

# Avaliação Econômica em Saúde

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

Em suporte ao formulário de pedido de incorporação do medicamento mepolizumabe (Nucala®) submetido pela GSK Brasil Ltda, para apreciação da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

Rio de Janeiro

Dezembro de 2024

## **Avaliação Econômica em Saúde**

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

**ÓRGÃO FINANCIADOR:** GSK Brasil.

**AUTORES:** Gabriel Marasco<sup>1</sup>, Bruno Scontre<sup>2</sup>.

**REVISORES:** Danielle Silva<sup>3</sup>, Graziela Bernardino<sup>4</sup>.

---

<sup>1</sup> Biomédico, Gerente de Economia da Saúde na ORIGIN Health.

<sup>2</sup> Engenheiro Biomédico, Analista de Economia da Saúde na ORIGIN Health.

<sup>3</sup> Farmacêutica, Gerente de Farmacoeconomia na GSK.

<sup>4</sup> Farmacêutica, Diretora de Farmacoeconomia na GSK.

# SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO .....	5
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS .....	7
LISTA DE TABELAS.....	8
LISTA DE FIGURAS.....	9
1. CONTEXTO .....	10
1.1. Introdução .....	10
1.2. Objetivo do parecer.....	11
1.3. Identificação da proposta.....	11
2. MÉTODOS E PARÂMETROS DO MODELO .....	12
2.1. População em estudo .....	13
2.2. Perspectiva .....	14
2.3. Intervenção e comparador .....	14
2.4. Desfechos considerados .....	14
2.5. Estrutura do modelo .....	15
2.6. Horizonte temporal .....	16
2.7. Taxa de desconto.....	17
2.8. Utilidade .....	17
2.9. Parâmetros de efetividade .....	20
2.9.1 Resposta ao tratamento.....	20
2.9.2 Cirurgias.....	21
2.9.3 Taxa de exacerbação de asma.....	22

2.9.4 Cursos de corticosteroide oral e antibiótico .....	23
2.10. Custos .....	24
2.10.1 Custo de tratamento .....	24
2.10.2 Custo de administração.....	25
2.10.3 Custo de monitoramento .....	25
2.10.4 Custo de cirurgias e complicações cirúrgicas .....	26
2.10.5 Custo da Exacerbação de Asma.....	27
2.10.6 Custo dos corticosteroides orais .....	28
2.10.7 Custo do antibiótico .....	28
2.11. Mortalidade.....	29
2.12. Análises de sensibilidade.....	29
2.12.1 Análise de sensibilidade determinística .....	29
2.12.2 Análise de sensibilidade probabilística.....	30
3. RESULTADOS.....	31
3.1 Cenário base.....	31
3.2 Análise de sensibilidade determinística.....	31
3.3 Análise de sensibilidade probabilística .....	32
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	34
APÊNDICE 1. Parâmetros nas análises de sensibilidade.....	37

## RESUMO EXECUTIVO

**Contexto:** A Rinossinusite Crônica com Pólipos Nasais (RSCcPN) do tipo 2 é uma doença inflamatória da mucosa nasal e seios paranasais associada ao aparecimento de pólipos nasais e cujo principal marcador é o aumento da resposta Th2 incluindo aumento de eosinófilos. As manifestações incluem congestão nasal, perda de olfato, episódios de exacerbação e crises de asma, prejudicando a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento inicial para RSCcPN inclui corticosteroides nasais para tratamento antiinflamatório, seguido de cursos curtos de corticoides orais quando o manejo local é insuficiente. Há necessidade de cirurgia sinusal quando o tratamento farmacológico não resulta em controle adequado da doença. A recorrência da doença é comum após a cirurgia, acometendo 35% a 40% dos pacientes dentro de 6 a 18 meses após o procedimento, o que pode resultar em cirurgias de revisão. Atualmente, não existe tratamento medicamentoso para RSCcPN preconizado no Rol de Procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) e, portanto, os pacientes ficam limitados a terapia padrão com o objetivo de controlar os sintomas e a múltiplos procedimentos cirúrgicos de polipectomia ao longo de toda sua jornada. Especialmente os pacientes que não respondem satisfatoriamente à terapia padrão, com histórico de cirurgia, poderiam se beneficiar com a inclusão de um medicamento com indicação específica e resultados clínicos demonstrados pelos estudos clínicos, como mepolizumabe (Nucala®), um anticorpo monoclonal IgG totalmente humanizado específico para IL-5 (interleucina 5), que inibe seletiva e efetivamente a inflamação eosinofílica das vias aéreas. Conforme descrito no parecer técnico-científico que compõe esta submissão, o mepolizumabe reduziu o tamanho dos pólipos, os sintomas nasossinusais, a necessidade de cirurgia de pólipos nasais e o uso de corticóides orais em adultos com RSCcPN grave em comparação com placebo em estudos fase 3. Diante disso, foi elaborada uma avaliação econômica do tipo custo-utilidade para subsidiar a análise pela ANS, da incorporação do mepolizumabe para a indicação proposta.

**Intervenção:** Mepolizumabe (Nucala®) solução injetável em caneta aplicadora (100 mg/ml) associado a terapia padrão.

**População:** pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com RSCcPN grave, contagem de eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu$ L e histórico de cirurgia, que não obtiveram controle adequado da doença com uso da terapia padrão.

**Comparador:** Placebo associado a terapia padrão.

**Método:** Análise de custo-utilidade de mepolizumabe associado ao tratamento padrão (TP) em comparação com TP sozinho, utilizando um modelo de Markov. A TP foi spray nasal de mometasona

com cursos intermitentes de corticosteroides orais quando o alívio de curto prazo de sintomas graves fez-se necessário. O mepolizumabe está disponível em solução para injeção subcutânea em caneta aplicadora de 100 mg/mL que pode ser autoadministrada. A dosagem recomendada é de 100 mg a cada quatro semanas, e o custo por dose do tratamento é de R\$ 10.228,31 correspondendo ao preço fábrica com 18% de ICMS (PF 18%). Os resultados modelados foram anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) ao longo de um horizonte de tempo de toda a vida (*lifetime*) e ciclos com duração de quatro semanas. O modelo foi desenvolvido sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar (SSS) do Brasil e considera somente custos médicos diretos, com custos e resultados descontados em 5,0%. Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas (ASD) e de probabilísticas (ASP) para avaliar a robustez dos resultados do caso-base.

**Resultados da avaliação econômica:** Quando comparado ao tratamento padrão, mepolizumabe + tratamento padrão apresentou uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de aproximadamente R\$ 238.053 mil. A avaliação econômica desenvolvida demonstrou que a combinação proposta resulta em redução do gasto com cirurgias de pólipos nasais em decorrência dos ganhos clínicos da intervenção com mepolizumabe. Análises de sensibilidade determinística e probabilística mostraram resultados consistentes.

**Considerações finais:** A RCUI indica que mepolizumabe associado ao tratamento padrão representa uma estratégia assertiva com benefícios importantes a este grupo de pacientes quando comparado ao tratamento padrão isolado, cobrindo uma necessidade médica atualmente não atendida no âmbito da saúde suplementar.

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

ASD – Análise de sensibilidade determinística

ASP – Análise de sensibilidade probabilística

AV – Anos de Vida

AVAQ – Anos de Vida Ajustados pela Qualidade

CHEERS – Metodologia de descrição dos resultados de avaliações econômicas

CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

CO – Corticoides Orais

EA – Evento Adverso

EOS – Contagem de Eosinófilos no Sangue

EQ-5D – EuroQol-5 dimensões

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IL-5 – Interleucina 5

IPCA – Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo

ISPOR – Sociedade de profissionais de economia da saúde e análise de desfechos em saúde

MLB – Mudança em relação à Linha de Base

NCS – Escala de congestão nasal

NPS – Escala bilateral endoscópica de pólipos nasais

PF – Preço Fábrica

RCEI – Razão de Custo-efetividade Incremental

RCUI – Razão de Custo-utilidade Incremental

RSCcPN – Rinossinusite Crônica com Pólipos Nasais

SNOT-22 – Teste de desfechos sino-nasais

SSS – Sistema de Saúde Suplementar

TP – Terapia Padrão

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resumo das características do modelo. ....	13
Tabela 2. Caracaterísticas demográficas da população. ....	14
Tabela 3. Utilidades independentes do braço de tratamento. ....	18
Tabela 4. Utilidades do grupo Terapia Padrão. ....	18
Tabela 5. Utilidades do grupo mepolizumabe. ....	19
Tabela 6. Desutilidades do modelo. ....	19
Tabela 7. Resposta (%) com base nas pontuações NPS $\geq 1$ ou NCS $\geq 3$ . ....	21
Tabela 8. Probabilidade de cirurgia. ....	22
Tabela 9. Taxa de exacerbação de asma. ....	23
Tabela 10. Distribuição de gravidade das exacerbações de asma. ....	23
Tabela 11. Uso de corticosteroide oral. ....	23
Tabela 12. Uso de antibiótico. ....	24
Tabela 13. Custo de aquisição de medicamentos. ....	25
Tabela 14. Custos de iniciação e monitoramento. ....	26
Tabela 15. Custo dos procedimentos – EA quando há necessidade de revisão cirúrgica. ....	27
Tabela 16. Custos associados ao uso de corticosteroides orais. ....	28
Tabela 17. Custo do antibiótico. ....	29
Tabela 18. Resultado da análise de custo-efetividade – Cenário Base. ....	31
Tabela 19. Parâmetros utilizados nas análises de sensibilidade. ....	37



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática da estrutura do modelo de Markov.....	16
Figura 2. Diagrama de tornado – análise de sensibilidade determinística univariada. ....	32
Figura 3. Plano de custo-efetividade – Cenário Base.....	33

# 1. CONTEXTO

## 1.1. Introdução

A rinossinusite crônica é uma doença complexa e multifatorial, caracterizada pela inflamação da mucosa nasossinusal e clinicamente se apresenta com sintomas de obstrução ou congestão nasal e rinorreia, além de dor facial e/ou perda de olfato por mais de 12 semanas.(1,2) Um subgrupo de pacientes desenvolve pólipos nasais que são massas inflamatórias benignas que surgem da mucosa do nariz e dos seios paranasais e contribuem para o desenvolvimento de sintomas. (3) A apresentação de rinossinusite crônica e pólipos nasais bilaterais é conhecida como rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN) e tem impactos significativos na qualidade de vida. O tratamento inicial para RSCcPN geralmente inclui corticosteroides locais, como spray de mometasona para tratamento inflamatório, seguido por cursos curtos de corticosteroides orais quando o tratamento local é insuficiente. Pacientes que falham no tratamento inicial com medicamentos geralmente precisam de cirurgia sinusal. (1,4) A recorrência é comum após a cirurgia, geralmente resultando em cirurgias de revisão.(5) Além disso, a cirurgia de pólio nasal pode causar danos e cicatrizes na mucosa nasal, levando a uma maior perda do olfato, além de complicações graves, como hemorragia, vazamento de líquido cefalorraquidiano, lesão orbital, infecção por meningite e complicações menores, como sangramento perioperatório, infecção, epistaxe e lesão da lâmina papirácea.(1,6)

Atualmente, não existe tratamento medicamentoso para RSCcPN preconizado no Rol de Procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar e, portanto, os pacientes ficam limitados a terapia padrão com o objetivo de controlar os sintomas e a múltiplos procedimentos cirúrgicos de polipectomia ao longo de toda sua jornada. Especialmente os pacientes que não respondem satisfatoriamente à terapia padrão (refratários), com histórico de cirurgia, poderiam se beneficiar com a inclusão de um medicamento com indicação específica e resultados clínicos demonstrados pelos estudos clínicos, como mepolizumabe (Nucala®), um anticorpo monoclonal IgG totalmente humanizado específico para IL-5 (interleucina 5), que inibe seletiva e efetivamente a inflamação eosinofílica das vias aéreas. O mepolizumabe reduziu o tamanho dos pólipos, os sintomas nasossinusais, a necessidade de cirurgia de pólipos nasais e o uso de corticóides orais em adultos com RSCcPN grave em comparação com placebo em estudos fase 3.(7)

## **1.2. Objetivo do parecer**

Este documento tem como objetivo apresentar o estudo de custo-utilidade de mepolizumabe (Nucala®) em combinação com corticosteroides intranasais no tratamento de pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com rinossinusite crônica com pólipos nasais grave, contagem de eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$  e histórico de cirurgia, que não obtiveram controle adequado da doença com uso da terapia padrão.

## **1.3. Identificação da proposta**

☒ Incorporação

☐ Nova apresentação de medicamento já disponível

## 2. MÉTODOS E PARÂMETROS DO MODELO

A avaliação econômica de custo-utilidade aqui descrita foi conduzida conforme as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, de 2014 (8), e o *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report* (9), metodologia de descrição dos resultados de avaliações econômicas, em tradução livre, da *The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR)*, sociedade de profissionais de economia da saúde e análise de desfechos em saúde, em tradução livre.

A relação custo-efetividade do tratamento com mepolizumabe em associação a terapia padrão comparado a terapia padrão foi estimada usando uma análise de custo-utilidade (ACU), com base nos custos incrementais de saúde associados ao tratamento e utilização de recursos de saúde, e QALYs incrementais, mediados pela resposta do paciente ao tratamento e mudanças na necessidade de cirurgia de polipose nasal. Os dados de resposta clínica, taxas de exacerbação da asma, uso de CO, uso de antibióticos e utilidade foram derivados do ensaio clínico SYNAPSE (7) e contabilizados dentro do modelo. A análise de custo-utilidade foi elaborada com modelagem markoviana utilizando o software Microsoft Office Excel®.

A Tabela 1 apresenta uma visão geral das características e parâmetros da análise de custo-utilidade de mepolizumabe para o tratamento da RSCcPN.

**Tabela 1. Resumo das características do modelo.**

<b>Característica</b>	<b>Definição</b>
<b>Tipo de avaliação econômica</b>	Custo-utilidade
<b>Estrutura</b>	Markov
<b>Duração dos ciclos</b>	4 semanas
<b>Horizonte temporal</b>	Tempo de vida ( <i>Lifetime</i> , considerando expectativa de vida de 75,5 anos, conforme IBGE) (10)
<b>Taxa de desconto</b>	5% para custos e para desfechos
<b>Perspectiva</b>	Sistema de Saúde Suplementar (SSS)
<b>População</b>	Pacientes adultos ( $\geq 18$ anos) com RSCcPN grave, com contagem de eosinófilos $\geq 300$ células/ $\mu$ L e histórico de cirurgia, que não obtiveram controle adequado da doença com uso da terapia padrão.
<b>Intervenção</b>	Mepolizumabe + Terapia padrão
<b>Comparador</b>	Terapia padrão (mometasona 50 mcg intranasal)
<b>Custos Diretos</b> (Reais, R\$)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Custo dos medicamentos</li> <li>• Custo da administração</li> <li>• Cirurgia de pólipos nasais</li> <li>• Exacerbações de asma</li> <li>• Corticosteroides orais (CO) para tratar RSCcPN</li> <li>• Antibióticos para tratar RSCcPN</li> </ul>
<b>Desfechos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) ganhos</li> <li>• Custos incrementais</li> </ul>
<b>Análise de Sensibilidade</b>	Análise univariada para testar o impacto de parâmetros individuais; Análise de sensibilidade probabilística para avaliar a incerteza geral nos resultados do modelo.

## 2.1. População em estudo

A população do modelo consiste em pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com RSCcPN grave, com contagem de eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu$ L e histórico de cirurgia, que não obtiveram controle adequado da doença com uso da terapia padrão.

O modelo simula os pacientes incluídos no estudo de fase 3 SYNAPSE (7) com contagem de eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu$ L. Os pacientes apresentavam pólipos nasais bilaterais graves recorrentes com uma pontuação na escala visual analógica (em inglês, *visual analogue scale*, VAS) de obstrução nasal de  $>5$ . Todos os pacientes tinham histórico de  $\geq 1$  cirurgia prévia para pólipos nasais nos últimos 10 anos e eram elegíveis para repetir a cirurgia nasal, apesar do tratamento padrão. (7)

Os dados demográficos incluídos no modelo foram retirados de análise realizada na base de dados da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), considerando-se pacientes Brasileiros com RSCcPN e são descritos na Tabela 2.

**Tabela 2. Características demográficas da população.**

Parâmetros	Valor	Fonte
Idade	38,0	Silva, 2022 (11)
% Masculino	52.7%	Silva, 2022 (11)

## **2.2. Perspectiva**

Foi adotada a perspectiva do SSS como fonte pagadora de serviços de saúde. Desta forma, foram considerados todos os custos médicos diretos. Custos indiretos não foram considerados.

## **2.3. Intervenção e comparador**

A intervenção adotada neste estudo foi mepolizumabe (Nucala®) em associação ao padrão de tratamento. A posologia utilizada foi correspondente à posologia em bula, que preconiza uma dose de 100 mg por via subcutânea a cada 4 semanas.(12)

A relação de custo-efetividade do mepolizumabe foi comparada com a terapia padrão de tratamento (terapia padrão). O padrão de tratamento para RSCcPN é tipicamente o uso de corticosteroides intranasais. Assim, os pacientes que entram no modelo usam *spray* nasal de mometasona (grupo de tratamento padrão) ou mometasona associado ao mepolizumabe (grupo mepolizumabe). Cursos intermitentes de corticosteroide oral com ou sem antibióticos e intervenção cirúrgica também foram considerados.

## **2.4. Desfechos considerados**

Como desfechos econômicos, foram considerados os custos médicos diretos, especificamente, os custos relacionados ao tratamento medicamentoso com mepolizumabe (Nucala®) e ao manejo da doença. O desfecho de efetividade foi medido em anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs).

As estratégias de tratamento foram comparadas por meio da razão de custo-utilidade incremental (RCUI), definida como a relação entre a diferença de custos dividida pela diferença de efetividade entre as estratégias de tratamento (Equação 1).

### Equação 1. Razão de custo-efetividade / custo-utilidade incremental.

$$RCEI / RCUI = \frac{Custo_{mepolizumabe} - Custo_{comparador}}{Efetividade_{mepolizumabe} - Efetividade_{comparador}}$$

RCEI: Razão de Custo-Efetividade Incremental; RCUI: Razão de Custo-Utilidade Incremental, Custo: Custos (em Reais); Efetividade (em AVAQ, Anos de Vida Ajustados pela Qualidade).

Fonte: elaboração própria.

## 2.5. Estrutura do modelo

A análise compara mepolizumabe (associado ao tratamento padrão, mencionado neste documento apenas como mepolizumabe) com o tratamento padrão isolado, tendo como base os dados de eficácia e utilidade do estudo Fase 3 SYNAPSE (*Study in Nasal Polyps Patients to Assess the Safety and Efficacy of mepolizumab*).<sup>(3)</sup> Os dados do estudo SYNAPSE usados no modelo incluem resposta ao tratamento, proporção de pacientes submetidos à cirurgia, taxa anual de exacerbações de asma clinicamente significativas, cursos médios de corticoides orais (CO), cursos médios de antibióticos e utilidades em saúde. Exacerbações de asma clinicamente significativas são classificadas em três tipos de gravidade (exigindo CO, atendimento de emergência ou hospitalização), cada uma associada a um custo e medida de utilidade. Os resultados do modelo incluem custos totais e relacionados ao tratamento, número de cirurgias e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs), da perspectiva do SSS no Brasil. A análise primária é o custo incremental por AVAQ de mepolizumabe versus a terapia padrão. A influência de parâmetros individuais, bem como a incerteza geral nos resultados do modelo, foi testada em análise de sensibilidade univariada e probabilística, respectivamente.

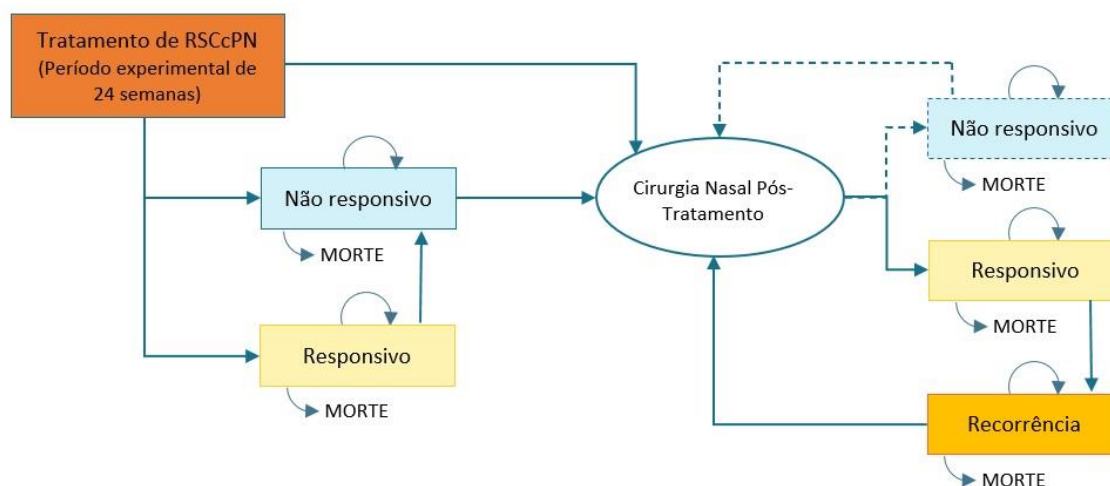
O modelo de Markov foi construído com ciclos de 4 semanas e com um horizonte temporal *lifetime* (considerando-se a expectativa de vida de 75,5 anos no Brasil)<sup>(10)</sup>. Os pacientes com RSCcPN entram no modelo com necessidade de tratamento, refletindo os participantes do estudo SYNAPSE. <sup>(7)</sup> Durante as primeiras 24 semanas, todos os pacientes são tratados com mepolizumabe ou tratamento padrão. A resposta é avaliada na semana 24 e os pacientes que não apresentam resposta descontinuem o uso de mepolizumabe e, conseqüentemente, incorrem nos custos e utilidade dos não respondedores em tratamento padrão. Presume-se que os pacientes com resposta ao mepolizumabe na semana 24 continuem o uso de mepolizumabe com um segundo ponto de avaliação na semana 52. Pacientes que perdem a resposta entre a semana 24 e a semana 52 descontinuem o mepolizumabe e, posteriormente, incorrem nos custos e resultados dos não respondedores em tratamento padrão. Os respondedores não correm risco de cirurgia. Os não respondedores têm uma probabilidade constante

por ciclo de cirurgia subsequente. Assumiu-se que a cirurgia subsequente tem uma taxa de efetividade de 100%, após a qual há uma probabilidade de recorrência pós-cirúrgica da doença e os pacientes podem ser submetidos a novos procedimentos cirúrgicos. O modelo inclui um período de 4 semanas (1 ciclo) como tempo de espera cirúrgica. Os pacientes são mantidos no estado de saúde sem resposta durante o período de espera pela cirurgia. Mortalidade foi incluído como um estado de saúde separado. Custos e resultados foram descontados a 5,0% ao ano.

A

apresenta uma visão esquemática da estrutura do modelo.

**Figura 1. Representação esquemática da estrutura do modelo de Markov.**



Fonte: elaboração própria.

## 2.6. Horizonte temporal

O modelo adotou um horizonte temporal de 51 anos, de acordo com as características da RSCcPN, que apresenta eventos recorrentes durante toda a vida do paciente. A média de idade dos beneficiários da saúde suplementar (11) e o ajuste com base na tabela de mortalidade brasileira (10) asseguram que a duração do seguimento é suficiente para captar todos os recursos e desfechos relacionados ao tratamento.



## **2.7. Taxa de desconto**

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5,0% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (13)

## **2.8. Utilidade**

A análise utiliza dados de utilidade que foram obtidos a partir da conversão das pontuações do questionário SNOT-22 (em inglês, *Sino-Nasal Outcome Test*), conforme registrado no estudo SYNAPSE, para o sistema EQ-5D (EuroQol-5 dimensões, em tradução livre), utilizando um algoritmo de mapeamento previamente estabelecido.(14) Cada paciente é inserido no modelo com um valor de utilidade inicial (basal), baseado nas médias populacionais de referência, coletadas no início do estudo. Todas as mudanças subsequentes nas utilidades, tanto durante, quanto após o período de estudo, são modeladas como mudanças a partir dessa linha de base (MLB) (Tabela 3).

Entre a semana 0 e a semana 24, as utilidades foram modeladas pela mudança média dos mínimos quadrados desde a linha de base por braço de tratamento em cada ponto de avaliação (ou seja, cada ciclo de 4 semanas). As utilidades para a terapia padrão são calculadas adicionando a mudança em relação à linha de base (MLB) com a terapia padrão ao valor de utilidade de base. As utilidades para mepolizumabe foram calculadas adicionando a diferença da MLB em relação a terapia padrão sobre o valor de utilidade da terapia padrão em cada ciclo. Na semana 24, a resposta é medida e os pacientes são classificados como respondedores e não respondedores. A partir da semana 24, as utilidades são modeladas como MLB para ambos os braços de tratamento, conforme observadas diretamente no estudo SYNAPSE. Assumiu-se que os não respondedores no braço mepolizumabe descontinuem o tratamento e têm a mesma utilidade que os não respondedores no braço de terapia padrão. Assumiu-se que as utilidades para respondedores e não respondedores sejam constantes após a Semana 52. A utilidade dos respondedores além da Semana 52 é baseada nos respondedores na Semana 52 que também eram respondedores na Semana 24 para cada braço. Os não respondedores além da Semana 52 para ambos os braços de tratamento são baseados na utilidade dos não respondedores na Semana 52 no braço de terapia padrão.

**Tabela 3. Utilidades independentes do braço de tratamento.**

	Valor	Fonte
Linha de base ( <i>baseline</i> )	0,526	SYNAPSE
MLB Semana 52+ Não-Respondedor	0,036	SYNAPSE

MLB – mudança em relação a linha de base; IC – intervalo de confiança; N/A – não aplicável; EP – erro padrão. Fonte: elaboração própria.

**Tabela 4. Utilidades do grupo Terapia Padrão.**

	Valor	Fonte
MLB Semana 4	0,070	SYNAPSE
MLB Semana 8	0,092	SYNAPSE
MLB Semana 12	0,103	SYNAPSE
MLB Semana 16	0,115	SYNAPSE
MLB Semana 20	0,116	SYNAPSE
MLB Semana 24 Respondedor	0,144	SYNAPSE
MLB Semana 28 Respondedor	0,137	SYNAPSE
MLB Semana 32 Respondedor	0,141	SYNAPSE
MLB Semana 36 Respondedor	0,128	SYNAPSE
MLB Semana 40 Respondedor	0,165	SYNAPSE
MLB Semana 44 Respondedor	0,138	SYNAPSE
MLB Semana 48 Respondedor	0,129	SYNAPSE
MLB Semana 52+ Respondedor	0,159	SYNAPSE
MLB Semana 24 Não-Respondedor	0,067	SYNAPSE
MLB Semana 28 Não-Respondedor	0,094	SYNAPSE
MLB Semana 32 Não-Respondedor	0,091	SYNAPSE
MLB Semana 36 Não-Respondedor	0,125	SYNAPSE
MLB Semana 40 Não-Respondedor	0,100	SYNAPSE
MLB Semana 44 Não-Respondedor	0,107	SYNAPSE
MLB Semana 48 Não-Respondedor	0,106	SYNAPSE
MLB Semana 52+ Não-Respondedor	0,036	SYNAPSE

MLB – mudança em relação a linha de base; IC – intervalo de confiança; N/A – não aplicável; EP – erro padrão. Fonte: elaboração própria.

**Tabela 5. Utilidades do grupo mepolizumabe.**

	Valor	Fonte
Diferença da TP na MLB da Semana 4	0,028	SYNAPSE
Diferença da TP na MLB da Semana 8	0,036	SYNAPSE
Diferença da TP na MLB da Semana 12	0,041	SYNAPSE
Diferença da TP na MLB da Semana 16	0,036	SYNAPSE
Diferença da TP na MLB da Semana 20	0,043	SYNAPSE
MLB Semana 24 Respondedor	0,191	SYNAPSE
MLB Semana 28 Respondedor	0,184	SYNAPSE
MLB Semana 32 Respondedor	0,192	SYNAPSE
MLB Semana 36 Respondedor	0,180	SYNAPSE
MLB Semana 40 Respondedor	0,188	SYNAPSE
MLB Semana 44 Respondedor	0,181	SYNAPSE
MLB Semana 48 Respondedor	0,191	SYNAPSE
MLB Semana 52+ Respondedor	0,207	SYNAPSE

MLB – mudança em relação a linha de base; IC – intervalo de confiança; N/A – não aplicável; EP – erro padrão. Fonte: elaboração própria.

Desutilidades para eventos clínicos relevantes estão listadas na Tabela 6. Há perda de utilidade em decorrência de eventos de exacerbações de asma, que podem demandar uso de corticoides orais, visita à emergência ou hospitalização.<sup>(15)</sup> A diminuição da utilidade devido a eventos adversos é aplicada durante um único ciclo (4 semanas). A desutilidade devido à cirurgia é modelada no ciclo em que a cirurgia ocorre. Assumiu-se que não haja desutilidade adicional associada à piora da doença que necessite de CO ou antibióticos e nem associadas a complicações pós-cirúrgicas.

**Tabela 6. Desutilidades do modelo.**

	Valor	Fonte
Desutilidade da cirurgia	0,028	Stern-Shavit, 2017 (16)
Exacerbação da asma que necessitou de CO	0,100	Lloyd, 2007 (15)
Exacerbação da asma que necessitou de visita à emergência	0,150	Lloyd, 2007 (15)
Exacerbação da asma que necessitou de hospitalização	0,200	Lloyd, 2007 (15)

CO: corticosteroide oral; IC – intervalo de confiança; N/A – não aplicável; EP – erro padrão. Fonte: elaboração própria.

## 2.9. Parâmetros de efetividade

### 2.9.1 Resposta ao tratamento

O critério utilizado para definir resposta ao tratamento foi: alcançar melhora igual ou maior que 1 ponto no escore de tamanho de pólipos nasal, em tradução livre (NPS – *nasal polyp score*) ou melhora igual ou superior a 3 pontos no escore de obstrução nasal, em tradução livre (NCS – *nasal congestion score*), em linha com o estudo SYNAPSE. (7,17) “Não respondedor” é definido como o que não atinge os critérios listados ou que é submetido a cirurgia, independentemente de os critérios serem alcançados.

O NPS consiste na avaliação da existência de pólipos(s) nasal(is), sua(s) localização(ões) e dimensão(ões) por meio de endoscopia nasal bilateral. A pontuação é avaliada em cada narina, indo de zero, ausência de pólipos visíveis, a quatro, completa obstrução da cavidade nasal causada por pólipos identificados no exame. A métrica final é a soma da pontuação de cada narina, portanto, varia de zero a oito pontos. O NCS é uma escala visual analógica reportada pelo próprio paciente, relacionada ao grau de obstrução das cavidades nasais, que varia de zero a três, sendo zero a ausência de sintomas e três a ocorrência de sintomas graves com forte impacto nas atividades diárias. A medida final é a média das pontuações nos últimos sete dias. (17)

O benefício do tratamento em termos de resposta e ausência de resposta, taxas de cirurgia, taxas de exacerbações da asma, taxas de uso de corticoides orais e taxas de uso de antibióticos sob tratamento com mepolizumabe ou terapia padrão foram derivados do ensaio clínico SYNAPSE. Os dados relacionados a resposta ao tratamento estão listados na Tabela 7. A resposta é avaliada na semana 24 e, a partir deste ponto, os respondedores continuam recebendo tratamento e os não respondedores param o tratamento e permanecem não respondedores durante todo o horizonte de tempo do modelo. Assumiu-se que os respondedores na semana 24 continuam o tratamento até a semana 52 onde há nova avaliação de resposta. Alguns pacientes que respondem ao tratamento na semana 24 podem não responder até a semana 52. Os não respondedores na semana 52 descontinuem o tratamento durante todo o horizonte de tempo do modelo. Os respondedores na semana 24 que também responderam na semana 52 são considerados respondedores durante todo o horizonte temporal do modelo.

**Tabela 7. Resposta (%) com base nas pontuações NPS  $\geq 1$  ou NCS  $\geq 3$ .**

	Valor	Fonte
<b>Resposta na semana 24</b>		
Mepolizumabe	72,7%	SYNAPSE
Terapia Padrão	47,5%	SYNAPSE
<b>Proporção de Respondedores na semana 24 com resposta na semana 52</b>		
Mepolizumabe	85,1%	SYNAPSE
Terapia Padrão	66,7%	SYNAPSE

NCS – pontuação de obstrução nasal, em tradução livre (*nasal congestion score*); NPS – pontuação de pólipos nasal, em tradução livre (*nasal polyp score*) ; IC – intervalo de confiança; N/A – não aplicável; EP – erro padrão. Fonte: elaboração própria.

Após a semana 52, quando termina o período do estudo SYNAPSE, foram aplicadas taxas de perda anual de resposta por braço de tratamento no caso base, informadas pela perda de resposta entre a semana 24 e a semana 52 no SYNAPSE (TP: 61,9%, MEPO: 27,6%). Este parâmetro foi utilizado já que a premissa de manutenção do efeito nos respondedores, sem nenhuma alteração, desde a semana 52 até o fim do horizonte temporal poderia introduzir importância incerteza no modelo.

### 2.9.2 Cirurgias

Durante as primeiras 24 semanas, o risco de cirurgia é derivado da proporção de pacientes com cirurgia na semana 24 no estudo SYNAPSE por braço de tratamento, assumindo uma probabilidade constante de cirurgia por ciclo entre as Semanas 0 e 24. Entre as semanas 24 e 52, as taxas de cirurgia do estudo SYNAPSE por braço de tratamento são aplicadas para os respondedores na semana 24. Para os não respondedores na semana 24, as taxas de cirurgia do estudo SYNAPSE para o braço placebo são aplicadas tanto para o tratamento padrão quanto para o mepolizumabe, pois o modelo pressupõe que os pacientes tratados com mepolizumabe que não responderam na semana 24 descontinuarão o mepolizumabe e mudarão para o tratamento padrão.

Após 52 semanas, assumiu-se que os não respondedores necessitem de cirurgia a uma taxa anual constante de 8,94% ao ano, conforme derivado de metanálise sobre taxa de cirurgia de revisão (21,7%). (18) Ao receber a cirurgia, os pacientes entram no estado de resposta pós-cirurgia, no qual os respondedores (100% de resposta a cirurgia foi assumido no modelo) perdem a resposta a uma taxa constante de 38,4% ao ano (5), ponto em que são elegíveis para receber outra cirurgia. A Tabela 8 lista os parâmetros utilizados no modelo para ocorrência de cirurgia.

**Tabela 8. Probabilidade de cirurgia.**

	Valor	Fonte
<b>Cirurgia na semana 24</b>		
Mepolizumabe	2,9%	SYNAPSE
Terapia padrão	9,4%	SYNAPSE
<b>Cirurgia na semana 52</b>		
Mepolizumabe	7,2%	SYNAPSE
Terapia padrão	25,2%	SYNAPSE
<b>Proporção de respondedores na semana 24 que necessitam de cirurgia na semana 52</b>		
Mepolizumabe	4,0%	SYNAPSE
Terapia padrão	18,2%	SYNAPSE
<b>Proporção de não-respondedores na semana 24 que necessitam de cirurgia na semana 52</b>	16,7%	SYNAPSE

IC – intervalo de confiança; EP – erro padrão. Fonte: elaboração própria.

Com relação a possíveis complicações que possam surgir durante a cirurgia e são abordadas peri-operatoriamente, assume-se como contabilizadas no custo médio da cirurgia. Complicações pós-cirúrgicas são modeladas como eventos de epistaxe e são custeadas de acordo. Assumiu-se que a probabilidade de ocorrência de evento adverso pós-cirúrgico que demande cirurgia de revisão é de 3,8%, evento adversos graves de 0,4% e evento adversos leves de 5,0%.<sup>(19)</sup>

### 2.9.3 Taxa de exacerbação de asma

A taxa anualizada de exacerbações de asma clinicamente significativas por braço de tratamento é retirada do estudo SYNAPSE (Tabela 9). Durante as primeiras 24 semanas, a taxa em estudo é usada, por braço de tratamento. Entre 24 e 52 semanas, bem como após 52 semanas, a taxa é determinada pelo status de resposta e braço de tratamento. As exacerbações de asma são estratificadas por gravidade, conforme a necessidade de CO, visita à emergência ou hospitalização (Tabela 10).

**Tabela 9. Taxa de exacerbação de asma.**

	Valor	Fonte
<b>Taxa anual período experimental (24 semanas)</b>		
Mepolizumabe	0,04	SYNAPSE
Terapia Padrão	0,07	SYNAPSE
<b>Taxa anual de respondedores (Semanas 24-52)</b>		
Mepolizumabe	0,02	SYNAPSE
Terapia Padrão	0,21	SYNAPSE
<b>Taxa anual de não-respondedores (Semanas 24-52)</b>	0,11	SYNAPSE
<b>Taxa anual de respondedores (Semanas 52+)</b>		
Mepolizumabe	0,02	SYNAPSE
Terapia Padrão	0,14	SYNAPSE
<b>Taxa anual de não-respondedores (Semanas 52+)</b>	0,16	SYNAPSE

IC – intervalo de confiança; EP – erro padrão. Fonte: elaboração própria.

**Tabela 10. Distribuição de gravidade das exacerbações de asma.**

	Valor	Fonte
<b>Exacerbações de asma que necessitaram de CO</b>	90,5%	SYNAPSE
<b>Exacerbações de asma que necessitaram de visita à emergência</b>	4,8%	SYNAPSE
<b>Exacerbações de asma que necessitaram de hospitalização</b>	4,8%	SYNAPSE

N/A – não aplicável; CO – corticoide oral; IC – intervalo de confiança; EP – erro padrão. Fonte: elaboração própria.

#### 2.9.4 Cursos de corticosteroide oral e antibiótico

O número médio de cursos de CO e antibiótico ao longo de 52 semanas por grupo de tratamento está listado na Tabela 11 e Tabela 12, respectivamente.

**Tabela 11. Uso de corticosteroide oral.**

	Valor	Fonte
<b>Taxa anual período experimental (24 semanas)</b>		
Mepolizumabe	0,43	SYNAPSE
Terapia Padrão	0,55	SYNAPSE
<b>Taxa anual de respondedores (Semanas 24-52)</b>		
Mepolizumabe	0,24	SYNAPSE
Terapia Padrão	0,54	SYNAPSE
<b>Taxa anual de não-respondedores (Semanas 24-52)</b>	0,74	SYNAPSE

	Valor	Fonte
<b>Taxa anual período experimental (24 semanas)</b>		
Mepolizumabe	0,43	SYNAPSE
<b>Taxa anual de respondedores (Semanas 52+)</b>		
Mepolizumabe	0,26	SYNAPSE
Terapia Padrão	0,46	SYNAPSE
<b>Taxa anual de não-respondedores (Semanas 52+)</b>	0,94	SYNAPSE

N/A – não aplicável; CO – corticoide oral; IC – intervalo de confiança; EP – erro padrão. Fonte: elaboração própria.

**Tabela 12. Uso de antibiótico.**

	Valor	Fonte
<b>Taxa anual período experimental (24 semanas)</b>		
Mepolizumabe	0,20	SYNAPSE
Terapia Padrão	0,26	SYNAPSE
<b>Taxa anual de respondedores (Semanas 24-52)</b>		
Mepolizumabe	0,15	SYNAPSE
Terapia Padrão	0,61	SYNAPSE
<b>Taxa anual de não-respondedores (Semanas 24-52)</b>	0,35	SYNAPSE
<b>Taxa anual de respondedores (Semanas 52+)</b>		
Mepolizumabe	0,12	SYNAPSE
Terapia Padrão	0,49	SYNAPSE
<b>Taxa anual de não-respondedores (Semanas 52+)</b>	0,49	SYNAPSE

N/A – não aplicável; CO – corticoide oral; IC – intervalo de confiança; EP – erro padrão. Fonte: elaboração própria.

## 2.10. Custos

O modelo incluiu custos de aquisição de medicamentos, administração, monitoramento, intervenções cirúrgicas e complicações, exacerbações de asma, uso de CO e uso de antibióticos. Os custos são reportados em Reais (R\$).

### 2.10.1 Custo de tratamento

O custo de aquisição de mepolizumabe (Nucala®) considerado no modelo econômico é o preço fábrica com aplicação de 18% de ICMS (PF 18%), conforme a lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), de novembro de 2024 (20). Os pacientes no braço de mepolizumabe em



tratamento recebem uma dose única de 100 mg administrada por via subcutânea a cada 4 semanas, conforme a bula do produto.(12)

Os custos para o tratamento padrão são baseados no custo por dose de furoato de mometasona 50 microgramas, administrados duas vezes ao dia com dois acionamentos em cada narina.

A Tabela 13 apresenta os custos de aquisição de medicamentos.

**Tabela 13. Custo de aquisição de medicamentos.**

	Valor	Fonte
Terapia padrão (mometasona 50 mcg com 120 acionamentos) – custo por dose	R\$ 0,65	CMED PF 18% – Novembro 2024 (20)
Mepolizumabe – custo por dose	R\$ 10.228,31	CMED PF 18% – Novembro 2024 (20)

N/A – não aplicável; PF: Preço Fábrica. CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Fonte: elaboração própria.

#### 2.10.2 Custo de administração

O mepolizumabe é autoadministrado por meio de caneta autoinjatora na casa do paciente e não requer monitoramento ou supervisão de um médico ou enfermeiro. Foi assumido que os pacientes necessitavam de uma dose supervisionada por profissional de saúde para treinar a aplicação domiciliar. O custo de administração por profissional de saúde é de R\$ 198,85, com base no DTISS 2022 para terapia imunobiológica subcutânea ambulatorial (TUSS 20104421). (21–23)

#### 2.10.3 Custo de monitoramento

Os custos de início e monitoramento do tratamento com terapia padrão ou mepolizumabe no 1º ano foram iguais e incluíram: três consultas (R\$ 122,98 – TUSS 10101012) com realização de nasofibroendoscopia em cada uma delas (R\$ 1.347,54 – TUSS 40202488) e exames laboratoriais (hemograma (R\$ 22,54 – TUSS 40304361), IgE total (R\$ 53,26 – TUSS 40307271) e IgE específicos para poeira doméstica, Dermatophagoides pteronyssinus, D. Farinae, Blomia tropicalis, pêlo de cão, pêlo de gato e Aspergillus fumigatus (assumiu-se o mesmo valor do TUSS 40307271 - R\$ 53,26 para cada)). Custos de monitoramento anual após o 1º ano incluíram duas consultas e duas nasofibroendoscopias.

**Tabela 14. Custos de iniciação e monitoramento.**

	Valor	Fonte (22,23)
Custos de iniciação (Ano 1) - Mepolizumabe	R\$ 4.860,48	CBHPM 2018 Porte 2023
Custos de iniciação (Ano 1) – Terapia Padrão	R\$ 4.860,48	CBHPM 2018 Porte 2023
Custos de Monitoramento por Ano (Ano 2+) - Mepolizumabe	R\$ 3.193,36	CBHPM 2018 Porte 2023
Custos de Monitoramento por Ano (Ano 2+) – Terapia Padrão	R\$ 3.193,36	CBHPM 2018 Porte 2023

CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. Fonte: elaboração própria.

#### 2.10.4 Custo de cirurgias e complicações cirúrgicas

Os custos da cirurgia, abrangendo honorários médicos, taxas hospitalares, materiais cirúrgicos e pós-operatórios, foram estimados em R\$ 28.062,84 (valores corrigidos com base no IPCA, Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo, de Jun/2021 a 10/2024). (24,25)

Complicações graves resultantes de cirurgias sinusais são geralmente raras e presume-se que sejam primariamente atribuíveis a eventos de epistaxe. Os custos para complicações cirúrgicas são divididos entre aquelas que requerem revisão cirúrgica, outras complicações maiores como enxaqueca e complicações menores (Tabela 15).

Para o custo de eventos adversos que implicam revisão cirúrgica, foram considerados os custos dos procedimentos listados na Tabela 15, somando o valor de R\$ 14.544,95. Para a cauterização para epistaxe, foi considerada a média dos custos dos procedimentos 3.05.01.12-1 (R\$ 6.232,87), 3.05.01.48-2 (R\$ 8.841,56) e 3.05.01.13-0 (R\$ 6.232,87). Para tamponamento, foi considerada a média de 3.05.01.15-6 (R\$ 1.166,24), 3.05.01.16-4 (R\$ 856,76) e 3.05.01.17-2 (R\$ 1.741,65). Foram incluídos custos de consulta (R\$ 122,98), nasofibroendoscopia (R\$ 1.347,54), tomografia computadorizada (TC) (R\$ 872,46) e da diária hospitalar (R\$ 864,57). Para o custo de evento adverso maior, o valor estimado foi de R\$ 11.564,86. E para EAs menores, que requerem menos recursos, o custo estimado foi de R\$ 3.207,55.

**Tabela 15. Custo dos procedimentos – EA quando há necessidade de revisão cirúrgica.**

Procedimentos	Custo	Código	Fonte (22,23)
<b>Custo de EA que requer cirurgia de revisão</b>			
Cauterização para epistaxe	R\$ 7.102,43	3.05.01.12-1; 3.05.01.48-2; 3.05.01.13-0	CBHPM 2018 Porte 2023
Ligadura das artérias	R\$ 2.980,09	3.05.01.14-8	CBHPM 2018 Porte 2023
Tamponamento	R\$ 1.254,88	3.05.01.15-6; 3.05.01.16-4; 3.05.01.17-2	CBHPM 2018 Porte 2023
Consulta + Nasoendoscopia + Tomografia Computadorizada + Diária	R\$ 3.207,55	-	CBHPM 2018 Porte 2023
<b>Custo de EA maior</b>			
Cauterização para epistaxe	R\$ 7.102,43	3.05.01.12-1; 3.05.01.48-2; 3.05.01.13-0	CBHPM 2018 Porte 2023
Tamponamento	R\$ 1.254,88	3.05.01.15-6; 3.05.01.16-4; 3.05.01.17-2	CBHPM 2018 Porte 2023
Consulta + Nasoendoscopia + Tomografia Computadorizada + Diária	R\$ 3.207,55	-	CBHPM 2018 Porte 2023
<b>Custo de EA menor</b>			
Consulta + Nasoendoscopia + Tomografia Computadorizada + Diária	R\$ 3.207,55	-	CBHPM 2018 Porte 2023

EA: evento adverso; CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. Fonte: elaboração própria.

#### 2.10.5 Custo da Exacerbação de Asma

Os custos de exacerbação da asma são calculados a partir das taxas médias de uso de recursos de saúde com base na gravidade da exacerbação. Estas são estratificadas como as que exigem uso de CO, visita à emergência e hospitalização.

O custo médio do atendimento de emergência para exacerbação de asma foi estimado para pacientes do SSS por Nascimento e colaboradores, 2023 (26) em R\$ 440,97 (valor de R\$ 293,00 com correção de IPCA de junho/2016 a outubro/2024) e abrange avaliação médica, medicamentos como broncodilatadores e corticoides, testes diagnósticos (oxigenoterapia e espirometria), além de custos hospitalares. (25,26)

Na hospitalização por exacerbação grave, o custo médio da hospitalização foi estimado em R\$ 38.820,30 (R\$ 25.794,00 corrigido pelo IPCA de junho/2016 a outubro/2024). Os custos incluíram acomodação, tratamentos intensivos, medicamentos intravenosos, exames diagnósticos e outros gastos operacionais. (25,26)

#### 2.10.6 Custo dos corticosteroides orais

Os custos de cursos de curto prazo de corticosteroides orais devido a uma exacerbação foram modelados como uma única consulta otorrinolaringológica e um curso de prednisona. A dose média de prednisona por curso foi retirada do estudo SYNAPSE e foi de 275 mg. Assumiu-se o preço de uma apresentação de prednisona com 30 comprimidos com base no preço médio por comprimido de prednisona de 20 mg (PF 18%), excluindo-se as apresentações hospitalares. A Tabela 16 lista os custos associados ao uso dos corticoides orais.

**Tabela 16. Custos associados ao uso de corticosteroides orais.**

Procedimentos	Custo	Código	Fonte
Consulta com especialista - CO	R\$ 122,98	1.01.01.01-2	CBHPM 2018 Porte 2023 (22,23)
Prednisona (20 mg x 30 comprimidos)	R\$ 60,60	517620110026107	CMED PF18% 11/24 (20)

CO: corticosteroide oral; CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. PF: Preço Fábrica. CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Fonte: elaboração própria.

#### 2.10.7 Custo do antibiótico

Os custos de antibióticos de curto prazo usados no manejo da exacerbação foram modelados como 10 dias de doxiciclina 100 mg, duas vezes ao dia, conforme observado no estudo SYNAPSE (Tabela 17). Foi

considerado o preço médio por comprimido de doxiciclina de 100 mg (PF 18%), excluindo-se as apresentações hospitalares.

**Tabela 17. Custo do antibiótico.**

Medicamento	Custo médio por dose	Custo por curso de tratamento	Fonte
Doxiciclina 100mg	R\$ 2,73	R\$ 54,60	CMED PF18% 11/24 (20)

PF: Preço Fábrica. CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Fonte: elaboração própria.

## **2.11. Mortalidade**

Um pequeno risco de mortalidade relacionada à cirurgia, de 0,01% (27), e relacionada à exacerbação de asma que requer hospitalização, de 2,5% (28), foram incluídos. A mortalidade por todas as causas é modelada para a população com base na tábua de mortalidade do Brasil.(10)

## **2.12. Análises de sensibilidade**

Foram conduzidas análises de sensibilidade univariada e probabilística de forma a testar as variáveis que mais afetam possíveis incertezas no modelo e a robustez dos resultados. Na análise de sensibilidade univariada, cada parâmetro é avaliado separadamente na sua faixa de variação, enquanto os outros permanecem constantes, avaliando a influência do parâmetro analisado no resultado. Na análise de sensibilidade probabilística, os diversos parâmetros do modelo são variados simultaneamente. A cada nova iteração, uma coorte simulada de pacientes é criada, gerando diversos resultados possíveis.

### 2.12.1 Análise de sensibilidade determinística

A análise de sensibilidade determinística foi executada para o cenário base da modelagem econômica, considerando-se uma variação de  $\pm 20\%$  para todos os parâmetros que não possuíam intervalos de confiança e/ou desvio padrão reportados. Já a taxa de desconto, foi variada entre 0% e 10%, conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (8) A tabela completa de parâmetros avaliados nas análises de sensibilidade pode ser vista no Apêndice 1.

### 2.12.2 Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística foi executada considerando 1.000 iterações e uma variação  $\pm 20\%$  para todos os parâmetros que não possuíam intervalos de confiança e/ou desvio padrão reportados. A variação da taxa de desconto também foi aplicada nesta análise.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1 Cenário base

O resultado do cenário base da análise considerou o horizonte temporal *lifetime* com taxa de desconto de 5% para custos e desfechos e PF 18% para a apresentação de 100mg/ml de mepolizumabe (Nucala®). Os resultados calculados com a estrutura do modelo incluem AVAQ e custos totais para cada intervenção ao longo de um horizonte considerado.

Mepolizumabe teve em um custo incremental de aproximadamente R\$ 315.915 mil com um ganho de 1,33 AVAQs comparado a terapia padrão avaliada no modelo. Assim, quando comparado a terapia padrão isoladamente, mepolizumabe + terapia padrão apresentou uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de aproximadamente R\$ 238.053/AVAQ. A avaliação econômica desenvolvida demonstrou ainda que a tecnologia proposta resulta em redução do gasto com cirurgias de pólipos nasais em decorrência dos ganhos clínicos da intervenção com mepolizumabe e redução de exacerbações de asma.

**Tabela 18. Resultado da análise de custo-efetividade – Cenário Base.**

Desfechos	Mepolizumabe (Nucala®)	Terapia Padrão	Incremental
Custo total	R\$ 455.311,62	R\$ 139.396,96	R\$ 315.914,66
AVAQ	13,13	11,81	1,33
RCUI (R\$ / AVAQ)	-	-	R\$ 238.053,42

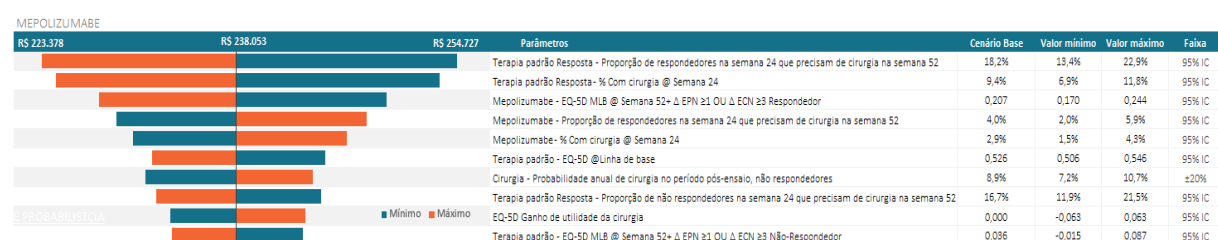
AVAQ: Anos de Vida Ajustados pela Qualidade. RCEI: Razão de Custo-Efetividade Incremental. Fonte: elaboração própria.

#### 3.2 Análise de sensibilidade determinística

Os resultados da análise de sensibilidade determinística para o cenário base estão apresentados no diagrama de tornado, ilustrado na Figura 2, e mostram o impacto na razão de custo-efetividade incremental para os dez parâmetros com maior influência. Todos os parâmetros avaliados na análise de sensibilidade univariada estão apresentados no Apêndice 1.

A análise de sensibilidade univariada demonstrou que os parâmetros mais sensíveis da análise foram as taxas de resposta nos grupo de terapia padrão e mepolizumabe, o percentual de pacientes com cirurgia na semana 24, valor de utilidade para respondedores a mepolizumabe na semana 52 em diante e utilidade na linha de base. Os valores de RCUI variaram entre R\$ 223.377 por AVAQ e R\$ 254.727 por AVAQ.

**Figura 2. Diagrama de tornado – análise de sensibilidade determinística univariada.**



Fonte: elaboração própria.

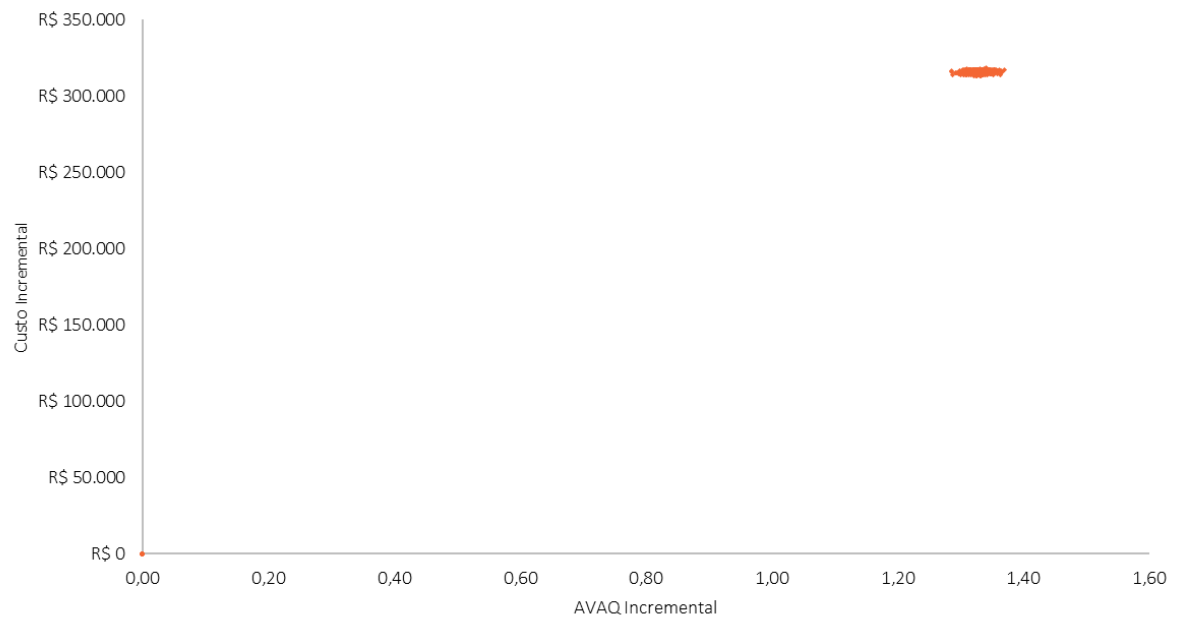
EQ-5D: EuroQol-5 dimensões. MLB: Mudança em relação à Linha de Base.; ECN – pontuação de obstrução nasal, em tradução livre (*nasal congestion score*); EPN – pontuação de pólipos nasal, em tradução livre (*nasal polyp score*).

### 3.3 Análise de sensibilidade probabilística

Os resultados das análises de sensibilidade probabilística com 1.000 iterações estão apresentados no plano de custo-efetividade da Figura 3. Todas as iterações se localizaram no quadrante I, em que há maior benefício clínico com maior custo associado, com valores de RCUI variando entre R\$ 230.289 por AVAQ e R\$ 245.778 por AVAQ. O valor médio da RCUI é de R\$ 237.862.



**Figura 3. Plano de custo-efetividade – Cenário Base.**



Fonte: elaboração própria. AVAQ: Anos de Vida Ajustados pela Qualidade.

## **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A presente proposta de incorporação atenderia a uma população extensivamente tratada que não alcança o controle adequado da doença com o tratamento padrão, podendo portanto se beneficiar de uma nova alternativa terapêutica para o tratamento da RSCcPN.

A RCUI obtida indica que mepolizumabe associado ao tratamento padrão representa uma estratégia assertiva com benefícios importantes a este grupo de pacientes quando comparado ao tratamento padrão isolado, cobrindo uma necessidade médica atualmente não atendida no âmbito da saúde suplementar.

A modelagem tem como principal fonte de parâmetros clínicos o estudo pivotal para a indicação pretendida (SYNAPSE) e os parâmetros de custo, em especial o preço PF 18% do mepolizumabe (Nucala®), refletiram os valores em listas oficiais, dessa forma, é esperado que a RCEI seja reduzida na prática com negociações comerciais.

## Referências bibliográficas

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb;58(Suppl S29):1–464.
2. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol Neck Surg*. 2015 Apr;152(2 Suppl):S1–39.
3. Tritt S, McMains KC KS. Unilateral nasal polyposis: clinical presentation and pathology. *Am J Otolaryngol*. 2008;29(4):230–2.
4. Maspero JF, Anselmo-Lima W, Bedoya D, Jimenez Chobillón MA, Ospina J, Roithmann R, et al. Management of CRSwNP in Latin America: A multidisciplinary consensus from an expert working group. *World Allergy Organ J [Internet]*. 2024;17(3):100886. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1939455124000176>
5. DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L, Alt JA, Smith TL. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2017 Mar;127(3):550–5.
6. Brescia G, Marioni G, Franchella S, Ramacciotti G, Giacomelli L, Marino F et al. A prospective investigation of predictive parameters for post-surgical recurrences in sinonasal polyposis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2016;273(3):655–60.
7. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(10):1141–53.
8. Antonini Ribeiro R, Lavanholi Neyeloff J, Itria A, Cristina Canuto Santos V, Manso de Mello Vianna C, Nunes da Silva E, et al. Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil. *J Bras Econ da Saúde*. 2016 Dec;8(3):174–84.
9. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value Heal [Internet]*. 2022;25(1):10–31.
10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade. 2022.
11. Silva D, Alemar M, Santana P, Eq B, Bernardino G. RWD104 Costs of Surgery-Related Hospitalizations for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP) in Brazilian Private Healthcare System: A Real-World Study. *Value Heal [Internet]*. 2022;25(7):S596. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.04.1628>
12. Nucala (mepolizumabe). Bula do produto. Disponível em: <https://br.gsk.com/media/6289/nucala-solu%C3%A7%C3%A3o-injet%C3%A1vel.pdf>. Acesso em: 25/11/2024.
13. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2º Edição. Brasília – DF. 2014; Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos\\_publicacoes/diretrizes/diretriz-de-avaliacao-economica.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretriz-de-avaliacao-economica.pdf)
14. Crump RT, Lai E, Liu G, Janjua A, Sutherland JM. Establishing utility values for the 22-item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) using a crosswalk to the EuroQol–five-dimensional

- questionnaire—three-level version (EQ-5D-3L). *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017 May;7(5):480–7.
15. Lloyd A, Price D, Brown R. The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. *Prim Care Respir J*. 2007 Feb;16(1):22–7.
  16. Stern-Shavit S, Nachalon Y, Leshno M, Soudry E. Middle meatal packing in endoscopic sinus surgery—to pack or not to pack?—a decision-analysis model. *Laryngoscope*. 2017 Jul;127(7):1506–12.
  17. Braid J, Islam L, Gugiu C, Omachi TA, Doll H. Meaningful changes for efficacy outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *World Allergy Organ J*. 2023 May;16(5):100776.
  18. Loftus CA, Soler ZM, Koochakzadeh S, Desiato VM, Yoo F, Nguyen SA et al. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: meta-analysis of risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(2):199-207.
  19. Browne J et al. The National Comparative Audit of Surgery for Nasal Polyposis and Chronic Rhinosinusitis. 2003;(August):1–81. Available from: [https://www.rcseng.ac.uk/-/media/files/rcs/standards-and-research/research/national\\_comparative\\_audit\\_surgery\\_for\\_nasal\\_polyposis\\_and\\_chronic\\_rhinosinusitis\\_final\\_report.pdf](https://www.rcseng.ac.uk/-/media/files/rcs/standards-and-research/research/national_comparative_audit_surgery_for_nasal_polyposis_and_chronic_rhinosinusitis_final_report.pdf)
  20. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). CMED - Lista de Preços de Medicamentos.
  21. ANS. D-TISS - Painel dos Dados do TISS. 2022.
  22. Associação Médica Brasileira (AMB). CBHPM 2018: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. São Paulo: AMB; 2018.
  23. Associação Médica Brasileira (AMB). COMUNICADO OFICIAL CBHPM [Internet]. São Paulo: AMB; 2023. Available from: [https://abcdi.org.br/wp-content/uploads/2024/04/COMUNICADO-CBHPM-2023\\_2024.pdf](https://abcdi.org.br/wp-content/uploads/2024/04/COMUNICADO-CBHPM-2023_2024.pdf).
  24. Silva D, Santana P, Baisch E, Gazzotti M, Bernardino G. EE74 Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP): A Cost-of-Illness Study in Brazilian Private Healthcare Settings. *Value Heal* [Internet]. 2022;25(7):S349. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.04.328>
  25. Banco Central do Brasil. Calculadora do cidadão. 2024.
  26. Nascimento OA, Cançado JED, Gazzotti MR, Dos Santos FM, Saturnino LTM, Da Silva DO, et al. The economic impact of asthma on private healthcare system in Brazil: Economic impact of asthma in Brazil. *Med (United States)*. 2023;102(12):E33077.
  27. Scangas GA, Wu AW, Ting JY, Metson R, Walgama E, Shrimel MG, et al. Cost Utility Analysis of Dupilumab Versus Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Laryngoscope*. 2021 Jan;131(1).
  28. Watson L, Turk F, James P, Holgate ST. Factors associated with mortality after an asthma admission: A national United Kingdom database analysis. *Respir Med*. 2007 Aug;101(8):1659–64.

## APÊNDICE 1. Parâmetros nas análises de sensibilidade

**Tabela 19. Parâmetros utilizados nas análises de sensibilidade.**

Parâmetros	Caso base	Valor mínimo	Valor máximo	Intervalo
Média de idade	38,0	30,4	45,6	±20%
% Masculina	52,7%	47,8%	57,6%	95% IC
Taxa de desconto	5,0%	4,0%	6,0%	95% IC
Terapia padrão Resposta - $\Delta$ EPN $\geq 1$ OU $\Delta$ ECN $\geq 3$ @ semana 24 (Resposta)	47,5%	43,2%	51,7%	95% IC
Terapia padrão Resposta - Proporção de respondentes na semana 24 com resposta na semana 52	66,7%	60,9%	72,5%	95% IC
Terapia padrão Resposta - $\Delta$ EPN $\geq 1$ OU $\Delta$ ECN $\geq 3$ @ Semana 52 (Responder)	43,9%	39,7%	48,1%	95% IC
Terapia padrão Resposta - % Com cirurgia @ Semana 24	9,4%	6,9%	11,8%	95% IC
Terapia padrão Resposta - % Com cirurgia @ Semana 52	25,2%	21,5%	28,9%	95% IC
Terapia padrão Resposta - Proporção de respondedores na semana 24 que precisam de cirurgia na semana 52	18,2%	13,4%	22,9%	95% IC
Terapia padrão Resposta - Proporção de não respondedores na semana 24 que precisam de cirurgia na semana 52	16,7%	11,9%	21,5%	95% IC
Mepolizumabe Resposta - $\Delta$ EPN $\geq 1$ OU $\Delta$ ECN $\geq 3$ @ semana 24 (Resposta)	72,7%	68,9%	76,4%	95% IC
Mepolizumabe Resposta - Proporção de respondentes na semana 24 com resposta na semana 52	85,1%	81,6%	88,7%	95% IC
Mepolizumabe Resposta - $\Delta$ EPN $\geq 1$ OU $\Delta$ ECN $\geq 3$ @ Semana 52 (Responder)	71,2%	67,4%	75,1%	95% IC
Mepolizumabe - % Com cirurgia @ Semana 24	2,9%	1,5%	4,3%	95% IC
Mepolizumabe - % Com cirurgia @ Semana 52	7,2%	5,0%	9,4%	95% IC
Mepolizumabe - Proporção de respondedores na semana 24 que precisam de cirurgia na semana 52	4,0%	2,0%	5,9%	95% IC
Terapia padrão - Taxa Anual de Exacerbação da Asma -	0,000	0,000	0,000	95% IC
Terapia padrão - Taxa Anual de Exacerbação da Asma - Experimental (<24 semanas)	0,070	0,056	0,084	±20%
Terapia padrão - Taxa Anual de Exacerbação da Asma - - Exigindo visita de emergência	4,8%	0,1%	9,4%	95% IC
Terapia padrão - Taxa Anual de Exacerbação da Asma - - Exigindo hospitalização	4,8%	0,1%	9,4%	95% IC
Terapia padrão - Taxa Anual de Exacerbação da Asma - Resposta, 24-52	0,210	0,168	0,252	±20%
Terapia padrão - Taxa Anual de Exacerbação da Asma - Sem Resposta, 24-52	0,110	0,088	0,132	±20%
Terapia padrão - Taxa Anual de Exacerbação da Asma - Resposta, 52+	0,140	0,112	0,168	±20%
Terapia padrão - Taxa Anual de Exacerbação da Asma - Sem Resposta, 52+	0,160	0,128	0,192	±20%
Terapia padrão - TAXA ANUAL DE CO -	0,000	0,000	0,000	95% IC
Terapia padrão - TAXA ANUAL DE CO - Experimental (<24 semanas)	0,550	0,440	0,660	±20%
Terapia padrão - TAXA ANUAL DE CO - Resposta, 24-52	0,540	0,432	0,648	±20%

Terapia padrão - TAXA ANUAL DE CO - Sem Resposta, 24-52	0,740	0,592	0,888	±20%
Terapia padrão - TAXA ANUAL DE CO - Resposta, 52+	0,460	0,368	0,552	±20%
Terapia padrão - TAXA ANUAL DE CO - Sem Resposta, 52+	0,940	0,752	1,128	±20%
Terapia padrão - Taxa anual de antibiótico -	0,000	0,000	0,000	95% IC
Terapia padrão - Taxa anual de antibiótico - Experimental (<24 semanas)	0,260	0,208	0,312	±20%
Terapia padrão - Taxa anual de antibiótico - Resposta, 24-52	0,610	0,488	0,732	±20%
Terapia padrão - Taxa anual de antibiótico - Sem Resposta, 24-52	0,350	0,280	0,420	±20%
Terapia padrão - Taxa anual de antibiótico - Resposta, 52+	0,490	0,392	0,588	±20%
Terapia padrão - Taxa anual de antibiótico - Sem Resposta, 52+	0,490	0,392	0,588	±20%
Mepolizumabe - Taxa Anual de Exacerbação da Asma -	0,000	0,000	0,000	95% IC
Mepolizumabe - Taxa Anual de Exacerbação da Asma - Experimental (<24 semanas)	0,040	0,032	0,048	±20%
Mepolizumabe - Taxa Anual de Exacerbação da Asma - - Exigindo visita de emergência	4,8%	0,1%	9,4%	95% IC
Mepolizumabe - Taxa Anual de Exacerbação da Asma - - Exigindo hospitalização	4,8%	0,1%	9,4%	95% IC
Mepolizumabe - Taxa Anual de Exacerbação da Asma - Resposta, 24-52	0,020	0,016	0,024	±20%
Mepolizumabe - Taxa Anual de Exacerbação da Asma - Resposta, 52+	0,020	0,016	0,024	±20%
Mepolizumabe - TAXA ANUAL DE CO -	0,000	0,000	0,000	95% IC
Mepolizumabe - TAXA ANUAL DE CO - Experimental (<24 semanas)	0,430	0,344	0,516	±20%
Mepolizumabe - TAXA ANUAL DE CO - Resposta, 24-52	0,240	0,192	0,288	±20%
Mepolizumabe - TAXA ANUAL DE CO - Resposta, 52+	0,260	0,208	0,312	±20%
Mepolizumabe - Taxa anual de antibiótico -	0,000	0,000	0,000	95% IC
Mepolizumabe - Taxa anual de antibiótico - Experimental (<24 semanas)	0,200	0,160	0,240	±20%
Mepolizumabe - Taxa anual de antibiótico - Resposta, 24-52	0,150	0,120	0,180	±20%
Mepolizumabe - Taxa anual de antibiótico - Resposta, 52+	0,120	0,096	0,144	±20%
Terapia padrão - Custo por dose	R\$ 0,65	R\$ 0,65	R\$ 0,65	Fixo
Terapia padrão - Custos de iniciação (Ano 1)	R\$ 4.860,48	R\$ 3.888,38	R\$ 5.832,58	±20%
Terapia padrão - Custos de Monitoramento por Ano (Ano 2+)	R\$ 3.193,36	R\$ 2.554,69	R\$ 3.832,03	±20%
Mepolizumabe - Custo por dose	R\$ 10.228,31	R\$ 10.228,31	R\$ 10.228,31	Fixo
Mepolizumabe - Custos de iniciação (Ano 1)	R\$ 4.860,48	R\$ 3.888,38	R\$ 5.832,58	±20%
Mepolizumabe - Custos de Monitoramento por Ano (Ano 2+)	R\$ 3.193,36	R\$ 2.554,69	R\$ 3.832,03	±20%
Mepolizumabe - % Administração Domiciliar	100%	80%	100%	±20%
Mepolizumabe - Custo de Administração do Provedor por Dose	R\$ 198,85	R\$ 159,08	R\$ 238,62	±20%
Terapia padrão - EQ-5D @Linha de base	0,526	0,506	0,546	95% IC
Terapia padrão - EQ-5D MLB @ Semana 4	0,070	0,048	0,092	95% IC
Terapia padrão - EQ-5D MLB @ Semana 8	0,092	0,072	0,112	95% IC
Terapia padrão - EQ-5D MLB @ Semana 12	0,103	0,078	0,128	95% IC
Terapia padrão - EQ-5D MLB @ Semana 16	0,115	0,090	0,140	95% IC
Terapia padrão - EQ-5D MLB @ Semana 20	0,116	0,091	0,141	95% IC
Terapia padrão - EQ-5D MLB @ Semana 24	0,000	0,000	0,000	95% IC
Terapia padrão - EQ-5D MLB @ Semana 28	0,000	0,000	0,000	95% IC
Terapia padrão - EQ-5D MLB @ Semana 32	0,000	0,000	0,000	95% IC
Terapia padrão - EQ-5D MLB @ Semana 36	0,000	0,000	0,000	95% IC
Terapia padrão - EQ-5D MLB @ Semana 40	0,000	0,000	0,000	95% IC

Terapia padrão - EQ-5D MLB @ Semana 44	0,000	0,000	0,000	95% IC
Terapia padrão - EQ-5D MLB @ Semana 48	0,000	0,000	0,000	95% IC
Terapia padrão - EQ-5D MLB @ Semana 24 $\Delta$ EPN $\geq 1$ OU $\Delta$ ECN $\geq 3$ Respondedor	0,144	0,107	0,181	95% IC
Terapia padrão - EQ-5D MLB @ Semana 28 $\Delta$ EPN $\geq 1$ OU $\Delta$ ECN $\geq 3$ Respondedor	0,137	0,096	0,178	95% IC
Terapia padrão - EQ-5D MLB @ Semana 32 $\Delta$ EPN $\geq 1$ OU $\Delta$ ECN $\geq 3$ Respondedor	0,141	0,096	0,186	95% IC
Terapia padrão - EQ-5D MLB @ Semana 36 $\Delta$ EPN $\geq 1$ OU $\Delta$ ECN $\geq 3$ Respondedor	0,128	0,089	0,167	95% IC
Terapia padrão - EQ-5D MLB @ Semana 40 $\Delta$ EPN $\geq 1$ OU $\Delta$ ECN $\geq 3$ Respondedor	0,165	0,122	0,208	95% IC
Terapia padrão - EQ-5D MLB @ Semana 44 $\Delta$ EPN $\geq 1$ OU $\Delta$ ECN $\geq 3$ Respondedor	0,138	0,089	0,187	95% IC
Terapia padrão - EQ-5D MLB @ Semana 48 $\Delta$ EPN $\geq 1$ OU $\Delta$ ECN $\geq 3$ Respondedor	0,129	0,086	0,172	95% IC
Terapia padrão - EQ-5D MLB @ Semana 52+ $\Delta$ EPN $\geq 1$ OU $\Delta$ ECN $\geq 3$ Respondedor	0,159	0,112	0,206	95% IC
Terapia padrão - EQ-5D MLB @ Semana 24 $\Delta$ EPN $\geq 1$ OU $\Delta$ ECN $\geq 3$ Não-Respondedor	0,067	0,018	0,116	95% IC
Terapia padrão - EQ-5D MLB @ Semana 28 $\Delta$ EPN $\geq 1$ OU $\Delta$ ECN $\geq 3$ Não-Respondedor	0,094	0,043	0,145	95% IC
Terapia padrão - EQ-5D MLB @ Semana 32 $\Delta$ EPN $\geq 1$ OU $\Delta$ ECN $\geq 3$ Não-Respondedor	0,091	0,040	0,142	95% IC
Terapia padrão - EQ-5D MLB @ Semana 36 $\Delta$ EPN $\geq 1$ OU $\Delta$ ECN $\geq 3$ Não-Respondedor	0,125	0,074	0,176	95% IC
Terapia padrão - EQ-5D MLB @ Semana 40 $\Delta$ EPN $\geq 1$ OU $\Delta$ ECN $\geq 3$ Não-Respondedor	0,100	0,055	0,145	95% IC
Terapia padrão - EQ-5D MLB @ Semana 44 $\Delta$ EPN $\geq 1$ OU $\Delta$ ECN $\geq 3$ Não-Respondedor	0,107	0,058	0,156	95% IC
Terapia padrão - EQ-5D MLB @ Semana 48 $\Delta$ EPN $\geq 1$ OU $\Delta$ ECN $\geq 3$ Não-Respondedor	0,106	0,057	0,155	95% IC
Terapia padrão - EQ-5D MLB @ Semana 52+ $\Delta$ EPN $\geq 1$ OU $\Delta$ ECN $\geq 3$ Não-Respondedor	0,036	-0,015	0,087	95% IC
Terapia padrão - Perda de efeito anual após período experimental	0,619	0,533	0,000	95% IC
Terapia padrão -	0,000	0,000	0,000	95% IC
Mepolizumabe - EQ-5D diferença do padrão de atendimento em MLB @ Semana 4	0,028	-0,003	0,058	95% IC
Mepolizumabe - EQ-5D diferença do padrão de atendimento em MLB @ Semana 8	0,036	0,004	0,069	95% IC
Mepolizumabe - EQ-5D diferença do padrão de atendimento em MLB @ Semana 12	0,041	0,006	0,076	95% IC
Mepolizumabe - EQ-5D diferença do padrão de atendimento em MLB @ Semana 16	0,036	0,001	0,071	95% IC
Mepolizumabe - EQ-5D diferença do padrão de atendimento em MLB @ Semana 20	0,043	0,006	0,079	95% IC
Mepolizumabe - EQ-5D diferença do padrão de atendimento em MLB @ Semana 24	0,000	0,000	0,000	95% IC
Mepolizumabe - EQ-5D diferença do padrão de atendimento em MLB @ Semana 28	0,000	0,000	0,000	95% IC
Mepolizumabe - EQ-5D diferença do padrão de atendimento em MLB @ Semana 32	0,000	0,000	0,000	95% IC

Mepolizumabe - EQ-5D diferença do padrão de atendimento em MLB @ Semana 36	0,000	0,000	0,000	95% IC
Mepolizumabe - EQ-5D diferença do padrão de atendimento em MLB @ Semana 40	0,000	0,000	0,000	95% IC
Mepolizumabe - EQ-5D diferença do padrão de atendimento em MLB @ Semana 44	0,000	0,000	0,000	95% IC
Mepolizumabe - EQ-5D diferença do padrão de atendimento em MLB @ Semana 48	0,000	0,000	0,000	95% IC
Mepolizumabe - EQ-5D MLB @ Semana 24 $\Delta$ EPN $\geq 1$ OU $\Delta$ ECN $\geq 3$ Respondedor	0,191	0,156	0,226	95% IC
Mepolizumabe - EQ-5D MLB @ Semana 28 $\Delta$ EPN $\geq 1$ OU $\Delta$ ECN $\geq 3$ Respondedor	0,184	0,149	0,219	95% IC
Mepolizumabe - EQ-5D MLB @ Semana 32 $\Delta$ EPN $\geq 1$ OU $\Delta$ ECN $\geq 3$ Respondedor	0,192	0,155	0,229	95% IC
Mepolizumabe - EQ-5D MLB @ Semana 36 $\Delta$ EPN $\geq 1$ OU $\Delta$ ECN $\geq 3$ Respondedor	0,180	0,141	0,219	95% IC
Mepolizumabe - EQ-5D MLB @ Semana 40 $\Delta$ EPN $\geq 1$ OU $\Delta$ ECN $\geq 3$ Respondedor	0,188	0,149	0,227	95% IC
Mepolizumabe - EQ-5D MLB @ Semana 44 $\Delta$ EPN $\geq 1$ OU $\Delta$ ECN $\geq 3$ Respondedor	0,181	0,142	0,220	95% IC
Mepolizumabe - EQ-5D MLB @ Semana 48 $\Delta$ EPN $\geq 1$ OU $\Delta$ ECN $\geq 3$ Respondedor	0,191	0,152	0,230	95% IC
Mepolizumabe - EQ-5D MLB @ Semana 52+ $\Delta$ EPN $\geq 1$ OU $\Delta$ ECN $\geq 3$ Respondedor	0,207	0,170	0,244	95% IC
EQ-5D Ganho de utilidade da cirurgia	0,000	-0,063	0,063	95% IC
Pós-estudo - Exacerbação de asma que requer visita de emergência	4,8%	0,1%	9,4%	95% IC
Pós-estudo - Exacerbação de asma que requer hospitalização	4,8%	0,1%	9,4%	95% IC
Desutilidade - Cirurgia	0,028	0,022	0,034	$\pm 20\%$
Desutilidade - Cirurgia - EA que requer revisão, desutilidade por evento	0,000	0,000	0,000	$\pm 20\%$
Desutilidade - Cirurgia - EA Maior, Desutilidade por Evento	0,000	0,000	0,000	$\pm 20\%$
Desutilidade - Cirurgia - EA menor, Desutilidade por Evento	0,000	0,000	0,000	$\pm 20\%$
Desutilidade - Exacerbação de asma que requer CO	0,100	0,080	0,120	$\pm 20\%$
Desutilidade - Exacerbação de asma que requer visita de emergência	0,150	0,120	0,180	$\pm 20\%$
Desutilidade - Exacerbação de asma que requer hospitalização	0,200	0,160	0,240	$\pm 20\%$
Desutilidade - Uso de Corticóides Orais	0,000	0,000	0,000	$\pm 20\%$
Desutilidade - Uso de Antibiótico	0,000	0,000	0,000	$\pm 20\%$
Desutilidade - Probabilidade de morte entre exacerbação de asma que requer hospitalização	0,025	0,020	0,030	$\pm 20\%$
Desutilidade - Probabilidade de morte por cirurgia	0,000	0,000	0,000	$\pm 20\%$
Cirurgia - Probabilidade de EA que requer revisão	3,8%	3,0%	4,6%	$\pm 20\%$
Cirurgia - Probabilidade de EA grave	0,4%	0,3%	0,5%	$\pm 20\%$
Cirurgia - Probabilidade de EA leve	5,0%	4,0%	6,0%	$\pm 20\%$
Cirurgia - Probabilidade anual de cirurgia no período pós-ensaio, não respondedores	8,9%	7,2%	10,7%	$\pm 20\%$
Cirurgia - Taxa de sucesso	100,0%	80,0%	100,0%	$\pm 20\%$
Cirurgia - Probabilidade Anual de Recorrência	38,4%	30,7%	46,1%	$\pm 20\%$
Custo do estado de saúde - Respondedor	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	Fixo
Custo do estado de saúde - Não respondedor	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	Fixo
Custo do estado de saúde - Cirurgia eficaz	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	Fixo



Custo do estado de saúde - Cirurgia de recorrência ou falha	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	Fixo
Custo Evento - Cirurgia	R\$ 28.062,84	R\$ 22.450,27	R\$ 33.675,41	±20%
Custo Evento - Cirurgia - Consulta	R\$ 122,98	R\$ 98,38	R\$ 147,58	±20%
Custo Evento - Cirurgia - EA Requer Revisão	R\$ 14.544,95	R\$ 11.635,96	R\$ 17.453,94	±20%
Custo Evento - Cirurgia - EA Maior	R\$ 11.564,86	R\$ 9.251,89	R\$ 13.877,83	±20%
Custo Evento - Cirurgia - EA Menor	R\$ 3.207,55	R\$ 2.566,04	R\$ 3.849,06	±20%
Custo Evento - Atendimento de Emergência - Exacerbação de Asma	R\$ 440,97	R\$ 352,78	R\$ 529,16	±20%
Custo Evento - Hospitalização - Exacerbação da Asma	R\$ 38.820,30	R\$ 31.056,24	R\$ 46.584,36	±20%
Custo Evento - Consulta com especialista - Corticoide oral	R\$ 122,98	R\$ 98,38	R\$ 147,58	±20%
Custo Evento - Dose de prednisona (mg) - Corticoide oral	275	220	330	±20%
Custo Evento - Custo prednisona	R\$ 60,60	R\$ 48,48	R\$ 72,72	±20%
Custo Evento - Custo Antibiótico (por curso - 52 semanas)	R\$ 54,60	R\$ 43,68	R\$ 65,52	±20%
Custos do Evento - Asma Exac Exigindo CO - Visita à clínica	R\$ 0,52	R\$ 0,42	R\$ 0,63	±20%
Custos do Evento - Asma Exac Exigindo CO - Atendimento Ambulatorial	R\$ 0,07	R\$ 0,06	R\$ 0,09	±20%
Custos do Evento - Asma Exac Exigindo CO - Dose de prednisona (mg) - Corticoide oral	350	280	420	±20%
Custos do evento - Asma Exac que requer visita de emergência - Visita à clínica	R\$ 0,34	R\$ 0,28	R\$ 0,41	±20%
Custos do evento - Asma Exac que requer visita de emergência - Atendimento Ambulatorial	R\$ 0,12	R\$ 0,09	R\$ 0,14	±20%
Custos do evento - Asma Exac que requer visita de emergência - Atendimento de Emergência	R\$ 1,13	R\$ 0,90	R\$ 1,35	±20%
Custos do evento - Asma Exac que requer visita de emergência - Dose de prednisona (mg) - Corticoide oral	491	393	589	±20%
Custos do Evento - Asma Exac Exigindo Hospitalização - Visita à clínica	R\$ 0,50	R\$ 0,40	R\$ 0,60	±20%
Custos do Evento - Asma Exac Exigindo Hospitalização - Atendimento Ambulatorial	R\$ 0,07	R\$ 0,05	R\$ 0,08	±20%
Custos do Evento - Asma Exac Exigindo Hospitalização - Atendimento de Emergência	R\$ 0,62	R\$ 0,50	R\$ 0,75	±20%
Custos do Evento - Asma Exac Exigindo Hospitalização - Hospitalização	R\$ 1,00	R\$ 0,80	R\$ 1,20	±20%
Custos do Evento - Asma Exac Exigindo Hospitalização - Dose de prednisona (mg) - Corticoide oral	759	607	911	±20%

Fonte: elaboração própria.