

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

NUCALA (MEPOLIZUMAB)

Como terapêutica adjuvante com corticosteroides intranasais para o tratamento de doentes adultos com RSCcPN grave nos quais a terapêutica com corticosteroides sistémicos e/ou cirurgia não proporciona um controlo adequado da doença.

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

27/03/2024

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 19/03/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Mepolizumab

Nome do medicamento: Nucala

Apresentações:

Nucala – 1 Unidade, Pó para solução injetável, 100 mg, registo n.º 5670914;

Nucala – 1 Unidade, Solução injetável em caneta pré-cheia, 100 mg/1 ml, registo n.º 5779418;

Nucala – 3 Unidades, Solução injetável em caneta pré-cheia, 100 mg/1 ml, registo n.º 5779426;

Nucala – 1 Unidade, Solução injetável em seringa pré-cheia, 100 mg/1 ml, registo n.º 5779434.

Titular da AIM: GlaxoSmithKline Trading Services, Ltd.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: como terapêutica adjuvante com corticosteroides intranasais para o tratamento de doentes adultos com RSCcPN grave nos quais a terapêutica com corticosteroides sistémicos e cirurgia (exceto se contraindicada) não proporciona um controlo adequado da doença.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Nucala (Mepolizumab) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público como *terapêutica adjuvante com corticosteroides intranasais para o tratamento de doentes adultos com RSCcPN grave nos quais a terapêutica com corticosteroides sistémicos e/ou cirurgia não proporciona um controlo adequado da doença.*

Face ao comparador dupilumab o medicamento foi considerado equivalente.

RESTRICÇÕES AO FINANCIAMENTO: financiado apenas para a subpopulação de doentes adultos com RSCcPN grave nos quais a terapêutica com corticosteroides sistémicos e cirurgia (exceto se contraindicada) não proporciona um controlo adequado da doença

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Foi realizada uma análise de minimização de custos para a demonstração da vantagem económica face à alternativa terapêutica selecionada como comparador e com menor custo para o SNS, sendo o seu custo inferior, no mínimo, em 10% face ao comparador.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN) tem por base um processo inflamatório que resulta de uma resposta imunológica TH2, destacando-se o papel da interleucina 5 (IL-5) e interleucina 13 (IL-13). A interleucina-5 (IL-5) é a principal citocina responsável pelo crescimento, diferenciação, recrutamento, ativação e sobrevivência dos eosinófilos. Constitui um subtipo de rinossinusite (inflamação crónica nasal e dos seios peri-nasais por um período igual ou superior a 12 semanas) no qual se verifica a presença de pólipos nasais (lesões inflamatórias que se projetam para as cavidades nasais). Cursa com rinorreia, congestão nasal, hiposmia, pressão facial e/ou dor. A RSCcPN afeta preferencialmente os indivíduos do sexo masculino, embora tenda a manifestar-se de forma mais grave no sexo feminino, com um pico de incidência entre os 40 e 60 anos.

Nos Estados Unidos da América, estima-se que a rinossinusite crónica (RC) afete mais de 10 milhões de doentes, sendo que 25-30% dos indivíduos com RC apresenta polipose nasal – nesse sentido, estima-se que a RSCcPN possa afetar mais de 1% da população norte-americana, com estimativas a rondar os 4%. A frequência de doentes com RSCcPN não controlada por corticosteroides sistémicos encontra-se insuficientemente caracterizada. De qualquer forma, em quatro estados norte-americanos totalizando no seu conjunto 86 milhões de habitantes, observou-se uma média de 9500 cirurgias sinusais endoscópicas por ano – tal corresponde a uma estimativa de 0,25-0,5% doentes com RSCcPN sujeitos a cirurgia por ano.

Na Europa, os estudos epidemiológicos têm descrito uma frequência de polipose nasal na ordem dos 2-4%. Em Portugal, a epidemiologia da RSCcPN não é suficientemente conhecida – um estudo endoscópico em cadáveres detetou uma prevalência de pólipos nasais de 5,5% (intervalo de confiança a 95%=2,3-8,7%). Não existem dados nacionais relativos à frequência de doentes para os quais a

terapêutica com corticosteroides sistémicos e/ou a cirurgia não providenciam um controlo adequado da doença.

Assumindo que, em Portugal, a prevalência de RSCcPN é idêntica à verificada nos Estados Unidos da América ou em outros países europeus, cerca de 100 000-400 000 portugueses terão esta condição, com cerca de 250-2000 a necessitar de cirurgia sinusal endoscópica por ano (i.e., indiciando um mau controlo da doença com corticoterapia sistémica).

Número de doentes estimados:

A estimativa do número de doentes com RSCcNP elegíveis para biológicos é difícil dada a falta de dados europeus, em geral, e portugueses, em particular. Um estudo de revisão sistemática publicada em 2020, que incluiu estudos realizados na Coreia do Sul, EUA e Dinamarca para estimativa da prevalência da RSCcNP, aponta para um valor de 1% a 3% na população geral.

Assumindo que, em Portugal, a prevalência de RSCcPN é idêntica à verificada nos Estados Unidos da América ou em outros países europeus, cerca de 100 000-400 000 portugueses terão esta condição, poderão ser cerca de 250-2000 doentes a necessitar de cirurgia sinusal endoscópica por ano (i.e., indiciando um mau controlo da doença com corticoterapia sistémica).

De referir que o número de doentes estimado é apenas indicativo para efeitos do estudo de avaliação económica. Este valor não é vinculativo para etapas posteriores do processo.

Horizonte temporal da doença:

Os fármacos biológicos não parecem modificar a doença a longo prazo após suspensão do tratamento, pelo que, será de esperar que, para muitos doentes, o tratamento seja vitalício. O horizonte temporal mínimo para a aplicação das consequências do medicamento deverá ser de 10 anos.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O mepolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa), produzido por tecnologia de ADN recombinante em células do ovário do hamster chinês. Inibe ligação da IL-5 à cadeia alfa do complexo recetor da IL-5 expresso na superfície celular do eosinófilo, inibindo assim a sinalização da IL-5 e reduzindo a produção e sobrevivência de eosinófilos. É disponibilizado sob forma de pó para solução injetável. Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de mepolizumab, para injeção subcutânea e com administração por um profissional de saúde. O pó deve ser reconstituído antes da administração e a solução reconstituída deve ser utilizada imediatamente. A posologia é de 1 injeção subcutânea com intervalos de 4 semanas.

O tratamento de primeira linha da rinossinusite crónica com polipose (RSCcPN) são os corticosteroides intranasais, dada a sua eficácia na supressão da inflamação tipo 2. Estes fármacos podem melhorar os sintomas, reduzir a dimensão dos pólipos e diminuir a sua recidiva pós cirurgia, tendo um bom perfil de segurança. Podem também ser utilizadas em associação irrigações nasais diárias de solução salina. Os antibióticos são reservados para a utilização a curto prazo durante exacerbações da doença.

Quando a doença não é controlada com a terapêutica tópica, a segunda linha terapêutica consiste na associação de corticosteroides sistémicos. Estes são frequentemente eficazes, mas a sua descontinuação leva geralmente à recorrência do quadro e os efeitos adversos são significativos.

Aos doentes não respondedores após 6 a 12 semanas ou para os quais a terapêutica prévia é contraindicada é recomendada a adoção de outras terapêuticas, nomeadamente o uso de medicamentos biológicos, a descontinuação gradual do tratamento com corticosteroides sistémicos ou o recurso a nova cirurgia.

Os doentes refratários à terapêutica médica ou com recorrência da polipose podem ser sujeitos a uma cirurgia endoscópica nasossinusal. No entanto, em 40% a 60% dos doentes a polipose recidiva, provavelmente porque a causa subjacente ao processo inflamatório que leva à polipose não foi controlada.

O dupilumab é uma alternativa financiada, como terapêutica complementar com corticosteroides intranasais para o tratamento de adultos com rinossinusite crónica com polipose nasal grave, para quem a terapia com corticosteroides sistémicos e cirurgia (exceto se contraindicada) não fornece controlo adequado da doença.

Os doentes com RSCcPN são impactados negativamente no seu sono, funcionamento físico, atividades de vida diária, vida social e trabalho, o que leva a uma deterioração significativa da sua qualidade de vida. Em Portugal, o impacto desta condição não se encontra ainda devidamente quantificado

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

O tratamento de primeira linha na rinossinusite crónica são os corticosteroides intranasais. Podem também ser utilizadas em associação irrigações nasais diárias de solução salina. Quando a doença não é controlada com a terapêutica tópica, a segunda linha terapêutica consiste em corticosteroides orais, especialmente nos doentes com pólipos nasais que não atingiram um bom controlo da doença com a primeira linha terapêutica. Nos doentes refratários a 3 meses de terapêutica médica, pode ser realizada uma cirurgia endoscópica sinusal. Os antibióticos são reservados para a utilização a curto prazo durante exacerbações da doença. O dupilumab é uma alternativa financiada, como terapêutica complementar com corticosteroides intranasais para o tratamento de adultos com rinossinusite crónica com polipose nasal grave, para quem a terapia com corticosteroides sistémicos e cirurgia (exceto se contraindicada) não fornece controlo adequado da doença.

Adequação das apresentações à posologia

Não se aplica.

Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

	Indicação	Comparador
1	Doentes adultos com RSCcPN grave, nos quais a terapêutica com corticosteroides sistémicos não proporciona um controlo adequado da doença	Dupilumab Cirurgia
2	Doentes adultos com RSCcPN grave, nos quais a terapêutica com corticosteroides sistémicos e cirurgia (exceto se contraindicada) não proporciona um controlo adequado da doença	Dupilumab

Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Esquema posológico: mepolizumab – 100mg/ml (100mg), de 4/4 semanas, por via subcutânea. Havendo resposta satisfatória após 52 semanas de terapêutica, não há dados sobre a duração da terapêutica. Admite-se que para muitos doentes seja vitalícia.
	Medicamento comparador	Esquema posológico: dupilumab – 150mg/ml (300mg), de 2/2 semanas, administrada por via subcutânea. Havendo resposta satisfatória após 52 semanas de terapêutica, não há dados sobre a duração da terapêutica. Admite-se que para muitos doentes seja vitalícia.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Existem apresentações para administração hospitalar (frasco de pó para diluir e seringa pré-cheia) e também caneta para autoadministração, utilizável por doentes com capacidade para a executar, ou que possam recorrer aos cuidados de saúde primária para a administração. No que se refere ao sistema de classificação de doentes em Grupos de Diagnósticos Homogêneos (GDH), todos os elementos a considerar são iguais no campo do medicamento em avaliação e no comparador.
	Medicamento comparador	Existe apresentação para administração hospitalar (seringa pré-cheia) e também caneta para autoadministração, utilizável por doentes com capacidade para a executar, ou que possam recorrer aos cuidados de saúde primária para a administração. No que se refere ao sistema de classificação de doentes em Grupos de Diagnósticos Homogêneos (GDH), todos os elementos a considerar são iguais no campo do medicamento em avaliação e no comparador.

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
<i>Medidas de eficácia</i>		
Sintomas associados à rinossinusite (p.ex. Score SNOT-22)	Crítico	8
Necessidade de polipectomia (nº, tempo entre cirurgias) e necessidade de corticosteroides sistémicos	Crítico	7
Qualidade de Vida (por escala validada)	Crítico	9
Tradução imagiológica e / ou endoscópica da rinossinusite	Importante	6
Capacidade olfativa (p.ex. UPSIT score)	Importante	6
<i>Medidas de Segurança</i>		
Mortalidade	Crítico	9
Descontinuação por eventos adversos relacionados	Crítico	8
Eventos adversos grau 3 e 4	Crítico	7
Eventos adversos globais	Importante	6

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudo SYNAPSE³: ensaio clínico de fase III, aleatorizado e controlado com placebo, que avaliou a eficácia e segurança de mepolizumab em doentes com RSCcPN refratária, elegíveis para repetição de cirurgia; este estudo não permite a avaliação comparativa com os comparadores definidos na matriz inicial de avaliação (dupilumab e/ou cirurgia).

Revisão sistemática da literatura e análise de exequibilidade de comparação indireta com dupilumab, submetida pelo titular de AIM.

Estudo SYNAPSE

Ensaio clínico de fase III, aleatorizado e controlado com placebo, que avaliou a eficácia e segurança de mepolizumab em doentes com RSCcPN refratária, elegíveis para repetição de cirurgia; este estudo não permite a avaliação comparativa com os comparadores definidos na matriz inicial de avaliação (dupilumab e/ou cirurgia).

Os critérios de inclusão do estudo SYNAPSE foram: idade maior ou igual a 18 anos; diagnóstico de RSCcPN; tratamento prévio com corticosteroides sistémicos, e ter feito pelo menos uma cirurgia sino-nasal aos pólipos nasais nos 10 anos anteriores ou ambos; *score* VAS de pólipos nasais endoscópicos bilaterais mínima de 5 (numa escala máxima de 8), com um valor mínimo de 2 para cada cavidade nasal e elegíveis para realização de nova cirurgia; doentes que se encontravam em terapia de manutenção estável durante pelo menos 8 semanas antes do rastreio e com presença contínua de sintomas de congestão/obstrução nasal de gravidade moderada ou grave, com uma gravidade média semanal superior a 1 à data da aleatorização e de outro sintoma (tal como descarga nasal, dor/pressão facial, redução/perda de olfato) durante um período mínimo de 12 semanas anteriores ao rastreio.

Tabela.1 Características demográficas e da doença com base na polipose nasal (população ITT)

	Placebo (N=201)	Mepolizumab 100 mg SC (N=206)	Total (N=407)
Sex, n (%)			
Male	125 (62)	139 (67)	264 (65)
Female	76 (38)	67 (33)	143 (35)
Age (years) ^a, n (%)			
Mean (SD)	48.9 (12.46)	48.6 (13.55)	48.8 (13.01)
Min, Max	20, 82	18, 79	18, 82
Age group (years) ^a, n (%)			
18-<40	52 (26)	64 (31)	116 (29)
40-<65	122 (61)	113 (55)	235 (58)
≥65	27 (13)	29 (14)	56 (14)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic/Latino	29 (14)	24 (12)	53 (13)
Not Hispanic/Latino	172 (86)	182 (88)	354 (87)
Race detail, n (%)			
White - White/Caucasian/European Heritage	183 (91)	190 (92)	373 (92)
Asian - East Asian Heritage	7 (3)	6 (3)	13 (3)
Black or African American	4 (2)	5 (2)	9 (2)
White - Arabic/North African Heritage	4 (2)	2 (<1)	6 (1)
Asian - Central/South Asian Heritage	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
Asian - South East Asian Heritage	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Multiple	1 (<1)	0	1 (<1)
Body Mass Index (kg/m²), n (%)			
Mean (SD)	28.174 (5.4583)	28.153 (5.2684)	28.164 (5.3564)
Min, Max	17.34, 49.29	18.59, 44.71	17.34, 49.29

	Placebo (N=201)	Mepolizumab 100 mg SC (N=206)	Total (N=407)
Duration of nasal polyps, n (%)			
n	201	206	407
<1 year	4 (2)	0	4 (<1)
≥1 to <5 years	35 (17)	47 (23)	82 (20)
≥5 to <10 years	61 (30)	60 (29)	121 (30)
≥10 to <15 years	40 (20)	42 (20)	82 (20)
≥15 to <20 years	35 (17)	27 (13)	62 (15)
≥20 to <25 years	13 (6)	11 (5)	24 (6)
≥25 years	13 (6)	19 (9)	32 (8)
Duration of nasal polyps (years), n (%)			
n	201	206	407
Mean (SD)	11.46 (8.273)	11.36 (8.522)	11.41 (8.390)
Median	10.00	9.00	9.50
Min, Max	0.6, 48.0	1.0, 42.0	0.6, 48.0
Number of previous surgeries for nasal polyps in the past 10 years, n (%)			
n	201	206	407
0	0	0	0
1	81 (40)	108 (52)	189 (46)
2	47 (23)	47 (23)	94 (23)
3	35 (17)	27 (13)	62 (15)
4	12 (6)	13 (6)	25 (6)
5	15 (7)	4 (2)	19 (5)
>5	11 (5)	7 (3)	18 (4)
Number of courses of OCS for nasal polyps in the previous 12 months, n (%)			
n	201	206	407
0	110 (55)	100 (49)	210 (52)
1	47 (23)	64 (31)	111 (27)
2	18 (9)	17 (8)	35 (9)
>2	26 (13)	25 (12)	51 (13)

Fonte: Clinical Study Report SB240563

As medidas de resultado primárias foram a avaliação da eficácia de mepolizumab em comparação com placebo, através da alteração às 52 semanas face ao basal do *score* de pólipos nasais endoscópicos bilaterais (NPS) e a alteração às 52 semanas relativamente às 4 semanas anteriores do *score* de congestão/obstrução nasal (VAS).

As medidas de resultado secundárias foram a percentagem de doentes com necessidade de cirurgia nasal ao longo do tempo; alteração do basal no *score* VAS global nas 4 semanas anteriores à semana 52; alteração do basal no Teste de Resultados Sino-nasais (SNOT)-22 - Score total na Semana 52; percentagem de doentes que requer pelo menos um tratamento com corticoides sistémicos; alteração do basal no *score* de VAS composta (*score* que combina VAS para obstrução nasal, descarga nasal, muco na garganta e perda de cheiro) nas 4 semanas anteriores à semana 52; alteração da linha de base no *score* VAS individual de sintomas: perda de cheiro nas 4 semanas anteriores à semana 52.

Foram incluídos no estudo SYNAPSE, 407 doentes aleatorizados na relação de 1:1 aos grupos de tratamento com mepolizumab por via subcutânea, na dose de 100mg, ou placebo, administrados a cada 4 semanas por um período de 52 semanas.

As características basais dos doentes eram semelhantes entre grupos de tratamento. A idade média foi de 48,8 anos e 14% dos doentes tinham 65 ou mais anos. Mais de metade dos doentes eram do sexo masculino (65%). O *score* médio total do NPS foi de 5,5, de um máximo de 8. Os valores médios de VAS, foram 8,97 por obstrução nasal e 9,07 para sintomas globais. O *score* médio total da SNOT-22 foi de 64,1 tendo-se atingido um máximo de 110. Um total de 71% dos doentes na população de ITT tiveram um diagnóstico de asma no rastreio.

Relativamente aos sintomas associados à rinossinusite (SNOT-22) houve uma redução significativamente maior no *score* médio SNOT-22 no grupo mepolizumab 100 mg SC em comparação com placebo (-30,00 vs. -14,00; $= < 0,001$; p-valor ajustado=0,003. Na Semana 52, a probabilidade de ser um respondedor à terapêutica no grupo mepolizumab era 2,44 vezes maior (95% IC: 1,60 a 3,73; $p < 0,001$) quando comparado com o grupo placebo.

Na análise da necessidade de polipectomia endoscópica (número e tempo entre cirurgias) mepolizumab associou-se a uma redução de 57% no risco de ser submetido a uma nova cirurgia aos pólipos nasais após 52 semanas de tratamento por comparação com o placebo ($p = 0,003$).

Após 52 semanas de tratamento, os doentes no grupo mepolizumab 100 mg SC tiveram uma redução de 42% na probabilidade de necessitar de tratamento com corticosteroides sistémicos em comparação com placebo ($p = 0,020$).

Mepolizumab associou-se a uma melhoria significativa do *score* endoscópico de pólipos nasais às 52 semanas de tratamento -0,73, 95% IC: -1,11 a -0,34, $p < 0,0001$ *versus* placebo.

Mepolizumab associou-se a uma melhoria significativa do *score* VAS de obstrução nasal -3,14 95% IC: -4,09 a -2,18; $p < 0,0001$.

Mepolizumab conduziu a melhorias significativas no *score* VAS de perda de olfato e *score* VAS composto (*score* combinado para obstrução nasal, corrimento nasal, muco na garganta e perda de olfato), -0.37 95% IC (-0.65 a -0.08); $p < 0,001$.

Na avaliação da segurança, a frequência de eventos adversos, até à semana 52, foi semelhante no grupo mepolizumab (82%) e no grupo placebo (85%); os eventos adversos mais comuns nos grupos mepolizumab e placebo foram nasofaringite, (23% e 25%, respetivamente) cefaleias (22% e 18%, respetivamente) e sinusite (11% e 5%, respetivamente); a frequência de eventos adversos graves não fatais foi semelhante entre o grupo mepolizumab (6%) e o grupo placebo (7%).

Revisão sistemática e análise de exequibilidade de comparação indireta^{4,5}

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura (RSL) para informar sobre a eficácia e segurança dos fármacos biológicos, corticosteroides orais e cirurgia sinusal no tratamento da RSCcPN.

Os critérios de inclusão da RSL estão indicados na Tabela 2.

Tabela 2. Critérios de inclusão da RSL.

Category	Inclusion Criteria
Population	CRSwNP or NPs
Interventions	○ Mepolizumab ○ Dupilumab ○ Omalizumab ○ Benralizumab ○ Surgery ○ Systemic corticosteroids
Outcomes	• Efficacy outcomes ○ Nasal polyps score (NPS) ○ Nasal obstruction/congestion score (NCS) ○ SNOT-22 ○ Total symptoms scores (TSS) ○ Rhinosinusitis or NP symptoms VAS ○ Loss of smell or other olfaction measures ▪ Loss of smell score ▪ UPSIT ▪ Anosmia ○ Rhinorrhea score ○ Mucus in throat score ○ NP surgery ▪ NP recurrence after surgery ○ Systemic corticosteroid (SCS) use ○ Antibiotic use ○ CT scan scores (Lund Mackay score) ○ PNIF ○ SF-36 ○ EQ-5D ○ ACQ-5 ○ Asthma exacerbations • Safety outcomes ○ Discontinuations ○ Adverse events
Study designs	• RCTs • Systematic reviews and meta-analyses
Language	English language articles/conference abstracts
Date of publication	• No temporal limit applied to electronic database searches • Search of scientific meeting proceedings from 2015–2021

Fonte: SLR of CRSwNP: 202105v01_01

Os critérios de exclusão da RSL estão indicados na Tabela 3.

Tabela 3. Critérios de exclusão da RSL.

Category	Exclusion Criteria
Population	- Chronic rhinosinusitis sans nasal polyps (CRSsNP) - Unilateral NPs - NPs associated with another chronic condition (e.g., cerebral palsy, granulomatosis with polyangiitis) - CRS not specific to the subgroup with NPs - Exclusively pediatric population (<18 years of age)
Intervention	Nasal stents, implants, nasal packing Intranasal corticosteroids
Outcomes	No outcomes listed in Table 3-1 (e.g., blood biomarkers)
Study Design	Non-randomized, uncontrolled, phase I, narrative and non-systematic, reviews, commentaries

Fonte: SLR of CRSwNP: 202105v01_01

A RSL foi conduzida de acordo com as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e as orientações do NICE, para a síntese da evidência e tomada de decisão.

A pesquisa da literatura foi conduzida em abril de 2021 nas seguintes bases de dados eletrônicas: EMBASE/MEDLINE (via PubMed); Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews); Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) e National Health System Economic Evaluation Database (NHS EED); Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); Center for the Evaluation of Value and Risk in Health (CEVR) at Tufts Medical Center; Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR), complementada em site de agências de HTA e com revisão dos resultados divulgados em congressos científicos, nomeadamente, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI), American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery (AAO-HNS), American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI), American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society, European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), European Congress of Immunology (ECI), European Otolaryngology-ENT Surgery, European Rhinologic Society e International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR).

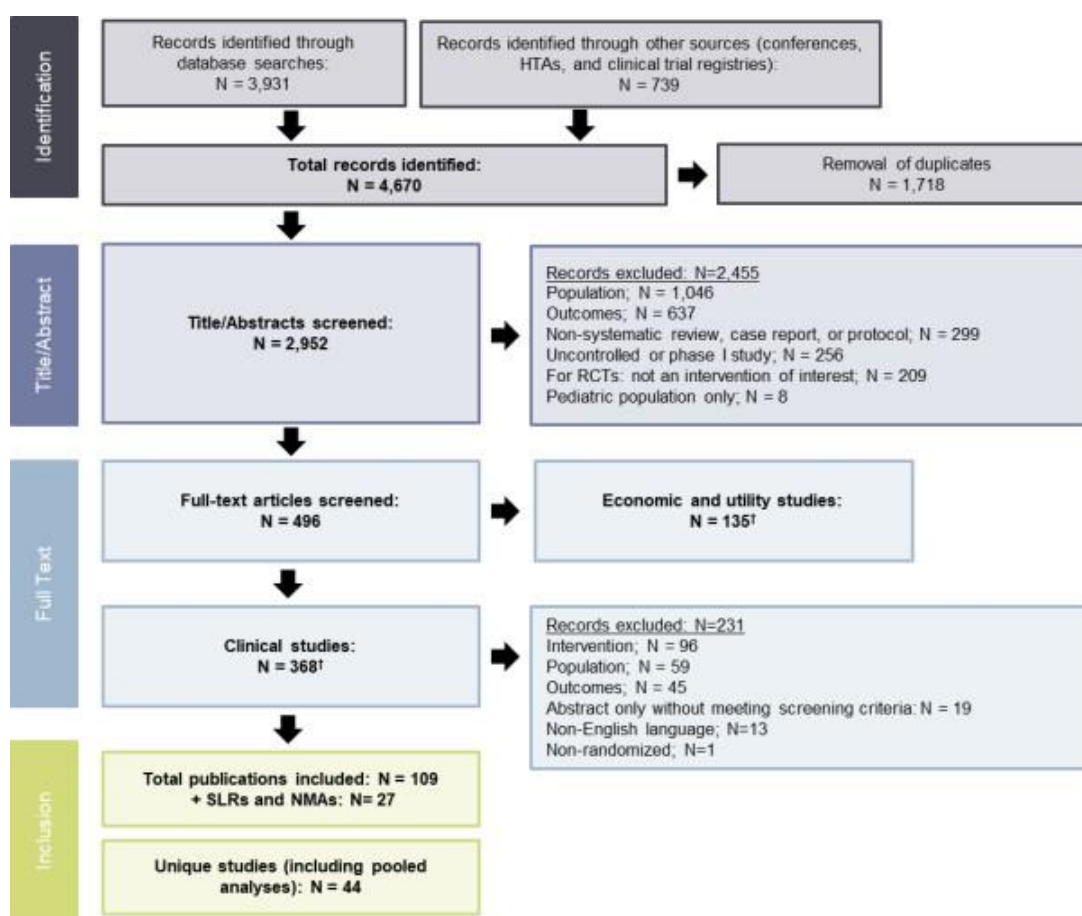
Não é referido se foi realizada pesquisa das referências dos artigos encontrados.

Os resultados das pesquisas foram avaliados de forma independente por dois revisores durante a triagem dos títulos e *abstracts* das publicações, sendo as discrepâncias resolvidas por um terceiro revisor.

Foi avaliada a qualidade dos estudos incluídos de acordo com *Cochrane Risk of Bias Tool for RCTs v.2.0*. Não é referido quantos revisores participaram nesta avaliação.

Com base na estratégia de pesquisa bibliográfica, de um conjunto inicial de 3 931 referências, foram incluídos um total de 109 citações elegíveis, representando 44 estudos: 18 estudos de biológicos: 5 de dupilumab, 6 de mepolizumab, 4 de omalizumab, e 3 de benralizumab. Seis eram ensaios de intervenções cirúrgicas e 20 ensaios de corticosteroides orais.

Figura 1. Diagrama PRISMA da RSL.



Fonte: SLR of CRSwNP: 202105v01_01

Análise de exequibilidade de comparação indireta

Após aplicação dos critérios de elegibilidade para fase quantitativa de comparação indireta (comparadores selecionados: dupilumab e omalizumab), foram identificadas 17 citações, num total de 4 estudos elegíveis.

Dois dos estudos avaliaram dupilumab (SINUS 24 e SINUS 52), potencialmente elegíveis para comparação com o mepolizumab através do ensaio SYNAPSE. Os estudos SINUS-24 e SINUS-52 são ensaios clínicos de fase III, aleatorizados, em dupla ocultação e controlados com placebo, desenhados para avaliar a eficácia e segurança de dupilumab como terapêutica complementar com corticosteroides intranasais vs. placebo em combinação com corticosteroides intranasais, em doentes com RSCcPN grave, para quem a terapia com corticosteroides sistémicos e/ou cirurgia não fornece controlo adequado da doença.

Nos estudos SINUS 24 e SINUS 52, as medidas de resultado co-primárias foram: variação desde o basal no *score* de pólipos (NPS), congestão ou obstrução nasal e *score* imagiológico *Lund-Mackay*. No estudo SYNAPSE, as medidas de resultado co-primárias foram variação do *score* de pólipos (NPS) na semana 52 e obstrução nasal através do *score* VAS.

Os estudos a considerar na comparação indireta foram comparados relativamente às seguintes características: desenho do estudo, população, dose e duração do tratamento, medidas de resultado e métodos de análise estatística.

Tabela 4. Características consideradas nos estudos para a comparação indireta

Category	Factor
Study design and circumstances	• Geography • Run-in procedures • Concomitant medications
Participant population	• Demographics ◦ Age ◦ Gender • Severity of disease at baseline ◦ Nasal Polyps Score (NPS) ◦ Nasal congestions Score (NCS) ◦ Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22 score) ◦ Overall disease severity • Stage or duration of disease or condition ◦ Time since NP diagnosis ◦ Prior NP surgery ◦ Prior systemic corticosteroids (SCS) use • Comorbidities ◦ Asthma ◦ Aspirin Exacerbated Respiratory Disease (AERDS)
Intervention implementation	• Dose • Duration
Outcome measures and methods of statistical analysis	• Definition of outcome(s) • Analysis population • Analysis methods

Fonte: INDIRECT TREATMENT COMPARISON FEASIBILITY REPORT

As diferenças entre os estudos no que se refere às medidas de resultado avaliadas e intervalos considerados, encontram-se identificadas na Tabela 5.

Tabela 5. Medidas de resultados e intervalos de medição considerados nos estudos avaliados para comparação indireta

Outcome	Timepoint	Mepo trial	Dupilumab trials	
		SYNAPSE	SINUS 24	SINUS 52
CFB in NP score	24	Yes ¹	Yes	Yes
	52	Yes	No	Yes
CFB in SNOT-22 total score	24	Yes ¹	Yes	Yes
	52	Yes	No	Yes
Proportion of patients requiring SCS	24	Yes ¹	No	No
	52	Yes	Yes ^{2,3}	
Time-to-first nasal surgery	24	Yes ¹	No	No
	52	Yes	Yes ^{2,3}	
CFB in nasal obstruction VAS score	24	Yes ¹	No	No
	52	Yes	No	No
CFB in overall symptoms VAS score	24	Yes ¹	No	No
	52	Yes	No	No
CFB in composite VAS score	24	Yes ¹	No	No
	52	Yes	No	No
CFB in loss of sense of smell VAS symptom score	24	Yes ¹	No	No
	52	Yes	No	No

Fonte: INDIRECT TREATMENT COMPARISON FEASIBILITY REPORT

As diferenças entre os estudos encontram-se identificadas na tabela 6, 7, 8 e 9.

Tabela 6. Diferenças entre os desenhos dos estudos avaliados para comparação indireta

Design feature	Mepolizumab trial	Dupilumab trials	
	SYNAPSE	SINUS 24	SINUS 52
Randomisation stratification factors	Country	Country, asthma or NSAID-exacerbated respiratory disease, previous surgery	Country, asthma or NSAID-exacerbated respiratory disease, previous surgery
N randomised	414	276	448
N included in analysis set	407	276	448
Geography = European Union	42% (Germany, Netherlands, Romania, Sweden, UK)	66% (Bulgaria, Czechia, France, Germany, Hungary, Italy, Netherlands, Poland, Romania, Ukraine, UK)	20% (Belgium, Portugal, Sweden, Spain)
Geography = North America	22% (USA and Canada)	13% (USA)	19% (Canada, USA)
Geography = Other regions	36% (South Korea, Argentina, Australia, Russia)	24% (Russia)	61% (Argentina, Australia, Chile, Israel, Mexico, Russia, Japan, Turkey)
Run-in period	4 weeks of mometasone furoate spray (2 actuations of 50 µg in each nostril twice daily)	4 weeks of mometasone furoate nasal spray (100 µg in each nostril twice daily)	4 weeks of mometasone furoate nasal spray (100 µg in each nostril twice daily)
Treatment duration	52 weeks	24 weeks	52 weeks
Concomitant medications	Saline nasal irrigations, courses of SCS and/or antibiotics, and surgery as required. Use of SCS during the treatment period was considered part of SoC, so observed scores following SCS use were included in the analyses	Saline nasal lavage, systemic antibiotics, short-course SCS, and sinonasal surgery were permitted, as needed.	Saline nasal lavage, systemic antibiotics, short-course SCS, and sinonasal surgery were permitted, as needed.
Trial time period	2017 to 2019	2016 to 2018	2016 to 2018

Fonte: INDIRECT TREATMENT COMPARISON FEASIBILITY REPORT

Tabela 7. Diferenças nas características das populações, entre os estudos avaliados para comparação indireta

		Mepolizumab trial	Dupilumab trials	
Characteristic	Type of information	SYNAPSE N=407	SINUS 24 N=276	SINUS 52 N=448
Demographics				
Age (years)	Inclusion criterion	≥18	≥18	≥18
	Baseline mean Overall (each arm)	48.8 (48.9; 48.6)	50.5 (50; 52)	52.0 (53; 53; 51)
Gender (% males)	Baseline	65	57.2	62.3
	Overall (each arm)	(67; 62)	(53; 62)	(62; 60; 65)
Comorbidities				
Body mass	Inclusion criterion	Weight ≥40 kg	Not an inclusion criterion	Not an inclusion criterion
	Baseline BMI mean Overall (each arm)	28.2 (28.2; 28.2)	28.0 (28.4; 27.5)	28.0 (27.9; 28.0; 28.0)
Patients with asthma (%)	Baseline	71	58	60
	Overall (each arm)	(74; 68)	(59; 57)	(59; 63; 57)
Patients with AERD (%)	Baseline	27	30	27
	Overall (each arm)	(31; 22)	(29; 32)	(29; 28; 23)
CRSwNP disease characteristics				
Duration of NP (years)	Baseline mean Overall (each arm)	11.4 (11.5; 11.4)	11.1 (10.8; 11.4)	11.0 (10.9; 10.7; 11.3)
General symptoms required prior to screening	Inclusion criteria	Symptoms for ≥12 weeks before screening of blockage, obstruction, congestion or discharge, with ≥1 of the following symptoms: facial pain/pressure, reduction/loss of sense of smell.	Symptoms for ≥8 weeks before screening of NCS ≥2, with a loss of smell [partial or total] and/or nasal discharge [anterior or posterior]), and an NCS of ≥1 at randomisation (after 4-week run-in with INCS)	Symptoms for ≥8 weeks before screening of NCS ≥2, with a loss of smell [partial or total] and/or nasal discharge [anterior or posterior]), and an NCS of ≥1 at randomisation (after 4-week run-in with INCS)
NPS (score)	Inclusion criterion ¹	≥5 (with a minimum score of 2 in each nasal cavity) prior to starting treatment at screening and randomisation	≥5 (with a minimum score of 2 in each nasal cavity) at screening	≥5 (with a minimum score of 2 in each nasal cavity) at screening
	Baseline ² mean Overall (each arm)	5.5 (5.6; 5.4)	5.8 (5.9; 5.6)	6.1 (6.0; 6.3; 6.1)

SNOT-22 (score)	Inclusion criterion	Not an inclusion criterion	Not an inclusion criterion	Not an inclusion criterion
	Baseline mean Overall (each arm)	64.1 (64.4; 63.7)	49.4 (50.9; 48)	51.9 (53.5; 51.9; 50.2)
Overall VAS symptoms (score)	Inclusion criterion	>7	Not an inclusion criterion	Not an inclusion criterion
	Baseline mean Overall (each arm)	9.1 (9.1; 9.0)	7.7 (8.0; 7.4)	8.0 (9.0; 7.8; 8.2)
Eosinophils (10 ⁹ cells/L)	Baseline mean	0.40	0.44	0.43
	Overall (each arm)	(0.40; 0.39)	(0.44; 0.44)	(0.45; 0.40; 0.45)
Time since last surgery for removal of nasal polyps (years)	Inclusion criterion	At least one surgery in the previous 10 years	Not an inclusion criterion ³	Not an inclusion criterion ³
	Exclusion criterion	Any surgery within 6 months prior to screening	Any surgery within 6 months prior to screening	Any surgery within 6 months prior to screening
	Baseline mean Overall (each arm)	4.0 (3.8; 4.2)	5.7 (5.5; 5.9)	8.3 (8.8; 8.4; 7.5)
Number of prior surgeries for the removal of nasal polyps	Baseline = 0 (%)	0	28	42
	Overall (each arm)	(0; 0)	(26; 31)	(42; 41; 41)
	Baseline ≥ 1 (%)	100	72	58
	Overall (each arm)	(100; 100)	(74; 69)	(58; 59; 59)
	Baseline ≥ 2 (%)	54	Not reported	Not reported
	Overall (each arm)	(60; 48)		
Number of SCS courses for NP in prior 12 months	Baseline ≥ 3 (%)	30	22	11
	Overall (each arm)	(36; 25)	(22; 23)	(12; 6; 15)
	Baseline = 0 (%)	52	46	36
	Overall (each arm)	(55; 49)	(Not reported)	(Not reported)
	Baseline ≥ 1 (%)	48	54	65
	Overall (each arm)	(45; 51)	(Not reported)	(Not reported)
	Baseline ≥ 2 (%)	22	Not reported	Not reported
	Overall (each arm)	(22; 20)		

Fonte: INDIRECT TREATMENT COMPARISON FEASIBILITY REPORT

Tabela 8. Características das intervenções dos estudos avaliados para comparação indireta

	Mepolizumab trial	Dupilumab trials	
Study /RCT feature	SYNAPSE N=414	SINUS 24 N=276	SINUS 52 N=448
Location of administration of the treatment	At the site	At the site up to 10 weeks, then self-administration at home	
Placebo + SoC arm	Placebo every 4 weeks (by safety syringe) + SoC (mometasone furoate nasal spray [two actuations of 50 µg in each nostril twice daily or in line with the local standards] and if required, saline nasal douching, short courses of SCS and/or antibiotics.	Placebo SC injection every 2 weeks + SoC (intranasal mometasone furoate nasal spray [100 µg in each nostril twice daily] and saline nasal lavage, systemic antibiotics, short-course SCS, or sinonasal surgery were permitted, as needed.	
Active treatment + SoC arm	Mepolizumab 100 mg SC every 4 weeks + SoC (mometasone furoate nasal spray [two actuations of 50 µg in each nostril twice daily or in line with the local standards] and if required, saline nasal douching, short courses of high dose SCS and/or antibiotics.	Dupilumab 300 mg SC injection every 2 weeks + SoC (intranasal mometasone furoate nasal spray [100 µg in each nostril twice daily] and saline nasal lavage, systemic antibiotics, short-course SCS, or sinonasal surgery were permitted, as needed.	
Other intervention details	Patients who had nasal surgery or received SCS during the study could continue study treatment until the end of the 52-week treatment period	SCS and sinonasal surgery were permitted, as needed.	

Fonte: INDIRECT TREATMENT COMPARISON FEASIBILITY REPORT

Tabela 9. Descrição das medidas de resultado dos estudos avaliados para comparação indireta

	Mepolizumab trial	Dupilumab trials	
Outcome detail	SYNAPSE	SINUS 24	SINUS 52
General assessment and data handling procedures			
Population included in analysis	All randomised participants who received at least 1 dose of study treatment. Data was analysed according to randomised treatment arm.	All patients who underwent randomisation.	
Data handling for continuous outcomes (NPS and SNOT-22)	- Data analysed according to randomised treatment arm. - Patients who had surgery were assigned the worst possible score for all subsequent visits. - Use of SCS was considered part of SoC, so observed scores following SCS use were included in the analyses. - For patients who withdrew without rescue by surgery, missing at random multiple imputation was used. - All data included in the analysis, regardless of treatment discontinuation.	- Data analysed according to the assigned intervention. - For patients who underwent surgery or received SCS for any reason, data collected post-surgery (actual date) or post-SCS treatment were set to the worst post-baseline value on or before the time of surgery or SCS treatment. - For patients who withdrew without rescue by surgery or SCS, used a multiple imputation approach to impute missing values, using all patients who had not been rescued by surgery or SCS.	

Additional data handling procedures for surgery/SCS event outcomes	- Nasal surgery times were included in the analysis regardless of whether the nasal surgery occurred before or after discontinuation of treatment. - If a participant withdrew from the study before Week 52 and before experiencing nasal surgery, the nasal surgery event time was censored at the time of study withdrawal.	Pooled the entire dupilumab every 2-week treatment from both studies (group A up to 52 weeks and B up to 24 weeks from SINUS-52 and the dupilumab group from SINUS-24), and included a forced censor for the SINUS-52 group B at week 24. The entire placebo treatment period, of up to 52 weeks for SINUS-52 and up to 24 weeks for SINUS-24, was pooled as well.
---	---	--

Nasal Polyp Score change from baseline outcome

Outcome description and measurement	NP score from image recording of endoscopies (based on centrally read data). The total NP score is reported as the sum of the right and left nostril scores and ranges from 0 to 8, with higher scores indicating greater disease severity.	Endoscopic NPS. Scoring was done centrally by masked review of the video recordings of standardised endoscopies. The total NP score is reported as the sum of the right and left nostril scores and ranges from 0 to 8.
Treatment-effect type	Mean difference ¹	Mean difference
Analysis methods	Mixed model repeated measured analysis with covariates of treatment group, geographic region, baseline score and log ^a baseline blood eosinophil count, and time period (plus interaction terms for time point by baseline value and time point by treatment group).	ANCOVA model with the baseline value of the corresponding endpoint, treatment, asthma or NSAID-exacerbated respiratory disease status, surgery history, and study region as covariates.

SNOT-22 change from baseline outcome

Outcome description and measurement	SNOT-22 scores ranged 0–110, with higher scores indicating greater disease severity.	SNOT-22 scores ranged 0–110, with higher scores indicating greater disease severity.
Treatment-effect type	Mean difference ¹	Mean difference
Analysis methods	Mixed model repeated measured analysis with covariates of treatment group, geographic region, baseline score and log ^a baseline blood eosinophil count, and time period (plus interaction terms for time point by baseline value and time point by treatment group).	ANCOVA model with the baseline value of the corresponding endpoint, treatment, asthma or NSAID-exacerbated respiratory disease status, surgery history, and study region as covariates.

Time-to-first nasal surgery outcome

Outcome description and measurement	Patients requiring actual nasal surgery. Nasal surgery was defined as a procedure involving instruments with resulting incision (cutting open) of the paranasal sinuses and removal of polyp tissue from the nasal cavity (polypectomy) and the sinuses.	Patients requiring sinonasal surgery (done or planned) during the treatment period.
Treatment-effect type	Hazard ratio	Hazard ratio
Analysis methods	Cox proportional hazards model with covariates of treatment group, baseline NP score (centrally read), baseline nasal obstruction score, log ^a baseline blood eosinophil count, number of previous surgeries (1, 2, >2; ordinal), and geographic region.	Cox proportional hazards model with the event as the dependent variable and the study indicator, treatment group, asthma or NSAID-exacerbated respiratory disease strata, previous surgery strata, and study region as covariates.

Proportion of patients requiring systemic corticosteroids outcome

Outcome description and measurement	Proportion of patients requiring SCS for NP until Week 52.	Patients requiring systemic corticosteroid during the treatment period until Week 52.
Treatment-effect type	Odds ratio	Raw event counts are available for the 52-week time period that could be used to calculate an OR.
Analysis methods	Logistic regression model with covariates of treatment group, baseline NP score (centrally read), baseline nasal obstruction VAS score, log ^a baseline blood eosinophil count, number of SCS courses in previous 12 months (0, 1, >1; ordinal) and geographic region.	Raw event counts up to 52 weeks. However, many patients only have data up to the 24-week time period.

Fonte: INDIRECT TREATMENT COMPARISON FEASIBILITY REPORT

Apesar da semelhança nas medidas de resultado, relativamente à variação no score NPS às 52 semanas, é referido que as observações após corticosteroides orais foram geridas de forma díspar (como observado vs. pior observação *carried forward*). Tendo em conta que esta diferença iria enviesar os resultados de uma comparação indireta ancorada, foi considerado que a mesma não seria exequível.

São ainda citadas outras diferenças entre ensaios, identificadas como potenciais modificadores de efeito, tais como: a proporção de mulheres, a proporção de doentes com asma, a proporção de doentes com doença respiratória exacerbada por aspirina (AERDs), história de doença (número e *timing* de cirurgias prévias, uso prévio de corticoides orais), e gravidade da doença no basal.

Foram avaliadas as diferenças entre ensaios na resposta ao placebo. No estudo SYNAPSE os doentes no braço placebo apresentavam mais benefício do tratamento em termos de NPS e SNOT-22 em relação aos doentes no braço placebo dos ensaios SINUS. A percentagem de doentes que necessitaram de corticosteroides sistémicos no braço placebo foi similar entre ensaios. A percentagem de doentes que necessitaram de cirurgia no braço placebo (usado como *proxy* para o risco no basal), foi muito menor nos ensaios SINUS do que no ensaio SYNAPSE.

Tabela 10. Diferenças na resposta no braço placebo, entre ensaios, desde o basal

Outcome	Timepoint (weeks)	Mepo trial	Dupilumab trials	
		SYNAPSE N=201	SINUS 24 N=133	SINUS 52 N=153
CFB in NP score (mean)	24		0.17	0.10
	52	-0.1	N/A	0.15
CFB in SNOT-22 total score (mean)	24		-9.31	-10.40
	52	-15.7	N/A	-8.88
Patients requiring SCS (%)	24		N/A	N/A
	52	37	30.8	
Time-to-first surgery (%)	52	23	7.7	

Key: CFB, change from baseline; NP, Nasal Block Score; SCS, systemic corticosteroid; SNOT

Fonte: INDIRECT TREATMENT COMPARISON FEASIBILITY REPORT

Seria necessária uma comparação indireta ajustada (MAIC) com dados individuais para equilibrar estas diferenças entre as populações dos ensaios com mepolizumab e dupilumab em termos de score NPS e proporção de doentes a necessitar de corticoides orais. Contudo, muitas das diferenças identificadas não podem ser ajustadas por esta abordagem, nomeadamente: 1) no ensaio SYNAPSE os doentes tinham de ter recebido tratamento com corticoides orais prévio ao *screening* (pelo menos 8 semanas), o que pode ter resultado numa população com mais doença refratária neste ensaio; 2) a utilização de

scores diferentes (ou neste, caso, o diferente tratamento dos dados do score NPS) na avaliação de consequências da sinusite limita a comparação de resultados.

Pelos argumentos supracitados, foi considerado pelo titular de AIM que não era exequível qualquer comparação indireta com o dupilumab.

Tabela 11. Qualidade dos ensaios elegíveis de acordo com a RSL classificada pelo titular de AIM

Study	Citation Evaluated	Random sequence generation	Deviation from intended intervention bias	Missing outcome data	Outcomes measurement bias	Selective reporting	Overall risk
Dupilumab							
LIBERTY ASTHMA QUEST	NCT02414854 2018	Low	Low	Low	Low	Low	Low
NCT01920893	Bachert 2016c	Low	Low	Low	Low	Low	Low
SINUS 24	Bachert 2019c	Low	Low	Low	Low	Low	Low
SINUS 52	Bachert 2019c	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Mepolizumab							
SYNAPSE	Han 2021	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Gevaert 2011	Gevaert 2011	Some	Some	High	Some	Some	High
NCT01362244	Bachert 2017	Low	Low	Low	Low	Low	Low
MUSCA	Nelsen 2017*	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Pooled DREAM/SIRIUS/MENSA/MUSCA	Jain 2020	Some	Low	High	Low	Low	High
Pooled MENSA and MUSCA	Laidlaw 2019a	Some	Low	Low	Low	Low	Some
Omalizumab							
POLYP 1	NCT03280550 2020	Low	Low	Low	Low	Low	Low
POLYP 2	NCT03280537 2020	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Gevaert 2013	Gevaert 2013	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Benralizumab							
Pooled SIROCCO and CALIMA	FitzGerald 2017	Some	Low	Low	Low	Low	Some
ANDHI	Harrison 2021	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Tversky 2020	Tversky 2020	Low	Low	Low	Low	Low	Low
ESS							
Blomquist 2009	Blomquist 2009	Some	Some	Low	Low	Some	Some
Ragab 2010	Ragab 2010	Some	Some	Low	High	Some	High
Saedi 2014	Saedi 2014	Some	Low	Low	Some	Low	Some
Sahin-Onder 2016	Sahin-Onder 2016	Some	Some	Some	High	Low	High
Tirelli 2013	Tirelli 2013	Some	Low	High	Some	Low	High
Wei 2018	Wei 2018	Some	Some	High	Some	Low	High
SCS							
Alobid 2005	Alobid 2005	Some	Low	High	High	Low	High
Alobid 2012	Alobid 2012	Some	Some	Some	Some	Some	Some
Alobid 2014	Allobid 2014	Low	Some	Low	Low	Low	Some
Arancibia 2020	Arancibia 2020	Low	Some	Low	High	Low	High
Benitez 2006	Benitez 2006	Some	High	Low	High	Some	High
Bogdanov 2020	Bogdanov 2020	Some	Some	Low	High	Low	High
Ecevit 2015	Ecevit 2015	Some	Low	Low	Low	Low	Some
Kiris 2016	Kiris 2016	Low	Some	Some	Low	Some	Some
Kirtsreesakul 2011	Kirtsreesakul 2011	Some	Low	Low	Low	Low	Some
Kirtsreesakul 2012	Kirtsreesakul 2012	Some	Low	Low	Low	Low	Some
Kroftic 2006	Kroftic 2006	Some	Some	Low	High	Low	High
Lin 2020	Lin 2020	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Papadakis 2021	Papadakis 2021	Low	Some	Low	Some	Low	Some
Shaikh 2014	Shaikh 2014	Some	Some	Some	High	Some	High
Shen 2019	Shen 2019	Some	Some	Low	High	Low	High
Tetik 2020	Tetik 2020	Some	Some	Some	High	Some	High
Vaidyanathan 2011	Vaidyanathan 2011	Some	Low	Low	Low	Low	Some
Van Zele 2010	Van Zele 2010	Low	Low	Low	Low	Some	Some
Wright 2007	Wright 2007	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Xu 2020	Xu 2020	Some	Some	Some	Low	Low	Some

* –heterotimer only

Fonte: INDIRECT TREATMENT COMPARISON FEASIBILITY REPORT

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Qualidade de vida (por escala validada) – crítico (9)

Não foram apresentados dados comparativos relativamente a esta medida de resultado.

Sintomas associados à rinossinusite (p.ex. Score SNOT-22) – crítico (8)

Não foram apresentados dados comparativos relativamente a esta medida de resultado.

Necessidade de polipectomia (nº, tempo entre cirurgias) e necessidade de corticosteroides sistémicos – crítico (7)

Não foram apresentados dados comparativos relativamente a esta medida de resultado.

Tradução imagiológica e / ou endoscópica da rinossinusite – importante (6)

Não foram apresentados dados comparativos relativamente a esta medida de resultado.

Capacidade olfativa (p.ex. UPSIT score) – importante (6)

Não foram apresentados dados comparativos relativamente a esta medida de resultado.

Mortalidade– crítico (9)

Não foram apresentados dados comparativos relativamente a esta medida de resultado.

Descontinuação por eventos adversos relacionados– crítico (8)

Não foram apresentados dados comparativos relativamente a esta medida de resultado.

Eventos adversos grau 3 e 4– crítico (7)

Não foram apresentados dados comparativos relativamente a esta medida de resultado.

Eventos adversos grau globais – importante (6)

Não foram apresentados dados comparativos relativamente a esta medida de resultado.

7. Qualidade da evidência submetida

Não foi submetida nenhuma evidência que respondesse às perguntas de investigação incluídas na matriz de avaliação e, nomeadamente, que permitisse comparar mepolizumab com dupilumab e cirurgia, em doentes adultos com RSCcPN grave, nos quais a terapêutica com corticosteroides sistémicos não proporciona um controlo adequado da doença (subpopulação 1). Também não foi submetida nenhuma evidência que permitisse comparar mepolizumab com dupilumab, em doentes adultos com RSCcPN grave, nos quais a terapêutica com corticosteroides sistémicos e cirurgia (exceto se contraindicada) não proporciona um controlo adequado da doença (subpopulação 2).

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi submetida uma revisão sistemática da literatura e análise de exequibilidade de comparação indireta pelo titular de AIM, que concluíram que uma comparação indireta ancorada não seria exequível.

Foi apontada como justificação a existência de diferenças identificadas em potenciais modificadores de efeito e nos *outcomes* utilizados, diferenças essas não passíveis de serem ajustadas por uma comparação ajustada (MAIC), nomeadamente: 1) no ensaio SYNAPSE os doentes tinham de ter recebido tratamento com corticoides orais prévio ao *screening* (pelo menos 8 semanas), o que pode ter resultado numa população com mais doença refratária neste ensaio; 2) as observações no score NPS após corticosteroides orais foram geridas de forma díspar entre os dois ensaios (como observado vs. pior observação *carried forward*), o que limita a comparação de resultados.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de mepolizumab “*como terapêutica adjuvante com corticosteroides intranasais para o tratamento de doentes adultos com RSCcPN grave nos quais a terapêutica com corticosteroides sistémicos e/ou cirurgia não proporciona um controlo adequado da doença*”.

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de mepolizumab em relação a dupilumab e cirurgia, nem face a dupilumab. Contudo, tendo-se constatado o efeito benéfico do fármaco, recomendou-se o seu financiamento, ao abrigo do art.º 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, apenas como terapêutica adjuvante com corticosteroides intranasais para o tratamento de doentes adultos com RSCcPN grave nos quais a terapêutica com corticosteroides sistémicos e cirurgia (exceto se contraindicada) não proporciona um controlo adequado da doença.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Foi submetida uma revisão sistemática da literatura e análise de exequibilidade de comparação indireta pelo titular de AIM, que concluíram que uma comparação indireta ancorada não seria exequível. Foi apontada como justificação a existência de diferenças identificadas em potenciais modificadores de efeito e nos *outcomes* utilizados, diferenças essas não passíveis de serem ajustadas por uma comparação ajustada (MAIC), nomeadamente: 1) no estudo SYNAPSE os doentes tinham de ter recebido tratamento com corticoides orais prévio ao *screening* (pelo menos 8 semanas), o que pode ter resultado numa população com mais doença refratária neste ensaio; 2) as observações no score NPS após corticosteroides orais foram geridas de forma díspar entre os dois ensaios (como observado vs. pior observação *carried forward*), o que limita a comparação de resultados.
- Mepolizumab na comparação com placebo (estudo SYNAPSE), relativamente aos sintomas associados à rinosinusite (SNOT-22) mostrou uma redução significativamente maior no *score* médio SNOT-22 (-30,00 vs. -14,00; $= < 0,001$; p-valor ajustado=0,003).
- Na análise da necessidade de polipectomia endoscópica (número e tempo entre cirurgias) mepolizumab associou-se a uma redução de 57% no risco de ser submetido a uma nova cirurgia aos pólipos nasais após 52 semanas de tratamento por comparação com o placebo ($p=0,003$).

10. Avaliação económica

O medicamento Nucala apresenta uma redução do custo de tratamento inferior no mínimo em 10%, face ao custo de tratamento do medicamento comparador, Dupixent, comprovando a sua vantagem económica, de acordo com o disposto na alínea a) do n.º 9 do artigo 25.º, do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

No âmbito das negociações com o titular de AIM foram acordadas melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

O medicamento Nucala (Mepolizumab) foi considerado equivalente a dupilumab, “como terapêutica adjuvante com corticosteroides intranasais para o tratamento de doentes adultos com RSCcPN grave nos quais a terapêutica com corticosteroides sistémicos e cirurgia (exceto se contraindicada) não proporciona um controlo adequado da doença”.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo o mesmo sido objeto um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. Dossier de avaliação técnico-científica sobre o valor terapêutico acrescentado de Nucala® (Mepolizumab) na Rinossinusite crónica com pólipos nasais (RSCcPN), Preparado Por: GlaxoSmithKline
2. - Produtos Farmacêuticos, Lda, julho de 2022
3. Clinical Study Report, A randomised, double-blind, parallel group PhIII study to assess the clinical efficacy and safety of 100 mg SC Mepolizumab as an add on to maintenance treatment in adults with severe bilateral nasal polyps - SYNAPSE (StudY in NASal Polyps patients to assess the Safety and Efficacy of mepolizumab), 23-JUN-2020
4. Systematic Literature Review of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Clinical Efficacy and Safety of Treatments June 21, 2021; 202105v01_01
5. Ballew N, et al, INDIRECT TREATMENT COMPARISON FEASIBILITY REPORT, The relative efficacy of biologics for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: an indirect treatment comparison feasibility assessment, 28th April 2021