

Papel dos Medicamentos Biológicos na Rinossinusite Crónica com Pólipos Nasais – Revisão Sistemática com Meta-Análise

João Pedro Vila Real Fernandes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientadora: Professora Doutora Rafaela da Cruz Vieira Veloso Teles

maio de 2022

Dedicatória

Aos meus avós.

Agradecimentos

Gostaria de começar por agradecer aos meus pais e à minha irmã que possibilitaram a concretização deste sonho. Sem eles nada disto seria possível. Um agradecimento também á minha família que sempre me apoiou.

Um obrigado enorme à Sara por me aturar e me ajudar ao longo deste percurso. Foste incansável!

Um grande obrigado à Professora Rafaela Veloso Teles por ter aceitado o meu pedido de orientação e por me ter ajudado a desenvolver este projeto, contribuindo com o seu elevado conhecimento e experiência e por me ter acompanhado ao longo de todo o percurso e garantido que nada me faltava, disponibilizando sempre a sua ajuda.

Agradeço também aos meus amigos, que acompanharam esta viagem comigo, pois sem eles isto não seria possível.

A todos vós um enorme obrigado, esta conquista também é vossa!

Resumo

Introdução: A rinossinusite crónica com pólipos nasais é uma doença inflamatória associada a elevada morbilidade e diminuição da qualidade de vida. Esta doença apresenta uma prevalência considerável em Portugal e está associada a uma taxa de recidiva relevante apesar do tratamento médico convencional e cirúrgico. O objetivo deste artigo é avaliar a eficácia das novas terapias monoclonais no controlo da rinossinusite crónica com pólipos nasais refratária às terapêuticas disponíveis e discutir os múltiplos fatores que devem ser tidos em conta no uso destes tipos de fármacos.

Métodos: Revisão sistemática com meta análise sobre a eficácia das terapias biológicas na rinossinusite crónica com pólipos nasais. Na pesquisa bibliográfica foram utilizados a base de dados *PubMed* e o registo de ensaios clínicos (www.clinicaltrials.gov), tendo sido contabilizados os artigos publicados entre 2011 e 2021 e apenas incluídos os ensaios clínicos randomizados. A data da última pesquisa foi dia 02 de fevereiro de 2022.

Resultados: No total, a meta-análise incluiu 11 ensaios clínicos randomizados, que avaliaram 4 anticorpos monoclonais no que concerne ao impacto na qualidade de vida do doente e na redução da extensão da doença. Todos os anticorpos demonstraram melhorias na qualidade de vida e diminuição da extensão da doença. O dupilumab foi o anticorpo monoclonal com melhores resultados no controlo da doença. Quanto aos efeitos adversos, todos os biológicos foram considerados seguros e bem tolerados no geral.

Conclusão: Nesta revisão sistemática verificou-se que o dupilumab foi o anticorpo monoclonal com mais impacto, tanto na qualidade de vida do doente como na extensão da doença. No entanto, são necessários estudos mais prolongados que avaliem como ocorre a modulação do padrão inflamatório a longo prazo, assim como para verificar a existência de um eventual pico terapêutico. Além disso, dado o impacto económico que implica a sua aplicação, é imperioso que se avalie de forma eficiente quais os doentes que mais beneficiam com esta terapêutica.

Palavras-chave

rinossinusite crónica; pólipos nasais; anticorpos monoclonais; biológicos;

Abstract

Introduction: Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is an inflammatory disease associated with high morbidity and quality of life impairment. This disease has a considerable prevalence in Portugal and is associated with a relevant recurrence rate, despite conventional and surgical medical treatment. The aim of this article is to evaluate the efficacy of new monoclonal therapies in the control of chronic rhinosinusitis with nasal polyps refractory to the available therapies and to discuss the multiple factors that should be taken into consideration in the use of these types of drugs.

Methods: Systematic review with meta-analysis on the efficacy of biological therapies in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. In the bibliographical research, the *PubMed* database and the registration of clinical trials were used (www.clinicaltrials.gov), articles published between 2011 and 2021 were considered and only randomized clinical trials were included. The date of the last survey was February 2, 2022.

Results: In total, the meta-analysis included 11 randomized clinical trials that evaluated 4 monoclonal antibodies, which were compared based on the quality of life of the patient and the reduction of the extension of disease. All antibodies showed improvements in life's quality and a positive impact on the extent of the disease. Dupilumab was the monoclonal antibody with the best results in controlling the disease. As for adverse effects, all biological effects were considered safe and well tolerated in general.

Conclusion: In this systematic review, dupilumab was the monoclonal antibody with the highest impact, both on the patient's quality of life and on the extent of the disease. However, longer studies are needed to assess how long-term inflammatory pattern modulation occurs and to verify the existence of a possible therapeutic peak. Furthermore, given the economic impact of its application, it is imperative to efficiently assess which patients benefit most from this therapy.

Keywords

chronic rhinosinusitis; nasal polyps; monoclonal antibodies; biologics;

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Palavras-Chave	vii
Abstract	ix
Keywords	ix
Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos	xvii
Capítulo 1 – Introdução	1
1.1 Definição	1
1.2 Epidemiologia	1
1.3 Patofisiologia	2
1.4 Novas Terapias Biológicas	2
Capítulo 2 – Métodos	5
Capítulo 3 – Resultados	7
3.1 Dupilumab	9
3.2 Omalizumab	10
3.3 Mepolizumab	11
3.4 Benralizumab	12
3.5 Efeitos Adversos	13
Capítulo 4 – Discussão	15
4.1 Indicações dos Biológicos e análise custo eficácia do Dupilumab	16
4.2 Critérios para uso de anticorpos monoclonais na RSCcPN	18
Capítulo 5 – Conclusão	21
Capítulo 6 – Conflitos de Interesse	23
Capítulo 7 – Declarações de Financiamento	25
Bibliografia	27
Apêndice 1 – Critérios de inclusão e principais características dos estudos	33

Lista de Figuras

Figura 1 - Gráfico da avaliação do risco de viés.

Figura 2 - Resumo da avaliação do risco de viés.

Figura 3 - Diagrama de fluxo de estudos PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*.

Figura 4 - Gráfico em floresta comparando o grupo Dupilumab com o grupo Placebo.
Parâmetro: SNOT-22

Figura 5 - Gráfico em floresta comparando o grupo Dupilumab com o grupo Placebo.
Parâmetro: NPS

Figura 6 - Gráfico em floresta comparando o grupo Dupilumab com o grupo Placebo.
Parâmetro: *Lund Mackay Score*

Figura 7 - Gráfico em floresta comparando o grupo Omalizumab com o grupo Placebo.
Parâmetro: SNOT-22

Figura 8 - Gráfico em floresta comparando o grupo Omalizumab com o grupo Placebo.
Parâmetro: NPS

Figura 9 - Gráfico em floresta comparando o grupo Omalizumab com o grupo Placebo.
Parâmetro: *Lund Mackay Score*

Figura 10 - Gráfico em floresta comparando o grupo Mepolizumab com o grupo Placebo.
Parâmetro: SNOT-22

Figura 11 - Gráfico em floresta comparando o grupo Mepolizumab com o grupo Placebo.
Parâmetro: NPS

Figura 12 - Gráfico em floresta comparando o grupo Benralizumab com o grupo Placebo.
Parâmetro: SNOT-22

Figura 13 - Gráfico em floresta comparando o grupo Benralizumab com o grupo Placebo.
Parâmetro: NPS

Figura 14 - Gráfico em floresta comparando o grupo Benralizumab com o grupo Placebo.
Parâmetro: *Lund Mackay Score*

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Critérios para uso de terapia biológica em doentes com rinossinusite crónica com pólipos nasais.

Tabela 2 - Critérios e classificação da resposta dos doentes com rinossinusite crónica com pólipos nasais à terapia biológica.

Tabela 3 - Critérios de inclusão e principais características dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática com meta-análise.

Lista de Acrónimos

ECRs	Ensaio Clínicos Randomizados
EUFOREA	<i>European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases</i>
FESS	<i>Functional Endoscopic Sinus Surgery</i>
NPS	<i>Nasal Polyp Score</i>
PRISMA 2020	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis 2020</i>
QALY	<i>Quality Adjusted Life Year</i>
SNOT-22	<i>Sino Nasal Outcome Test-22</i>

Capítulo 1 - Introdução

Definição

De acordo com o EPOS2020 - *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020* (1), a rinossinusite crónica (com ou sem pólipos nasais) nos adultos consiste na inflamação do nariz e dos seios peri-nasais e define-se clinicamente, no adulto, pela existência de 2 ou mais sintomas, um dos quais deverá ser a obstrução/congestão nasal ou a rinorreia anterior/posterior, sendo os outros sintomas a dor/pressão na face e a hipósμία ou anósmia. Para estabelecer o diagnóstico clínico deverão existir ainda sinais endoscópicos de: pólipos nasais e/ou rinorreia mucopurulenta a drenar do meato médio e/ou edema/obstrução mucosa primariamente no meato médio; e/ou alterações na tomografia computadorizada que revelem alterações na mucosa do complexo ostiomeatal e/ou dos seios perinasais. Para que seja válido o diagnóstico de rinossinusite crónica os sintomas devem estar presentes por um período mínimo de 12 semanas. Questões acerca de sintomas alérgicos (esternutos, rinorreia aquosa, prurido não-ocular, etc) devem ser incluídos. A rinossinusite crónica com pólipos nasais (RSCcPN), caracteriza-se pela presença de pólipos nasais bilaterais ao nível do meato médio detetados endoscopicamente em adjuvante aos critérios acima descritos (1,2).

Epidemiologia

A rinossinusite crónica é uma doença com elevado impacto em termos de morbilidade da população afetada, como também nos gastos em saúde associados a esta patologia e aos períodos de inatividade laboral (3). Em termos epidemiológicos foram realizados dois estudos baseados na endoscopia nasal em Portugal. No primeiro, feito no norte de Portugal foi analisado um grupo de 200 cadáveres caucasianos, tendo-se verificado uma prevalência de pólipos nasais de 5,5% (4). O segundo, realizado em 2018, identificou uma prevalência de RSCcPN de 8,8% em 215 trabalhadores da indústria têxtil, significativamente superior à prevalência encontrada em 101 trabalhadores de venda a retalho (que foi de 0%), sugerindo assim que possa haver uma correlação entre a exposição ocupacional a poeiras e a ocorrência da polipose nasal (5).

Num outro estudo da mesma equipa de investigadores, identificou-se uma taxa de recidiva de 31% em 85 doentes submetidos a cirurgia, acompanhados durante um período de follow-up mínimo de 9 meses e com uso concomitante de corticoides intranasais (6). Nestes doentes, aspetos como a exposição ocupacional a poeiras e a presença concomitante de asma não mediada por IgE foram identificados como fatores preditivos de recidiva da doença. Uma revisão sistemática acerca do papel da cirurgia

designada como *Functional Endoscopic Sinus Surgery* (FESS) no tratamento da RSCcPN, verificou que a recorrência da doença após FESS variou de 4 a 60% com uma mediana de 20% em todos os estudos e no caso da cirurgia de revisão o intervalo foi de 3 a 42% com uma mediana de 6% (7). Isto demonstra que existe uma percentagem considerável de doentes que apresentam doença recidivante mesmo após esgotadas todas as medidas médicas convencionais e intervenção cirúrgica (6). É neste espectro de doentes que se prevê benefício de uma eventual terapia biológica.

Patofisiologia

A classificação da rinossinusite crónica tem-se baseado nos dois diferentes fenótipos clínicos em rinossinusite crónica com e sem pólipos nasais e, apesar do conhecimento de que a inflamação crónica está na base destas patologias, a elucidação dos mecanismos subjacentes à doença permanece em níveis insatisfatórios, mantendo-se a perspetiva de que a RSC será uma síndrome clínica que corresponde à manifestação final comum de múltiplas vias fisiopatológicas que atingem as cavidades nasais e os seios peri-nasais. O que se sabe é que parece haver uma associação entre a rinossinusite crónica sem pólipos nasais e uma inflamação tipo 1 e, no caso da RSCcPN, uma maior associação com uma inflamação do tipo 2. Esta inflamação do tipo 2 está mais frequentemente associada a um aumento dos fatores inflamatórios IL-4, IL-5, IL-13 e IgE e vão ser estes mediadores que vão estar na origem dos alvos terapêuticos definidos para as novas terapias biológicas para a RSCcPN (3).

Novas Terapias Biológicas

Uma das primeiras terapias biológicas a surgir foi o omalizumab. Este funciona como um anticorpo monoclonal anti-IgE humano que ao ligar-se ao terceiro domínio constante da molécula IgE impede a interação do ligante com o seu recetor reduzindo os níveis circulantes de IgE. Estes níveis reduzidos por sua vez vão diminuir a taxa de ligação de IgE ao seu recetor nos basófilos e mastócitos inibindo assim a sua desgranulação e consequente libertação de citocinas e mediadores inflamatórios (8).

No que diz respeito à IL-5, esta desempenha funções na diferenciação, quimiotaxia e sobrevivência dos eosinófilos, eosinófilos estes que vão desempenhar um papel importante no processo inflamatório tipo 2. Anticorpos monoclonais como o mepolizumab atuam como terapêuticas anti-IL-5, possuindo elevada afinidade para a IL-5. Já o benralizumab tem como alvo terapêutico o recetor IL-5, o qual está expresso na superfície tanto dos eosinófilos como dos basófilos. Este consegue inibir a ação da IL-5 nos seus recetores e assim causar citotoxicidade (8).

Já a IL-4 e IL-13 ativam respostas inflamatórias do tipo 2 através da síntese de IgE e tipos celulares relacionados, partilhando como recetor comum o IL-4R α e atuando como dois mediadores fundamentais na diferenciação Th2. O dupilumab aparece como um anticorpo monoclonal contra o IL-4R α , com grandes expectativas quanto á sua influência no controlo do processo inflamatório subjacente á RSCcPN (8).

Capítulo 2 - Métodos

A pesquisa referente à literatura publicada sobre o tema desta revisão sistemática com meta análise foi realizada em 2022 (última data de pesquisa a 02 de fevereiro), utilizando a *checklist* PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) e a base de dados *PubMed*. Os ensaios clínicos randomizados (ECRs) incluídos foram também investigados no website www.clinicaltrials.gov. Apenas foram incluídos artigos portugueses e ingleses. Dado tratar-se de uma revisão sistemática, não foi requerida aprovação pela comissão de ética. Foi elaborado um protocolo, submetido e aprovado na PROSPERO (CRD42022308005).

Nesta revisão, foram considerados os artigos publicados entre os anos 2011 e 2021. A pesquisa bibliográfica foi executada por três investigadores independentes, utilizando a sequência de caracteres (rhinosinusitis OR "chronic rhinosinusitis" OR "nasal polyps" OR "nasal polyposis") AND ("monoclonal antibodies" OR biologics OR humanized) AND (treatment OR therapy OR management). A seleção de estudos foi realizada por três investigadores, inicialmente através da leitura rápida do título e resumo do estudo em que numa primeira fase foram excluídos artigos que não se enquadrassem no tema das terapias biológicas na RSCcPN, e numa segunda fase foram excluídos todos os artigos que não fossem ECRs. Posteriormente, os ECRs foram revistos a texto inteiro e foi verificado se cumpriam os critérios de inclusão seguintes:

- População com idade superior a 18 anos;
- Presença de rinossinusite crónica com pólipos nasais;
- Refratariedade ao tratamento com glicocorticoides, e/ou cirurgia prévia a pólipos nasais (mais de três meses de intervalo) com reincidência;
- *Nasal Polyp Score* bilateral ≥ 5 , com uma pontuação ≥ 2 para cada narina.

Paralelamente, foram também estabelecidos critérios de exclusão, nomeadamente:

- Doentes com fibrose cística, rinossinusite fúngica alérgica, discinesia ciliar, pólipos antro-coanais e pólipos nasais associados a condições malignas nasossinusais.

Para avaliar o risco de viés, foi utilizada a ferramenta *Cochrane risk-of-bias* (9).

A extração e revisão de dados foi conduzida por três investigadores e qualquer diferença encontrada foi ultrapassada através de desempate. Nesta fase foram extraídos dados relativamente à população de cada estudo e de cada grupo (controlo vs placebo), duração,

terapêutica envolvida e respetivo protocolo assim como média e desvio padrão de ambos os grupos relativamente aos parâmetros utilizados na meta-análise.

Os parâmetros avaliados na meta-análise consistiram na análise da qualidade de vida associada à saúde, mensurada através do teste SNOT-22 (10)(*Sino Nasal Outcome Test-22*, escala 0-110, diferença clinicamente significativa mínima de 9 (11), em que “maior significa pior”), e na extensão da doença, medida através do NPS (12)(*Nasal Polyp Score*, escala visual endoscópica que pontua de 0 a 8, em que para cada narina 0 = sem pólipos e 4 = pólipos grandes) e do *Lund Mackay Score* (13)(pontuação 0-24, em que “maior significa pior”, que utiliza a tomografia computadorizada do nariz e seios perinasais para avaliar a extensão da rinossinusite crónica). Estes resultados foram analisados usando o *Review Manager 5.4.1* sobre a forma de tabelas comparativas dos diferentes parâmetros utilizando dados contínuos. Em termos de análise, a variância inversa foi utilizada como método estatístico, os efeitos aleatórios como modelo de análise e a diferença média como medida de efeito. O intervalo de confiança (IC) do estudo aplicado foi de 95% e a heterogeneidade foi medida para todas as comparações. Os resultados foram considerados significativos quando $P < 0,05$.

A segurança dos ensaios foi declarada de acordo com os eventos adversos reportados, a sua severidade e associação com a intervenção comparada com placebo.

Capítulo 3 - Resultados

Nesta revisão sistemática, foram incluídos dez estudos, sendo que o risco de viés foi considerado “baixo” ou “pouco claro” na maioria dos parâmetros. No gráfico de risco de viés, presente na Figura 1, é possível observar a avaliação dos autores da revisão

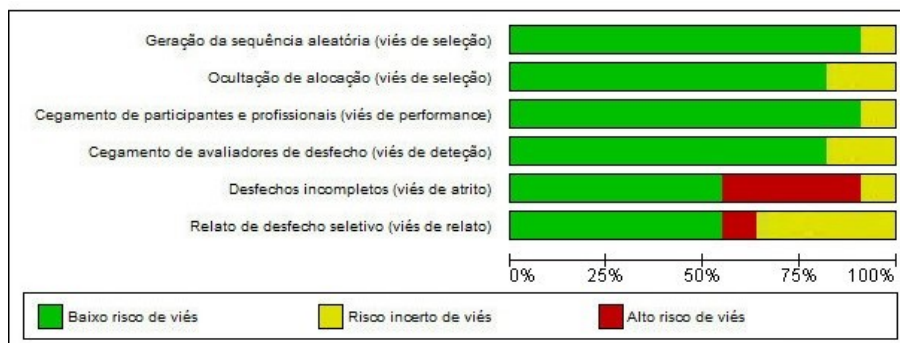


Figura 1 - Gráfico da avaliação do risco de viés.

Na Figura 2 está também ilustrado um resumo do risco de viés, sendo apresentada a avaliação dos autores em cada parâmetro de risco de viés para cada estudo incluído, individualmente.



Figura 2 - Resumo da avaliação do risco de viés.

Na Figura 3 pode-se observar o fluxograma do estudo. Foram identificados 1330 artigos através do meio de pesquisa *PubMed* e, para além destes, 2 outros artigos foram adicionados através de outras fontes. Dos 1332 artigos encontrados, constatou-se que 4 encontravam-se duplicados e, após uma leitura rápida do título e resumo, 1118 foram excluídos numa primeira fase e 189 excluídos na segunda fase. Dos 21 artigos resultantes lidos em texto integral 12 foram excluídos, ou porque não cumpriam os critérios de inclusão/exclusão ou porque eram artigos que abordavam o mesmo estudo. No total contabiliza-se 9 artigos em que 7 desses artigos abordam um estudo por artigo e 2 abordam dois estudos por artigo (LIBERTY SINUS 24 e LIBERTY SINUS 52 são dois ensaios diferentes abordados no mesmo artigo (14) assim como POLYP 1 e POLYP 2 (15)) o que totaliza no final 11 estudos usados na meta-análise. Os critérios de inclusão dos estudos envolvidos na meta-análise estão expostos na Tabela 3 (Apêndice 1).

Foram testados diferentes anticorpos monoclonais através destes 11 ECRs, nomeadamente: dupilumab, abordado em 3 ECRs (14,16); omalizumab, abordado em 3 ECRs (15,17); mepolizumab, abordado em 3 ECRs (18–20) e benralizumab, abordado em 2 ECRs (21,22). A eficácia destes anticorpos monoclonais foi avaliada através do SNOT-22, do NPS e do *Lund Mackay Score*.

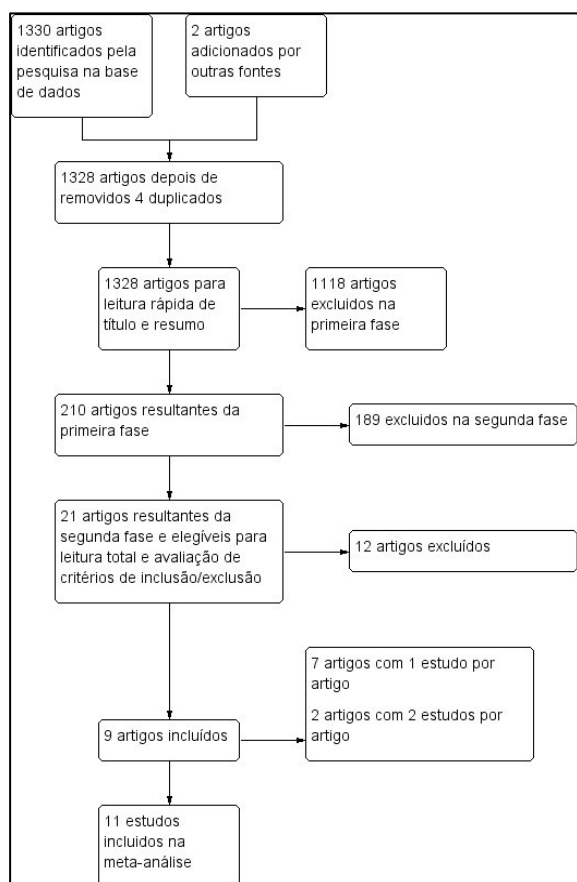


Figura 3 - Diagrama de fluxo de estudos PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis.

Dupilumab

Os efeitos do dupilumab foram avaliados nos estudos Bachert 2016, LIBERTY SINUS 24 e LIBERTY SINUS 52 (14,16), sendo que os parâmetros SNOT-22, NPS e *Lund Mackay Score* foram avaliados às 24 semanas pelos 3 estudos e o SNOT-22 e NPS foram adicionalmente avaliados às 52 semanas pelo LIBERTY SINUS 52.

Em termos de impacto na qualidade de vida, com o uso de dupilumab verificou-se uma diferença média de -19.61 [(95% CI, -22.53, -16.69), (P<0.00001)] pontos no SNOT-22 às 24 semanas nos 3 estudos e uma diferença média de -22.38 [(95% CI, -27.10, -17.66), (P<0.00001)] pontos no SNOT-22 às 52 semanas no LIBERTY SINUS 52 em comparação com o uso de placebo (Figura 4).

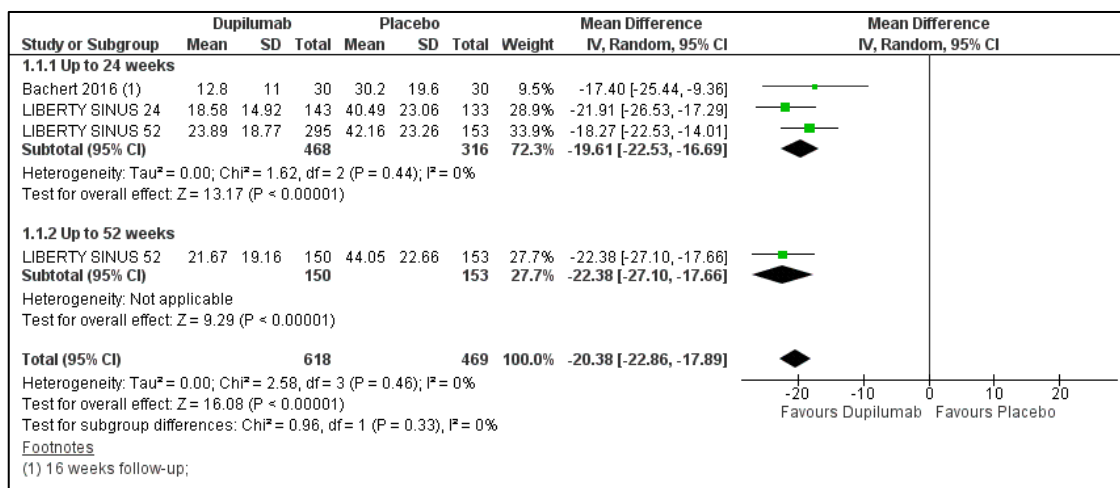


Figura 4 - Gráfico em floresta comparando o grupo Dupilumab com o grupo Placebo. Parâmetro: SNOT-22

Em termos de extensão da doença, com o uso de dupilumab verificou-se uma diferença média de -1.80 [(95% CI, (-2.25, -1.35), (P<0.00001)] pontos no NPS (Figura 5) e de -7.00 [(95% CI, -9.61, -4.39), (P<0.00001)] pontos no *Lund Mackay Score* (Figura 6) às 24 semanas nos 3 estudos e uma diferença média de -2.34 [(95% CI, -2.77, -1.91), (P<0.00001)] pontos no NPS (Figura 5) às 52 semanas no LIBERTY SINUS 52 em comparação com o uso de placebo.

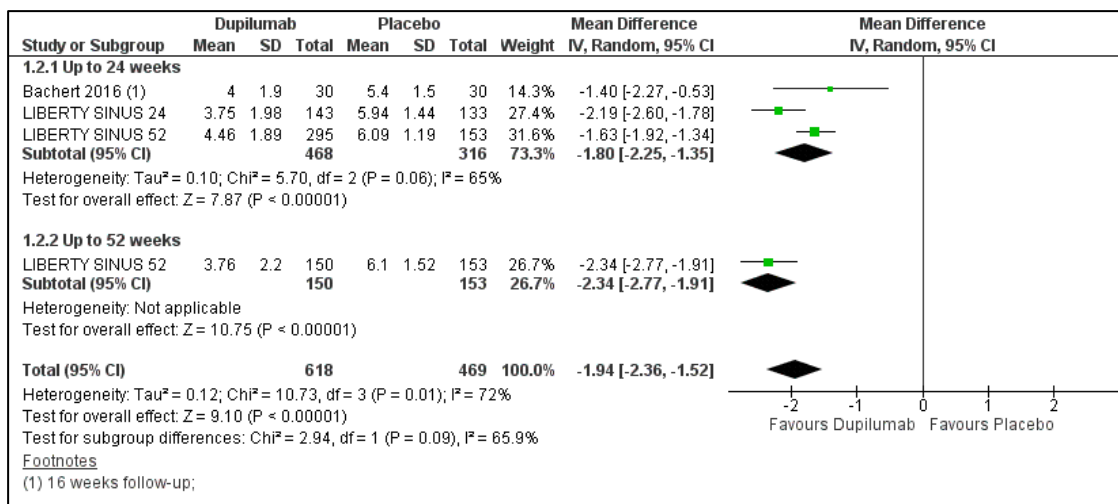


Figura 5 - Gráfico em floresta comparando o grupo Dupilumab com o grupo Placebo. Parâmetro: NPS

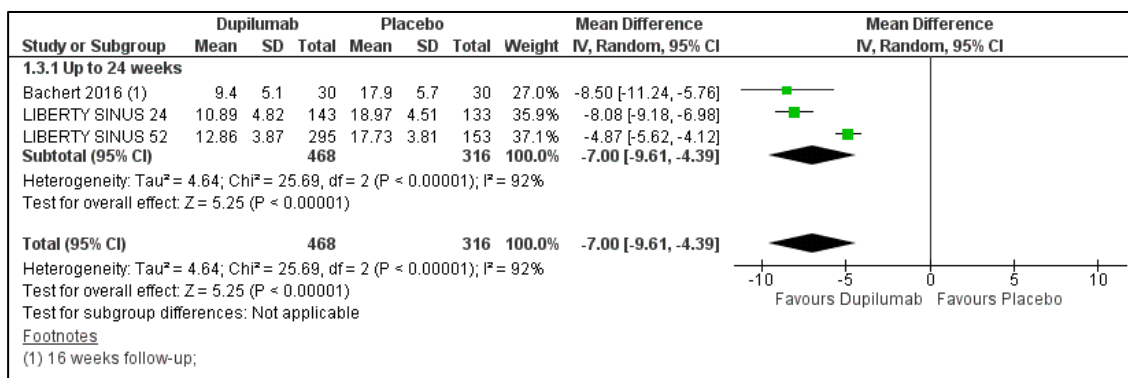


Figura 6 - Gráfico em floresta comparando o grupo Dupilumab com o grupo Placebo. Parâmetro: Lund Mackay Score

Omalizumab

Os efeitos do omalizumab foram avaliados nos estudos Geavert 2013, POLYP 1 e POLYP 2 (15,17), sendo que o parâmetro SNOT-22 foi avaliado pelos estudos POLYP 1 e POLYP 2, o NPS pelos estudos Geavert 2013, POLYP 1 e POLYP 2 e o *Lund Mackay Score* pelo estudo Geavert 2013.

Em termos de impacto na qualidade de vida, com o uso de omalizumab verificou-se uma diferença média de -15.62 [(95% CI, -19.79, -11.45), (P<0.00001)] pontos no SNOT-22 nos estudos POLYP1 e POLYP2 em comparação com o uso de placebo (Figura 7).

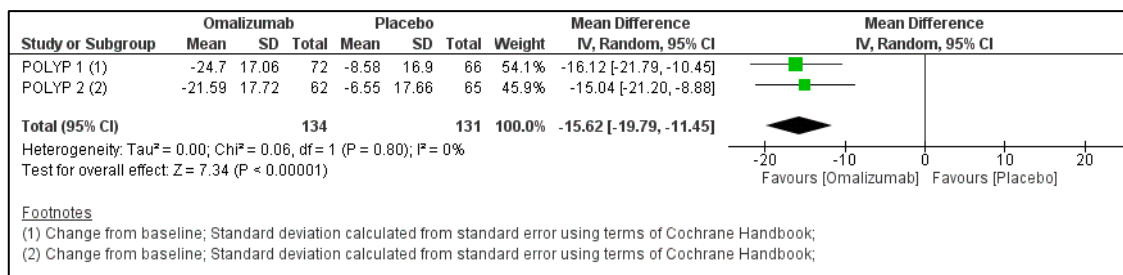


Figura 7 - Gráfico em floresta comparando o grupo Omalizumab com o grupo Placebo. Parâmetro: SNOT-22

Em termos de extensão da doença, com o uso de omalizumab verificou-se uma diferença média de -1,37 [(95% CI, -2,30, -0,44), (P=0,004)] pontos no NPS (Figura 8) nos estudos Gevaert 2013, POLYP 1 e POLYP 2 em comparação com o uso de placebo. Em relação ao *Lund Mackay Score* (Figura 9) este foi apenas analisado pelo estudo Gevaert 2013, tendo verificado uma diferença média de -4,7 pontos embora sem resultado estatisticamente significativo (P=0,06).

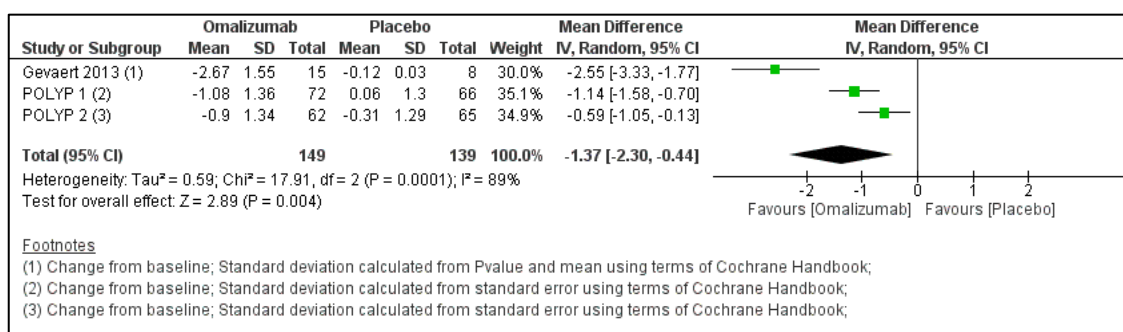


Figura 8 - Gráfico em floresta comparando o grupo Omalizumab com o grupo Placebo. Parâmetro: NPS

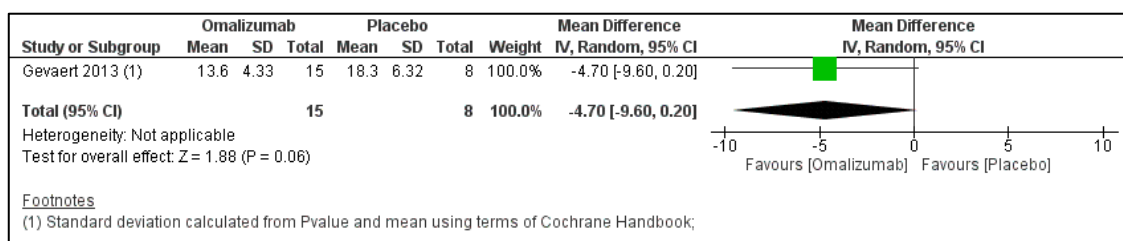


Figura 9 - Gráfico em floresta comparando o grupo Omalizumab com o grupo Placebo. Parâmetro: *Lund Mackay Score*

Mepolizumab

Os efeitos do mepolizumab foram avaliados nos estudos Gevaert 2011, Bachert 2017 e SYNAPSE (18–20), sendo que o parâmetro SNOT-22 foi avaliado pelos estudos Bachert 2017 e SYNAPSE e o NPS pelos estudos Gevaert 2011 e SYNAPSE. Nenhum estudo reportou dados válidos para análise em relação ao *Lund Mackay Score*.

Em termos de impacto na qualidade de vida, com o uso de mepolizumab verificou-se uma diferença média de -13.59 [(95% CI, -17.77, -9.42), (P<0.00001)] pontos no SNOT-22 nos estudos Bachert 2017 e SYNAPSE em comparação com o uso de placebo (Figura 10).

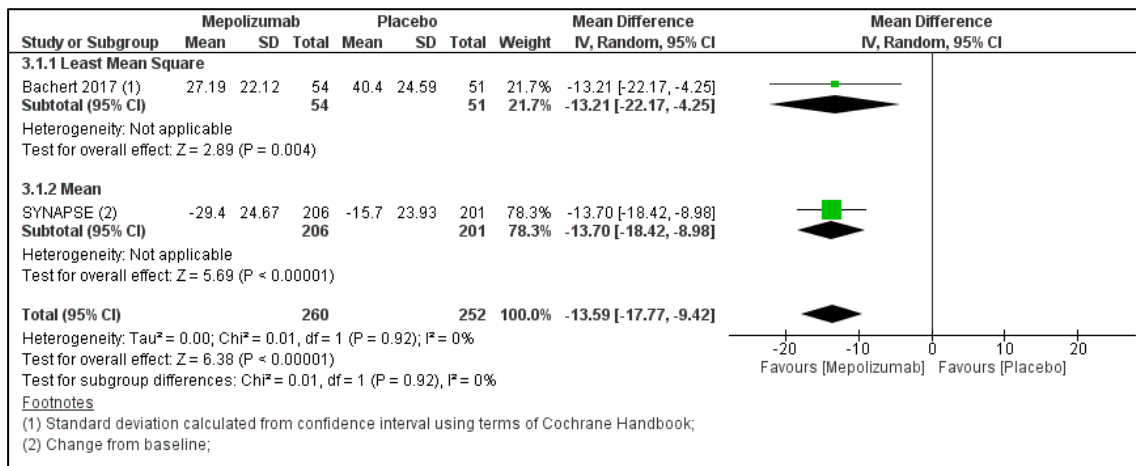


Figura 10 - Gráfico em floresta comparando o grupo Mepolizumab com o grupo Placebo. Parâmetro: SNOT-22

Em termos de extensão da doença, com o uso de mepolizumab verificou-se uma diferença média de -0.85 [(95% CI, -1.16, -0.54), (P<0.00001)] pontos no NPS nos estudos Gevaert 2011 e SYNAPSE em comparação com o uso de placebo (Figura 11).

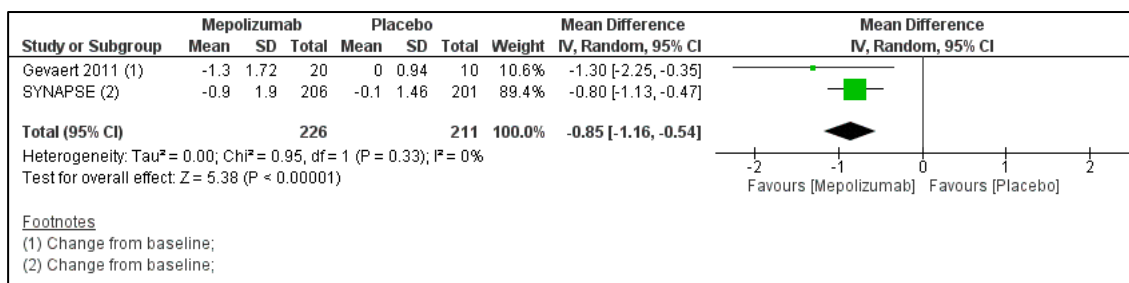


Figura 11 - Gráfico em floresta comparando o grupo Mepolizumab com o grupo Placebo. Parâmetro: NPS

Benralizumab

Os efeitos do benralizumab foram avaliados nos estudos NCT03450083 e OSTRO (21,22).

Em termos de impacto na qualidade de vida, com o uso de benralizumab verificou-se uma diferença média de -6.57 [(95% CI, -12.20, 0.94), (P=0.02)] pontos no SNOT-22 nos estudos NCT03450083 e OSTRO em comparação com o uso de placebo Figura 12.

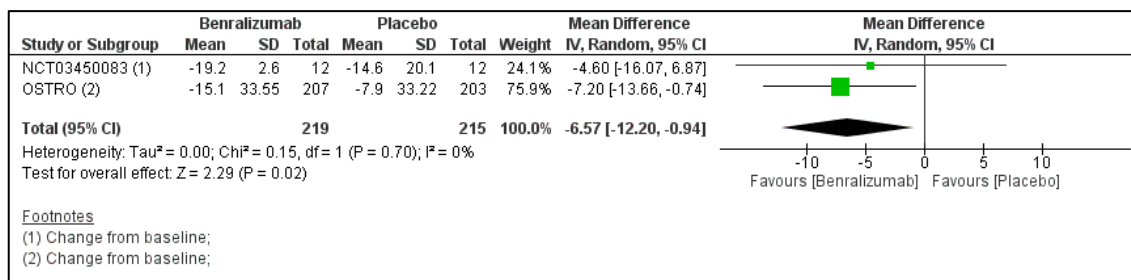


Figura 12 - Gráfico em floresta comparando o grupo Benralizumab com o grupo Placebo. Parâmetro: SNOT-22

Em termos de extensão da doença, com o uso de benralizumab verificou-se uma diferença média de -0.54 [(95% CI, -0.72, -0.35), (P<0.00001)] pontos no NPS (Figura 13) e de -1.37 [(95% CI, -3.10, -0.37), (P=0.12)] pontos no *Lund Mackay Score* (Figura 14) nos estudos NCT03450083 e OSTRO em comparação com o uso de placebo.

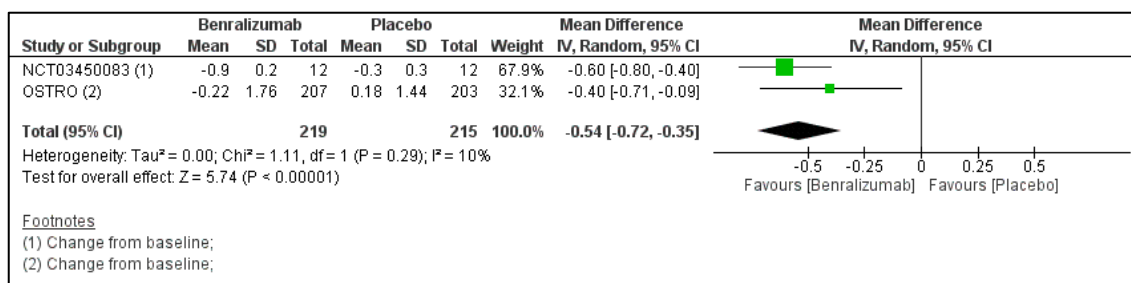


Figura 13 - Gráfico em floresta comparando o grupo Benralizumab com o grupo Placebo. Parâmetro: NPS

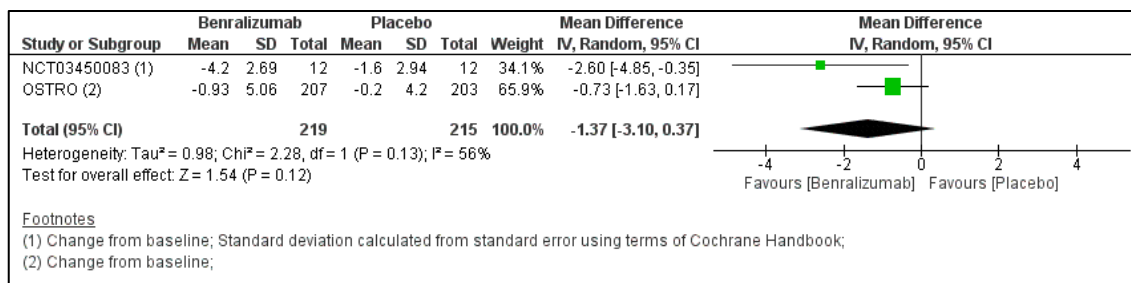


Figura 14 - Gráfico em floresta comparando o grupo Benralizumab com o grupo Placebo. Parâmetro: *Lund Mackay Score*

Efeitos Adversos

Na generalidade dos estudos a percentagem de efeitos adversos foi sobreponível tanto no grupo de tratamento como no grupo placebo. Em nenhum estudo foram reportados efeitos adversos graves associados ao tratamento.

Os efeitos adversos mais comuns foram nasofaringite, dor de cabeça e reações no local da injeção.

Em alguns estudos foram reportadas mortes durante o tratamento, mas nenhuma foi relacionada com o mesmo.

Capítulo 4 - Discussão

A RSCcPN é uma doença crónica, que está presente em um número significativo de doentes com alta comorbilidade associada e características heterogéneas entre eles. Existe um grande número de doentes que permanecem com doença incontrolável, apesar do uso de glicocorticoides tópicos e/ou orais, bem como após FESS. Nesta meta-análise, foi comparada a eficácia dos diferentes anticorpos monoclonais no controlo da doença refratária às terapêuticas convencionais.

O anticorpo que mais eficácia demonstrou foi o dupilumab. Em termos de qualidade de vida, este anticorpo conseguiu reduzir às 24 semanas um total de -19.61 ($P < 0.00001$) pontos no SNOT-22 em comparação com o uso de placebo. Considerando que a escala SNOT-22 tem como diferença clinicamente significativa mínima um valor de 9 pontos (11), podemos concluir que este anticorpo monoclonal teve um impacto considerável na melhoria dos sintomas e qualidade de vida dos doentes. Com a perpetuação do estudo LIBERTY SINUS 52 (14) até às 52 semanas foi atingida uma diferença média -22.38 ($P < 0.00001$) pontos no SNOT-22, ou seja um resultado ainda melhor no longo prazo. No caso da extensão da doença, esta diferença entre o grupo em que foi descontinuado o tratamento às 24 semanas (-1.80 ($P < 0.00001$) pontos no NPS e -7.00 ($P < 0.00001$) pontos no *Lund Mackay Score*) e o grupo em que foi continuado o tratamento até às 52 semanas (-2.34 ($P < 0.00001$) pontos no NPS) também foi verificada, o que pode indicar que ainda não foi atingido o potencial máximo da terapia monoclonal. Apesar de se verificar uma redução da extensão da doença, esta ainda permanece modesta, com perpetuação dos pólipos, não oferecendo por isso uma extinção completa dos mesmos. Além disso, nos doentes que descontinuaram o tratamento no LIBERTY SINUS 24 (14) após as 24 semanas, foi verificada uma regressão progressiva dos sintomas. Isto reflete uma necessidade de tratamento crónico, de forma contínua ou intermitente, com anticorpos monoclonais para que sejam mantidos os resultados.

Em relação aos restantes anticorpos monoclonais, também foram encontradas melhorias apesar de menos expressivas. Para isto pode contribuir o facto de que a quantidade, extensão populacional e tempo de intervenção dos estudos referentes ao omalizumab, mepolizumab e benralizumab foi consideravelmente mais baixa do que do dupilumab. São por isso necessários mais estudos com maiores amostras populacionais e mais prolongados no tempo para caracterizar melhor o impacto destas novas terapias na RSCcPN.

No caso do impacto na qualidade de vida tanto o omalizumab, o mepolizumab como o benralizumab tiveram reduções no SNOT-22 significativas em comparação com o uso de placebo, ainda que inferiores relativamente ao dupilumab. No entanto, no caso do benralizumab o parâmetro SNOT-22 ficou abaixo da diferença clinicamente significativa mínima e mesmo em termos de extensão da doença os resultados apesar de significativos foram modestos, tendo se verificado apenas uma diferença média de -0.60 ($P < 0.00001$) pontos no NPS em comparação com o uso de placebo. Com o omalizumab verificou-se uma diferença média de -1.37 ($P = 0.004$) pontos no NPS e com o mepolizumab uma diferença média de -0.85 ($P < 0.00001$) pontos no NPS em comparação com o uso de placebo. Apesar de terem tido mais eficácia do que o benralizumab, o impacto permanece pouco considerável face ao score mínimo de entrada para inclusão no estudo (NPS bilateral ≥ 5 , com uma pontuação ≥ 2 para cada narina). Os resultados da análise referente ao parâmetro *Lund Mackay Score* não foram avaliados nos estudos referentes ao mepolizumab e no caso do benralizumab verificou-se uma diferença média de -1.37 ($P = 0.12$) pontos em comparação com o uso de placebo. Esta diferença apesar de significativa estatisticamente, revela-se ainda pequena face às expectativas que se colocam no controlo da doença. Os resultados do omalizumab embora não tenham sido estatisticamente significativos revelaram uma tendência para a redução do *Lund Mackay Score* com uma diferença média de -4,7 pontos ($P = 0,06$).

O nosso estudo possui algumas limitações. Uma delas deve-se ao facto de que parece ainda não ter sido atingido um potencial máximo da terapia monoclonal o que reflete uma necessidade de estudos futuros mais alargados no tempo, para ter dados acerca de um eventual pico terapêutico, bem como de eventuais efeitos adversos de aparecimento mais tardio. Não sabemos também até que ponto uma mudança do tipo de padrão inflamatório basal poderá ter impacto na pessoa e nos seus multissistemas e que possíveis efeitos adversos possam advir daí.

Indicações dos Biológicos e análise custo eficácia do Dupilumab

Dos anticorpos estudados nos ECRs aqui referidos, apenas o benralizumab não tem indicação formal por parte da *Food and Drug Administration* (23) e *European Medicines Agency* (24) como possível arma terapêutica para o controlo da RSCcPN. Todos os outros anticorpos monoclonais nomeadamente o dupilumab, omalizumab e mepolizumab têm neste momento indicação por parte da *Food and Drug Administration* (25–27) e *European Medicines Agency* (28–30) para o tratamento da RSCcPN severa não controlada apesar do uso de corticoesteroides sistémicos e/ou

cirurgia. Além disso, o dupilumab é neste momento o biológico mais utilizado pela comunidade médica no tratamento da RSCcPN,

Num mundo ideal, a saúde não teria um valor idealizado, no entanto, hoje em dia, não podemos deixar de pelo menos, ter em consideração o preço dos tratamentos. Assim, cada terapia tem um valor associado em que o mesmo é definido como a sua qualidade dividida pelo seu custo (3). Através do termo *Quality Adjusted Life Year* (QALY), em que um QALY representa um ano de boa saúde ganho por um determinado indivíduo com a implementação da nova terapia a ser estudada, é possível quantificar o benefício de uma determinada intervenção através do número de QALY's adicionados por esta e, além disso, podemos estimar o valor da terapêutica usando o custo inerente a cada QALY adicionado à vida do doente (3,31).

Luke Rudmik et al. realizaram um estudo em que a FESS seguido de tratamento médico pós operatório foi comparada com o tratamento médico continuado para a RSCcPN, sendo que foi concluído que a FESS era uma estratégia de tratamento mais custo-efetiva que a terapia médica continuada sozinha, tendo a FESS um custo total de 48,838.38\$ acoplado à produção de um total de 20.50 QALYs e a terapêutica médica sozinha um custo total de 28,948.98\$ associado a uma produção de 17.13 QALYs (32). O custo acrescido da FESS comparado com a terapêutica médica continuada sozinha foi de 5,901.90\$ por QALY, sendo este um valor considerado aceitável num limite orçamental de 25.000\$ por QALY adicionado ao doente (32). Num estudo diferente a mesma conclusão foi retirada, ficando provado com 95% de certeza que a FESS era uma hipótese mais custo efetiva num limite orçamental de 20.000\$ (33).

Num estudo mais recente, *George A. Scangas et al.* realizaram uma análise custo-eficácia em que confrontaram a FESS com o uso do dupilumab usando o modelo económico de 10 estados de Markov. Nessa análise, um cohort com 197 doentes com RSCcPN que foram submetidos a FESS foram comparados com 293 doentes com RSCcPN dos ECRs LIBERTY SINUS 24 e LIBERTY SINUS 52 (14) submetidos a tratamento com dupilumab (34). Usando uma perspetiva temporal de 36 anos, *George A. Scangas et al.* verificaram que a intervenção cirúrgica conseguiu um total de 9.80 QALYs com um custo de 50,436.99\$ ao passo que o tratamento com dupilumab obteve um total de 8.95 QALYs mas com um custo de 536,420.22\$ (34). Isto levou os autores a concluir que a terapêutica com dupilumab era não só extremamente mais cara, como tinha uma eficácia inferior em comparação com a FESS. *George A. Scangas et al.*, através de análises de sensibilidade unidirecionais, mostraram que, para qualquer custo anual

do dupilumab acima de 855\$, a FESS é mais custo efetiva independentemente do número de cirurgias de revisão necessárias (34).

Critérios para uso de anticorpos monoclonais na RSCcPN

Com esta noção do custo envolvido nas terapêuticas biológicas associado ao seu potencial inovador para o controlo da RSCcPN, é imperioso que sejam bem classificados os doentes que poderiam beneficiar com esta terapêutica.

O *European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases* (EUFOREA) (35) organizou em 2019 uma reunião do conselho de especialistas multidisciplinar para discutir o posicionamento dos biológicos na RSCcPN. Nesta reunião chegaram ao consenso de que para um doente ter indicação terapêutica com biológicos seria necessário a presença de pólipos nasais bilaterais e, 3 ou 4 dos critérios apresentados na Tabela 3, consoante a presença ou ausência de cirurgia prévia respetivamente (35).

Tabela 1 - Critérios para uso de terapia biológica em doentes com rinossinusite crónica com pólipos nasais.

Critérios	Presença de pólipos nasais bilaterais com história de cirurgia prévia	Presença de pólipos nasais bilaterais sem história de cirurgia prévia
<ul style="list-style-type: none"> • Inflamação tipo 2; • Pelo menos 2 cursos de corticoesteroides sistémicos no último ano; • Afetação significativa da qualidade de vida; • Perda de olfato significativa; • Diagnóstico de asma comórbida; 	3 critérios necessários	4 critérios necessários

No entanto, quando um biológico é usado para tratamento, é fulcral avaliar a resposta do doente na tentativa de evitar tratamentos inapropriados e custos desnecessários. Assim, nesta mesma reunião, foi proposto que para ser considerada uma resposta aceitável à terapia biológica seria preciso avaliar a resposta a 5 critérios que se encontram apresentados na Tabela 2, após 1 ano de tratamento. Consoante o número de critérios satisfeitos, esta resposta seria classificada (ver Tabela 2) e caso não se verificasse resposta ao tratamento, este deveria ser descontinuado (35).

Tabela 2 - Critérios e classificação da resposta dos doentes com rinossinusite crónica com pólipos nasais à terapia biológica.

Critérios	Classificação
<ul style="list-style-type: none">• Redução do tamanho dos pólipos nasais;• Redução da necessidade de corticosteroides sistémicos;• Aumento da qualidade de vida;• Aumento do olfato;• Redução do impacto das comorbilidades;	0 critérios – sem resposta; 1-2 critérios – resposta pobre; 3-4 critérios – resposta boa; 5 critérios – resposta excelente;

Capítulo 5 - Conclusão

A RSCcPN é uma doença inflamatória crónica com uma prevalência considerável em Portugal e com um enorme impacto na qualidade de vida das pessoas que afeta. Apesar de medidas médicas e cirúrgicas convencionais, uma grande percentagem de pessoas permanece com doença incontrolável e com recidiva após abordagem cirúrgica. Com o aparecimento das novas terapias biológicas surge uma nova oportunidade para o controlo da doença refratária às terapêuticas convencionais. Nesta revisão sistemática conseguimos verificar que o dupilumab foi o anticorpo monoclonal com mais impacto, tanto na qualidade de vida como na extensão da doença, sendo necessários mais estudos no futuro para avaliar melhor o efeito a longo prazo destas novas terapêuticas. No entanto, dado o impacto económico que implica a sua aplicação é imperioso que se avalie de forma eficaz e eficiente quais os potenciais doentes que mais podem beneficiar com elas.

Capítulo 6 - Conflitos de Interesse

Rafaela Veloso Teles declara participar como membro do comitê científico de otorrinolaringologia que atualmente assessora a *Astrazeneca* em um projeto relacionado à asma grave.

Os restantes autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Capítulo 7 - Declarações de Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer tipo de suporte financeiro de nenhuma entidade no domínio público ou privado.

Bibliografia

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 [Internet]. WJ. Fokkens, P.W. Hellings, J. Kosmen PC, editor. Vol. 58, *Rhinology*. 2020. 464 p. Disponível em: https://www.rhinologyjournal.com/Documents/Supplements/supplement_29.pdf
2. Veloso-Teles R, Roque-Farinha R, Buchwald C. Study of the etiopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: focus on the host-environment interaction [Internet]. Universidade da Beira Interior; 2020. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/10315>
3. Brown WC, Senior B. A Critical Look at the Efficacy and Costs of Biologic Therapy for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep* [Internet]. 2020;20(6):6. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32323067>
4. Cerejeira R, Veloso-teles R, Lousan N, Moura CP. Prevalence of nasal polyps in Northern Portugal: a cadaver endoscopic study *. *Rhinology* [Internet]. 2014;52(7):386–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25479220/>
5. Veloso-teles R, Cerejeira R, Roque-farinha R, Buchwald C Von. Higher prevalence of nasal polyposis among textile workers: an endoscopic based and controlled study *. *Rhinology* [Internet]. 2018;56(2):99–105. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25479220/>
6. Veloso-teles R, Cerejeira R. Endoscopic sinus surgery for Chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Clinical outcome and predictive factors of recurrence. *Am J Rhinol Allergy* [Internet]. 2017;31(1):56–62. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.2500/ajra.2017.31.4402>
7. Dalziel K, Hons BHS, Stein K, Round A, Garside R, Royle P, et al. Endoscopic sinus surgery for the excision of nasal polyps: A systematic review of safety and effectiveness. *Am J Rhinol Allergy* [Internet]. 2015;20(5). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17063747/>
8. Willson TJ, Lee SE, Naclerio RM. Monoclonal Antibodies for the Treatment of Nasal Polyps Biologics Chronic rhinosinusitis Asthma Nasal polyps Allergic rhinitis. *Immunol Allergy Clin NA* [Internet]. 2017;37(2):1–11. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2017.01.008>

9. Higgins JPT, Altman DG SJ. Chapter 8 : Assessing risk of bias in included studies. Em: Higgins JPT, Churchill R, Chandler J CM, editor. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. version 5. 2017. p. 1–73. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook
10. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. Clin Otolaryngol [Internet]. 2009;34(5):447–54. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19793277/>
11. Alt A, Deconde AS, Levy JM, Timothy L. Investigating the Minimal Clinically Important Difference for SNOT-22 Symptom Domains in Surgically Managed Chronic Rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol [Internet]. 2018;7(12):1149–55. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5716928/>
12. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, et al. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2006;118(5 SUPPL.):17–61. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17084217/>
13. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. Rhinology [Internet]. 1993;31(4):183–4. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/15059640_Staging_in_Rhinosinusitis
14. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Lancet (London, England) [Internet]. Novembro de 2019;394(10209):1638–50. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31543428/>
15. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2020;146(3):595–605. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.032>
16. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. JAMA [Internet]. Fevereiro de 2016;315(5):469–79. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26836729/>

17. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Janeiro de 2013;131(1):110-6.e1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23021878/>
18. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2011;128(5):989-995.e8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.07.056>
19. 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* [Internet]. 2021;9(10):1141-53. Disponível em: [https://www.thelancet.com/article/S2213-2600\(21\)00097-7/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S2213-2600(21)00097-7/fulltext)
20. 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* [Internet]. 2017;140(4):1024-1031.e14. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.044>
21. Tversky J, Lane AP, Azar A. Benralizumab effect on severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* [Internet]. Junho de 2021;51(6):836-44. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33595845/>
22. Bachert C, Han JK, Desrosiers MY, Gevaert P, Heffler E, Hopkins C, et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized , placebo-controlled trial Phase III OSTRO Trial Efficacy and Safety of Benralizumab for the Treatment of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps Patients. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2022;149(4):1309-17. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34599979/>
23. (FDA) F and DA. FASENRA® (Benralizumab) Highlights of Prescribing Information [Internet]. Fda. 2019 [citado 31 de Março de 2022]. p. 23. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761070s005lbl.pdf

24. (EMA) EMA. Fansera : EPAR - Product Information [Internet]. Vol. 16, Netherlands Yearbook of International Law. 1985 [citado 31 de Março de 2022]. p. 51. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_en.pdf
25. (FDA) F and DA. DUPIXENT® (Dupilumab) Highlights of Prescribing Information [Internet]. Fda. 2021 [citado 31 de Março de 2022]. p. 47. Disponível em:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761055s021s027s033lbl.pdf
26. (FDA) F and DA. XOLAIR® (Omalizumab) Highlights of Prescribing Information [Internet]. Vol. 50, Fda. 2021 [citado 31 de Março de 2022]. p. 52. Disponível em:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/103976s5239lbl.pdf
27. (FDA) F and DA. NUCALA® (Mepolizumab) Highlights of Prescribing Information [Internet]. Fda. 2019 [citado 31 de Março de 2022]. p. 41. Disponível em:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761122s008,125526s019lbl.pdf
28. (EMA) EMA. Dupixent : EPAR - Product Information [Internet]. Vol. 16, Netherlands Yearbook of International Law. 1985 [citado 31 de Março de 2022]. p. 171. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_en.pdf
29. (EMA) EMA. Xolair : EPAR - Product Information [Internet]. Vol. 16, Netherlands Yearbook of International Law. 1985 [citado 31 de Março de 2022]. p. 165. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_en.pdf
30. (EMA) EMA. Nucala : EPAR - Product Information [Internet]. Vol. 16, Netherlands Yearbook of International Law. 1985 [citado 31 de Março de 2022]. p. 62. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_en.pdf
31. Weinstein MC, Torrance G, McGuire A. QALYs: The basics. Value Heal [Internet]. 2009;12(SUPPL. 1):S5–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00515.x>

32. Rudmik L, Soler ZM, Mace JC, Schlosser RJ, Smith TL. Economic evaluation of endoscopic sinus surgery versus continued medical therapy for refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* [Internet]. 2015;125(1):25–32. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25186499/>
33. Scangas GA, Remenschneider AK, Su BM, Shrime MG, Metson R. Cost utility analysis of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *Laryngoscope* [Internet]. 2017;127(1):29–37. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27440486/>
34. Scangas GA, Wu AW, Ting JY, Metson R, Walgama E, Shrime MG, et al. Cost Utility Analysis of Dupilumab Versus Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Laryngoscope* [Internet]. 2021;131(1):E26–33. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32243622/>
35. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy* [Internet]. Dezembro de 2019;74(12):2312–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31090937/>

Apêndice 1 – Critérios de inclusão e principais características dos estudos

Tabela 3 - Critérios de inclusão e principais características dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática com meta-análise.

Estudos	Critérios de Inclusão				Duração	Protocolo de Intervenção	Número total de participantes no início de cada ensaio
	População de Estudo	Idade	Refratariedade ao tratamento com glicocorticoides, e/ou cirurgia prévia a pólipos nasais com reincidência	NPS			
Dupilumab							
Bachert 2016	RSCcPN	18-65	Corticoesteroides intranasais durante pelo menos 8 semanas antes da triagem, com refratariedade ao tratamento; 53.3% - ≥ 1 cirurgia prévia aos pólipos nasais no grupo de intervenção; 63.3% - ≥ 1 cirurgia prévia aos pólipos nasais no grupo de controlo.	NPS bilateral ≥ 5 (≥ 2 em cada narina)	16 semanas	O grupo de intervenção recebeu como dose de carga 600mg de dupilumab subcutâneo, seguidos de 300mg todas as semanas durante 15 semanas; O grupo controlo recebeu placebo subcutâneo todas as semanas durante 16 semanas; Todos os grupos receberam 100 μ g de spray nasal de furoato de mometasona em cada narina, duas vezes ao dia, durante as 4 semanas de preparação e continuaram com doses estável durante o resto do estudo.	60

LIBERTY SINUS 24	RSCcPN	≥18	Corticoesteroides sistémicos nos últimos 2 anos (caso não estejam contraindicados); Cirurgia aos pólipos nasais prévia.	NPS bilateral ≥5 (≥ 2 em cada narina)	24 semanas de tratamento e 24 semanas de seguimento	O grupo de intervenção recebeu 300mg de dupilumab subcutâneo a cada 2 semanas durante 24 semanas; O grupo controlo recebeu placebo subcutâneo a cada 2 semanas durante 24 semanas; Todos os grupos receberam 100µg de spray nasal de furoato de mometasona em cada narina, duas vezes ao dia, durante as 4 semanas de preparação e continuaram durante o resto do estudo.	276
LIBERTY SINUS 52	RSCcPN	≥18	Corticoesteroides sistémicos nos últimos 2 anos (caso não estejam contraindicados); Cirurgia aos pólipos nasais prévia.	NPS bilateral ≥5 (≥ 2 em cada narina)	52 semanas	O grupo de intervenção recebeu 300mg de dupilumab subcutâneo a cada 2 semanas durante 24 semanas e posteriormente a cada 4 semanas até fazer um total de 52 semanas OU 300mg de dupilumab subcutâneo a cada 2 semanas durante 52 semanas; O grupo controlo recebeu placebo subcutâneo a cada 2 semanas durante 52 semanas; Todos os grupos receberam 100µg de spray nasal de furoato de mometasona em cada narina, duas vezes ao dia, durante as 4 semanas de preparação e continuaram durante o resto do estudo.	448

Mepolizumab							
Gevaert 2011	RSCcPN	≥18	Falência do tratamento médico convencional; 75% - ≥ 1 cirurgia previa aos pólipos nasais no grupo de intervenção; 80% - ≥ 1 cirurgia previa aos pólipos nasais no grupo de controlo.	NPS bilateral: Média - 5.2 no grupo de intervenção ; Média - 5.5 no grupo controlo.	8 semanas de tratamento e 40 semanas de seguimento	O grupo de intervenção recebeu 2 doses de 750mg de mepolizumab intravenoso administrados com 28 dias de diferença; O grupo controlo recebeu 2 doses de placebo intravenoso administrados com 28 dias de diferença.	30
Bachert 2017	RSCcPN	18-70	Corticoesteroides intranasais durante pelo menos 3 meses e/ou regime curto de corticoides orais; Cirurgia aos pólipos nasais prévia.	NPS bilateral ≥5 (≥ 2 em cada narina)	24 semanas	O grupo de intervenção recebeu 750mg de mepolizumab intravenoso a cada 4 semanas durante 24 semanas; O grupo controlo recebeu placebo intravenoso a cada 4 semanas durante 24 semanas; Todos os grupos receberam 100µg de spray nasal diário de propionato de fluticasona em cada narina, durante 10 a 14 dias de preparação e continuaram durante o resto do estudo	105
SYNAPSE	RSCcPN	≥18	Corticoesteroides intranasais durante pelo menos 8 semanas antes da triagem; Cirurgia aos pólipos nasais prévia nos últimos 10 anos.	NPS bilateral ≥5 (≥ 2 em cada narina)	52 semanas	O grupo de intervenção recebeu 100mg de mepolizumab subcutâneo na coxa, abdômen ou braço a cada 4 semanas durante 52 semanas. O grupo controlo recebeu placebo subcutâneo na coxa, abdômen ou braço a cada 4 semanas durante 52 semanas; Todos os grupos receberam spray nasal de furoato de mometasona.	407

Omalizumab							
Gevaert 2013	RSCcPN	≥18	Rinosinusite crónica e asma comórbida há mais de 2 anos; 87% - ≥ 1 cirurgia previa aos pólipos nasais no grupo de intervenção; 75% - ≥ 1 cirurgia previa aos pólipos nasais no grupo de controlo.	NPS bilateral: Média - 6 no grupo de intervenção ; Média - 6 no grupo controlo.	16 semanas de tratamento e 4 semanas de seguimento	O grupo de intervenção recebeu omalizumab subcutâneo. A dose e a frequência de dosagem (a cada 2 semanas ou a cada 4 semanas) do omalizumab foram baseadas nos níveis séricos totais de IgE e no peso corporal, com uma dose máxima de 375 mg; O grupo controlo recebeu placebo subcutâneo, com as mesmas instruções do grupo intervenção.	23
POLYP 1	RSCcPN	18-75	RSCcPN com resposta inadequada ao tratamento médico convencional; 54.2% - ≥ 1 cirurgia previa aos pólipos nasais no grupo de intervenção; 60.6% - ≥ 1 cirurgia previa aos pólipos nasais no grupo de controlo.	NPS bilateral ≥5 (≥ 2 em cada narina)	24 semanas de tratamento e 4 semanas de seguimento	O grupo de intervenção recebeu 75mg a 600mg de omalizumab subcutâneo a cada 2 a 4 semanas (com dose e frequência determinadas pelo nível sérico total de IgE e peso corporal) durante 24 semanas; O grupo controle recebeu placebo subcutâneo a cada 2 a 4 semanas (com dose e frequência determinadas pelo nível sérico total de IgE e peso corporal) durante 24 semanas; Todos os grupos receberam 200µg de spray nasal de furoato de mometasona duas vezes ao dia (ou uma vez ao dia se intolerante a um regime de duas vezes ao dia) durante os períodos de preparação e tratamento.	138

POLYP 2	RSCcPN	18-75	RSCcPN com resposta inadequada ao tratamento médico convencional; 62.9% - ≥ 1 cirurgia previa aos pólipos nasais no grupo de intervenção; 61.5% - ≥ 1 cirurgia previa aos pólipos nasais no grupo de controlo.	NPS bilateral ≥5 (≥ 2 em cada narina)	24 semanas de tratamento e 4 semanas de seguimento	O grupo de intervenção recebeu 75mg a 600mg de omalizumab subcutâneo a cada 2 a 4 semanas (com dose e frequência determinadas pelo nível sérico total de IgE e peso corporal) durante 24 semanas; O grupo controle recebeu placebo subcutâneo a cada 2 a 4 semanas (com dose e frequência determinadas pelo nível sérico total de IgE e peso corporal) durante 24 semanas; Todos os grupos receberam 200µg de spray nasal de furoato de mometasona duas vezes ao dia (ou uma vez ao dia se intolerante a um regime de duas vezes ao dia) durante os períodos de preparação e tratamento.	127
----------------	--------	-------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------	----------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

Benralizumab							
NCT03450083	RSCcPN	18-75	Pelo menos 1000mg de prednisolona oral (ou equivalente) durante os 12 meses prévios ao controlo dos sintomas; Pelo menos uma cirurgia aos pólipos nasais prévia.	Pólipos nasais bilaterais severos com NPS bilateral ≥ 5	20 semanas	O grupo de intervenção recebeu 30mg de benralizumab subcutâneo; O grupo controlo recebeu placebo subcutâneo.	24
OSTRO	RSCcPN	18-75	Pelo menos 1000mg de prednisolona oral (ou equivalente) durante os 12 meses prévios ao controlo dos sintomas; Pelo menos uma cirurgia aos pólipos nasais prévia.	Pólipos nasais bilaterais severos com NPS bilateral ≥ 5	56 semanas	O grupo de intervenção recebeu 30mg de benralizumab subcutâneo a cada 4 semanas nas primeiras 3 doses e a cada 8 semanas nas últimas 5 doses; O grupo controle recebeu placebo subcutâneo a cada 4 semanas nas primeiras 3 doses e a cada 8 semanas nas últimas 5 doses; Todos os grupos receberam 200µg de spray nasal de furoato de mometasona duas vezes ao dia em cada narina por um período mínimo de 4 semanas antes da randomização e ao longo do restante estudo.	410
RSCcPN - rinosinusite crónica com pólipos nasais; NPS – <i>Nasal Polyp Score</i>							

