinusal e medicamentos biológicos e estes medicamentos versus placebo + TP em adultos com RSCcPN com controle inadequado.

Assim, foi realizada uma busca até abril de 2022, nas bases de dados Embase, Web of Science, MEDLINE e Cochrane. Foram incluídos ECRs conduzidos em pacientes com idade  $\geq 18$  anos, com diagnóstico de RSCcPN com sintomas (congestão/obstrução/bloqueio nasal, rinorreia, dor/pressão facial ou perda de olfato), independente do tratamento padrão com corticosteroides, lavagem nasal ou cirurgia. O estudo avaliou a cirurgia endoscópica nasossinusal ou todos os tipos de medicamentos biológicos para o tratamento de RSCcPN comparado com placebo, terapia padrão ou nenhum tratamento.

Os desfechos avaliados foram pontuação total do 22 *item Sinonasal Outcome Test* (SNOT-22)<sup>7</sup>, 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)<sup>8</sup>, 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.

Foram incluídos cinco ECRs, sendo apenas um, o SYNAPSE (63), que avaliou o mepolizumabe. No geral, a avaliação do risco de viés foi considerada boa, entre os cinco ECRs incluídos, com baixo risco de viés, segundo julgamento dos autores. Entretanto, ao se avaliar a figura com as

---

<sup>7</sup> 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. (85)

<sup>8</sup> 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 (86)

respostas de cada componente avaliado do risco de viés, observou-se alto risco para cegamento da alocação, cegamento dos pacientes e relato incompleto dos desfechos, o que pode ter inferido alto risco de viés na maioria dos estudos. Destaca-se que para fins dessa revisão, apenas os dados das comparações entre mepolizumabe e placebo serão descritos.

Em termos da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), em seis meses, mepolizumabe obteve resultado significativamente superior na pontuação SNOT-22 comparado com placebo e resultados estatisticamente similares a cirurgia endoscópica nasossinusal. Já, em doze meses, mepolizumabe apresentou resultado significativamente superior frente ao placebo, a cirurgia endoscópica nasossinusal (Tabela 10).

**Tabela 10. Comparação indireta do SNOT-22 em pacientes com RSCcPN.**

Diferença média (IC 95%)	Seis meses	Um ano
<b>Mepolizumabe versus placebo</b>	<b>-14,01 (-18,87 a -9,15)</b>	<b>-13,70 (-19,79 a -7,61)</b>
<b>Mepolizumabe versus cirurgia endoscópica nasossinusal</b>	<b>-5,51 (-12,79 a 1,77)</b>	<b>-9,10 (-17,32 a -0,88)</b>

Fonte: Chen, 2023 (65) IC: intervalo de confiança; RSCcPN: rinossinusite crônica com pólipos nasais; SNOT-22: 22 *item Sinonasal Outcome Test*; EVA: escala visual analógica. Valores em negrito indicam significância estatística. Resultados negativos indicam resultado favorável à primeira terapia. Os dados foram mensurados usando uma EVA de zero a 100 e de zero a dez com cinco sintomas (obstrução nasal, rinorreia, muco na garganta e perda de olfato) nos ensaios ESS e SYNAPSE, e pontuações relatadas diariamente pelos pacientes variando de zero a 12 para quatro sintomas (congestão nasal, perda de olfato e rinorreia anterior/posterior [cada um em uma escala de zero a três]) nos ensaios SINUS e POLYP.

No que se refere a perda de olfato, em seis meses, mepolizumabe obteve resultado melhor na pontuação desse desfecho comparado placebo, resultado similar a cirurgia endoscópica nasossinusal. Já em doze meses, o uso de mepolizumabe foi estatisticamente igual a cirurgia e ao placebo. Com relação a melhora dos sintomas de obstrução nasal, em seis meses, mepolizumabe foi estatisticamente superior ao placebo, mas inferior a cirurgia endoscópica nasossinusal. Em um ano, mepolizumabe foi estatisticamente semelhante aos comparadores de interesse (Tabela 11).

**Tabela 11. Comparação indireta da gravidade dos sintomas em pacientes com RSCcPN: diferença média padronizada na gravidade da perda de olfato a partir do *baseline* até seis meses e um ano.**

Diferença média padronizada (IC 95%)	Perda de olfato		Obstrução nasal	
	Seis meses	Um ano	Seis meses	Um ano
<b>Mepolizumabe versus placebo</b>	<b>-0,30</b> (-0,50 a -0,10)	-0,01 (-0,26 a 0,24)	<b>-0,48</b> (-0,68 a -0,28)	-0,08 (-0,34 a 0,17)
<b>Mepolizumabe versus cirurgia endoscópica nasossinusal</b>	0,14 (-0,20 a 0,47)	0,20 (-0,17 a 0,56)	<b>0,46</b> (0,12 a 0,80)	0,36 (-0,01 a 0,73)

Fonte: Chen, 2023 (65) EVA: escala visual analógica; IC: intervalo de confiança; RSCcPN: rinossinusite crônica com pólipos nasais. Valores em negrito indicam significância estatística. Resultados negativos indica resultado favorável à primeira terapia. Os dados foram mensurados usando uma EVA de zero a 100 e de zero a dez com cinco sintomas (obstrução nasal, rinorreia, muco na garganta e perda de olfato) nos ensaios ESS e SYNAPSE, e pontuações relatadas diariamente pelos pacientes variando de zero a doze para quatro sintomas (congestão nasal, perda de olfato e rinorreia anterior/posterior [cada um em uma escala de zero a três]) nos ensaios SINUS e POLYP.

Comparado ao placebo, evidências mostraram que a cirurgia endoscópica nasossinusal poderia melhorar a pontuação do fluxo inspiratório nasal máximo em um ano. Embora, em um ano, as melhoras nesse desfecho resultantes da cirurgia endoscópica nasossinusal e do mepolizumabe foram estatisticamente semelhantes (Tabela 12).

**Tabela 12. Comparação indireta do fluxo inspiratório nasal máximo. Diferença média no fluxo inspiratório nasal máximo a partir do *baseline* até um ano.**

Diferença média (IC 95%)	Um ano
<b>Mepolizumabe versus placebo</b>	<b>21,30 (10,25 a 32,35)</b>
<b>Mepolizumabe versus cirurgia endoscópica nasossinusal</b>	6,80 (-9,96 a 23,56)

Fonte: Chen, 2023 (65) IC: intervalo de confiança. Valores em negrito indicam significância estatística. Resultados positivos indicam resultado favorável à primeira terapia.

A chance de necessitar do uso de resgate de corticosteroide sistêmico e/ou antibióticos foi significativamente menor com mepolizumabe que com placebo, mas estatisticamente similar a cirurgia endoscópica nasossinusal. (Tabela 13)

**Tabela 13. Comparação indireta de pacientes com necessidade de resgate com corticosteroide sistêmico e/ou antibióticos.**

OR (IC 95%)	Uso de corticosteroide sistêmico e/ou antibióticos
Mepolizumabe <i>versus</i> placebo	<b>0,58 (0,43 a 0,78)</b>
Mepolizumabe <i>versus</i> cirurgia endoscópica nasossinusal	1,71 (0,91 a 3,22)

Fonte: Chen, 2023 (65) IC: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*. Valores em negrito indicam significância estatística.

OR≥1 indicam resultado desfavorável à primeira terapia.

A chance de necessitar de cirurgia adicional foi 68% menor com mepolizumabe que com placebo, mas sem diferença estatística frente a cirurgia (Tabela 14). Com relação a EAs não graves, não foi observada diferença entre a intervenção e os comparadores.

**Tabela 14. Comparação indireta de pacientes com necessidade de cirurgia adicional e EAs graves.**

OR (IC 95%)	Cirurgia adicional em um ano	EAs graves em um ano
Mepolizumabe <i>versus</i> placebo	<b>0,32 (0,21 a 0,49)</b>	0,89 (0,50 a 1,59)
Mepolizumabe <i>versus</i> cirurgia endoscópica nasossinusal	3,02 (0,82 a 11,13)	0,29 (0,03 a 3,04)

Fonte: Chen, 2023 (65) IC: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*. Valores em negrito indicam significância estatística.

OR≥1 indicam resultado desfavorável à primeira terapia.

## ECRs

### **Han, 2021 – análise primária**

Han *et al.*, 2021 (63) conduziram um ECR de fase III, duplo-cego, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do mepolizumabe comparado com placebo (em ambos os grupos o

tratamento padrão foi incluído) em pacientes adultos com RSCcPN bilateral grave, recorrente e refratária.

Os critérios de inclusão foram pacientes adultos ( $\geq 18$  anos), com sintomas de pólipos nasais bilaterais grave, recorrentes e refratários (pontuação da escala visual analógica [EVA] de sintomas de obstrução nasal  $> 5$  [máximo dez]) e que eram elegíveis para repetição da cirurgia nasal (pontuação EVA de sintomas gerais  $> 7$  e pontuação endoscópica de pólipos nasais  $\geq 5$  [máximo oito], com pelo menos dois pontos em cada cavidade nasal), apesar do tratamento padrão. Os pacientes deveriam ter sido submetidos a pelo menos uma cirurgia nasal nos últimos dez anos. Além disso, os pacientes deveriam estar recebendo terapia de manutenção com corticosteroides intranasais por pelo menos oito semanas antes da triagem e apresentar dois ou mais sintomas distintos por pelo menos doze semanas antes da triagem (bloqueio nasal, obstrução ou congestão nasal e rinorreia anterior ou posterior, acompanhados de rinorreia, dor ou pressão facial e redução ou perda do olfato).

Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para receberem mepolizumabe (100 mg por via subcutânea a cada quatro semanas) ou placebo (uma vez a cada quatro semanas), além do tratamento padrão por 52 semanas. O tratamento padrão consistiu na aplicação de corticosteroide intranasal (furoato de mometasona) diariamente durante todo o período do estudo, além de irrigações nasais com solução salina e cursos de corticosteroides sistêmicos e/ou antibióticos, conforme necessário. O estudo foi desenhado para o seguimento os 200 primeiros pacientes randomizados ao longo de seis meses após a interrupção do tratamento. Após esse período, esses pacientes foram incluídos sequencialmente em um seguimento sem tratamento adicional por 24 semanas, totalizando 76 semanas de seguimento.

Os desfechos primários foram a variação a partir do *baseline* na pontuação endoscópica total de pólipos nasais na semana 52 e variação a partir do *baseline* na pontuação EVA de obstrução nasal durante as semanas 49 a 52.

Os desfechos secundários foram: tempo até a primeira cirurgia nasal até a semana 52, proporção de pacientes que necessitaram de corticosteroides sistêmicos para pólipos nasais até a semana 52, variação média a partir do *baseline* na: pontuação EVA geral de sintomas durante as semanas 49 a 52, pontuação total SNOT-22 na semana 52, pontuação EVA composta (pontuação combinada de obstrução nasal, rinorreia, muco na garganta e perda de olfato) durante as semanas 49 a 52 e pontuação de perda de olfato EVA durante as semanas 49 a 52.

Além disso, desfechos exploratórios também foram avaliados, como a proporção de pacientes com uma diminuição de um ou mais pontos em relação ao *baseline* na pontuação de pólipos nasais na semana 52 na ausência de cirurgia, o número de cursos de corticosteroides sistêmicos ou antibióticos até a semana 52, a proporção de pacientes com uma diminuição de 8,9 pontos ou mais em relação ao *baseline* na pontuação total do SNOT-22 na ausência de cirurgia, proporção de pacientes que não precisam mais de cirurgia (definida como uma pontuação EVA geral de sintomas  $\leq 7$  durante as semanas 49 a 52 + pontuação endoscópica total  $<5$  na semana 52 + nenhuma cirurgia nasal durante o período de tratamento), variação a partir do *baseline* no *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT)<sup>9</sup> e contagem de eosinófilos no sangue durante o tratamento. A segurança também foi um desfecho avaliado.

No geral, 414 pacientes foram randomizados e 407 pacientes foram incluídos na população com intenção de tratar, dos quais 206 pacientes no braço mepolizumabe e 201 pacientes no braço placebo. Um total de quinze pacientes (4% que receberam mepolizumabe e 3% que receberam placebo) descontinuaram o tratamento e foram retirados do estudo antes da semana 52 e 42 pacientes descontinuaram o tratamento com mepolizumabe e placebo, mas permaneceram no estudo para avaliação contínua. As características do *baseline* foram similares entre os grupos.

Em termos de desfechos de eficácia, a pontuação endoscópica total de pólipos nasais melhorou significativamente na semana 52 em relação ao *baseline* com mepolizumabe quando comparado ao placebo (diferença ajustada na mediana das pontuações com base na regressão quantílica: -0,73 [intervalo de confiança {IC} 95%: -1,11 a -0,34]; p-valor $<0,0001$ ) e a pontuação EVA de obstrução nasal durante as semanas 49 a 52 também melhorou significativamente com o uso de mepolizumabe frente ao comparador (diferença ajustada na mediana das pontuações com base na regressão quantílica: -3,14 [IC 95%: -4,09 a -2,18]; p-valor $<0,0001$ ) (Tabela 15).

---

<sup>9</sup> O *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT) é um teste de olfato de 40 itens amplamente utilizado para avaliar a hiposmia. (87)

Tabela 15. Resultados dos desfechos de eficácia.

	Placebo (n= 201)			Mepolizumabe (n= 206)			Efeito do tratamento (IC 95%); p-valor
	Variação mediana a partir do <i>baseline</i>	Variação média (DP) a partir do <i>baseline</i>	Proporção de pacientes, n (%)	Variação mediana a partir do <i>baseline</i>	Variação média (DP) a partir do <i>baseline</i>	Proporção de pacientes, n (%)	
Desfechos primários							
Variação a partir do <i>baseline</i> na pontuação endoscópica total de pólipos nasais na semana 52*	0,00	-0,1 (1,46)	-	-1,00	-0,9 (1,90)	-	-0,73 (-1,11 a -0,34)†; p-valor<0,0001‡
Variação a partir do <i>baseline</i> na pontuação EVA de obstrução nasal durante as semanas 49 a 52*	-0,82	-2,5 (3,15)	-	-4,41	-4,2 (3,42)	-	-3,14 (-4,09 a -2,18)†; p-valor<0,0001‡
Desfechos secundários							
Proporção de pacientes que necessitaram de cirurgia nasal (tempo até a primeira cirurgia) até a semana 52	-	-	46 (23)	-	-	18 (9)	0,43 (0,25 a 0,76)§; p-valor=0,0032
Variação a partir do <i>baseline</i> na pontuação EVA geral de sintomas durante as semanas 49 a 52*	-0,90	-2,5 (3,08)	-	-4,48	-4,3 (3,43)	-	-3,18 (-4,10 a -2,26)†; p-valor=0,0032‡
Variação a partir do <i>baseline</i> na pontuação total SNOT-22 na semana 52*	-14,00	-15,7 (23,93)	-	-30,00	-29,4 (24,67)	-	-16,49 (-23,57 a -9,42)†; p-valor=0,0032‡
Proporção de pacientes que necessitaram de corticosteroides sistêmicos (≥1 curso) para pólipos nasais até a semana 52	-	-	74 (37)	-	-	52 (25)	0,58 (0,36 a 0,92)¶; p-valor=0,020

	Placebo (n= 201)			Mepolizumabe (n= 206)			Efeito do tratamento (IC 95%); p-valor
	Variação mediana a partir do <i>baseline</i>	Variação média (DP) a partir do <i>baseline</i>	Proporção de pacientes, n (%)	Variação mediana a partir do <i>baseline</i>	Variação média (DP) a partir do <i>baseline</i>	Proporção de pacientes, n (%)	
<b>Variação a partir do <i>baseline</i> na pontuação EVA composta** durante as semanas 49 a 52*</b>	-0,89	-2,2 (2,82)	-	-3,96	-3,8 (3,19)	-	-2,68 (-3,44 a -1,91)†; p-valor=0,020‡
<b>Variação a partir do <i>baseline</i> na pontuação de perda de olfato EVA durante as semanas 49 a 52*</b>	0,00	-1,4 (2,65)	-	-0,53	-2,8 (3,61)	-	-0,37 (-0,65 a -0,08)†; p-valor=0,020‡

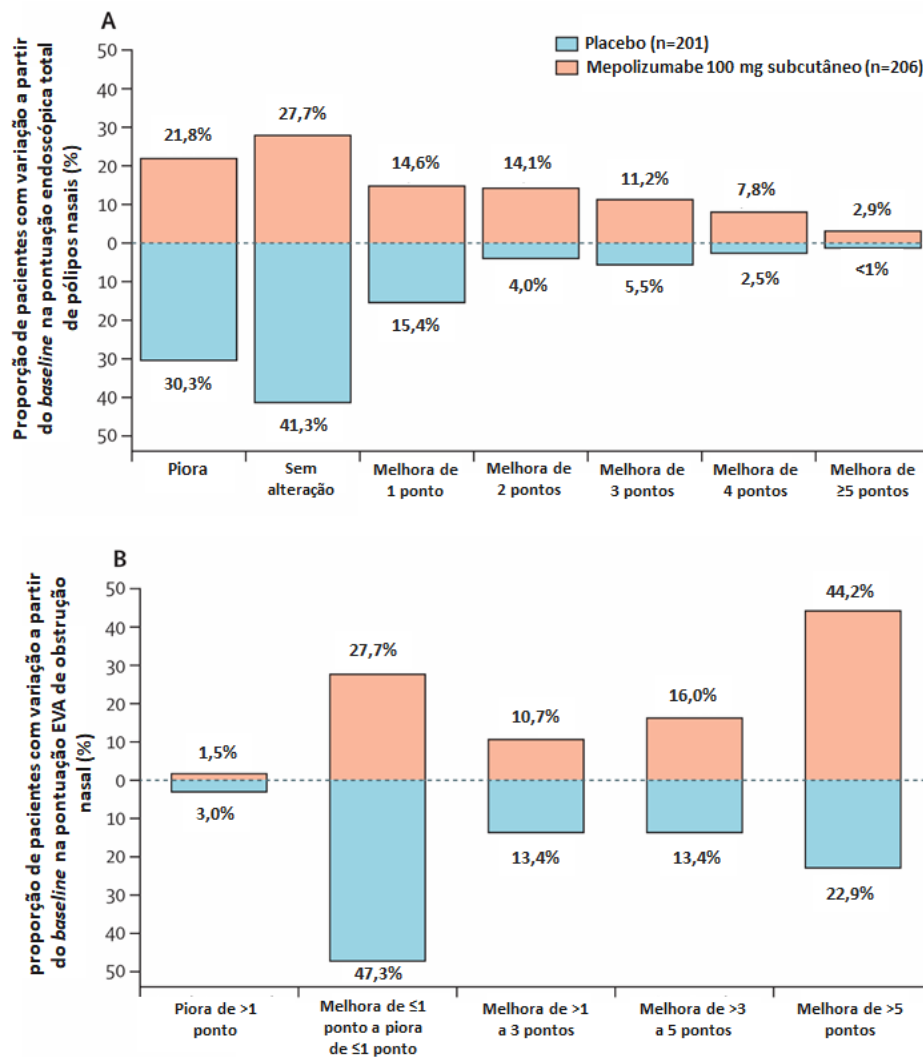
Fonte: Han, 2021 (63) Os dados são apresentados como mediana, média (DP) e n (%), salvo indicação em contrário. DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; EVA: escala visual analógica; SNOT-22: 22 -item *Sinonasal Outcome Test*. \*Pacientes que necessitaram de cirurgia nasal antes da consulta ou no período de tempo receberam sua pior pontuação observada registrada antes da cirurgia; pacientes sem cirurgia nasal que desistiram antes da visita ou período de tempo receberam sua pior pontuação observada antes da retirada do estudo; os pacientes com dados faltantes receberam sua pior pontuação observada antes da visita perdida. †Diferença ajustada na mediana das pontuações com base na regressão quantílica com covariáveis de grupo de tratamento, região geográfica, pontuação no *baseline* e contagem inicial de eosinófilos no sangue. ‡p-valor baseado no teste de Wilcoxon da soma de postos e ajustados para parâmetros secundários, multiplicidade controlada usando um procedimento de teste fechado de acordo com uma hierarquia predefinida de testes. §*Hazard ratio*: modelo de riscos proporcionais de Cox com covariáveis de grupo de tratamento, pontuação no *baseline* de pólipos nasais, pontuação no *baseline* de obstrução nasal, contagem no *baseline* de eosinófilos no sangue, número de cirurgias anteriores e região geográfica. ¶*Odds ratio*: modelo de regressão logística com covariáveis do grupo de tratamento, pontuação no *baseline* de pólipos nasais, pontuação no *baseline* de obstrução nasal, contagem inicial de eosinófilos no sangue, número de cursos de corticosteroides sistêmicos nos 12 meses anteriores e região geográfica. \*\* Pontuação combinada de obstrução nasal, rinorreia, muco na garganta e perda de olfato.



Em relação à proporção de pacientes com variação a partir do *baseline* na pontuação endoscópica total de pólipos nasais, 50% (n=104/206) dos pacientes que receberam mepolizumabe tiveram melhora de um ponto ou mais na semana 52 comparado a 28% (n=57/201) dos pacientes que receberam placebo, ou seja, a chance de pacientes alcançarem melhora de  $\geq 1$  ponto foi 2,74 vezes maior em pacientes que receberam mepolizumabe em comparação com os pacientes que receberam placebo (*odds ratio* [OR]: 2,74 [IC 95%: 1,80 a 4,18]; p-valor<0,0001). Além disso, 36% (n=74) dos pacientes no braço mepolizumabe alcançaram melhora de  $\geq 2$  pontos, enquanto apenas 13% (n=26) dos pacientes no braço placebo alcançaram essa mesma melhora.

Já para a variação a partir do *baseline* na pontuação EVA de obstrução nasal, 71% (n=146) dos pacientes que receberam mepolizumabe tiveram melhora de um ponto ou mais durante as semanas 49 a 52 comparado a 50% (n=100) dos pacientes que receberam placebo e 60% (n=124) dos pacientes no braço mepolizumabe alcançaram melhora superior a três pontos, enquanto apenas 36% (n=73) dos pacientes no braço placebo alcançaram essa mesma melhora (Figura 8).

**Figura 8. Variação na (A) pontuação endoscópica total de pólipos nasais na semana 52 e na (B) pontuação EVA de obstrução nasal (nas semanas 49 a 52) na população com intenção de tratar.**

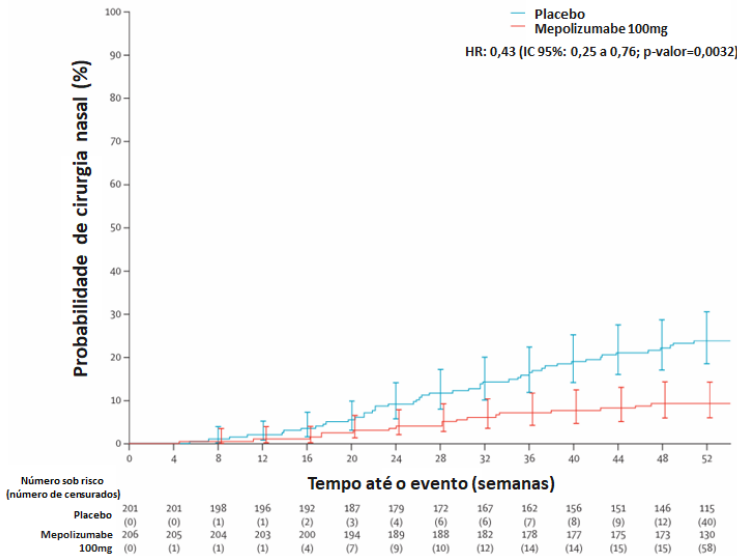


Fonte: Han, 2021 (63) EVA: escala analógica visual.

Durante o período de tratamento de 52 semanas, 9% (n=18) dos pacientes que receberam mepolizumabe *versus* 23% (n=46) dos pacientes que receberam placebo foram submetidos à cirurgia nasal. Ou seja, o risco de cirurgia nasal no braço mepolizumabe foi 57% (*hazard ratio* [HR]: 0,43 [IC 95%: 0,25 a 0,76]; p-valor=0,0032) menor que no grupo placebo (Tabela 15 e Figura 9). Em termos de ciclos de corticosteroides sistêmicos, 25% dos pacientes no grupo mepolizumabe (n=52) e 37% dos pacientes no grupo placebo (n=74) receberam ≥ 1 ciclos de corticosteroides para pólipos nasais até a semana 52, ou seja, as chances de pacientes necessitarem de corticosteroides sistêmicos foi 42% menor em pacientes que receberam

mepolizumabe em comparação com os pacientes que receberam placebo (OR: 0,58 [IC 95%: 0,36 a 0,92]; p-valor=0,020) (Tabela 15); ainda, pacientes no grupo mepolizumabe receberam 82 cursos de corticosteroide, correspondendo a uma média equivalente de prednisolona de 109 mg/ano (desvio padrão [DP]: 257), enquanto o grupo placebo recebeu 124 cursos, correspondendo a uma média equivalente de prednisolona de 181 mg/ano (DP: 364). Em relação a necessidade do uso de antibióticos, 41% dos pacientes no braço mepolizumabe *versus* 50% dos pacientes no braço placebo necessitaram de um ciclo de antibióticos.

**Figura 9. Estimativa de Kaplan-Meier do tempo até a primeira cirurgia nasal (população intenção de tratar).**



Fonte: Han, 2021 (63) HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança.

Para desfechos secundários, a variação a partir do *baseline* na pontuação geral EVA de sintomas, na pontuação EVA composta e na pontuação de perda de olfato EVA durante as semanas 49 a 52, e na pontuação total SNOT-22 na semana 52 melhorou significativamente no grupo mepolizumabe *versus* o grupo placebo. Na semana 52, a proporção de pacientes com uma melhora de 8,9 pontos ou mais na pontuação SNOT-22 na ausência de cirurgia nasal foi significativamente maior com mepolizumabe (73%) quando comparado ao placebo (54%), ou seja, a chance de pacientes alcançarem uma melhora de  $\geq 8,9$  pontos foi 2,44 vezes maior em pacientes que receberam mepolizumabe em comparação com os pacientes que receberam placebo (OR: 2,44 [IC 95%: 1,60 a 3,73]; p-valor<0,0001) (Tabela 15).

Outros desfechos também foram significativamente superiores com mepolizumabe em comparação ao placebo, como a melhora em relação ao *baseline* no pico de fluxo inspiratório nasal (diferença ajustada na mediana: 23,1 [IC 95%: 10,2 a 36,0; p-valor<0,0001]) e as reduções nas contagens de eosinófilos no sangue em todos os momentos de avaliação, com uma redução de 81% com mepolizumabe *versus* placebo na semana quatro que se manteve até a semana 52.

Em termos de segurança, a proporção de pacientes 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.

Os EAs considerados relacionados ao tratamento foram relatados por 15% dos pacientes que receberam mepolizumabe e 9% dos pacientes que receberam placebo. EAs graves foram reportados na mesma proporção em ambos os braços e nenhum foi considerado relacionado ao mepolizumabe. Foi relatado um óbito no grupo placebo (infarto do miocárdio), mas ele não foi considerado relacionado ao tratamento. Ademais, seis pacientes no grupo mepolizumabe e três no grupo placebo foram positivos para anticorpos anti-medicamentos/anti-mepolizumabe até a semana 52. Destes pacientes, um no grupo mepolizumabe e dois no grupo placebo já apresentavam esses anticorpos no início do estudo. Os valores dos títulos foram baixos e nenhum paciente foi positivo para anticorpos neutralizantes. Os desfechos de segurança são reportados na Tabela 16.

**Tabela 16. Resultados dos EA.**

N (%)	Placebo (n= 201)	Mepolizumabe (n= 206)
<b>Qualquer EA</b>		
Qualquer EA durante o tratamento	168 (84)	169 (82)
EAs relacionados ao tratamento	19 (9)	30 (15)
EAs que levaram à descontinuação do tratamento	4 (2)	4 (2)
EAs que levaram à retirada do estudo	1 (1)	0
<b>EAs graves</b>		
Qualquer EA durante o tratamento	13 (6)	12 (6)
EAs relacionados ao tratamento*	1 (1)	0
EAs fatais†	1 (1)	0

N (%)	Placebo (n= 201)	Mepolizumabe (n= 206)
<b>Reação sistêmicas ou no local da injeção</b>		
Reação sistêmica	1 (1)	2 (1)
Reação no local da injeção	2 (1)	5 (2)
Anafilaxia	0	0
<b>EAs mais comuns‡</b>		
Nasofaringite	46 (23)	52 (25)
Cefaleia	44 (22)	37 (18)
Epistaxe	18 (9)	17 (8)
Sinusite	22 (11)	10 (5)
Dor nas costas	14 (7)	15 (7)
Sinusite aguda	13 (6)	13 (6)
Disfagia orofaríngea	10 (5)	16 (8)
Infecção do trato respiratório superior	14 (7)	12 (6)
Pólipos nasais	16 (8)	8 (4)
Bronquite	13 (6)	10 (5)
Asma	18 (9)	4 (2)
Tosse	13 (6)	7 (3)
Artralgia	5 (2)	13 (6)
Otite média	10 (5)	5 (2)

Fonte: Han, 2021 (63) EA: evento adverso. \*Ataque isquêmico transitório. †Devido a infarto do miocárdio durante o período de seguimento. ‡Reportado em ≥ 5% de pacientes em qualquer grupo de tratamento.

Os autores concluíram que esse estudo de fase III demonstrou a eficácia do mepolizumabe com perfil de segurança aceitável em adultos com RSCcPN quando comparado ao placebo.

## **Bachert, 2022 – análise de subgrupo estratificada por comorbidade e *post hoc* por contagem de eosinófilos**

Bachert *et al.*, 2022 (64) conduziram uma análise *post hoc* do estudo SYNAPSE (63) com o objetivo de avaliar a eficácia do mepolizumabe nos pacientes estratificados por comorbidades (asma e doença respiratória exacerbada por aspirina [DREA]) e pela contagem de eosinófilos no *baseline*.

Os desfechos analisados foram os mesmos utilizados por Han *et al.*, 2021 (63). Adicionalmente em pacientes com asma, as análises *post hoc* incluíram a taxa anual de exacerbações clinicamente significativas, a variação a partir do *baseline* na pontuação do *5-item Asthma Control Questionnaire* (ACQ-5)<sup>10</sup> na semana 52 e a proporção de pacientes com uma redução  $\geq 0,5$  pontos (diferença mínima clinicamente importante) no questionário ACQ-5.

Dos 407 pacientes incluídos na população com intenção de tratar, 289 tinham asma e 108 tinham DREA; daqueles com asma, 103 pacientes também apresentavam DREA. No início do estudo, 371 pacientes tinham uma contagem de eosinófilos  $\geq 150$  células/ $\mu\text{L}$  e 278 pacientes tinham  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$ .

Na população com intenção de tratar, mais pacientes tiveram melhora maior ou igual a um ponto em relação ao *baseline* na pontuação endoscópica total de pólipos nasais na semana 52 com mepolizumabe (50,5% [n=104/206]) em comparação ao placebo (28,4% [n=57/201]; p-valor<0,0001). Esse benefício do mepolizumabe foi observado em ambas as comorbidades: asma (52,9% [n=74/140] no grupo mepolizumabe e 29,5% [n=44/149] no grupo placebo) e DREA (51,1% [n=23/45] no grupo mepolizumabe e 20,6% [n=13/63] no grupo placebo). Porcentagens semelhantes também foram observadas nos pacientes sem comorbidades (Figura 10).

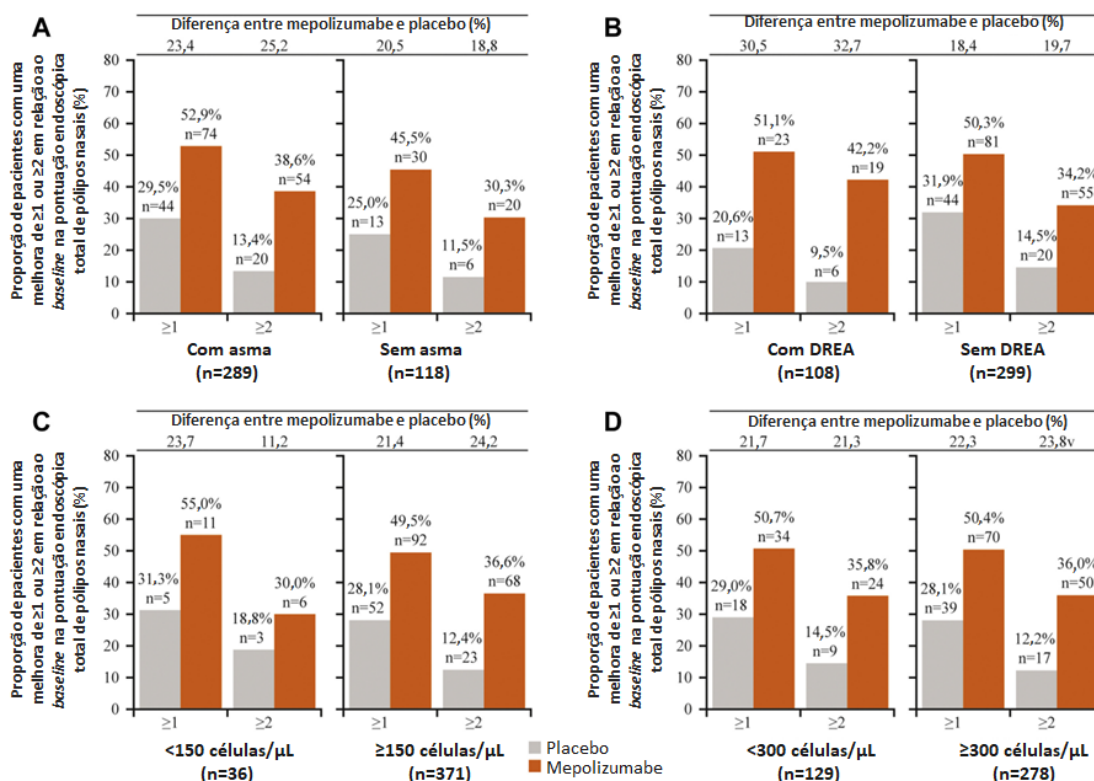
Para pacientes com uma contagem de eosinófilos no sangue de  $\geq 150$  células/ $\mu\text{L}$  ou  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$ , um número maior de pacientes alcançou melhora de  $\geq 1$  ponto a partir do *baseline* na pontuação endoscópica total de pólipos nasais na semana 52 quando tratados com mepolizumabe ( $\geq 150$  células/ $\mu\text{L}$ : 49,5% [n=92/186] e  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$ : 50,4% [n=70/139]) em comparação ao placebo ( $\geq 150$  células/ $\mu\text{L}$ : 28,1% [n=52/185] e  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$ : 28,1%

---

<sup>10</sup> O *Asthma Control Questionnaire* foi desenvolvido para mensurar o controle da asma em pacientes adultos. O ACQ-5 é a versão composta de cinco questões e possui dois pontos de corte para discriminar asma controlada de não-controlada: o escore de 0,75 é utilizado na prática clínica, com valor preditivo negativo de 0,85 (significando que, se o escore for  $\leq 0,75$ , há 85% de chance da asma estar bem controlada), e o escore de 1,50 é utilizado em estudos clínicos, com valor preditivo positivo de 0,88 (significando que, se o escore for  $\geq 1,50$ , há 88% de chance da asma não estar bem controlada). (88)

[n=39/139]). Esses resultados foram semelhantes em pacientes com contagem de eosinófilos <150 células/ $\mu$ L e <300 células/ $\mu$ L. (Figura 10).

**Figura 10. Proporção de pacientes com uma melhora de  $\geq 1$  ou  $\geq 2$  em relação ao *baseline* na pontuação endoscópica total de pólipos nasais na semana 52 estratificado por comorbidades e contagem de eosinófilos no *baseline*.**



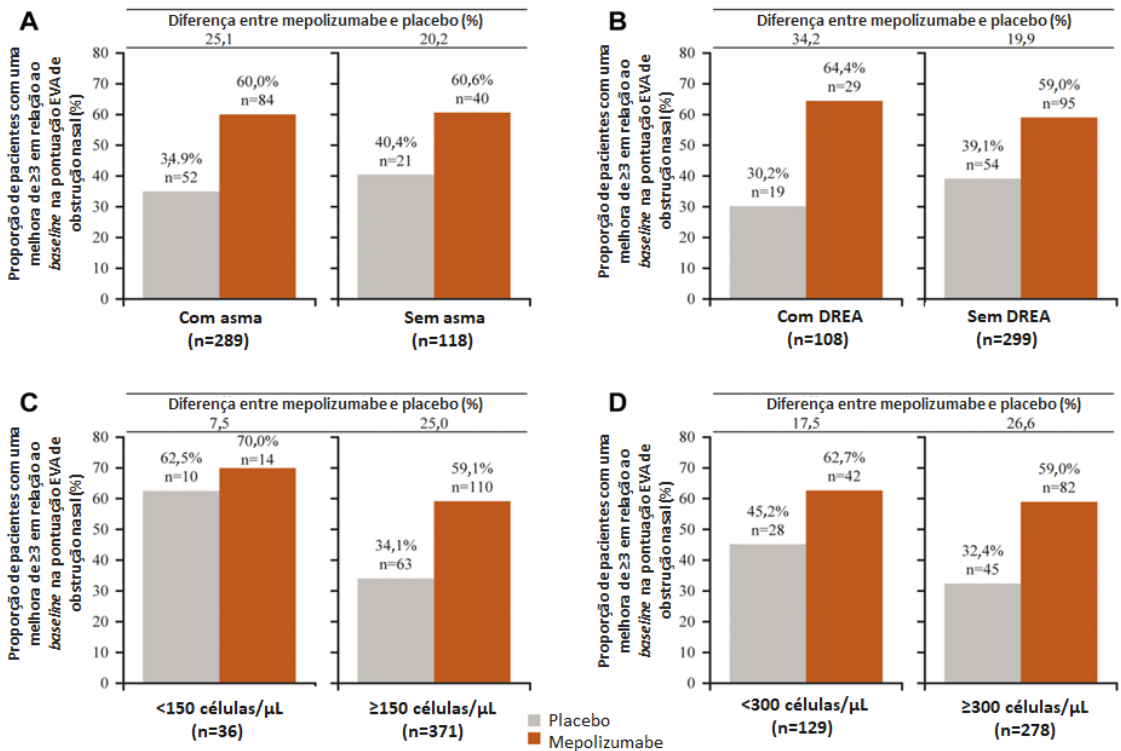
Fonte: Bachert, 2022 (64) DREA: doença respiratória exacerbada por aspirina.

O mesmo padrão foi observado para a pontuação EVA de obstrução nasal, na qual mais pacientes tiveram melhora maior ou igual a três pontos em relação ao *baseline* durante as semanas 49 a 52 com mepolizumabe (60,2% [n=124/206]) em comparação com placebo (36,3% [n=73/201]; p-valor<0,0001). O mesmo ocorreu para ambas as comorbidades: asma (60,0% [n=84/140] para mepolizumabe e 34,9% [n=52/149] para placebo) e DREA (64,4% [n=29/45] para mepolizumabe e 30,2% [n=19/63] para placebo). Proporções semelhantes foram observadas em pacientes sem comorbidades (Figura 11).

Para pacientes com uma contagem de eosinófilos no sangue de  $\geq 150$  células/ $\mu$ L, 59,1% dos pacientes tratados com mepolizumabe e 34,1% dos pacientes que receberam placebo tiveram

melhora de  $\geq 3$  pontos a partir do *baseline* durante as semanas 49 a 52 na pontuação EVA de obstrução nasal, respectivamente. Já para pacientes com contagem de eosinófilos no sangue de  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$ , as porcentagens foram ligeiramente menores, com 59,0% e 32,4% para os grupos mepolizumabe e placebo, respectivamente (Figura 11).

**Figura 11. Proporção de pacientes com uma melhora de  $\geq 3$  pontos em relação ao *baseline* na pontuação EVA de obstrução nasal na semana 52 estratificado por comorbidades e contagem de eosinófilos no *baseline*.**



Fonte: Bachert, 2022 (64) DREA: doença respiratória exacerbada por aspirina; EVA: escala visual analógica.

Ao estratificar a população, observou-se que pacientes tratados com mepolizumabe apresentaram maior redução no risco de realizar cirurgia nasal do que aqueles tratados com placebo em todos os subgrupos avaliados, exceto pacientes com asma e aqueles com <150 eosinófilos/ $\mu\text{L}$ . E <300 eosinófilos/ $\mu\text{L}$ . Os pacientes tratados com mepolizumabe tiveram uma menor probabilidade de necessitar de corticosteroides sistêmicos e/ou antibióticos até a semana 52 em comparação com o placebo; tendência semelhante foi observada em pacientes com/sem ambas as comorbidades. Pacientes com contagem de eosinófilos no *baseline*  $\geq 150$  células/ $\mu\text{L}$  ou  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$ , apresentaram tendência a maior redução na necessidade de uso



de corticosteroides com mepolizumabe *versus* placebo, em comparação com pacientes com contagens de eosinófilos <150 células/ $\mu$ L e <300 células/ $\mu$ L, respectivamente (Tabela 17).

**Tabela 17. Risco de cirurgia e chance de pacientes requererem corticosteroides sistêmicos para pólipos nasais na semana 52 entre os pacientes do grupo mepolizumabe ou placebo.**

Subgrupos	Cirurgia - HR (IC 95%)	Necessidade de corticosteroide sistêmico – OR (IC 95%)
Com asma	0,61 (0,32 a 1,15)	<b>0,56 (0,32 a 0,98)</b>
Sem asma	<b>0,18 (0,05 a 0,64)</b>	0,64 (0,26 a 1,56)
Com DREA	<b>0,32 (0,11 a 0,89)</b>	<b>0,39 (0,15 a 0,97)</b>
Sem DREA	<b>0,47 (0,24 a 0,92)</b>	0,68 (0,39 a 1,18)
Eosinófilos - <150 células/ $\mu$ L	0,98 (0,06 a 15,76)	0,51 (0,09 a 3,04)
Eosinófilos - $\geq$ 150 células/ $\mu$ L	<b>0,44 (0,25 a 0,79)</b>	<b>0,58 (0,36 a 0,94)</b>
Eosinófilos - <300 células/ $\mu$ L	0,83 (0,33 a 2,09)	0,88 (0,36 a 2,16)
Eosinófilos - $\geq$ 300 células/ $\mu$ L	<b>0,31 (0,15 a 0,64)</b>	<b>0,49 (0,28 a 0,86)</b>

Fonte: Bachert, 2022 (64) DREA: doença respiratória exacerbada por aspirina; EVA: escala visual analógica; HR: *hazard ratio*; OR: *odds ratio*; SNOT-22: 22 item *Sinonasal Outcome Test*. Valores em negrito indicam significância estatística. Resultados <1 indicam resultado favorável à mepolizumabe.

O tratamento com mepolizumabe também foi associado a melhora numérica na pontuação EVA geral de sintomas, na pontuação total SNOT-22 e na pontuação EVA composta quando comparado ao placebo, para todos os pacientes com ou sem asma e com ou sem DREA. Da mesma forma ocorreu para pacientes com contagem de eosinófilos  $\geq$ 150 células/ $\mu$ L, <300 células/ $\mu$ L ou  $\geq$ 300 células/ $\mu$ L (Tabela 18).

**Tabela 18. Variação a partir do *baseline* nos desfechos secundários durante as semanas 49 a 52.**

Diferença mediana (IC 95%) – mepolizumabe <i>versus</i> placebo	Pontuação EVA geral de sintomas	Pontuação SNOT-22	Pontuação EVA composta	Pontuação EVA perda de olfato
Com asma	-3,45 (-4,45 a -2,45)	-20,30 (-29,25 a -11,36)	-2,93 (-3,73 a -2,13)	-0,21 (-0,53 a 0,11)
Sem asma	-2,98 (-5,01 a -0,95)	-12,27 (-25,23 a 0,69)	-1,66 (-3,54 a 0,22)	-0,47 (-1,75 a 0,81)
Com DREA	-3,95 (-5,44 a -2,47)	-24,62 (-39,14 a -10,10)	-3,32 (-4,69 a -1,95)	-0,10 (-0,56 a 0,36)
Sem DREA	-2,73 (-3,98 a -1,48)	-15,60 (-23,06 a -8,14)	-2,28 (-3,38 a -1,17)	-0,43 (-0,85 a -0,01)
<150 células/ $\mu$ L	-1,89 (-5,75 a 1,97)	Não estimável	-2,05 (-5,49 a 1,40)	-2,20 (-6,05 a 1,65)
$\geq$ 150 células/ $\mu$ L	-3,34 (-4,30 a -2,39)	-19,00 (-26,14 a -11,86)	-2,88 (-3,70 a -2,07)	-0,24 (-0,45 a -0,03)
<300 células/ $\mu$ L	-2,47 (-4,57 a -0,37)	-16,33 (-30,55 a -2,10)	-2,66 (-4,50 a -0,83)	-1,74 (-3,26 a -0,22)
$\geq$ 300 células/ $\mu$ L	-3,66 (-4,71 a -2,60)	-17,95 (-26,10 a -9,79)	-2,93 (-3,82 a -2,04)	-0,18 (-0,34 a -0,01)

Fonte: Bachert, 2022 (64) DREA: doença respiratória exacerbada por aspirina; EVA: escala visual analógica; SNOT-22: 22 *item Sinonasal Outcome Test*. Valores em negrito indicam significância estatística. Resultados negativos indicam resultado favorável à mepolizumabe.

Em termos de segurança, a proporção de pacientes que vivenciaram EAs em tratamento foi semelhante para aqueles do braço mepolizumabe e placebo em todos os subgrupos de comorbidade e contagem de eosinófilos (Tabela 19 e Tabela 20). (64)

**Tabela 19. Perfil de segurança durante o tratamento para pacientes com ou sem comorbidades até a semana 52.**

	Asma				DREA			
	Com asma		Sem asma		Com DREA		Sem DREA	
	Placebo (n=149)	Mepolizumabe (n=140)	Placebo (n=52)	Mepolizumabe (n=66)	Placebo (n=63)	Mepolizumabe (n=45)	Placebo (n=138)	Mepolizumabe (n=161)
<b>Qualquer EA, n (%)</b>	128 (85,9)	114 (81,4)	42 (80,8)	55 (83,3)	57 (90,5)	42 (93,3)	113 (81,9)	127 (78,9)
<b>EAs relacionados ao tratamento, n (%)</b>	14 (9,4)	20 (14,3)	5 (9,6)	10 (15,2)	8 (12,7)	11 (24,4)	11 (8,0)	19 (11,8)
<b>Qualquer EA grave</b>	14 (9,4)	3 (2,1)	0	9 (13,6)	7 (11,1)	3 (6,6)	7 (5,1)	9 (5,6)
<b>EAs mais comuns*, n (%)</b>								
<b>Nasofaringite</b>	38 (25,5)	32 (22,9)	8 (15,4)	20 (30,3)	14 (22,2)	18 (40,0)	32 (23,2)	34 (21,1)
<b>Cefaleia</b>	34 (22,8)	29 (20,7)	10 (19,2)	8 (12,1)	19 (30,2)	16 (35,6)	25 (18,1)	21 (13,0)
<b>Asma</b>	17 (11,4)	4 (2,9)	0	0	7 (11,1)	1 (2,2)	11 (8,0)	3 (1,9)
<b>Sinusite</b>	16 (0,7)	6 (4,3)	6 (11,5)	4 (6,1)	7 (11,1)	0	15 (10,9)	10 (6,2)
<b>Epistaxe</b>	12 (8,1)	10 (7,1)	6 (11,5)	7 (10,6)	4 (6,3)	5 (11,1)	14 (10,1)	12 (7,5)
<b>Sinusite aguda</b>	7 (4,7)	9 (6,4)	6 (11,5)	4 (6,1)	4 (6,3)	1 (2,2)	9 (6,5)	12 (7,5)

Fonte: Bachert, 2022 (64) DREA: doença respiratória exacerbada por aspirina; EVA: escala visual analógica. \* EAs ocorrendo em ≥10% dos pacientes.

**Tabela 20. Perfil de segurança durante o tratamento estratificado pela contagem de eosinófilos no *baseline* até a semana 52.**

	Contagem de eosinófilos no <i>baseline</i>							
	<150 células/ $\mu$ L		$\geq$ 150 células/ $\mu$ L		<300 células/ $\mu$ L		$\geq$ 300 células/ $\mu$ L	
	Placebo (n=16)	Mepolizumabe (n=20)	Placebo (n=185)	Mepolizumabe (n=186)	Placebo (n=62)	Mepolizumabe (n=67)	Placebo (n=139)	Mepolizumabe (n=139)
<b>Qualquer EA, n (%)</b>	14 (87,5)	17 (85,0)	156 (84,3)	152 (81,7)	52 (83,9)	58 (86,6)	118 (84,9)	111 (79,9)
<b>EAs relacionados ao tratamento, n (%)</b>	0	3 (15,0)	19 (10,3)	27 (14,5)	2 (3,2)	7 (10,4)	17 (12,2)	23 (16,5)
<b>Qualquer EA grave</b>	1 (6,3)	2 (10,0)	13 (7,0)	10 (5,4)	3 (4,8)	6 (9,0)	11 (7,9)	6 (4,3)
<b>EAs mais comuns*, n (%)</b>								
<b>Nasofaringite</b>	2 (12,5)	3 (15,0)	44 (23,8)	49 (26,3)	13 (21,0)	15 (22,4)	33 (23,7)	37 (26,6)
<b>Cefaleia</b>	3 (18,8)	3 (15,0)	41 (22,2)	34 (18,3)	12 (19,4)	10 (14,9)	32 (23,0)	27 (19,4)
<b>Sinusite</b>	2 (12,5)	3 (15,0)	20 (10,8)	7 (3,8)	7 (11,3)	6 (9,0)	15 (10,8)	4 (2,9)
<b>Sinusite aguda</b>	2 (12,5)	2 (10,0)	11 (5,9)	11 (5,9)	5 (8,1)	7 (10,4)	8 (5,8)	6 (4,3)
<b>Epistaxe</b>	0 (0)	3 (15,0)	18 (9,7)	14 (7,5)	5 (8,1)	8 (11,9)	13 (9,4)	9 (6,5)
<b>Pólipos nasais</b>	3 (18,8)	0 (0)	13 (7,0)	8 (4,3)	4 (6,5)	2 (3,0)	12 (8,6)	6 (4,3)
<b>Sinusite crônica</b>	2 (12,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3,2)	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)
<b>Infecção do trato respiratório superior</b>	2 (12,5)	0 (0)	12 (6,5)	12 (6,5)	4 (6,5)	3 (4,5)	10 (7,2)	9 (6,5)

Fonte: Bachert, 2022 (64) DREA: doença respiratória exacerbada por aspirina; EVA: escala visual analógica. \* EAs ocorrendo em  $\geq$ 10% dos pacientes.

Os autores concluíram que, nos subgrupos avaliados (asma e DREA), o uso do mepolizumabe levou a redução do pólipos nasal e da obstrução causada pela RSCcPN. Além disso, os dados demonstraram que a contagem de eosinófilos no *baseline* influencia no resultado e pode ser um biomarcador adequado para avaliar a responsividade do mepolizumabe em pacientes com RSCcPN.

#### **Chupp, 2023 – análise *post hoc* para avaliação da redução do uso de corticosteroide sistêmico**

Chupp *et al.*, 2023 conduziram uma análise *post hoc* do estudo SYNAPSE (63) com o objetivo de avaliar a eficácia do mepolizumabe segundo o uso prévio de corticosteroide sistêmico e avaliar a capacidade do mepolizumabe de evitar o uso de corticosteroide sistêmico em pacientes com RSCcPN grave.

Os desfechos avaliados foram resposta do tratamento de acordo com uso prévio de corticosteroide sistêmico, o efeito do mepolizumabe em poupar o uso de corticosteroides sistêmicos e o impacto do *baseline* nesse efeito.

Importante ressaltar que, um ano antes do estudo, 210 pacientes (52%) não receberam curso de corticosteroide sistêmico, 111 pacientes (27%) receberam um curso e 86 pacientes (21%) receberam mais de um corticosteroide sistêmico.

As melhoras na pontuação endoscópica de pólipos nasais na semana 52, pontuação EVA de obstrução nasal nas semanas 49 a 52 e na pontuação total SNOT-22 na semana 52 com mepolizumabe em comparação com o placebo foram maiores no subgrupo de pacientes com um curso de corticosteroide sistêmico no ano anterior ao estudo (Tabela 21). O percentual de pacientes que necessitaram de cirurgia endonasal até a semana 52 foi maior com o placebo em todos os subgrupos, sendo que o melhor resultado do mepolizumabe frente ao placebo foi no subgrupo de pacientes com >1 curso de corticosteroide sistêmico prévio (Tabela 21).

**Tabela 21. Desfechos do estudo por número de cursos de corticosteroide sistêmico recebido um ano antes do estudo.**

Desfecho	Não utilizou corticosteroide sistêmico um ano antes do estudo		Um curso de corticosteroide sistêmico um ano antes do estudo		>1 de corticosteroide sistêmico um ano antes do estudo	
	Placebo (n=201)	Mepolizumabe (n=206)	Placebo (n=201)	Mepolizumabe (n=206)	Placebo (n=201)	Mepolizumabe (n=206)
<b>Variação a partir do <i>baseline</i> na pontuação total endoscópica de pólipos nasais na semana 52*</b>						
<b>n</b>	110	100	47	64	44	42
<b>Melhora de ≥5 pontos, n (%)</b>	1 (<1)	3 (3)	0	2 (3)	1 (2)	1 (2)
<b>Melhora de ≥4 pontos, n (%)</b>	2 (2)	7 (7)	1 (2)	4 (6)	2 (5)	5 (12)
<b>Melhora de ≥3 pontos, n (%)</b>	7 (6)	15 (15)	3 (6)	6 (9)	1 (2)	2 (5)
<b>Melhora de ≥2 pontos, n (%)</b>	5 (5)	11 (11)	1 (2)	12 (19)	2 (5)	6 (14)
<b>Melhora de ≥1 pontos, n (%)</b>	19 (17)	11 (11)	7 (15)	14 (22)	5 (11)	5 (12)
<b>Nenhuma variação, n (%)</b>	41 (37)	30 (30)	21 (45)	17 (27)	21 (48)	10 (24)
<b>Piora, n (%)</b>	35 (32)	23 (23)	14 (30)	9 (14)	12 (27)	13 (31)
<b>Variação mediana a partir do <i>baseline</i></b>	0,0	0,0	0,0	-1.0	0,0	0,0
<b>Diferença na mediana (IC 95%)</b>	-0,52 (-1,01 a -0,04)		- 1,00 (-1,51 a -0,49))		-0,43 (-1,25 a 0,39)	

**Variação a partir do *baseline* na pontuação EVA de obstrução nasal nas semanas 49 a 52**

<b>n</b>	110	100	47	64	44	42
<b>Melhora ≥5 pontos</b>	25 (23)	46 (46)	11 (23)	31 (48)	10 (23)	14 (33)
<b>Melhora &gt;3 a 5 pontos</b>	19 (17)	13 (13)	4 (9)	9 (14)	4 (9)	11 (26)
<b>Melhora &gt;1 a 3 pontos</b>	20 (18)	10 (10)	4 (9)	5 (8)	3 (7)	7 (17)
<b>Melhora ≤1 ponto até piora ≤1 ponto</b>	44 (40)	29 (29)	25 (53)	18 (28)	26 (59)	10 (24)
<b>Piora &gt;1 ponto</b>	2 (2)	2 (2)	3 (6)	1 (2)	1 (2)	0
<b>Variação mediana a partir do <i>baseline</i></b>	-1,75	-4,55	-0,04	-4,83	-0,03	-3,80

Desfecho	Não utilizou corticosteroide sistêmico um ano antes do estudo		Um curso de corticosteroide sistêmico um ano antes do estudo		>1 de corticosteroide sistêmico um ano antes do estudo	
	Placebo (n=201)	Mepolizumabe (n=206)	Placebo (n=201)	Mepolizumabe (n=206)	Placebo (n=201)	Mepolizumabe (n=206)
Diferença na mediana (IC 95%)	-2,55 (-4,17 a -0,92)		-3,72 (-5,49 a -1,95)		-3,55 (-5,18 a -1,92)	
Variação a partir do <i>baseline</i> até a semana 52 no SNOT-22 (Diferença mínima clinicamente relevante≥8,9)						
n	110	100	47	64	44	42
Melhora ≥45 pontos	17 (16)	29 (29)	4 (9)	21 (33)	5 (11)	6 (15)
Melhora ≥36 a 44 pontos	6 (6)	16 (16)	3 (7)	7 (11)	1 (2)	7 (17)
Melhora ≥27 a 35 pontos	15 (14)	10 (10)	10 (22)	13 (20)	5 (11)	5 (12)
Melhora ≥18 a 26 pontos	15 (14)	11 (11)	2 (4)	5 (8)	5 (11)	6 (15)
Melhora ≥9 a 17 pontos	10 (9)	7 (7)	5 (11)	2 (3)	3 (7)	5 (12)
Melhora ≥1 a 8 pontos	8 (7)	3 (3)	2 (4)	3 (5)	3 (7)	2 (5)
Nenhuma variação, n (%)	16 (15)	16 (16)	7 (15)	7 (11)	11 (25)	7 (17)
Piora	21 (19)	8 (8)	13 (28)	6 (9)	11 (25)	3 (7)
Variação mediana a partir do <i>baseline</i>	-16,50	-31,0	-10,00	-32,00	-1,50	-22,00
Diferença na mediana (IC 95%)	-17,02 (-26,16 a -7,88)		-22,57 (-39,16 a -5,98)		-16,16 (-27,67 a -4,65)	
Tempo até a primeira cirurgia endonasal						
Cirurgia endonasal até a semana 52, n (%)	21 (19)	9 (9)	13 (28)	6 (9)	17 (27)	3 (7)
HR <sup>†</sup> , mepolizumabe/placebo (IC 95%)	0,62 (0,27 a 1,39)		0,30 (0,10 a 0,86)		0,17 (0,04 a 0,68)	

Fonte: Chen, 2023 (65) EVA: escala visual analógica; IC: intervalo de confiança; HR: *Hazard ratio*; OR: *Odds ratio*; SNOT-22: 22 item *Sinonasal Outcome Test*. Valores em negrito indicam significância estatística. OR≥1 indicam resultado desfavorável à primeira terapia. \*Pacientes que realizaram cirurgia endonasal antes do período de tempo são designados com sua pior pontuação observada antes da cirurgia endonasal; pacientes sem cirurgia endonasal que saíram do estudo antes da visita são designados com sua pior pontuação observada antes da saída do estudo; pacientes com dados de visita ausentes são designados com sua pior pontuação observada antes da visita ausente; Regressão quantílica com covariáveis de grupo de tratamento, região geográfica, pontuação no *baseline* e log(e) da

contagem de eosinófilos no *baseline*. † Estimado a partir de um modelo de riscos proporcionais de Cox com covariáveis de grupo de tratamento, região geográfica, pontuação endoscópica total no *baseline* (lida centralmente), pontuação EVA de obstrução nasal no *baseline*, log(e) da contagem de eosinófilos no *baseline* e número de cirurgias anteriores (1, 2, >2, como ordinal).

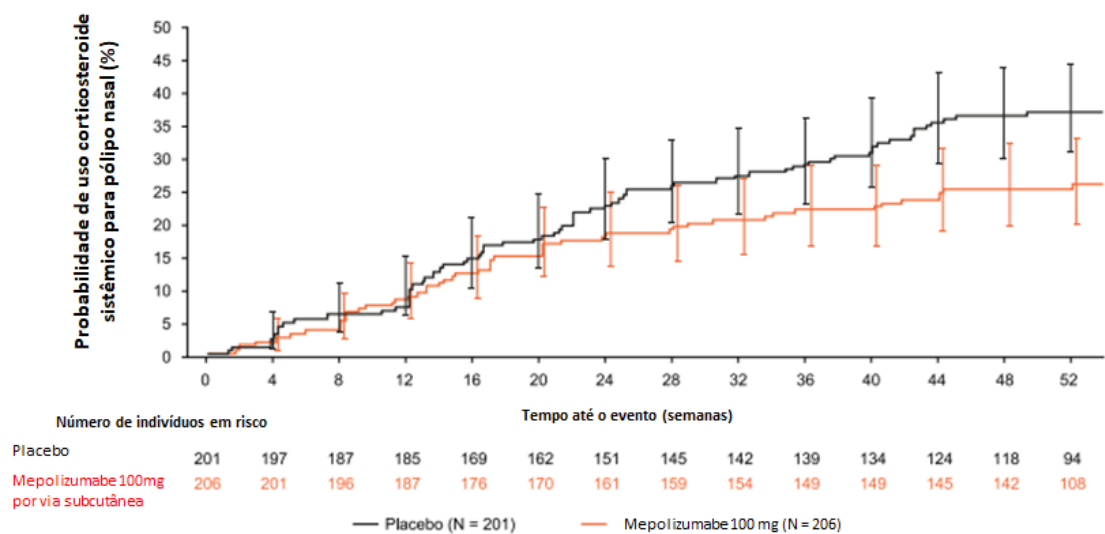
Como já reportado anteriormente no estudo conduzido por Han *et al.*, 2021 (63), o percentual de pacientes que necessitam de  $\geq 1$  curso de corticosteroide sistêmico foi menor no grupo mepolizumabe comparação com o grupo placebo. O tempo até o primeiro curso de corticosteroide sistêmico para pólipos nasais até a semana 52 foi apresentado na Figura 12. O uso do mepolizumabe esteve associado a uma menor probabilidade de utilização de corticosteroide sistêmico frente ao placebo (mepolizumabe: 25,4% [IC 95%: 20,0 a 32,1] e placebo: 37,5% [IC 95%: 31,1 a 44,6]). Além disso, entre pacientes com >1 curso de corticosteroide durante o estudo, o uso do mepolizumabe (438,9 mg/ano [DP: 455,1]) foi capaz de reduzir a dose média total de equivalente à prednisolona de corticosteroide sistêmico *versus* placebo (505,2 mg/ano [DP: 455,1]). Um percentual bem pequeno de pacientes que receberam mepolizumabe recebeu mais que 200 mg/ano, >200 a 300 mg/ano e >400 a 500 mg/ano. Pacientes que foram tratados com mepolizumabe receberam tempo semelhante<sup>11</sup> em dias de corticosteroides sistêmicos em comparação com os pacientes que foram tratados com placebo (15,7 dias [DP: 11,9] *versus* 19,0 dias [DP: 18,5], respectivamente).

---

<sup>11</sup> Um paciente que recebeu corticosteroide sistêmico por 335 dias foi excluído da análise por ser considerado *outlier*, pois todos os outros pacientes receberam corticosteroides sistêmicos por  $\leq 51$  dias.



**Figura 12. Tempo até o primeiro curso de corticosteroides sistêmicos para pólipos nasais até a semana 52 (população em intenção de tratar).**



Fonte: Chupp, 2023. (66) IC: intervalo de confiança. As barras verticais representam IC 95%.

Os autores concluíram que, independentemente do uso prévio de corticosteroides sistêmicos, o mepolizumabe foi associado a benefícios clínicos em pacientes com RSCcPN que necessitaram de cirurgia adicional, e que o mepolizumabe esteve associado a diminuição do uso de corticosteroides sistêmicos nessa população de pacientes. Portanto, os dados obtidos nesse estudo revelam que o uso do mepolizumabe como tratamento adicional à terapia padrão em pacientes com RSCcPN tem um efeito na redução no uso de corticosteroide sistêmico, o que pode estar relacionado a menor ônus de EAs associado ao uso desses medicamentos.

### **Fokkens, 2023a – análise *post hoc* para avaliação da QVRS e os sintomas da doença**

Fokkens *et al.*, 2023a (67) conduziram uma análise *post hoc* do estudo SYNAPSE (63) com o objetivo de avaliar as propriedades psicométricas das EVA dos sintomas e reportar os dados QVRS (SNOT-22) e dos sintomas da doença (EVA) em pacientes com RSCcPN grave, em uso de mepolizumabe ou placebo.

Os desfechos principais foram a resposta ao tratamento mensurada utilizando EVA ou SNOT-22.

Assim, com relação aos dados de EVA, os pacientes que receberam mepolizumabe tinham uma chance de 2,19 a 2,68 vezes maior de alcançar melhora na pontuação EVA individual que o

placebo (OR: 2,19 a 2,68, na semana 49 a 52) (Tabela 22). Ademais, o uso do mepolizumabe foi associado a uma maior variação a partir do *baseline* na pontuação EVA frente ao placebo nas semanas 49 a 52 (p-valor<0,001) (Figura 13). Pacientes que passaram ≥2 cirurgias comparado com pacientes que passaram por uma cirurgia no *baseline* apresentaram melhora mais discreta na mudança na variação mediana a partir do *baseline* na perda do olfato mensurado pela EVA (Figura 14).

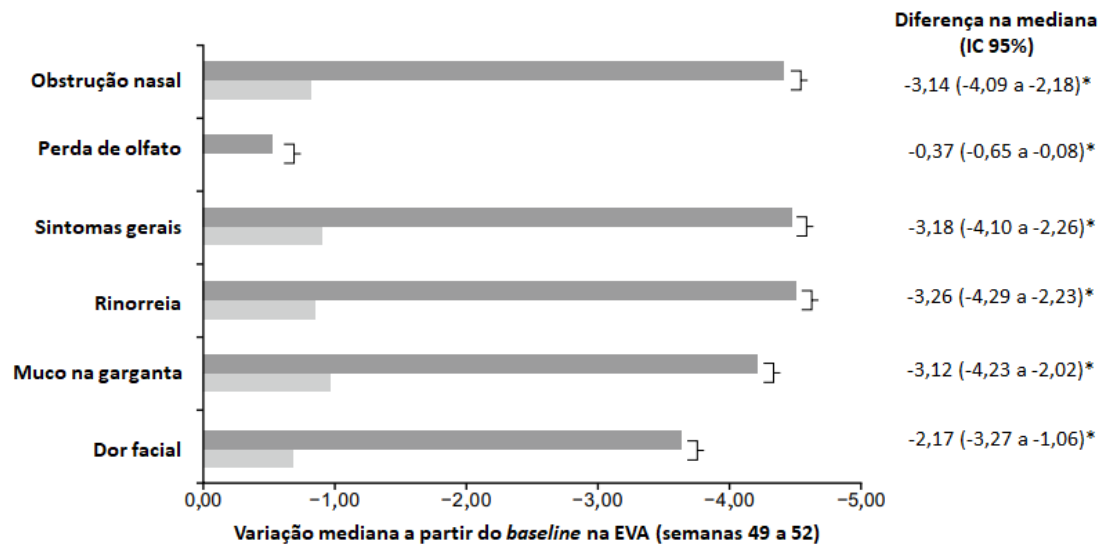
**Tabela 22. Probabilidade de variação significativa<sup>†</sup> na pontuação EVA durante as semanas 49 a 52.**

Sintomas	OR (IC 95%)
Obstrução nasal	2,66 (1,77 a 4,00)*
Perda de olfato	2,33 (1,48 a 3,68)*
Sintomas gerais	2,64 (1,76 a 3,97)*
Rinorreia	2,68 (1,79 a 4,03)*
Muco na garganta	2,42 (1,61 a 3,62)*
Dor facial	2,19 (1,45 a 3,31)*

Fonte: Fokkens, 2023a. (67) EVA: escala visual analógica; IC: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*. \*p-valor<0,001.

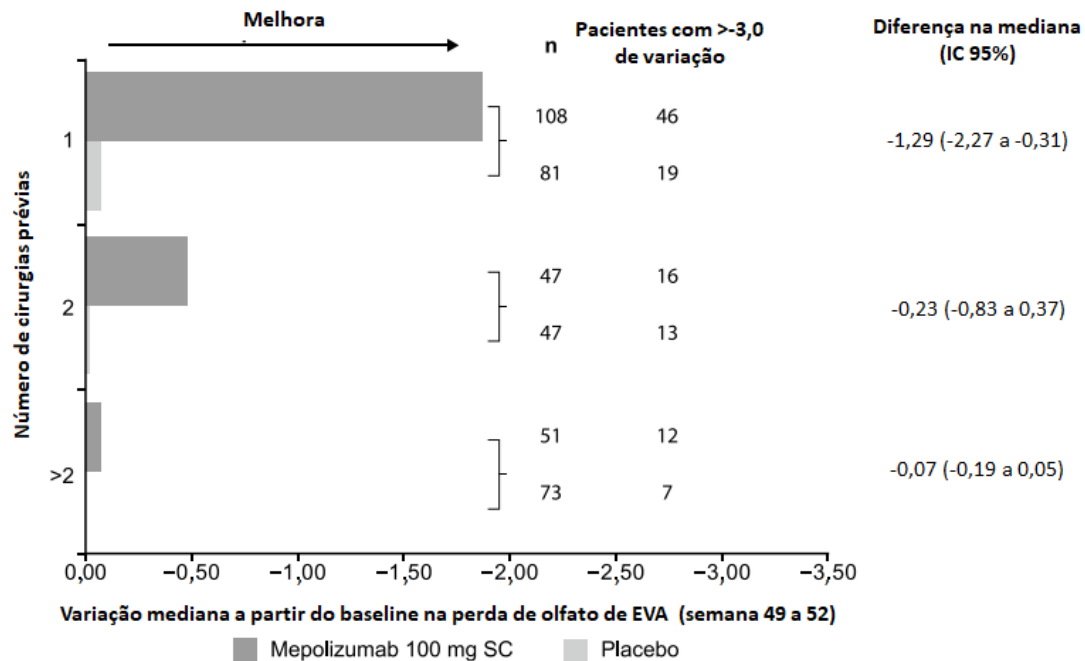
<sup>†</sup>Melhora de ≥ 2,5 pontos para sintomas gerais, rinorreia e dor facial na pontuação EVA, e melhora de ≥ 3 pontos para obstrução nasal, perda de olfato e muco na garganta na pontuação EVA. OR >1 favorece o mepolizumabe.

Figura 13. Variação a partir do *baseline* até as semanas 49 a 52 na pontuação EVA individual.



Fonte: Fokkens, 2023a. (67) EVA: escala visual analógica; IC: intervalo de confiança. \*p-valor<0,001.

Figura 14. Variação a partir do *baseline* na perda de olfato da escala EVA estratificada por número de cirurgia.



Fonte: Fokkens, 2023a. (67) EVA: escala visual analógica; IC: intervalo de confiança.

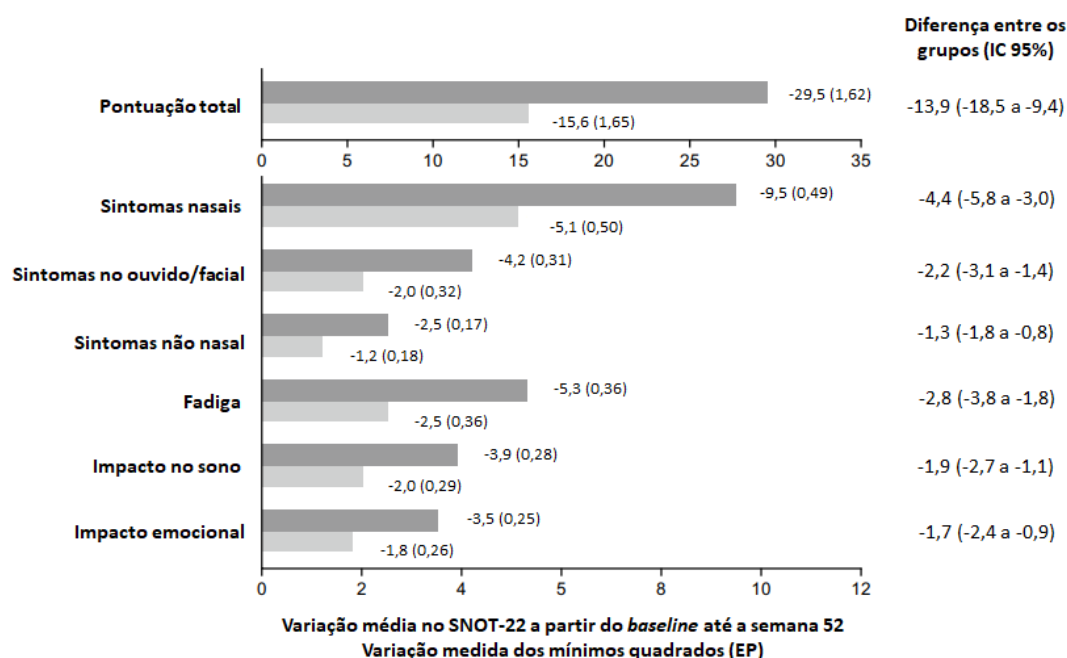
No que se refere à resposta do tratamento mensurada pelo SNOT-22, um maior percentual dos pacientes tratados com mepolizumabe (54%) alcançaram uma melhora  $\geq 28$  pontos na pontuação total desse questionário comparado com o placebo (32%). Portanto, os pacientes que receberam mepolizumabe tinham uma chance de 1,61 a 2,96 vezes maior de alcançar uma melhora  $\geq 28$  pontos na pontuação total do SNOT-22 individual do que o placebo, a cada quatro semanas, da semana quatro até a semana 52 (OR: 1,61 a 2,96, na semana 49 a 52) (Tabela 23). Por fim, também foi reportado melhora significativa ( $p$ -valor $<0,001$ ) na variação média a partir do *baseline* no SNOT-22 (na pontuação total e por item) após o tratamento com mepolizumabe frente ao placebo na semana 52 (Figura 15).

**Tabela 23. Probabilidade de pacientes relatarem melhora  $\geq 28$  pontos a partir do *baseline* na pontuação total do SNOT-22 ao longo do tempo.**

Semanas	OR (IC 95%)
Semana quatro	1,99 (1,16 a 3,43)*
Semana oito	2,00 (1,25 a 3,19)**
Semana 12	1,61 (1,03 a 2,51)*
Semana 16	2,27 (1,47 a 3,52)***
Semana 20	2,25 (1,47 a 3,46)***
Semana 24	1,98 (1,30 a 3,03)**
Semana 28	2,09 (1,37 a 3,21)***
Semana 32	2,24 (1,47 a 3,43)***
Semana 36	2,96 (1,91 a 4,57)***
Semana 40	2,36 (1,56 a 3,57)***
Semana 44	2,12 (1,40 a 3,21)***
Semana 48	2,69 (1,76 a 4,10)***
Semana 52	2,66 (1,75 a 4,04)***

Fonte: Fokkens, 2023a (67) IC: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*. \*  $p$ -valor $\leq 0,05$ . \*\*  $p$ -valor $\leq 0,01$ . \*\*\*  $p$ -valor $\leq 0,001$ . OR (mepolizumabe *versus* placebo) da porcentagem de pacientes que relataram melhora  $\geq 28$  pontos em relação ao *baseline* na pontuação total do SNOT-22. OR  $>1$  favorece o mepolizumabe.

**Figura 15. Variação a partir do *baseline* na pontuação total e nos domínios do SNOT-22 na semana 52.**



Fonte: Fokkens, 2023. (67) EP: erro padrão; IC: intervalo de confiança; SNOT-22: 22 item Sinonasal Outcome Test.

Os autores concluíram que, no geral, o uso do mepolizumabe em combinação com a terapia padrão apresentou melhora na gravidade dos sintomas e na QVRS em comparação ao placebo.

#### **Fokkens, 2023b – análise *post hoc* dos desfechos relacionados a cirurgia**

Fokkens *et al.*, 2023b (68) conduziram uma análise *post hoc* do estudo SYNAPSE (63) com o objetivo de avaliar os desfechos específicos de cirurgia em pacientes com RSCcPN grave, em uso de mepolizumabe ou placebo.

Os desfechos principais foram proporção de pacientes que não necessitaram de cirurgia nasossinusal adicional (definida como uma pontuação geral de sintomas na escala EVA  $\leq 7$  nas semanas 49 a 52 e um pontuação total endoscópico de pólipos nasais  $< 5$  na semana 52), tempo até a primeira cirurgia nasossinusal, proporção de pacientes com  $\geq 1$  cirurgia nasossinusal, proporção de pacientes com uma e duas cirurgias, taxa anualizada bruta de cirurgia nasossinusal, proporção de pacientes incluídos em uma lista de espera para cirurgia nasossinusal, tempo até a primeira inclusão em uma lista de espera para cirurgia nasossinusal.

Assim, no grupo mepolizumabe (72% [n=149/206]) um maior percentual de pacientes não necessitou de cirurgia em comparação com o grupo placebo (51% [n=103/201]). Uma menor quantidade de pacientes em uso de mepolizumabe (16% [n=33/206]) se encontrava na lista de espera para cirurgia, em comparação com o placebo (30% [n=60/210]). Portanto, os pacientes que receberam mepolizumabe tiveram um risco estimado significativamente menor de serem incluídos na lista de espera de cirurgia, sendo 42% menor do que comparado com o placebo (HR: 0,58 [IC 95%: 0,38 a 0,90]; p-valor=0,014) (Tabela 24).

Um menor percentual dos pacientes tratados com mepolizumabe realizaram  $\geq 1$  cirurgia nasossinusal, durante o período do estudo no grupo mepolizumabe (9% [n=18/206]) frente ao placebo (23% [n=46/201]) (Tabela 24). Enquanto, 8% e 21% reportaram uma cirurgia e <1% e 1% reportaram duas cirurgias, no grupo mepolizumabe e placebo, respectivamente. A taxa bruta anualizada já reportada previamente por Han *et al.*, 2021 (63) foi de 0,10 *versus* 0,25 eventos/ano no grupo mepolizumabe e placebo, respectivamente (Tabela 24).

**Tabela 24. Resumo dos desfechos de cirurgia nasossinusal (população intenção de tratar).**

	Placebo (n=201)	Mepolizumabe (n=206)
Necessidade de cirurgia sinusal até a semana 52		
Pacientes que não necessitaram de cirurgia sinusal até a semana 52 <sup>a</sup> , n (%)	103 (51)	149 (72)
OR (IC 95%), mepolizumabe <i>versus</i> placebo	2,46 (1,59 a 3,79) p-valor<0,001	
Pacientes que foram incluídos na lista de espera para cirurgia sinusal até a semana 52, n (%)	60 (30)	33 (16)
HR (IC 95%), mepolizumabe <i>versus</i> placebo	0,58 (0,38 a 0,90) p-valor=0,014	
Frequência, tipo e taxa de cirurgia nasossinusal até 52 semanas		
Pacientes com uma cirurgia nasossinusal, n (%)	43 (21)	16 (8)
Pacientes com duas cirurgias nasossinusais, n (%)	3 (1)	2 (<1)
Número total de cirurgias nasossinusal	49	20
Cirurgia nasossinusal endoscópica funcional	35	11

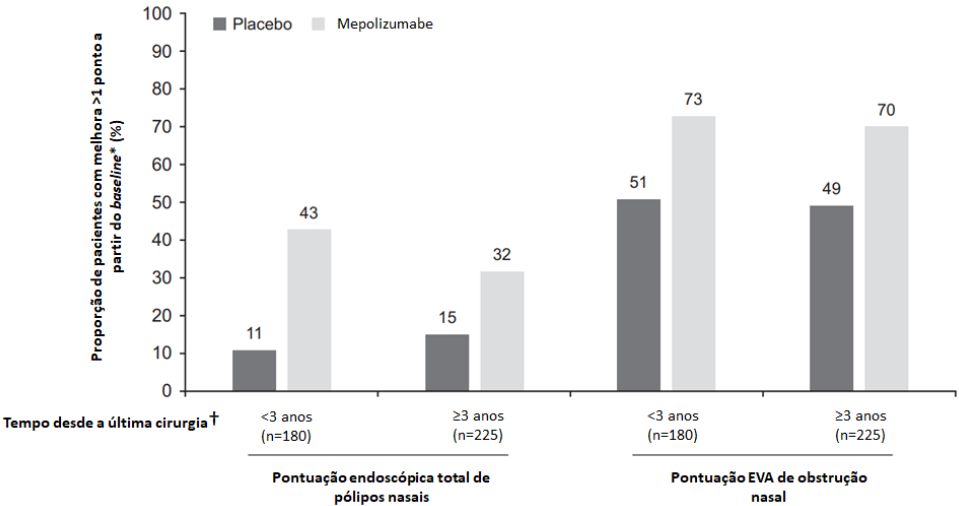
	Placebo (n=201)	Mepolizumabe (n=206)
<b>Polipectomia nasal</b>	14	9
<b>Taxa bruta de cirurgia nasossinusal anualizada por paciente</b>	0,25	0,10

Fonte: Fokkens, 2023b. (68) EVA: escala visual analógica; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*; OR: *odds ratio*.

<sup>a</sup>Definido como uma pontuação EVA geral de sintomas  $\leq 7$  (semanas 49 a 52) e um pontuação endoscópica total de pólipos nasais  $< 5$  (semana 52). Ao relatar os resultados da EVA neste estudo, os pacientes quantificaram a gravidade dos seus sintomas em um dispositivo eletrônico que representava a escala de papel de zero a dez cm, com zero pontos conferindo ausência total de sintoma(s) e dez pontos conferindo a pior gravidade imaginável de sintoma(s).

Um maior percentual de pacientes vivenciou uma melhora  $> 1$  ponto na pontuação endoscópica de pólipos nasais totais na semana 52 com mepolizumabe em comparação com o placebo, mesmo na estratificação de três anos desde a última cirurgia. O mesmo resultado foi observado para o desfecho de melhora de  $> 1$  ponto na pontuação EVA de obstrução nasal (Figura 16).

**Figura 16. Proporção de pacientes com uma melhora  $> 1$  ponto a partir do *baseline* na pontuação endoscópica de pólipos nasais total e na pontuação EVA de obstrução nasal.**



Fonte: Fokkens, 2023b. (68) EVA: escala visual analógica. Nota: O tempo desde a última cirurgia sinusal antes da triagem foi calculado da seguinte forma: (data da triagem – data da cirurgia de pólipos nasal mais recente antes da triagem + 1)/365,25. As datas parciais foram imputadas como último dia do mês e “Dezembro” foi utilizado para datas sem mês. O dado da data da cirurgia sinusal estava faltando para um paciente no grupo mepolizumabe e um paciente no grupo placebo. Ao relatar os resultados da EVA neste estudo, os pacientes quantificaram a gravidade dos seus

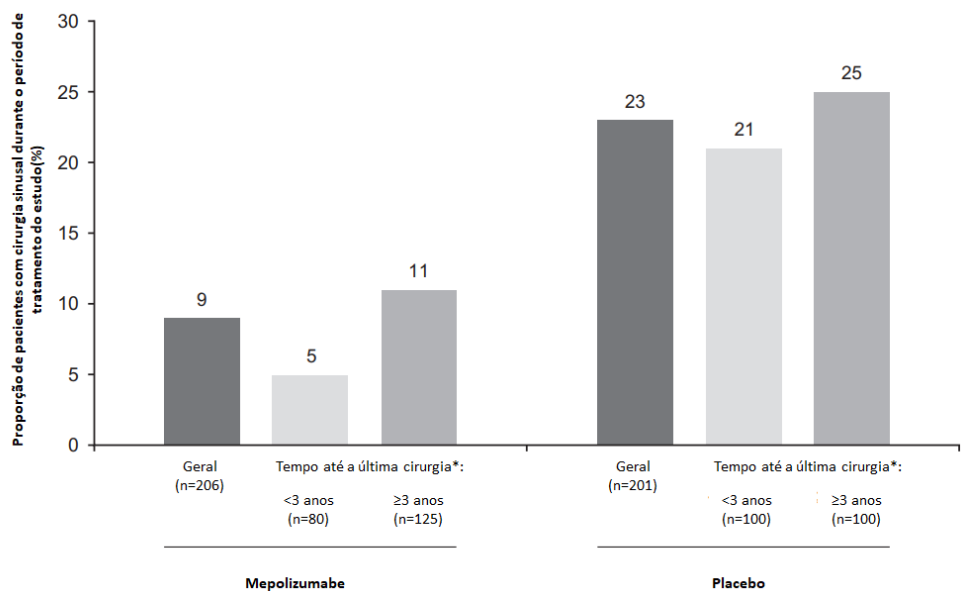
sintomas em um dispositivo eletrônico que representava a escala de papel de zero a 10 cm, sendo zero pontos conferindo ausência total de sintoma(s) e dez pontos conferindo a pior gravidade imaginável do(s) sintoma(s).  
\*Variação a partir *baseline* até a semana 52 (leitura central) na pontuação endoscópica total de pólipos nasais e a variação a partir do *baseline* até as semanas 49 a 52 na pontuação EVA de obstrução nasal; † tempo desde a última cirurgia sinusal antes da triagem do estudo.

Em ambos os grupos de tratamento, uma proporção numericamente maior de pacientes com sua última cirurgia sinusal submetida  $\geq 3$  anos antes da triagem do estudo recebeu cirurgia nasossinusal durante as 52 semanas de tratamento, em comparação com aqueles no qual a última cirurgia ocorreu  $< 3$  anos do início do estudo (Figura 17).





**Figura 17. Proporção de pacientes submetidos à cirurgia nasossinusal durante o período do estudo (52 semanas).**

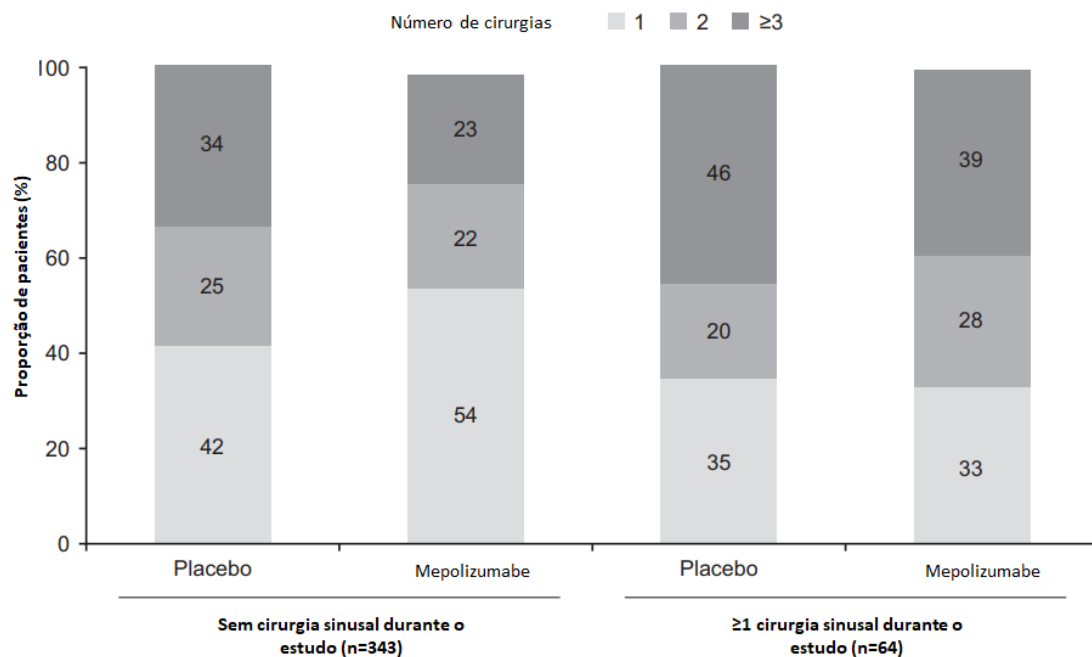


Fonte: Fokkens, 2023b. (68)

No geral, o risco de ser submetido à cirurgia nasossinusal durante o estudo foi 57% menor no grupo mepolizumabe em comparação com o placebo (HR: 0,43 [IC 95%: 0,25 a 0,76]). Quando estratificado por <3 anos cirurgia antes da triagem e ≥3 anos de cirurgia após a triagem, o resultado permanece favorecendo o mepolizumabe (HR: 0,28 [IC 95%: 0,09 a 0,84] e HR: 0,50 [IC 95%: 0,26 a 0,98], respectivamente). Pacientes que receberam cirurgias nasossinusais durante o período do estudo, no braço mepolizumabe, tiveram um tempo mais longo desde a sua cirurgia mais recente, antes da triagem do estudo (5,4 anos), frente aos que não receberam cirurgia nasossinusal (4,1 anos). No entanto, para o grupo placebo, o tempo médio desde a última cirurgia foi de 3,8 anos para ambos os subgrupos (com e sem cirurgias sinusais durante o estudo).

Em ambos os grupos, um maior número de pacientes com cirurgia nasossinusal durante o estudo do que sem cirurgia durante o estudo fizeram ≥3 cirurgias sinusais antes do estudo (Figura 18).

**Figura 18. Proporção de pacientes com 1, 2 ou ≥3 cirurgias antes da triagem do estudo, por número de cirurgias sinusais reportadas durante o estudo.**



Fonte: Fokkens, 2023b. (68)

sOs autores concluíram que o tratamento com mepolizumabe reduziu a necessidade de realização de cirurgia e os incidentes da cirurgia nasossinusal em pacientes adultos com RSCcPN, apesar do tratamento médico atual e de cirurgias nasossinusais prévias. Nesse cenário, o mepolizumabe se apresenta como uma opção de tratamento importante para esses pacientes, com alta carga de doença.

#### **Hopkins, 2023 – análise *post hoc* para avaliação da resposta ao tratamento**

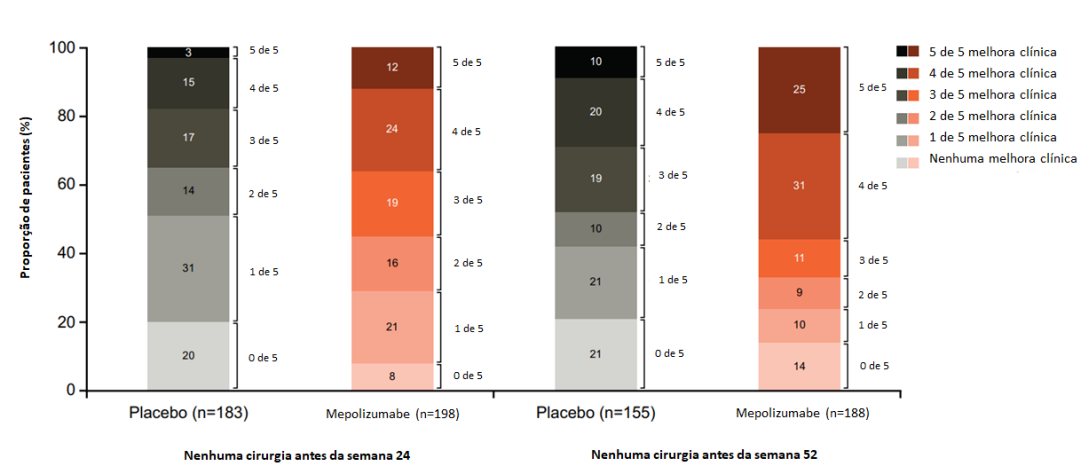
Hopkins *et al.*, 2023 (69) conduziram uma análise *post hoc* do estudo SYNAPSE (63) com o objetivo de melhor caracterização da população que apresentam melhores benefícios frente ao uso do mepolizumabe.

Os desfechos do estudo foram a proporção de pacientes que atendem a qualquer um dos cinco critérios de resposta que indicam melhora na doença: qualidade de vida, tamanho do pólipó nasal, obstrução nasal, perda de olfato e sintomas gerais nas semanas 24 e 52. Essa avaliação

foi realizada em dois subgrupos: sem cirurgia *versus* sem cirurgia e sem uso de corticosteroide sistêmico.

Assim, no que se refere à resposta ao tratamento, a maioria dos pacientes sem cirurgia alcançaram uma melhora  $\geq 1$  ponto, em ambos os braços do estudo. Sendo o benefício clínico, numericamente maior entre os pacientes que receberam mepolizumabe frente ao grupo placebo, tanto na semana 24 (92% [n=182] *versus* 80% [n=146]), quanto na semana 52 (86% [n=162] *versus* 79% [n=123]) (Figura 19). O percentual de pacientes alcançando  $\geq 3$  pontos de melhora clínica também foi maior entre o grupo mepolizumabe em comparação com o placebo, em ambas as semanas (semana 24: 55% *versus* 35%; semana 52: 67% *versus* 49%) (Figura 19). A diferença foi se tornando maior quanto maior a melhora clínica, com 25% dos pacientes que receberam mepolizumabe apresentando 5/5 melhorias clínicas na semana frente a apenas 10% dos pacientes que receberam placebo (Figura 19). Ademais, os dados demonstraram uma “tendência” de que os pacientes apresentam um número maior de melhoras clínicas ao longo do tempo, como por exemplo, o percentual de pacientes tratados com mepolizumabe, que alcançaram  $\geq 4$  pontos de melhora, aumentou de 36% (semana 24) para 56% (semana 52). Embora essa tendencia tenha sido observada para o grupo placebo, o número de respondedores foi menor do que no grupo que recebeu mepolizumabe. (Figura 19).

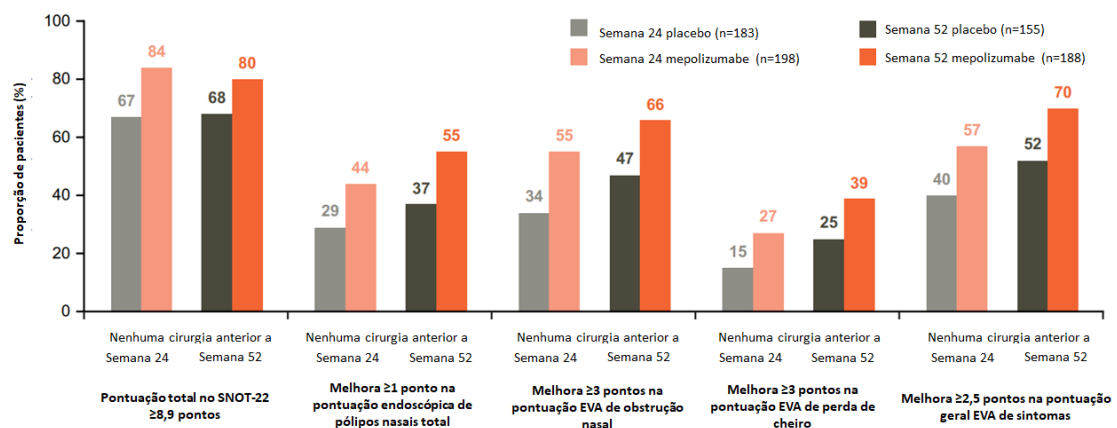
**Figura 19. Subgrupo nenhuma cirurgia: proporção de respondedores por número de melhora clínica na semana 24 e 52.**



Fonte: Hopkins, 2023. (69)

Entre os pacientes sem cirurgia, para cada critério de melhora clínica, aqueles do grupo mepolizumabe obtiveram melhores resultados em comparação com os do grupo placebo (Figura 20). A melhora mais comum entre os pacientes do braço mepolizumabe foi na pontuação do SNOT-22, seguido por pontuação na EVA de sintomas global e pontuação na escala EVA de obstrução nasal (Figura 20). Um aumento no percentual de respondedores foi observado ao longo do tempo, entre a semana 24 e 52, com exceção do SNOT-22, no qual a proporção foi semelhante (84% e 80%) (Figura 20).

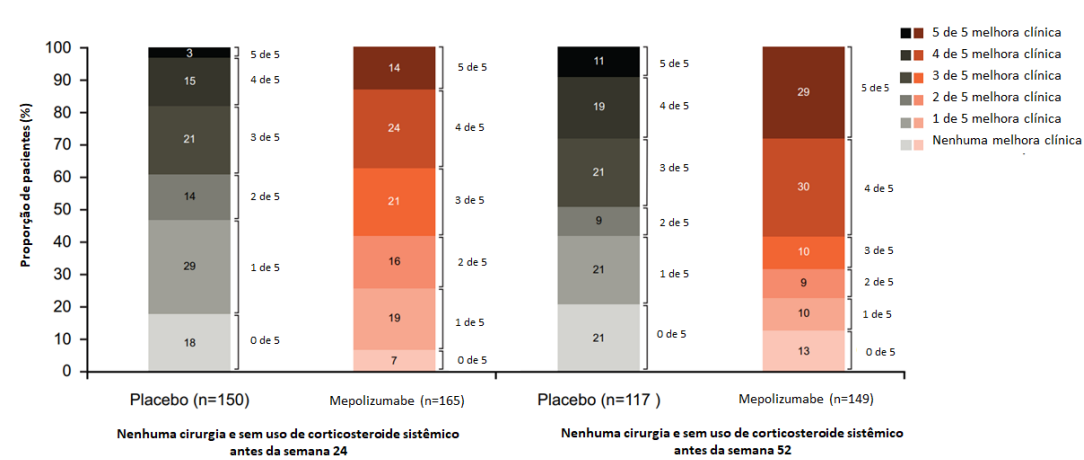
**Figura 20. Subgrupo sem cirurgia: proporção de respondedores por critério de resposta individual na semana 24 e 52.**



Fonte: Hopkins, 2023. (69) EVA: escala visual analógica; SNOT-22: 22 *item Sinonasal Outcome Test*.

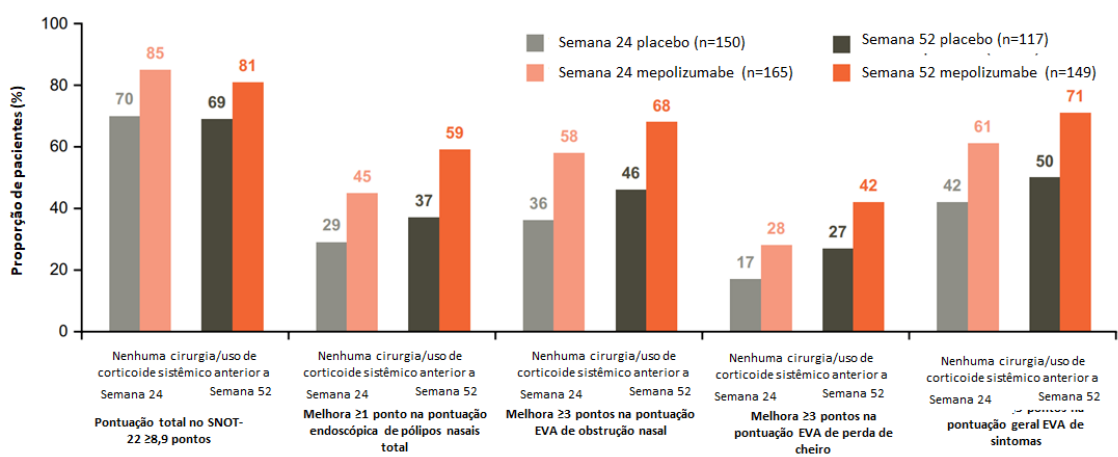
Entre os pacientes sem cirurgia e sem uso de corticosteroide sistêmico, o resultado foi consistente ao observado entre os pacientes sem cirurgia (descrito acima) (Figura 21 e Figura 22).

**Figura 21. Subgrupo de pacientes sem cirurgia e sem uso de corticosteroide sistêmico: proporção de respondedores por número de melhora clínica na semana 24 e 52.**



Fonte: Hopkins, 2023. (69)

**Figura 22. Subgrupo de pacientes sem cirurgia e sem uso de corticosteroide sistêmico: proporção de respondedores por critério de resposta individual na semana 24 e 52.**



Fonte: Hopkins, 2023. (69) EVA: escala visual analógica; SNOT-22: 22 item *Sinonasal Outcome Test*.

A proporção de pacientes que alcançaram três, quatro ou cinco melhoras clínicas com mepolizumabe foram menores entre os pacientes que realizaram cirurgia antes da semana 52 em comparação com aqueles que não necessitaram de cirurgia (Figura 23). Entre os pacientes do grupo mepolizumabe (n=18) e do placebo (n=46) que realizaram cirurgia, uma maior

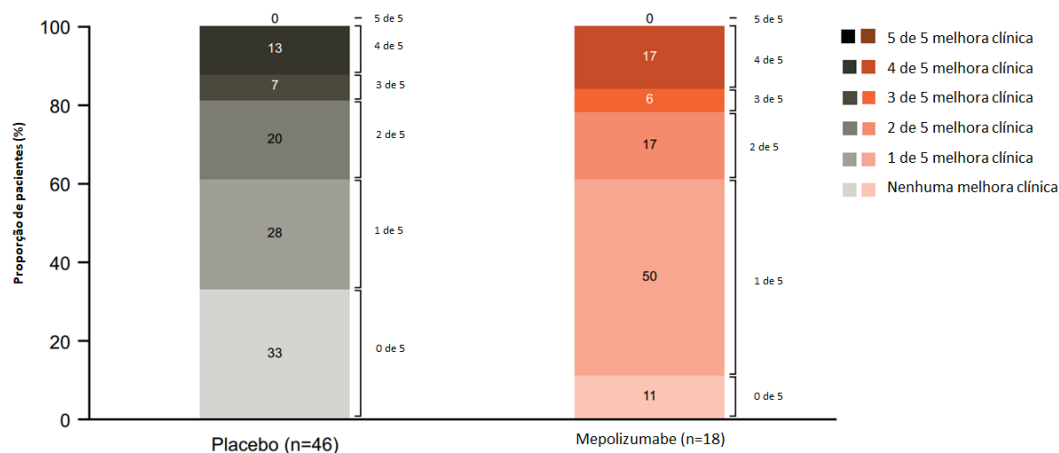
proporção de pacientes alcançaram resposta clínica antes da cirurgia no SNOT-22 com o uso do mepolizumabe.

ORIGIN  
HEALTH

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas  
sem o consentimento expresso da GlaxoSmithKline.

**Figura 23. Subgrupo cirurgia: proporção de respondedores por número de melhora clínica.**



Fonte: Hopkins, 2023. (69)

A maior diferença na resposta entre os pacientes que receberam mepolizumabe com e sem cirurgia na semana 52 foi na pontuação EVA de obstrução nasal (22% *versus* 66%), embora diferenças também foram observadas na pontuação EVA dos sintomas gerais (28% *versus* 70%) e a na pontuação EVA de perda de olfato (6% *versus* 39%).

Assim, os autores concluíram que grande parte dos pacientes que participaram e completaram o estudo SYNAPSE não necessitaram de cirurgia e nem de uso de corticosteroides sistêmicos. Além disso, o uso do mepolizumabe demonstrou resposta clínica progressiva e sustentada, ressaltando os benefícios clínicos observados para o mepolizumabe na RSCcPN grave.

#### **Desrosiers, 2024 – análise de eficácia sustentada (seguimento sem tratamento de 24 semanas)**

Desrosiers *et al.*, 2024 (70) conduziram uma análise em longo prazo do estudo SYNAPSE (63) com o objetivo de avaliar a eficácia sustentada do mepolizumabe após a interrupção do período de 52 semanas de tratamento, durante um período de seguimento de 24 semanas sem tratamento.

Para avaliar a durabilidade da eficácia do mepolizumabe, os desfechos analisados foram: a variação a partir do *baseline* na pontuação endoscópica total de pólipos nasais e na pontuação EVA de obstrução nasal da semana 52 até a semana 76 e das semanas 49 a 52 até as semanas

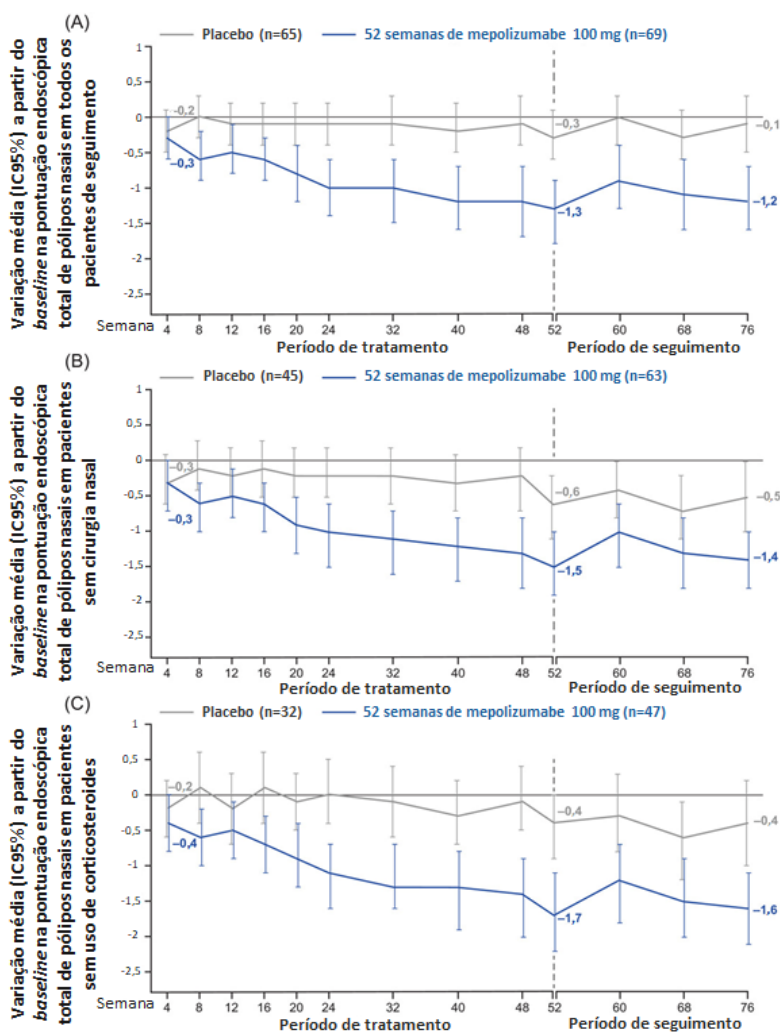
73 a 76 na população de seguimento. Além disso, a proporção de pacientes que alcançaram melhora de pelo menos um ponto a partir do *baseline* na pontuação endoscópica total de pólipos nasais e que alcançaram melhora de pelo menos três pontos na pontuação EVA de obstrução nasal também foram avaliados. A pontuação EVA geral de sintomas e a pontuação total SNOT-22 foram avaliadas nas semanas 49 a 52 até as semanas 73 a 76 e das semanas 52 até a semana 76, respectivamente. Adicionalmente, a proporção de pacientes que alcançaram melhora de 8,9 pontos ou mais (diferença mínima clinicamente importante) na pontuação SNOT-22 a partir do *baseline* também foi analisado. O tempo até a primeira cirurgia nasal/sinusal foi avaliado até a semana 76, assim como o tempo até a primeira necessidade do uso de corticosteroides sistêmicos e/ou antibióticos. A segurança também foi avaliada.

No total, 134 pacientes foram incluídos na população de seguimento, dos quais 69 pacientes do braço mepolizumabe e 65 pacientes do braço placebo.

Em relação à eficácia, as melhoras na pontuação endoscópica total de pólipos nasais foram maiores com mepolizumabe em comparação com placebo desde o *baseline* até a semana 52 e foi mantida durante todo o período de seguimento sem tratamento (até semanas 76) em todos os pacientes (variação média: -1,2 [IC 95%: -1,6 a -0,7] com mepolizumabe *versus* variação média: -0,1 [IC 95%: -0,5 a -0,3] com placebo) (Figura 24). Em relação à proporção de pacientes com variação a partir do *baseline* na pontuação endoscópica total de pólipos nasais, na semana 52, 64% (n=44/69) dos pacientes que receberam mepolizumabe tiveram melhora de um ponto ou mais comparado a 29% (n=19/65) dos pacientes que receberam placebo, ou seja, a chance desses pacientes alcançarem a melhora de  $\geq 1$  ponto foi 4,56 vezes maior em pacientes que receberam mepolizumabe em comparação com os pacientes que receberam placebo (OR: 4,56 [IC 95%: 2,15 a 9,67]). Na semana 76, observou-se o mesmo padrão: 59% (n=41/69) dos pacientes que receberam mepolizumabe alcançaram a melhora de um ponto ou mais *versus* 28% (n=18/65) dos pacientes que receberam placebo, ou seja, a chance desses pacientes alcançarem melhora de  $\geq 1$  ponto foi 3,89 vezes maior em pacientes que receberam mepolizumabe em comparação com os pacientes que receberam placebo (OR: 3,89 [IC 95%: 1,85 a 8,16]).



Figura 24. Variação a partir do *baseline* na pontuação endoscópica total de polipose nasal.

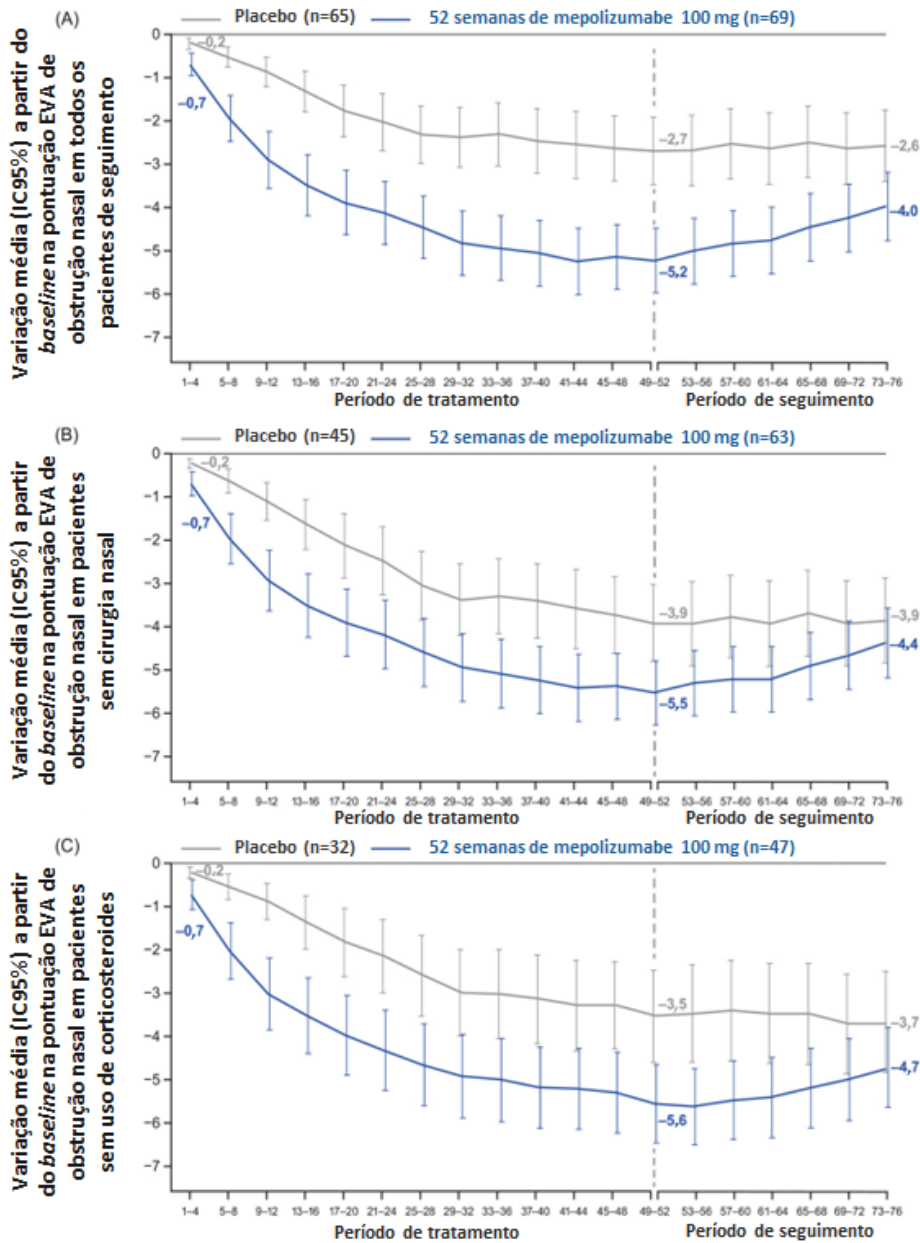


Fonte: Desrosiers, 2024 (70) IC: intervalo de confiança.

Após a interrupção do tratamento, os pacientes tratados com mepolizumabe continuaram apresentando melhora na pontuação EVA de obstrução nasal de forma superior aos pacientes que receberam placebo durante as semanas 73 a 76 (variação média: -4,0 [IC 95%: -4,8 a -3,2] com mepolizumabe *versus* variação média: -2,6 [IC 95%: -3,4 a -1,7] com placebo (Figura 25). Em relação a proporção de pacientes com variação a partir do *baseline* na pontuação endoscópica total de pólipos nasais durante as semanas 49 a 52, 77% (n=53/69) dos pacientes que receberam mepolizumabe tiveram melhora de três pontos ou mais comparado a 43% (n=28/65) dos pacientes que receberam placebo (OR: 4,48 [IC 95%: 2,10 a 9,55]). No período de seguimento sem tratamento, durante as semanas 73 a 76, 54% (n=37/69) dos pacientes que receberam mepolizumabe alcançaram a melhora de três pontos ou mais *versus* 42% (n=27/65) dos

pacientes que receberam placebo. Embora tenha ocorrido redução global do desfecho, a chance de pacientes que receberam mepolizumabe alcançarem melhora de  $\geq 3$  pontos ainda se mostrou superior que para aqueles que receberam placebo (OR: 1,65 [IC 95%: 0,81 a 3,36]).

Figura 25. Variação a partir do *baseline* na pontuação EVA de obstrução nasal.



Fonte: Desrosiers, 2024 (70) EVA: escala visual analógica; IC: intervalo de confiança.

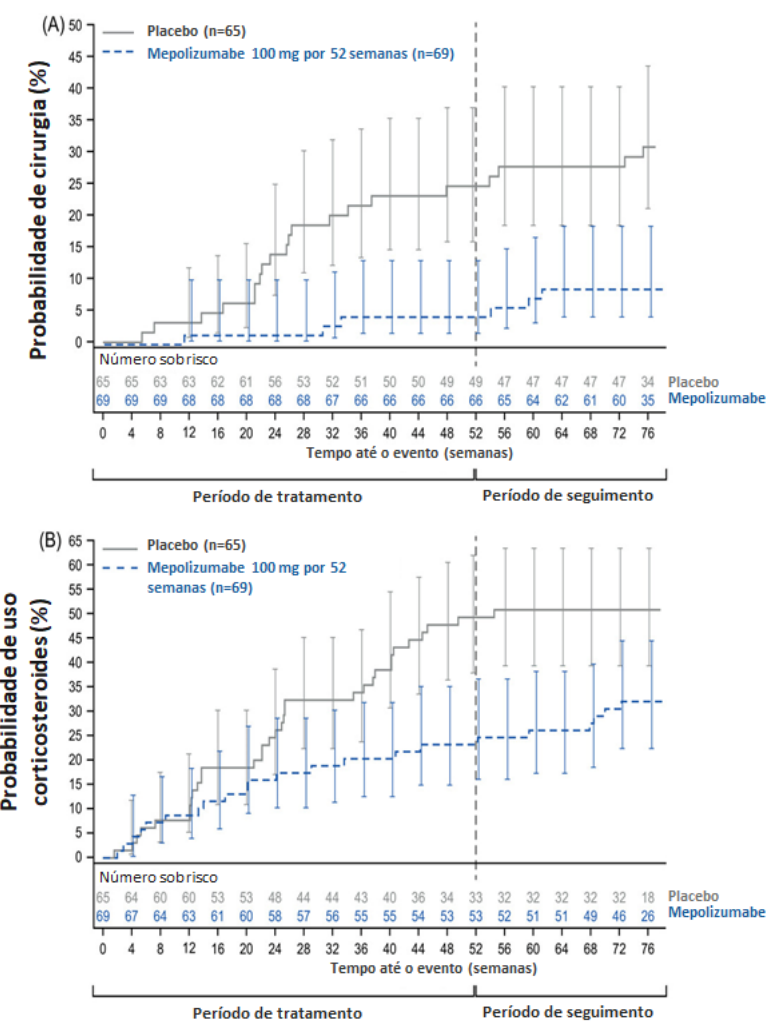
Na semana 52, os pacientes tratados com mepolizumabe na população de seguimento tinham uma probabilidade mais baixa de necessitarem de cirurgia nasal que aqueles que receberam placebo (4% *versus* 25%). Esse também foi o caso na semana 76, na qual apenas 9% dos pacientes no grupo mepolizumabe necessitaram de cirurgia nasal em comparação com 31% dos pacientes no grupo placebo (

Figura 26A). Os pacientes tratados com mepolizumabe também tiveram uma probabilidade numericamente menor de necessitar de corticosteroides sistêmicos e/ou antibióticos do que aqueles que receberam placebo na semana 52 (23% *versus* 50%) e na semana 76 (30% *versus* 50%) (

Figura 26B).



**Figura 26. Estimativa de Kaplan-Meier do tempo até a primeira cirurgia nasal (A) e tempo até a primeira necessidade do uso de corticosteroides sistêmicos e/ou antibióticos (B) na população de seguimento.**



Fonte: Desrosiers, 2024 (70) IC: intervalo de confiança. Barras verticais representam o IC 95%.

Os demais desfechos avaliados, pontuação EVA geral de sintomas e a pontuação total SNOT-22, também demonstraram superioridade para o mepolizumabe. Os pacientes tratados com mepolizumabe tiveram maiores melhoras a partir do *baseline* na pontuação EVA geral de sintomas nas semanas 49 a 52, e também após a interrupção do tratamento, nas semanas 73 a 76, quando comparado ao placebo na população de seguimento e nos subgrupos (variação

média global a partir do *baseline* até semana 73 a 76: -4,3 [IC 95%: -5,11 a -3,4] para o mepolizumabe e -2,6 [IC 95%: -3,4 a -1,8] para o placebo).

Após a interrupção do tratamento, os pacientes tratados com mepolizumabe apresentaram melhor qualidade de vida do que aqueles que receberam placebo, assim como observado até a semana 52 e 76, como indicado por melhoras maiores em relação ao *baseline* na pontuação total SNOT-22 (variação média a partir do *baseline* até a semana 76: -28,5 [IC 95%: -35,0 a -22,0] para o mepolizumabe e -16,7 [IC 95%: -23,1 a -10,3] para o placebo). A proporção de pacientes que atingiram a diferença mínima clinicamente importante na pontuação total do SNOT-22 na semana 52 foi numericamente maior no grupo mepolizumabe (88% [n=60/68]) quando comparado ao grupo placebo (60% [n=39/65]), assim como na semana 76, na qual 76% (n=52/68) dos pacientes que receberam mepolizumabe alcançaram a melhora de 8,9 pontos ou mais *versus* 54% (n=35/65) dos pacientes que receberam placebo, sendo o benefício menos discreto na semana 76, porém, ainda apresentando benefício. Pode-se concluir que as chances desses pacientes que receberam mepolizumabe alcançarem melhora de  $\geq 8,9$  pontos foram 4,83 (na semana 52) e 2,27 vezes (na semana 76) maior do que nos pacientes que receberam placebo (OR: 2,27 [IC 95%: 1,27 a 5,80], na semana 52 e OR: 4,83 [IC 95%: 1,96 a 11,86], na semana 76).

Por fim, em relação à segurança, a proporção de pacientes com EAs após a semana 52 foi semelhante nos grupos mepolizumabe (46% [n=32/69]) e placebo (40% [n=26/35]). Apenas cefaleia e nasofaringite foram relatadas em >5% dos pacientes em ambos os grupos.

Os autores concluíram que os benefícios clínicos do tratamento com 52 semanas de mepolizumabe são sustentados até 24 semanas após interrupção de tratamento em pacientes com RSCcPN grave, o que deve ser considerado para a tomada de decisões acerca do tratamento de escolha.

#### **Mullol, 2024 – análise *post hoc* para avaliação da função olfatória**

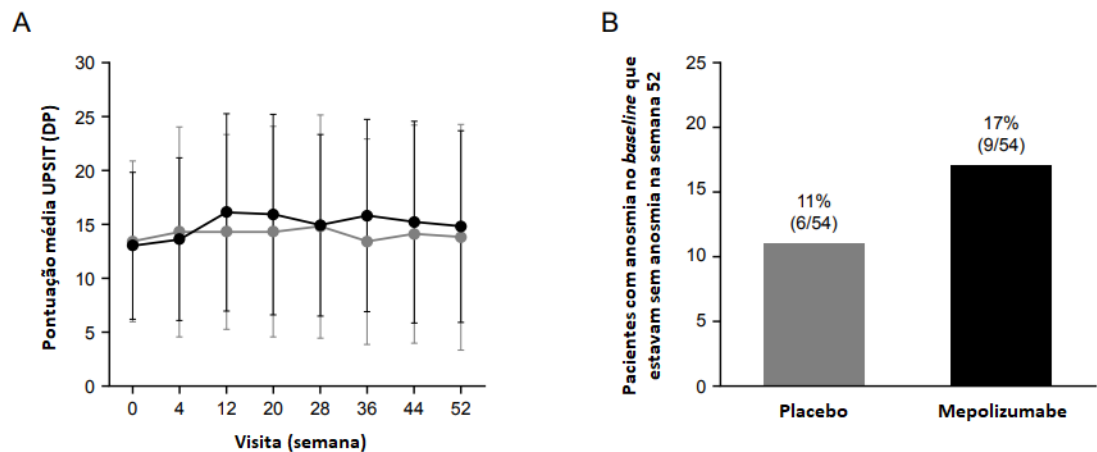
Mullol *et al.*, 2024 (71) conduziram uma análise *post hoc* do estudo SYNAPSE (63) com o objetivo de descrever o impacto da RSCcPN grave e recorrente no olfato e avaliar o impacto do mepolizumabe na perda de olfato dos pacientes, e caracterizar os pacientes que obtiveram melhora no olfato com o uso do mepolizumabe.

Os desfechos do estudo foram variação a partir do *baseline* até a semana 52: na função olfatória (pontuação EVA para perda de olfato), na pontuação UPSIT e na pontuação no item olfato e paladar do escore SNOT-22.

Como descrito anteriormente, a variação a partir do *baseline* até as semanas 49 a 52 na pontuação EVA – perda de olfato, na população intenção de tratar foi significativamente maior ( $p$ -valor=0,020) com uso do mepolizumabe em comparação com o placebo. (63) Ao estratificar a população por número de cirurgias prévias (1, 2 ou  $\geq 2$ ), tempo desde a última cirurgia (<3 anos e  $\geq 3$  anos) e contagem de eosinófilos no *baseline* (<150 células/ $\mu$ L,  $\geq 150$  células/ $\mu$ L, <300 células/ $\mu$ L e  $\geq 300$  células/ $\mu$ L, observou-se que pacientes com menos cirurgias prévias e um intervalo de tempo mais curto desde sua última cirurgia de seio nasal demonstraram maiores melhoras na pontuação EVA de perda de olfato com o mepolizumabe comparado com o placebo. Independente da contagem de eosinófilos, o uso do mepolizumabe foi associado a melhoras mais perceptíveis frente ao placebo. Pacientes com SNOT-22  $\leq 50$  obtiveram melhoras numericamente maiores na pontuação EVA de perda de olfato do que aqueles com SNOT-22  $> 50$  no *baseline*. Com relação ao uso de corticosteroides orais, os pacientes que receberam nenhum ou  $\geq 3$  cursos de alta dose de corticosteroide oral durante o estudo demonstraram as maiores melhoras do *baseline* até as semanas 49 a 52 na pontuação EVA de perda de olfato com mepolizumabe *versus* placebo. No entanto, o tamanho amostral no subgrupo  $\geq 3$  cursos foi baixo ( $n=16$ ).

No que se refere a pontuação UPSIT, a variação entre o *baseline* e a semana 52 nessa pontuação não foi estatisticamente significativa entre os braços (mepolizumabe e placebo;  $p$ -valor=0,30). A variação média a partir do *baseline* até a semana 52 no UPSIT foi de 1,7 (DP: 10,8) para o mepolizumabe e 0,4 (DP: 8,6) para o placebo (Figura 27a). Entre os 54 pacientes do grupo mepolizumabe que tiveram pontuação UPSIT no *baseline*, 17% dos pacientes não apresentaram anosmia. No grupo placebo essa proporção foi de 11%, e a diferença não foi estatisticamente significativa: 6% (IC 95%: -7% a 19;  $p$ -valor=0,40) (Figura 27b).

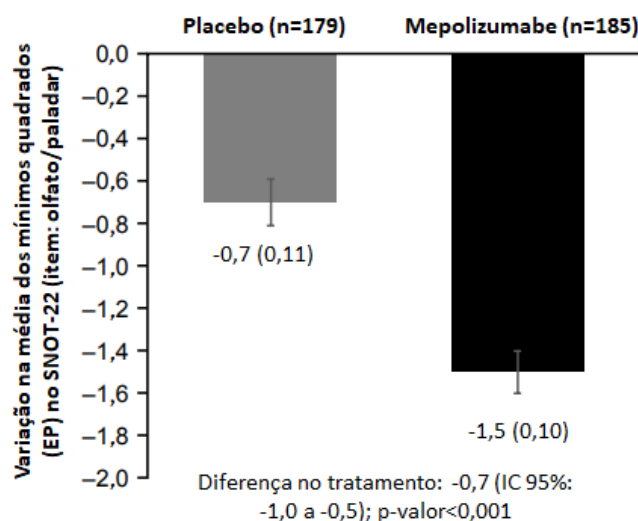
Figura 27. Pontuação UPSIT.



Fonte: Mullol, 2024. (71) DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; UPSIT: *University of Pennsylvania Smell Identification Test*. A) média (DP) por visita do estudo e B) percentual de pacientes que tiveram anosmia\* definida pelo UPSIT no *baseline* que não tinham anosmia<sup>†</sup> na semana 52<sup>‡</sup>. Realizado apenas no Reino Unido, Estados Unidos e Canadá. \*Definido como pontuação UPSIT<19; <sup>†</sup>definido como pontuação UPSIT≥19; <sup>‡</sup>Diferença percentual entre mepolizumabe e placebo na semana 52: 6% \*IC 95%: -7 a 19); p-valor=0,40.

O uso do mepolizumabe esteve associado a melhora significativa no item olfato/paladar do SNOT-22, a partir do *baseline* até o final do estudo quando comparado com o placebo (Figura 28).

**Figura 28. Melhora a partir do *baseline* até a semana 52 no SNOT-22 no item olfato/paladar.**



Fonte: Mullol, 2024. (71) EP: erro padrão; IC: intervalo de confiança; SNOT-22: 22 item *Sinonasal Outcome Test*.

Os autores concluíram que, entre os pacientes do estudo SYNAPSE que tiveram perda substancial do olfato no *baseline*, o mepolizumabe foi associado a melhores resultados desde o *baseline* até a semana 52, conforme mensurado pela pontuação EVA de perda de olfato e pelo item de olfato/paladar do questionário SNOT-22, frente ao placebo. Os pacientes que possuíam menos cirurgias endoscópicas prévias, duração mais curta da doença e que foram tratados com mepolizumabe obtiveram maiores melhoras em suas pontuações, indicando que esses pacientes podem alcançar melhores benefícios clínicos. A perda de olfato impacta significativamente a qualidade de vida dos pacientes com RSCcPN grave, portanto, esses dados devem ser considerados durante a tomada de decisão.

#### **Mullol, 2024 – análise *post hoc* para avaliação da qualidade do sono**

Mullol *et al.*, 2024 (72) conduziram uma análise *post hoc* do estudo SYNAPSE (63) com o objetivo de descrever o impacto do mepolizumabe nos sintomas relacionados ao sono e à fadiga da CRSwNP grave. Esta análise se concentrou em desfechos relacionados ao sono dos estudos SYNAPSE e MUSCA (74). O estudo MUSCA foi um estudo de fase III que avaliou o uso de mepolizumabe em pacientes com asma grave eosinofílica. Desta forma, serão reportados aqui



apenas os resultados relacionaods à população do estudo SYNAPSE, compreendendo pacientes com RSCcPN.

Os desfechos incluíram mudanças da linha de base até a Semana 52 nas pontuações de domínio e item do sono do SNOT-22, pontuações de domínio e item da fadiga do SNOT-22, pontuação do *Asthma Control Questionnaire* (ACQ-5) (apenas em pacientes com asma comórbida) e pontuações do questionário *Work Productivity and Activity Impairment* (WPAI).

Dos 407 pacientes com RSCcPN grave na população geral do SYNAPSE, 289 (71%) tinham asma comórbida, 108 (27%) tinham N-ERD comórbida e 278 (68%) tinham contagem de eosinófilos no sangue  $\geq 300$  células/ $\mu$ L.

As pontuações basais nos escores de sono e fadiga foram piores em pacientes com doença das vias aéreas comórbida e contagem de eosinófilos basal mais alta. As melhorias em relação ao basal nos escores de sono e fadiga foram maiores com mepolizumabe versus placebo na Semana 52 no SYNAPSE (diferença na mudança média dos mínimos quadrados: -2,7 [sono], -3,4 [fadiga] e Semana 24 no SYNAPSE (-1,6 e -2,2), com resultados consistentes em todos os subgrupos de comorbidade e contagem de eosinófilos no *baseline*.

Pacientes com asma comórbida tratados com mepolizumabe versus placebo tiveram uma redução maior em relação à linha de base na pontuação ACQ-5 na Semana 52 (mudança média dos mínimos quadrados: -1,12 vs -0,46 pontos), indicando melhor controle da doença com mepolizumabe diferença: -0,66 [IC 95%: -0,92, -0,40];  $p < 0,001$ ). Na população total do SYNAPSE, as pontuações WPAI foram menores com mepolizumabe em comparação com placebo, indicando menor comprometimento no trabalho e nas atividades diárias.

Os resultados indicaram que o mepolizumabe reduziu os distúrbios do sono e a fadiga em pacientes com RSCcNP, sendo o primeiro um dos sintomas da doença mais comuns e incômodos relatados pelos pacientes, e que as reduções nos impactos da doença nesses pacientes foram independentes da presença de comorbidades ou contagem basal de eosinófilos no sangue.

#### **Fujieda, 2024 – ECR fase III, Japão, China e Rússia**

Fujieda *et al.*, 2024 (73) conduziram um estudo de Fase III randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos, com duração de 52 semanas (MERIT; NCT04607005) que

avaliou a eficácia e a segurança do mepolizumabe em pacientes com RSCcPN / RSC eosinofílica no Japão, Rússia e China.

Pacientes elegíveis (incluídos em 60 centros) tinham contagem de eosinófilos no sangue >2%, pontuação de polipose nasal bilateral endoscópica (EPN) ≥5, pontuação na EVA de obstrução nasal (ECN) >5, ≥2 sintomas nasossinusais e cirurgia sinusal prévia ou uso/intolerância a corticosteroides sistêmicos. Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber mepolizumabe 100 mg por via subcutânea ou placebo a cada 4 semanas, além do tratamento padrão. Desfechos co-primários: alteração da linha de base na pontuação endoscópica total (EPN) (Semana 52) e pontuação VAS de obstrução nasal (ECN)(Semanas 49–52).

No total, a população analisada foi de 80 pacientes que receberam mepolizumabe e 83 pacientes que receberam placebo. Um total de 91 (52%) dos pacientes eram japoneses, 48 (29%) eram russos e 30 (18%) eram chineses. A alteração média dos mínimos quadrados (erro padrão [EP]) da linha de base na pontuação VAS de obstrução nasal nas semanas 49–52 foi significativamente maior com mepolizumabe (-3,2 [0,34]) versus placebo (-1,8 [0,33]) (diferença média de tratamento: -1,43 [intervalo de confiança de 95% {IC}: -2,37, -0,50]; p = 0,003).

A alteração média dos mínimos quadrados (EP) em relação à linha de base no EPN total na Semana 52 foi numericamente maior para pacientes que receberam mepolizumab (-0,62 [0,16]) versus placebo (-0,19 [0,164]), o que equivale a uma diferença média de tratamento de -0,43 [IC de 95%: -0,89, 0,03]; p = 0,067). Essas tendências foram mantidas independentemente da contagem basal de eosinófilos no sangue.

Nas semanas 49–52, as melhorias em relação à linha de base na pontuação média geral da VAS foram significativamente maiores com mepolizumabe versus placebo (diferença: -1,54 [-2,52, -0,55]; p=0,003) na população mITT. Da mesma forma, o tratamento com mepolizumabe versus placebo resultou em melhorias significativamente maiores em relação à linha de base na pontuação Lund–Mackay na Semana 52 (diferença: -1,63 [-2,90, -0,37]; p=0,012), pontuação VAS composta média para sintomas nasais nas Semanas 49–52 (diferença: -1,17 [-1,99, -0,35]; p=0,005), pontuação total SNOT-22 na Semana 52 (diferença: -10,63 [-18,68, -2,57]; p=0,01 [ajustado]) e pontuação VAS de perda do olfato nas Semanas 49–52 (diferença: -0,82 [-1,43, -0,21]; p=0,009).

Uma proporção semelhante de pacientes apresentou EAs durante o tratamento nos grupos mepolizumabe (68/84 [81%]) e placebo (65/85 [76%]). No total, sete pacientes apresentaram

EAs relacionados ao tratamento (cinco no grupo placebo e dois no grupo mepolizumabe); nenhum deles foi SAE. Uma proporção semelhante de pacientes apresentou EAs durante o tratamento nos grupos mepolizumabe (68/84 [81%]) e placebo (65/85 [76%]). No total, sete pacientes apresentaram EAs relacionados ao tratamento (cinco no grupo placebo e dois no grupo mepolizumabe); nenhum deles foi SAE. Não houve EAs fatais. Uma proporção semelhante de pacientes apresentou EAs de interesse especial.

O tratamento com mepolizumabe reduziu a obstrução nasal e os sintomas nasossinusais, além de melhorar a qualidade de vida específica da doença nasossinusal, em comparação com o placebo. O perfil de segurança do mepolizumabe foi aceitável e consistente com os relatórios anteriores. No geral, esses dados de eficácia e segurança do MERIT e a consistência nas estimativas do tamanho do efeito para os resultados de eficácia co-primária e secundária entre as análises pré-especificadas e post hoc apoiam um perfil de risco-benefício positivo para o mepolizumabe em pacientes com RSCcPN/ECRS e PN inadequadamente controlados do Japão, China e Rússia

#### **4.5.2 Análise da qualidade da evidência**

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho conforme apresentado na tabela abaixo. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 6.

A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE variou de baixa a moderada de acordo com o comparador e com o desfecho avaliado. Os principais motivos para redução da qualidade foram elevado risco de viés, inconsistência entre os resultados apresentados e imprecisão. O risco de viés foi observado tanto no ECR SYNAPSE quanto na revisão sistemática com meta-análise, conforme descrito no Anexo 2. (63,65) Ainda, a inconsistência se deu pela inconsistência entre os resultados apresentados para o desfecho obstrução nasal nas análises avaliadas do desfecho obstrução nasal em comparação com o placebo. A comparação com cirurgia endonasal foi avaliada por meio de revisão sistemática com meta-análise (65) e foi observada imprecisão em todos os desfechos pelo intervalo de confiança amplo, englobando benefício e risco.

Tabela 25. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
<b>Versus placebo</b>	
SNOT-22	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Obstrução nasal	( ) Alta ( ) Moderada (x) Baixa ( ) Muito baixa
Cirurgia subsequente	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Uso de corticosteroides sistêmicos	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Segurança	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Versus cirurgia endonasal</b>	
SNOT-22	( ) Alta ( ) Moderada (x) Baixa ( ) Muito baixa
Obstrução nasal	( ) Alta ( ) Moderada (x) Baixa ( ) Muito baixa
Cirurgia subsequente	( ) Alta ( ) Moderada (x) Baixa ( ) Muito baixa
Uso de corticosteroides sistêmicos	( ) Alta ( ) Moderada (x) Baixa ( ) Muito baixa
Segurança	( ) Alta ( ) Moderada (x) Baixa ( ) Muito baixa

Fonte: elaboração própria. SNOT-22: 22 item *Sinonasal Outcome Test*.

## 5. ESTRUTURA NECESSÁRIA PARA IMPLEMENTAÇÃO

Quanto à implementação de mepolizumabe, a saúde suplementar brasileira parece estar bem-preparada para oferecer essa tecnologia à população, caso ela seja incluída no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS para a indicação de tratamento da RSCcPN grave não controlada, uma vez que já existe a incorporação de tal medicamento no rol para a indicação de asma grave. Este tratamento, administrado por via subcutânea, assemelha-se ao tratamento de outros imunobiológicos de mesma classe terapêutica. O uso subcutâneo de mepolizumabe requer administração a cada 4 semanas, com dose fixa de 100 mg, por meio de caneta autoaplicadora, podendo ser realizada em ambiente ambulatorial ou domiciliar, por profissional de saúde ou pelo próprio paciente.

## **6. AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE INTERNACIONAIS**

### **6.1 *Canada's Drug Agency (CDA-AMC) (antigo *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* - CADTH)***

Em dezembro de 2022, o CADTH publicou recomendação positiva para que mepolizumabe seja utilizado como tratamento de manutenção associado com corticosteroides intranasais em pacientes adultos com RScPN grave, com pólipos bilaterais, que já tenham feito pelo menos 1 cirurgia para tratar pólipos nasais ou que não possam fazer esse tipo de cirurgia, e que ainda apresentem sintomas apesar do tratamento com corticosteroides por pelo menos 3 meses. (75)

### **6.2 *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) - Austrália***

Em novembro de 2022, o PBAC publicou recomendação positiva para que mepolizumabe seja utilizado como tratamento de manutenção associado com corticosteroides intranasais em pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com RScPN ( pólipos bilaterais, EPN  $\geq 5$ , ECN  $\geq 5$  e sintomas gerais pela EVA  $> 7$ ) que já tenham feito pelo menos 1 cirurgia para remoção de pólipos nasais ou que os quais a cirurgia seja inapropriada (conforme indicação médica), e que tenham falhado em atingir o controle adequado da doença mesmo com tratamento otimizado para pólipos nasais (adesão ao corticoide intranasal por pelo menos 2 meses e irrigação salina nasal). Pacientes deveriam ter  $\geq 300$  eosinófilos por microlitro nos últimos 12 meses antes do início do tratamento com mepolizumabe. (76)

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A 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. A RSCcPN eosinofílica costuma apresentar quadro clínico mais grave, apresentando maior comprometimento tomográfico e piores desfechos clínicos quando submetida ao tratamento cirúrgico. Os pacientes com RSCcPN (primária, difusa, do tipo 2) grave 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.

Há uma clara necessidade não atendida para esses pacientes com RSCcPN, pois as opções de tratamento médico para estes pacientes são limitadas e a terapia padrão pode não ser suficiente para o tratamento adequado dos casos graves. Neste cenário, mepolizumabe, associado ao uso da terapia padrão, se apresenta como uma alternativa eficaz e segura para contemplar as necessidades médicas não atendidas dos pacientes com RSCcPN que não respondem adequadamente com a terapia inicial padrão.

O presente relatório fornece uma análise da eficácia e segurança do mepolizumabe (Nucala®) no tratamento da RSCcPN grave. A metodologia empregada na revisão sistemática seguiu critérios metodologicamente robustos.

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 oito artigos que reportaram o 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. (63–71)

Na revisão sistemática com meta-análise em rede publicada por Chen *et al.*, 2023 (65), 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. (63)

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. (70)

A redução no uso de corticoides sistêmicos foi observada na análise primária (63) e o resultado análise de *post hoc* confirmou esse resultado. (66) 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. (66)

Ainda, de uma forma geral, a análise estratificada por comorbidade (asma e DREA), conduzida por Bachert *et al.*, 2022 (64) mostrou que os resultados foram consistentes com os observados na população geral conduzida na análise primária(63). 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. (67–69)

Por fim, o resultado de segurança do mepolizumabe foi satisfatório, de acordo com o exposto por Han *et al.*, 2021 (63) 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. (63) Assim, pode-se afirmar que mepolizumabe possui um perfil de segurança manejável.

Com relação à análise econômica, quando comparado a terapia padrão isoladamente, mepolizumabe + terapia padrão apresentou uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de



aproximadamente R\$ 238.053/AVAQ. O impacto orçamentário 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.

Nesse cenário, concluiu-se que Nucala® (mepolizumabe), como terapia complementar aos corticosteroides intranasais, é uma opção terapêutica eficaz e segura no tratamento de pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com RSCcPN grave, para os quais a terapia com corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia não proporcionaram controle adequado da doença.



## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb;58(Suppl S29):1–464.
2. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol Neck Surg*. 2015 Apr;152(2 Suppl):S1–39.
3. Sousa, J. C., Etchbehere, R. M., Alves, E. A. R., Stark, L. M., Murta, E. F. C., & Michelin MA. Interferon- $\alpha$  action in cytokine profile in eosinophilic nasal polyp cultures. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 87(3), 260–268. 2021;
4. Tritt S, McMains KC KS. Unilateral nasal polyposis: clinical presentation and pathology. *Am J Otolaryngol*. 2008;29(4):230-2.
5. Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial (ABORL-CCF). *Rinossinusites: Evidências e Experiências 2024*. 2024.
6. Anselmo-Lima WT, Romano FR, Tamashiro E, Roithmann R, Dinarte VRP, Piltcher OB et al. . Brazilian guideline for the use of immunobiologicals in chronic rhinosinusitis with nasal polyps – 2024 update. *Braz j otorhinolaryngol [Internet]*. 2024;90(3):101394.
7. Bachert, C., Bhattacharyya, N., Desrosiers, M., & Khan AH. Burden of Disease in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Journal of Asthma and Allergy*, 14, 127–134. 2021;
8. Hopkins C. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *N Engl J Med*. 2019;381(1):55-63.
9. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1449-56 e4.
10. Sun C, Ouyang H LR. Distinct characteristics of nasal polyps with and without eosinophilia. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017;83(1):66-72.
11. Sella GCP, Tamashiro E, Sella JA, Aragon DC, Mendonça TN de, Arruda LK de P, et al. Asthma Is the Dominant Factor for Recurrence in Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jan;8(1):302–9.
12. Loftus CA, Soler ZM, Koochakzadeh S, Desiato VM, Yoo F, Nguyen SA et al. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: meta-analysis of risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(2):199-207.
13. DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L, Alt JA ST. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2017;127(3):550-5.
14. Tosun F, Arslan HH, Karslioglu Y, Deveci MS DA. Relationship between postoperative recurrence rate and eosinophil density of nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2010;119(7):455-9.
15. Brescia G, Marioni G, Franchella S, Ramacciotti G, Giacomelli L, Marino F et al. A prospective investigation of predictive parameters for post-surgical recurrences in sinonasal polyposis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2016;273(3):655-60.
16. Bachert C, Luong AU, Gevaert P, Mullol J, Smith SG, Silver J, et al. The Unified Airway

Hypothesis: Evidence From Specific Intervention With Anti-IL-5 Biologic Therapy. *J allergy Clin Immunol Pract*. 2023 Sep;11(9):2630–41.

17. Pilan RR, Pinna FR, Bezerra TF, Mori RL, Padua FG, Bento RF, Perez-Novo C, Bachert C VR. Prevalence of chronic rhinosinusitis in Sao Paulo. *Rhinology*. 2012 Jun;50(2):129-38.
18. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB BJ, Bockelbrink A et al. Chronic rhinosinusitis in Europe—an underestimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy* 2011;66:1216-23.
19. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, Bleier B, DeConde A, Luong AU, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021 Mar;11(3):213–739.
20. Sedaghat AR, Kuan EC SG. Epidemiology of Chronic Rhinosinusitis: Prevalence and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Jun;10(6):1395-1403.
21. P. Tomassen, R.B. Newson, R. Hoffmans, J. Lotvall, L.O. Cardell, M. Gunnbjornsdottir et al. Reliability of EP3OS symptom criteria and nasal endoscopy in the assessment of chronic rhinosinusitis—a GA(2) LEN study. *Allergy*, 66 (2011), pp. 556-561.
22. J.H. Kim, C. Cho, E.J. Lee, Y.S. Suh, B.I. Choi KSK. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis in South Korea according to diagnostic criteria. *Rhinology*, 54 (2016), pp. 329-335.
23. Maspero JF, Anselmo-Lima W, Bedoya D, Jimenez Chobillón MA, Ospina J, Roithmann R, et al. Management of CRSwNP in Latin America: A multidisciplinary consensus from an expert working group. *World Allergy Organ J [Internet]*. 2024;17(3):100886. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1939455124000176>
24. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and medical management. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Oct;128(4):693–707.
25. 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.
26. Maharjan S, Neopane P, Tiwari M, Parajuli R. Nasal Polyposis: A Review. *Glob J Otolaryngol*. 2017;8(2):3.
27. Newton J. A review of nasal polyposis. *Ther Clin Risk Manag*. 2008 Apr;Volume 4:507–12.
28. Hulse KE, Stevens WW, Tan BK, Schleimer RP. Pathogenesis of nasal polyposis. *Clin Exp Allergy*. 2015 Feb;45(2):328–46.
29. Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB, Claeys G, Holtappels G, Claeys C, et al. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Oct;114(4):981–3.
30. Bachert C, Zhang N, Holtappels G, De Lobel L, van Cauwenberge P, Liu S, et al. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Nov;126(5):962-968.e6.
31. Palmer JN, Messina JC, Bilech R, Grosel K, Mahmoud RA. A cross-sectional, population-based survey of U.S. adults with symptoms of chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Proc*.

2019 Jan;40(1):48–56.

32. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Drake-Lee AB, Ryan D, et al. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Clin Exp Allergy*. 2008 Feb;38(2):260–75.
33. Cingi C, Demirbas D, Ural A. Nasal Polyposis: An Overview of Differential Diagnosis and Treatment. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2011 Sep;5(3):241–52.
34. Iinuma T, Hirota Y, Kase Y. Radio-opacity of the paranasal sinuses. Conventional views and CT. *Rhinology*. 1994 Sep;32(3):134–6.
35. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol*. 2009 Oct;34(5):447–54.
36. Kosugi EM, Chen VG, Fonseca VM, Cursino MM, Mendes Neto JA GL. Translation, cross-cultural adaptation and validation of SinoNasal Outcome Test (SNOT): 22 to Brazilian Portuguese. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011 Sep-Oct;77(5):663-9.
37. Fokkens WJ, Lund V. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019;74(12):2312-9.
38. Anselmo-Lima WT, Romano FR, Tamashiro E, Roithmann R, Dinarte VRP, Piltcher OB, et al. Brazilian guideline for the use of immunobiologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps – 2024 update. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2024 May;90(3):101394.
39. Braid J, Islam L, Gugiu C, Omachi TA, Doll H. Meaningful changes for efficacy outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *World Allergy Organ J*. 2023 May;16(5):100776.
40. Chen S, Zhou A, Emmanuel B, Thomas K, Guiang H. Systematic literature review of the epidemiology and clinical burden of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Curr Med Res Opin*. 2020 Nov;36(11):1897–911.
41. Mullol J, Langdon C. Nasal polyps in patients with asthma: prevalence, impact, and management challenges. *J Asthma Allergy*. 2016 Mar;45.
42. Hall R, Trennery C, Chan R, Gater A, Bradley H, Sikirica M V., et al. Understanding the Patient Experience of Severe, Recurrent, Bilateral Nasal Polyps: A Qualitative Interview Study in the United States and Germany. *Value Heal*. 2020 May;23(5):632–41.
43. Ference EH, Stubbs V, Lidder AK, Chandra RK, Conley D, Avila PC, et al. Measurement and comparison of health utility assessments in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015 Oct;5(10):929–36.
44. Luk LJ, Steele TO, Mace JC, Soler ZM, Rudmik L, Smith TL. Health utility outcomes in patients undergoing medical management for chronic rhinosinusitis: a prospective multiinstitutional study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015 Nov;5(11):1018–27.
45. Soler ZM, Wittenberg E, Schlosser RJ, Mace JC, Smith TL. Health state utility values in patients undergoing endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 2011 Dec;121(12):2672–8.
46. Remenschneider AK, Scangas G, Meier JC, Gray ST, Holbrook EH, Gliklich RE, et al. EQ-5D-derived health utility values in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2015 May;125(5):1056–61.
47. Chen SY, Biswas M, Scott M, Small M, Lee LSW, Ruiz S, et al. Symptom burden and health-

- related quality of life in moderate to severe chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Rhinol Online*. 2022 Oct;5(5):157–73.
48. Rizzo JA, Rudmik L, Mallow PJ, Palli SR. Budget impact analysis of bioabsorbable drug-eluting sinus implants following endoscopic sinus surgery. *J Med Econ*. 2016 Sep;19(9):829–35.
  49. Bhattacharyya N, Villeneuve S, Joish VN, Amand C, Mannent L, Amin N, et al. Cost burden and resource utilization in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Laryngoscope*. 2019 Sep;129(9):1969–75.
  50. Fornazieri MA, Borges BBP, Bezerra TFP, Pinna F de R, Voegels RL. Main causes and diagnostic evaluation in patients with primary complaint of olfactory disturbances. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2014 May;80(3):202–7.
  51. Silva D, Santana P, Baisch E, Gazzotti M, Bernardino G. EE74 Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP): A Cost-of-Illness Study in Brazilian Private Healthcare Settings. *Value Heal* [Internet]. 2022;25(7):S349. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.04.328>
  52. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: How is it used and what does it predict? *Otolaryngol Neck Surg*. 2007 Oct;137(4):555–61.
  53. Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V, Conti D, De Corso E, Gevaert P, et al. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023. *Rhinology*. 2023 Jun;61(3):194–202.
  54. 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 May;88(3):471–80.
  55. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Detalhe da bula do produto. NUCALA. 2024.
  56. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.
  57. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
  58. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.0 Development Group. 2019. 72 p.
  59. Wells GA, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013;
  60. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct;i4919.
  61. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: *JBIM Manual for Evidence Synthesis*. 2020.

62. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E MZ, editor. JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.
63. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(10):1141–53.
64. Bachert C, Sousa AR, Han JK, Schlosser RJ, Sowerby LJ, Hopkins C, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Treatment efficacy by comorbidity and blood eosinophil count. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 May;149(5):1711-1721.e6.
65. Chen J, Wang H, Zhang C, Shi L, Zhang Q, Song X, et al. Comparative short-term efficacy of endoscopic sinus surgery and biological therapies in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A network meta-analysis. *Clin Transl Allergy*. 2023;13(6).
66. Chupp G, Alobid I, Lugogo NL, Kariyawasam HH, Bourdin A, Chaker AM, et al. Mepolizumab Reduces Systemic Corticosteroid Use in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023 Nov;11(11):3504-3512.e2.
67. Fokkens W, Trigg A, Lee SE, Chan RH, Diamant Z, Hopkins C, et al. Mepolizumab improvements in health-related quality of life and disease symptoms in a patient population with very severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: psychometric and efficacy analyses from the SYNAPSE study. *J Patient-Reported Outcomes*. 2023 Jan;7(1):4.
68. Fokkens WJ, Mullol J, Kennedy D, Philpott C, Seccia V, Kern RC, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): In-depth sinus surgery analysis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2023;78(3):812–21.
69. Hopkins C, Han JK, Lund VJ, Bachert C, Fokkens WJ, Diamant Z, et al. Evaluating treatment response to mepolizumab in patients with severe CRSwNP. *Rhinol J*. 2023 Jan;61(2):0–0.
70. Desrosiers M, Diamant Z, Castelnuovo P, Hellings PW, Han JK, Peters AT, et al. Sustained efficacy of mepolizumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: SYNAPSE 24-week treatment-free follow-up. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2024 Jan;14(1):18–31.
71. Mullol J, Lund VJ, Wagenmann M, Han JK, Sousa AN, Smith SG, et al. Mepolizumab improves sense of smell in severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: SYNAPSE. *Rhinol J*. 2024 Jan;1(9):0–0.
72. Mullol J, Fokkens WJ, Smith SG, Keeley T, Zhang L, Howarth P, et al. The impact of mepolizumab on sleep impairment in CRSwNP: post hoc analyses of SYNAPSE and MUSCA. *Rhinology*. 2024 Dec;62(6):669–80.
73. Fujieda S, Wang C, Yoshikawa M, Asako M, Suzuki I, Bachert C, et al. Mepolizumab in CRSwNP/ECRS and NP: the phase III randomised MERIT trial in Japan, China, and Russia. *Rhinology*. 2024 Oct;62(5):576–89.
74. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. .
75. CADTH Reimbursement Recommendation. Mepolizumab (Nucala) for Severe chronic

- rhinosinusitis with nasal polyps. *Canadian Journal of Health Technologies*. 2(12).
76. The The Pharmaceutical Benefits (PBS) - Mepolizumab: Injection 100 mg in 1 mL single dose pre-filled pen; Nucala®. Novembro, 2022.
  77. Aldajani A, Alroqi A, Alromaih S, Aloulah MO, Alsaleh S. Adverse events of biological therapy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review. *Am J Otolaryngol*. 2022 Nov;43(6):103615.
  78. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, Scadding GK, Gevaert P, Nasser S, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Oct;140(4):1024-1031.e14.
  79. Cai S, Xu S, Lou H, Zhang L. Comparison of Different Biologics for Treating Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Network Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Jul;10(7):1876-1886.e7.
  80. Oykhman P, Paramo FA, Bousquet J, Kennedy DW, Brignardello-Petersen R, Chu DK. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Apr;149(4):1286–95.
  81. Tsetos N, Goudakos J. K; Daskalakis D; Konstantinidis I; Markou K. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review. *Rhinol J*. 2017 Mar;56(1).
  82. Tsetos N, Markou K, Konstantinidis I. Effect of monoclonal antibodies on olfactory dysfunction caused by chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Jul;10(7):893–900.
  83. Wang Q, Sun Q, Chen Q, Li H, Liu D, Wu Q. Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-5 Therapies in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022;183(7):732–43.
  84. Wu Q, Zhang Y, Kong W, Wang X, Yuan L, Zheng R, et al. Which Is the Best Biologic for Nasal Polyps: Dupilumab, Omalizumab, or Mepolizumab? A Network Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022;183(3):279–88.
  85. Caminha GP, de Melo Junior JT, Hopkins C, Pizzichini E, Pizzichini MMM. SNOT-22: psychometric properties and cross-cultural adaptation into the portuguese language spoken in Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012 Nov;78(6):34–9.
  86. Endarti D, Kristina SA, Noorizzati R, Nugraha AE, Maharani F, Putri KA, et al. COMPARISON OF EQ-5D-3L AND EQ-5D-5L FOR HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE MEASUREMENT IN INDONESIAN POPULATION WITH SEVERAL CONDITIONS. *Int Res J Pharm*. 2019 Sep;10(8):25–31.
  87. Joseph T, Auger SD, Peress L, Rack D, Cuzick J, Giovannoni G, et al. Screening performance of abbreviated versions of the UPSIT smell test. *J Neurol*. 2019 Aug;266(8):1897–906.
  88. Leite M, Vieira Ponte E, Petroni J, Oliveira Júnior AD, Pizzichini E, Cruz ÁA. Avaliação do Questionário de Controle da Asma validado para uso no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2008;34(10):756–63.

## ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a>	LIVRE
PubMed	<a href="http://www.pubmed.gov">www.pubmed.gov</a>	LIVRE
LILACS	<a href="http://www.bireme.br">www.bireme.br</a>	LIVRE
EMBASE	<a href="http://www.embase.com">www.embase.com</a>	RESTRITO

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

PROJETO



## ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

Para a avaliação do risco de viés do ECR incluído, foi utilizada a ferramenta RoB 2.0. (58), que, conforme apresentado na Figura 29, analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam cada um dos desfechos como sob risco de viés baixo (*low risk*), alto (*high risk*) ou incerto (*some concerns*), não havendo um escore numérico derivado.

O ECR SYNAPSE (63) apresentou risco de viés elevado em todos os desfechos avaliados principalmente pela perda de seguimento elevada que variou entre 12% e 17% entre os grupos. Tal perda de seguimento pode ter inferido potencial viés de atrito.

**Figura 29. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*.**

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
1	SYNAPSE	Mepolizumabe	Placebo	SNOT-22	+	+	-	+	+	-	Low risk
2	SYNAPSE	Mepolizumabe	Placebo	Obstrução nasal	+	+	-	+	+	-	Some concerns
3	SYNAPSE	Mepolizumabe	Placebo	Tempo até primeira cirurgia	+	+	-	+	+	-	High risk
4	SYNAPSE	Mepolizumabe	Placebo	Uso de corticosteroides tópicos	+	+	-	+	+	-	
5	SYNAPSE	Mepolizumabe	Placebo	Segurança	+	+	-	+	+	-	
											D1 Randomisation process
											D2 Deviations from the intended interventions
											D3 Missing outcome data
											D4 Measurement of the outcome
											D5 Selection of the reported result

Fonte: RoB2 Development Group, 2019. (58) SNOT-22: 22 item Sinonasal Outcome Test.

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas com meta-análise foi avaliada através do AMSTAR-2 para avaliações críticas de revisões sistemáticas. Essa ferramenta possui 16 questões, com respostas mais simples que a versão anterior (AMSTAR) e inclui um guia de resposta e uma pontuação da confiança nos resultados baseada na fraqueza dos domínios críticos (questões dois, quatro, sete, nove, onze, treze e quinze). Apesar disso, o AMSTAR-2 não se propõe a gerar um escore global. (57)

Em revisão sistemática com meta-análise de Chen *et al.*, 2023 (65), o grau de confiança foi considerado criticamente baixo por apresentar mais de uma falha crítica, acompanhada por falhas não críticas. (65)

**Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.**

Chen, 2023 (65)		
1. As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíam os componentes da PICO?	<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não	Para Sim: <input checked="" type="radio"/> População <input checked="" type="radio"/> Intervenção <input checked="" type="radio"/> Grupo comparador <input type="radio"/> Desfecho  Opcional (recomendado): <input type="radio"/> Tempo de seguimento
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e o relatório justificou qualquer alteração significativa do protocolo?*	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Sim parcial <input checked="" type="radio"/> Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? <input checked="" type="radio"/> Pergunta de pesquisa da revisão <input type="radio"/> Estratégia de busca <input checked="" type="radio"/> Avaliação do risco de viés  Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado: <input checked="" type="radio"/> Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e <input type="radio"/> Um plano para investigar causas de heterogeneidade <input checked="" type="radio"/> Justificativa para qualquer alteração do protocolo
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudos para inclusão na revisão?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: <input checked="" type="radio"/> Explicação para incluir somente um ECR <input type="radio"/> ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados

		( ) ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados
4. Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?*	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	<p>Para Sim parcial (todos os seguintes):</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa)</p> <p><input type="checkbox"/> Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma)</p> <p>Para Sim, deter também (todos os seguintes)?</p> <p><input type="checkbox"/> Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos</p> <p><input type="checkbox"/> Buscaram estudos/ registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área</p> <p><input type="checkbox"/> Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão</p>
5. Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<p>Se sim, um dos seguintes:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir</p> <p><input type="checkbox"/> OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor</p>
6. Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<p>Se sim, um dos seguintes:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos</p> <p><input type="checkbox"/> OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor</p>
7. Os autores da revisão forneceram uma lista	<input type="checkbox"/> Sim	Para Sim parcial:

<b>dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?*</b>	<input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão  Para Sim, deve ter também: <input type="checkbox"/> Justificaram a exclusão da revisão de cada estudo potencialmente relevante
<b>8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes quando adequados?</b>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial (TODOS os seguintes): <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram população <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram intervenções <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram comparadores <input type="checkbox"/> Descreveram desfechos <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram os desenhos de estudos  Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram população em detalhes <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante) <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante) <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram o cenário do estudo <input checked="" type="checkbox"/> Tempo de seguimento
<b>9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?*</b>	ECR <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Incluído somente ensaios clínicos não randomizados  Ensaios clínicos não-randomizados <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim Parcial <input type="checkbox"/> Não	ECR Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: <input checked="" type="checkbox"/> Alocação não oculta, e <input checked="" type="checkbox"/> Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)  Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: <input checked="" type="checkbox"/> Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e

	<input type="checkbox"/> Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados	<input checked="" type="checkbox"/> Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico  Ensaios Clínicos não-randomizados Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: <input type="checkbox"/> De confusão, e <input type="checkbox"/> De viés de seleção  Para Sim, deve ser avaliado também RoB: <input type="checkbox"/> Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e <input type="checkbox"/> Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico
<b>10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?</b>	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input type="checkbox"/> Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.
<b>11. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?*</b>	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	ECR Para Sim: <input checked="" type="checkbox"/> Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise  <input checked="" type="checkbox"/> E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes.  <input type="checkbox"/> E investigou as causas de qualquer heterogeneidade.  Ensaios clínicos não-randomizados Para Sim: <input type="checkbox"/> Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise  <input type="checkbox"/> E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar

		<p>resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes.</p> <p>( ) E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis</p> <p>( ) E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.</p>
<p>12. Se a meta-análise foi realizada os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?</p>	<p>( ) Sim</p> <p>(x) Não</p> <p>( ) Não foi conduzida meta-análise</p>	<p>Para Sim:</p> <p>( ) incluíram apenas ECR com baixo risco de viés.</p> <p>( ) OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.</p>
<p>13. Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?*</p>	<p>( ) Sim</p> <p>(x) Não</p>	<p>Para Sim:</p> <p>( ) incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés</p> <p>( ) OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.</p>
<p>14. Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?</p>	<p>( ) Sim</p> <p>(x) Não</p>	<p>Para Sim:</p> <p>( ) Não houve heterogeneidade significativa nos resultados</p> <p>( ) OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.</p>
<p>15. Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma</p>	<p>( ) Sim</p> <p>(x) Não</p>	<p>Para Sim:</p> <p>( ) realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e</p>

adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?*	( ) Não foi conduzida meta-análise	magnitude do impacto do viés de publicação.
16. Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para condução da revisão?	(x) Sim ( ) Não	Para SIM:  (x) Os autores relataram não conflitos de interesse OU  ( ) Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.

Fonte: Shea, 2017. (57)

## ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

	Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1.	Aldajani <i>et al.</i>	2022	(77)	Dose não está de acordo com a bula
2.	Bachert <i>et al.</i>	2017	(78)	Dose não está de acordo com a bula
3.	Cai <i>et al.</i>	2022	(79)	Dose não está de acordo com a bula
4.	Oykhman <i>et al.</i>	2022	(80)	Dose não está de acordo com a bula
5.	Tsetsos <i>et al.</i>	2017	(81)	Dose não está de acordo com a bula
6.	Tsetsos <i>et al.</i>	2020	(82)	Dose não está de acordo com a bula
7.	Wang <i>et al.</i>	2022	(83)	Dose não está de acordo com a bula
8.	Wu <i>et al.</i>	2022	(84)	Dose não está de acordo com a bula



## ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment – <i>versus</i> placebo							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
<b>SNOT-22</b>							
2	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada

### Obstrução nasal

2	ensaios clínicos randomizados	grave	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
---	-------------------------------	-------	--------------------	-----------	-----------	--------	---------------

### Cirurgia subsequente

2	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
---	-------------------------------	-------	-----------	-----------	-----------	--------	------------------

### Uso de corticosteroides sistêmicos

2	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
---	-------------------------------	-------	-----------	-----------	-----------	--------	------------------

### Segurança

2	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
---	-------------------------------	-------	-----------	-----------	-----------	--------	------------------

Fonte: elaboração própria. SNOT-22: 22 item *Sinonasal Outcome Test*. <sup>a</sup> Resultados inconsistentes entre as análises avaliadas.

Certainty assessment – <i>versus</i> cirurgia endonasal							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
<b>SNOT-22</b>							
1	ensaios clínicos randomizados <sup>a</sup>	grave	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	⊕⊕○○ Baixa

Certainty assessment – versus cirurgia endonasal							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
<b>Obstrução nasal</b>							
1	ensaios clínicos randomizados <sup>a</sup>	grave	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
<b>Cirurgia subsequente</b>							
1	ensaios clínicos randomizados <sup>a</sup>	grave	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
<b>Uso de corticosteroides sistêmicos</b>							
1	ensaios clínicos randomizados <sup>a</sup>	grave	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
<b>Segurança</b>							
1	ensaios clínicos randomizados <sup>a</sup>	grave	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	⊕⊕○○ Baixa

Fonte: elaboração própria. SNOT-22: 22 item *Sinonasal Outcome Test*. <sup>a</sup> REvisão sistemática com meta-análise que incluiu apenas ECRs. <sup>b</sup> Intervalo de confiança amplo, englobando benefício e risco.