



MODELO DE CUSTO-UTILIDADE

mepolizumabe no tratamento da
asma eosinofílica grave

Lista de Siglas

AIH	Autorização de Internação Hospitalar
ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i> (Questionário de Controle da Asma)
AIO	Análise de Impacto Orçamentário
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CI	Corticoide Inalatório
CO	Corticoide Oral
CS	Corticoide Sistêmico
DCNT	Doença Crônica Não Transmissível
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
HRQoL	<i>Health-related Quality of Life</i> (qualidade de vida relacionada à saúde)
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IL-5	Interleucina-5
LABA	<i>Long-acting beta 2-agonist</i> (Broncodilatadores de longa ação)
LAMA	<i>Long-acting muscarinic antagonists</i> (Broncodilatadores de longa ação)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PF	Preço Fábrica
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
SABA	<i>Short-acting beta 2-agonist</i> (Broncodilatadores de curta ação)
SC	via subcutânea
SGRQ	<i>Saint George's Respiratory Questionnaire</i>
SUS	Sistema Único de Saúde

Modelo de Custo-utilidade

Novas opções terapêuticas têm sido desenvolvidas para o tratamento do paciente com asma, visando principalmente melhorar a qualidade de vida desses pacientes. As diretrizes de tratamento internacionais (GINA, 2018; British Thoracic Society, 2012) constantemente se atualizam para contemplar as novas alternativas terapêuticas para esses pacientes, entre elas o mepolizumabe como nova opção para pacientes adultos com asma grave eosinofílica.

Para prover dados de custo-efetividade para análise do medicamento mepolizumabe no sistema de saúde suplementar, foi desenvolvido um modelo matemático comparando o mepolizumabe associado a terapia padrão comparado com o uso de terapia padrão em pacientes adultos com asma grave eosinofílica, virgens de tratamento com outros biológicos e que sejam usuários do sistema de saúde suplementar no país.

Como terapia padrão são considerados os medicamentos não biológicos utilizados no manejo de pacientes com asma, incluindo corticosteroides inalatórios, Beta 2-agonistas de longa ação e outros medicamentos controladores da asma utilizados diariamente.

1. Tipo de análise

Trata-se de um estudo de custo-utilidade, no qual há a comparação de custos em unidades monetárias e resultados em saúde mensurados em utilidade (qualidade de vida)¹. Assim, os resultados são apresentados em anos de vida ganhos ajustados por qualidade, da expressão em inglês *quality adjusted life years* (QALY). O QALY é uma medida que combina sobrevida (tempo) e qualidade de vida medida em utilidades. Na prática, o QALY é obtido a partir da multiplicação da pontuação de utilidade pelos anos de vida passados em determinado estado de saúde.

2. População de caso base

A população considerada para o caso-base do modelo de custo-utilidade para o sistema de saúde suplementar foi definida de acordo com um subgrupo de pacientes oriundos do estudo clínico MENSA (Ortega *et al.*, 2014). Este subgrupo está caracterizado por pacientes com asma refratária com

¹ A utilidade consiste uma pontuação de zero a um, na qual um refere-se à um estado de saúde perfeita (vida sem morbidades) e zero ao pior estado de saúde que se possa imaginar (Brasil, 2014). Essas utilidades qualificam as preferências dos pacientes por determinados estados de saúde.

níveis de eosinófilos ≥ 300 células/ μL no início do estudo e que apresentaram duas ou mais exacerbações nos 12 meses antes do estudo. A idade média considerada foi 44,5 anos e uma distribuição de 23% de homens e 77% de mulheres, conforme o estudo brasileiro desenvolvido por Carvalho-Pinto e colaboradores (2012).

Com o objetivo de refinar a seleção de pacientes buscando alcançar àqueles que obterão maior benefício com o tratamento, foi realizado um recorte de acordo com os níveis séricos de eosinófilos. Conforme a análise *post hoc* dos estudos MENSA e DREAM (Ortega *et al.*, 2016), foram observados melhores resultados de redução nas taxas de exacerbações anuais em pacientes com maiores níveis de eosinófilos basais. Além disso, os subgrupos analisados no estudo MENSA são aqueles com mais risco de morbidade e mortalidade relacionadas a asma. Neste sentido, estes pacientes podem apresentar maiores necessidades não atendidas no que se refere ao controle dos sintomas da asma e a redução das exacerbações. Assim, para ser elegível ao tratamento com mepolizumabe, foi definido o critério de níveis de eosinófilos ≥ 300 / μL .

3. Estrutura do modelo

Nesse estudo foi desenvolvido um modelo de Markov em Microsoft Excel 2013 com 4 estados de saúde (2 estados de tratamento de asma separados por tratamento na entrada (Mepo+TP *versus* TP), morte relacionada com asma e mortalidade por todas as causas) e três tipos diferentes de exacerbação (exacerbações exigindo i.uso de corticoide oral, ii. visita ao pronto socorro e iii. hospitalização), conforme demonstrado na figura 1.

A escolha do modelo de Markov se justifica pelo fato de que os estudos clínicos muitas vezes não conseguem avaliar o impacto de longo prazo dos tratamentos. O uso desse modelo permite a extrapolação dos dados obtidos nos estudos clínicos em termos de taxas de exacerbação para os dois grupos (mepolizumabe associado a terapia padrão e para o grupo terapia padrão) e o cálculo da estimava a razão de custo-efetividade da nova intervenção no horizonte temporal de avaliação para o resto da vida (*lifetime*), visto que a asma é uma doença crônica e incurável.

A duração do ciclo do modelo Markov é de 4 semanas, conforme as visitas e medições realizadas durante os estudos clínicos (Ortega *et al.*, 2014). A duração relativamente curta de cada ciclo evita a necessidade de aplicar uma correção de meio ciclo e reflete apropriadamente o tempo que os sintomas de asma e exacerbação podem ocorrer. Além disso, permite flexibilidade máxima em estabelecer o momento mais apropriado de uma potencial regra de continuação de tratamento. Para uma coorte de pacientes com média de idade de aproximadamente 50 anos, como é o caso dos

pacientes considerados neste modelo para a saúde suplementar, são necessários aproximadamente 800 ciclos para modelar o horizonte temporal *lifetime*.

Os pacientes entram no modelo com diagnóstico de asma grave eosinofílica persistente e não controlada com o uso do melhor padrão de tratamento de manutenção e virgem de tratamento com medicamento biológico. Os pacientes com asma grave são distribuídos no modelo de acordo com o tratamento que irão realizar: braço do mepolizumabe associado a terapia padrão e o braço da terapia padrão. Em ciclos de modelo subsequentes, os pacientes podem mudar de estado de saúde ou permanecer no mesmo estado. Os estados de saúde incluem a mortalidade por asma e a mortalidade por qualquer causa.

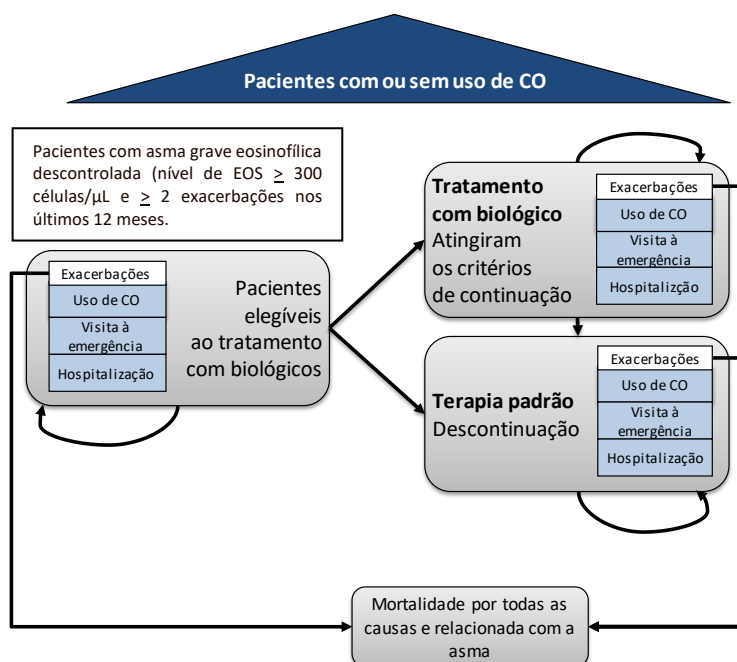
Durante cada ciclo, os pacientes podem sofrer um dos três tipos de exacerbação: as que exigem uso de corticosteroide oral, visitas a emergência ou internações. As exacerbações não foram tratadas como estados de saúde, mas como eventos transitórios que ocorrem no estado de saúde de sintomas da asma. Uma exacerbação clinicamente significativa foi definida como a piora dos sintomas da asma de modo que o médico decida administrar corticoides sistêmicos por pelo menos três dias ou a necessidade de uma visita a emergência ou internação hospitalar.

O impacto de cada tipo de exacerbação foi incorporado ao modelo na forma de um decréscimo de utilidade e de aumento de custo para tratar cada exacerbação, visto que a taxa de exacerbações clinicamente significativas variou conforme a terapia que os pacientes estavam recebendo. Pacientes com qualquer tipo de exacerbação apresentaram risco potencialmente elevado de morte. Os pacientes poderiam sair da coorte devido à morte por todas as causas ou morte relacionada à asma, os chamados estados de absorção (Figura 1).

O modelo considera como regra de continuação de uso de mepolizumabe a redução de exacerbação $\geq 50\%$ ao final do estudo (52 semanas), isto é, os pacientes podem continuar o tratamento com mepolizumabe se a taxa anualizada de exacerbação tiver melhorado pelo menos 50% comparado ao ano anterior. Esses pacientes que descontinuam por não atingir a redução de exacerbação definida e aqueles que por outros motivos são retirados do tratamento biológico fazem uma transição para terapia padrão.

A taxa de desconto considerada foi de 5,0% tanto para custos como para resultados em saúde, conforme recomendado pela Diretriz de Avaliações Econômicas do Ministério da Saúde (Brasil, 2014). Como referência para o resultado do modelo adotou-se o limiar de custo efetividade de 3 PIBs per capita conforme sugerido pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2009), ou seja, de um a três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) per capita (R\$ 30.407,00 - R\$ 91.221,00; ano de referência: 2016) (IBGE, 2016) já que não há limiar estabelecido para o Brasil.

Figura 1: Estrutura do modelo de Makov.



CO: Corticoide oral; EOS: eosinófilos

*Todas as causas de mortalidade não foram mostradas por motivo de simplificação da figura. Todos os estados de saúde são associados com a mortalidade da população geral.

3.1 Premissas do modelo de Markov

- Os parâmetros clínicos utilizados tiveram como fonte os estudos clínicos realizados para avaliar a eficácia e segurança de mepolizumabe (Pavord *et al.*, 2012; Ortega *et al.*, 2014).
- A taxa de exacerbações clinicamente significantes por grupo de tratamento observada no MENSA em 32 semanas foi anualizada com base no tempo de exposição do paciente.
- As taxas anuais de exacerbação para as terapias padrão e biológica observadas nos estudos clínicos foram consideradas constantes ao longo do tempo.
- As exacerbações foram classificadas em três categorias: uso de corticoide oral, visita a emergência e hospitalização.
- A mortalidade relacionada à asma pode ocorrer potencialmente devido a todos os tipos de exacerbações.
- Presumiu-se que os pacientes que atenderam aos critérios de continuação mantiveram sua resposta ao longo do tratamento.
- Os pacientes que não atendem aos critérios de continuação são descontinuados da terapia biológica e apresentam as mesmas taxas de exacerbação que o braço terapia padrão no resto da avaliação.
- A probabilidade de descontinuação anual para terapia biológica é constante ao longo do tempo.
- O impacto das reações adversas ao medicamento não foi considerado, pois as proporções de ocorrência são baixas em ambos os grupos de tratamento e não há diferenças significativas entre os grupos.
- Assumiu-se uma incerteza de 20% nas estimativas do modelo.

Os principais parâmetros, assim como suas respectivas referências, estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1: Principais parâmetros utilizados no modelo de custo-utilidade

Parâmetro	Valor	Referência
Horizonte de tempo	Vida toda (<i>lifetime</i>)	Brasil, 2014
Duração do ciclo	4 semanas	Estudo DREAM (Pavord <i>et al.</i> , 2012) Estudo MENSA (Ortega <i>et al.</i> , 2014)
Efeitos de saúde	QALYs	Brasil, 2014
Custos	Custos médicos diretos baseados em valores da saúde suplementar	ANS, 2018; Nascimento <i>et al.</i> , 2017; CBHPM, Revista Kairos
Desconto	Efeitos: 5%; Custos: 5%	Brasil, 2014
Perspectiva da análise	ANS	ANS, 2018

4. Parâmetros clínicos

Os dados clínicos foram extraídos dos estudos que compararam diretamente mepolizumabe com terapia padrão (medicamentos não biológicos para tratamento da asma), apresentados na seção anterior de revisões sistemáticas. Tanto os dados publicados como aqueles derivados de análises interinas ou análises *post hoc* dos estudos DREAM e MENSA foram utilizados. Os dados de eficácia clínica de mepolizumabe 75 mg IV e 100 mg SC foram combinados.

Os parâmetros relacionados com a perda de qualidade de vida devido a exacerbações e mortalidade relacionada com a asma foram extraídos de fontes públicas de informações que foram consideradas adaptáveis e adequadas à realidade do Brasil e estão demonstrados no Quadro 2.

Quadro 2: Dados clínicos e suas respectivas referências utilizados no modelo de custo-utilidade.

Aspecto considerado	Dado utilizado	Referência
Características dos pacientes	Média de idade no início do tratamento Distribuição por sexo	Carvalho-Pinto, 2012
Características do tratamento	Exacerbações que necessitaram do uso de corticoides sistêmicos Distribuição por tipo de exacerbações Proporção de pacientes que alcançaram os critérios de continuação no tratamento	MENSA Ortega <i>et al.</i> , 2014
Qualidade de vida relacionada à saúde	Utilidade para os estados de saúde: SGRQ Exacerbações	MENSA Ortega, 2014 Lloyd <i>et al.</i> , 2007

4.1 Desfechos utilizados no modelo de Markov

i. Exacerbações clinicamente significativas

As exacerbações foram consideradas como eventos transitórios que podem ocorrer nos dois braços de tratamento do modelo. Esses eventos aumentam o processo inflamatório, aceleram a progressão da doença, pioram a qualidade de vida, aumentam o risco de exacerbações recorrentes e de hospitalizações que podem ocasionar a morte dos pacientes.

As taxas de exacerbações clinicamente significativas foram anualizadas, com base nos dados do estudo MENSA, por meio de um modelo binomial negativo e posteriormente as taxas anuais de exacerbações que ocasionaram uso de corticoide sistêmico foram transformadas em taxas a cada 4 semanas (duração do ciclo) e são apresentadas no Quadro 3.

Quadro 3: Taxas de exacerbações anualizadas, conforme o grupo de tratamento para pacientes com eosinófilos ≥ 300 células/ μ L.

Grupo de tratamento	Taxa anual	Taxa a cada 4 semanas	Referência
Mepolizumabe + Terapia padrão	0,51	0,039	MENSA, análise interna
Terapia Padrão	1,64	0,126	

A proporção de pacientes que alcançaram os critérios de continuação utilizadas no modelo ($\geq 50\%$ redução de exacerbação ao final de 1 ano) foi de 78,2% (n=158/202), extraída do estudo MENSA e sua taxa de exacerbação correspondente foi extraída de análises de dados *post hoc* (Quadro 4). Pacientes que não alcançaram o critério de continuação retornaram para o grupo terapia padrão e apresentaram as mesmas taxas deste grupo (Quadro 4).

Quadro 4: Taxas de exacerbação clinicamente significativa de acordo com a regra de continuação.

Critério de continuação	Taxa anual	Taxa a cada 4 semanas	Referência
$\geq 50\%$ redução de exacerbação	0,310	0,024	MENSA, análise interna

A distribuição dos pacientes pelos três tipos de exacerbação não demonstrou diferenças significativas entre os grupos nas análises do estudo MENSA. Nesse sentido, considerou-se no modelo a mesma distribuição por tipo de exacerbação independente do grupo de tratamento (Quadro 5).

Quadro 5: Distribuição dos pacientes por tipo de exacerbação.

Tipo de exacerbação	Probabilidade (%)	Referência
Exacerbação que ocasionou uso de corticoide oral	83,1%	MENSA, análise interna
Exacerbação que ocasionou visitas à emergência	6,2%	
Exacerbação que ocasionou hospitalização	10,7%	

ii. Qualidade de vida relacionada com a saúde

A qualidade de vida relacionada a saúde (*Health Related Quality of Life – HRQoL*) foi apresentada em termos de QALYs (Anos de vida ajustados pela qualidade - *Quality-adjusted life years*). Assim, o modelo ajusta os anos de vida ganho em cada braço de tratamento (período de tempo que o paciente permanece vivo no modelo) usando um valor de utilidade apropriado. Podem ser utilizados alguns instrumentos diferentes para captar os valores de utilidade. Nesse modelo, foram utilizados os dados do estudo MENSA, no qual os valores de utilidade para os estados de sintomas de asma foram mensurados por meio da aplicação do questionário SGRQ.

O SGRQ é um instrumento de qualidade de vida específico para limitação crônica das vias aéreas, o que inclui a asma. O questionário contém questões relacionadas a três domínios: sintomas (7 itens), atividade (2 itens) e impacto na vida diária (5 itens). A pontuação final varia de 100 (pior estado de saúde possível) a 0 (melhor estado de saúde possível) (JONES, 1992).

Como não foram encontrados dados brasileiros sobre a perda de utilidades (qualidade de vida) devido a eventos de exacerbações, foram utilizados os dados do estudo de Lloyd e colaboradores (2007) como referência para este modelo. Dados para estimar a perda de utilidade por exacerbações que ocasionaram uma visita a emergência também não estão disponíveis. Dessa forma, para viabilizar a análise, foram utilizados os dados de exacerbações com uso de corticoide oral como *proxy* (Quadro 6).

Quadro 6: Perda de utilidade devido as exacerbações por asma

Tipos de exacerbação	Decréscimo no valor de utilidade	Referência
Exacerbação: Uso de CO	-0,10	Lloyd, 2007
Exacerbação: visitas à emergência	-0,10	Premissa baseada em Lloyd, 2007
Exacerbação: Hospitalização	-0,20	Lloyd, 2007

iii. Mortalidade

No Brasil e no mundo, faltam dados sobre mortalidade por asma, especialmente àquelas relacionadas com o tratamento padrão ou ainda com a utilização de biológicos. Os dados encontrados para utilização neste modelo de custo-utilidade foram publicados por Watson e col. (2007) que relata o risco de mortalidade para pacientes hospitalizados devido a asma e asma grave aguda por faixa etária (Quadro 7). A fim de obter o risco de mortalidade relacionada com a asma, o risco de mortalidade após a hospitalização foi multiplicado pelo risco de hospitalização para asma (Watson *et al.* 2007). Portanto, os riscos dependentes da idade foram aplicados após uma exacerbação exigindo hospitalização.

Quadro 7: Probabilidade de morte após a ocorrência de uma exacerbação que necessitou de hospitalização.

Faixa etária (anos)	Probabilidade de morte por asma (%)
17 a 44	0,38
≥45	2,48

As estimativas de Watson e col. (2007) não incluíram as mortes ocorridas fora do âmbito hospitalar, isto é, na comunidade, e, assim sendo, o dado sobre mortalidade por asma poderia estar subestimado. Desse modo, foram utilizados dados do Relatório Nacional de Mortalidade por Asma do Reino Unido (NRAD, 2014) para embasar as premissas no modelo, de modo a complementar as informações de mortalidade por asma (Quadro 8 e 9**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). O estudo demonstrou que 41% das mortes ocorreram em casa, 23% a caminho do hospital e 30% no hospital; 45% (n=87/195) morreram de asma sem qualquer assistência médica durante o episódio final, sendo que em 65 desses casos, não havia registro de procura de assistência médica e em 22 casos (11%) havia registro de que o paciente tentava obter ajuda, mas que morreria antes que o tratamento médico pudesse ser fornecido.

Desse modo, enquanto a mortalidade associada a exacerbações que necessitaram de hospitalização derivam de Watson e colaboradores (2007), a estimativa para aquelas que não necessitaram de hospitalizações leva em consideração os dados do NRAD (Quadro 8).

Quadro 8: Distribuição das mortes por asma de acordo com o tipo de exacerbação

Exacerbação	Mortalidade por asma (n)	N investigado	p (%)	Referência
Uso de CO	91	195	46,7%	
Visita à emergência	45	195	23,1%	

Hospitalização	59	195	30,3%	Premissa baseada nos dados do NRAD (2014)
----------------	----	-----	-------	---

Quadro 9: Probabilidade de morrer por tipo de exacerbação e por faixa etária

Tipo de exacerbação	Faixa etária p (%)		Referências
	17-44	≥45	
Uso de CO	0,08%	0,49%	MENSA, Watson 2007, NRAD
Visitas à emergência	0,51%	3,28%	

Em relação ao risco de morte devido a causas gerais, o mesmo foi estimado considerando as tabelas de mortalidade por gênero divulgadas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2016 (Brasil, 2016a; 2016b). Os dados foram aplicados para todos os estados de saúde do modelo.

5. Quantificação e custeio de recursos

Foram incluídos no modelo apenas os custos médicos diretos, isso é, aqueles que estão diretamente ligados ao tratamento da doença na perspectiva da saúde suplementar. Dessa forma, foram incluídos os custos relacionados com a aquisição dos medicamentos, os custos com o monitoramento do tratamento e os custos das exacerbações e hospitalizações.

5.1 Custos de aquisição dos tratamentos

O preço do frasco de 100 mg de mepolizumabe considerado para a análise de custo-utilidade foi de R\$4.239,86 referente ao Preço Fábrica com alíquota 18% (CMED, 2018) com desconto de 27% oferecido pela GSK para a sua incorporação. Considerando os critérios de inclusão dos estudos clínicos do medicamento Nucala, foi estabelecida a premissa de que na terapia padrão, 100% dos pacientes utilizam as seguintes classes terapêuticas: corticoide inalatório (ICS) e broncodilatadores de longa ação (*Long-acting beta 2-agonist* - LABA). Para as demais classes terapêuticas: broncodilatadores de curta ação (*short-acting beta 2-agonist* - SABA) e corticoide oral sistêmico (CO), a distribuição percentual de pacientes foi estabelecida conforme dados do estudo MENSA que apresentou todos os medicamentos para asma utilizados no período pré-randomização.

A quantidade anual de unidades de cada medicamento da terapia padrão foi estimada com base no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da asma, publicado em 2013 pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2013), à exceção das doses de SABA e CO que, por serem indicadas somente para uso em situações de crise, foram estimadas com base nos dados do estudo SIRIUS (Bel *et al.*, 2014).

Os custos utilizados foram obtidos da base de dados da revista Kairos consultada em fevereiro de 2018 (Kairos, 2018). Abaixo, são descritos os medicamentos que foram considerados para o levantamento dos custos de cada classe terapêutica:

- ICS/LABA: Formoterol/Budesunida 12/400 mcg;
- ICS: beclometasona na apresentação de 200 mcg;
- LABA: formoterol na apresentação de 12 mcg;
- SABA: salbutamol na apresentação de 100 mcg;
- CO: foi feita uma média dos custos da prednisona nas apresentações de 5 e 20 mg.

Essas apresentações foram escolhidas por serem as mais comumente prescritas no mercado brasileiro. Os custos considerados estão detalhados na Tabela .

Tabela 1: Uso da terapia padrão e custos por 4 semanas de tratamento.

Terapia padrão	% pacientes	Custo anual (R\$)	Doses/ano	Apresentação (mcg)	Dose/dia(mcg)
ICS/LABA	100,0	943,20	720	12/400	24/800
ICS	100,0	208,80	720	200	400
LABA	100,0	662,40	720	12	24
SABA	66,5	12,00	100	100	800
CO	24,0	1,08	3	15mg	13,2mg

5.2 Custos de administração dos tratamentos

No braço de tratamento com mepolizumabe, foi considerado o custo para aplicação subcutânea do mepolizumabe no valor de R\$ 143,81, obtido pela Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) de 2018 (Referência: 2.01.04.42-1 Terapia imunobiológica subcutânea (por sessão) – ambulatorial (2C = 143,81) . Conforme a indicação de bula, considerou-se uma administração subcutânea a cada quatro semanas, totalizando 14 administrações no ano 1 de tratamento e 13 nos anos subsequentes. No braço de terapia padrão não foram consideradas administrações de medicamentos. As consultas de rotina com o médico foram excluídas, pois assumiu-se serem semelhantes entre os grupos de comparação.

5.3 Custos das exacerbações

Os custos das exacerbações considerados foram: visitas a emergência, consultas médicas e internações hospitalares. A probabilidade de uso desses recursos de saúde foi estimada considerando-se dados dos estudos DREAM e MENSA. O custo unitário de cada recurso e a fonte de dados estão descritos no Quadro 10.

Quadro 10: Custo unitário dos recursos considerados nas exacerbações.

Recurso	Custo unitário (R\$)	Código CBHPM e/ou Referência
Visita domiciliar (dia)	152,46	1.01.01.02-0 Em domicílio
Visita domiciliar (noite)		
Consulta médica não agendada	95,63	1.01.02.01-9 Visita hospitalar a paciente internado
Atendimento ambulatorial	95,63	1.01.01.01-2 Em consultório
Uso de CO	0,06	Média dos preços disponíveis na revista Kairos para prednisona 20 mg
Visitas à emergência	298,44	Nascimento, 2018 (cotação utilizada para conversão: \$1 = R\$ 3,09)
Hospitalização	27. 809,19	
Diária de enfermaria	1.074,43	
Diária UTI	6.402,45	

Os maiores custos do modelo foram computados nas seguintes complicações:

1. Exacerbações que geraram internações - foram considerados as exacerbações graves, com média de estadia de 7 dias;
2. Exacerbações que geraram visita a emergência;
3. Necessidade de utilização de UTI.

O uso de corticoide oral sistêmico por tipo de exacerbação foi determinado seguindo as recomendações da diretriz GINA guidelines (GINA, 2018) e por uma revisão sistemática do Grupo Cochrane e estão apresentadas no Quadro 11.

Quadro 11: Dose recomendada de CO por tipo de exacerbação.

Tipo de exacerbação	Dose Recomendada	Dose utilizada por evento de exacerbação considerada no modelo	Referência
Uso de corticoide oral	1mg prednisona/kg/dia, na dose máxima 50mg/dia, por 5 a 7 dias	7 x 50 = 350 mg	GINA (GINA, 2018)

Visitas à emergência	125mg de prednisona por visita a emergência e na alta 50mg de prednisona/dia, por 5 a 7 dias	$1,1 \times 125 + 7 \times 50 = 491$ mg	Edmonds <i>et al.</i> , 2012 MENSA (Ortega <i>et al.</i> , 2014) GINA (GINA, 2018)
Hospitalização	60mg de prednisona or dia durante a internação e 50mg de prednisona/dia, por 5 a 7 dias	$6,8 \times 60 + 7 \times 50 = 759$ mg	MENSA (Ortega <i>et al.</i> , 2014) (GINA, 2018)

6 Análises

A análise realizada foi do tipo determinística (caso base), que consiste na análise dos dados como estimativas pontuais. Os resultados são apresentados como custos totais médios e QALY associados a cada tratamento. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi calculada e expressa o custo adicional por unidade adicional de benefício do novo tratamento comparado à terapia padrão.

Adicionalmente, foram realizadas análises de sensibilidade determinística univariada e probabilística multivariada para determinar a influência das incertezas dos parâmetros utilizados no resultado do modelo. Em várias análises univariadas e multivariadas, os valores das estimativas dos parâmetros foram variados dentro das distribuições de incerteza que melhor refletem a natureza de cada parâmetro. O erro padrão assumido foi de 20% em torno da média, caso as informações sobre variância não estivessem disponíveis nas publicações das quais foram retirados os parâmetros utilizados no modelo.

7 Resultados do modelo de Custo-utilidade

Os resultados primários do modelo de custo-utilidade de mepolizumabe estão apresentados como a razão dos custos incrementais sobre o aumento de QALYs (anos de vida ajustados por qualidade) obtidos no final do horizonte temporal, isso é, a vida toda (*lifetime*).

7.1 Desfechos clínicos

A partir dos resultados dos desfechos clínicos do modelo, pode-se constatar que, tanto no cenário com desconto como no sem desconto, o tratamento com mepolizumabe apresentou benefícios significativos relacionados à menor taxa de mortalidade por asma e redução do volume de exacerbações por todos os 3 tipos - utilização de corticoide oral, visita à emergência e hospitalização - quando comparado à terapia padrão (Quadro 12).

Quadro 12: Incidência cumulativa de saídas de modelo clínico ao final do horizonte temporal

Desfecho	Mepo + Tp	Terapia Padrão
Duração média do tratamento biológico (anos)	23,25	-
Mortalidade relacionada à asma (%)	13,53	34,05
Número de exacerbações: CO (sem desc.)	13,28	33,87
Número de exacerbações: Emergência (sem desc.)	0,99	2,52
Número de exacerbações: Hosp (sem desc.)	1,71	4,36
Número de exacerbações: CO (desc.)	6,89	18,06
Número de exacerbações: Emergência (desc.)	0,51	1,34
Número de exacerbações: Hosp. (desc.)	0,89	2,32

Em relação aos resultados do modelo para anos de vida e QALY ganhos, os resultados para esses desfechos são consistentes com os de mortalidade, isto é, o total acumulado de anos de vida e de QALY incrementais são maiores para o tratamento com mepolizumabe comparado com terapia padrão (Tabela 2).

Tabela 2: Resumo dos resultados de anos de vida e QALY ganhos

Total de anos de vida ganhos			
	Mepo + Tp	Tp	Incremento
Anos de vida ganhos (Sem desconto)	28,5	24,8	3,6
Anos de vida ganhos (Com desconto)	14,6	13,3	1,3
Total de QALY			
	Mepo + Tp	Tp	Incremento
Estados de saúde de Markov para QALY (Sem desconto)	22,8	18,0	4,8
Estados de saúde de Markov para QALY (Com desconto)	11,7	9,6	2,1

7.2 Custos acumulados

Em função do mepolizumabe ser um medicamento que deve ser administrado de forma adicional à terapia padrão, já era de se esperar que os custos mais baixos estejam relacionados ao braço de pacientes da coorte que só utilizou a terapia padrão. Os incrementos observados estão principalmente relacionados aos custos do tratamento com o biológico. Os resultados referentes aos custos totais sem e com desconto de 5% estão demonstrados nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3: Resumo dos custos totais (Sem desconto de 5%)

	Mepo + Tp (R\$)	Tp (R\$)	Incremento (R\$)
Custos da intervenção biológica	1.380.348	0	1.380.348
Custos de monitoramento do tratamento	43.475	0	43.475
Custos da Tp	32.490	28.349	4.141
Exacerbação: uso de CO	912	2.326	-1.414
Exacerbação: visita à emergência	387	988	-601
Exacerbação: hospital	47.981	122.406	-74.425

Tabela 1: Resumo dos custos totais (Desconto de 5%)

	Mepo + Tp (R\$)	Tp (R\$)	Incremento (R\$)
Custos da intervenção biológica	659.058	0	659.058
Custos de monitoramento do tratamento	22.334	0	22.334
Custos da Tp	16.707	15.167	1.540
Exacerbação: uso de CO	473	1.240	- 767
Exacerbação: visita à emergência	201	527	- 326
Exacerbação: hospital	24.905	65.243	-40.339

7.3 Razão de custo-utilidade incremental (RCUI)

O resultado do modelo de custo-utilidade está apresentado pela razão de custo-utilidade incremental, isto é, uma razão entre os custos totais incrementais sobre os benefícios totais incrementais (aferidos por meio dos QALYs) comparados entre os braços de tratamento. Assim, a razão de custo-utilidade incremental para os cenários com e sem desconto de 5% nos custos e nos efeitos foi estimada em, respectivamente, R\$ 297 e R\$ 273 mil reais por ano de vida ajustado por qualidade (Tabela 2).

Tabela 2 - Resultados de custos e efeitos incrementais do modelo de custo-utilidade de mepolizumabe.

Parâmetros	Mepolizumabe vs. TP	
	Desconto de 5%	Sem desconto de 5%
Custo incremental	R\$ 641.501	R\$ 1.351.523
QALY incremental	2,158	4,9
RCUI	R\$ 297.210	R\$ 273.924

7.4 Análises de sensibilidade

As incertezas sobre os resultados foram estimadas por meio de análises de sensibilidade univariadas e probabilísticas.

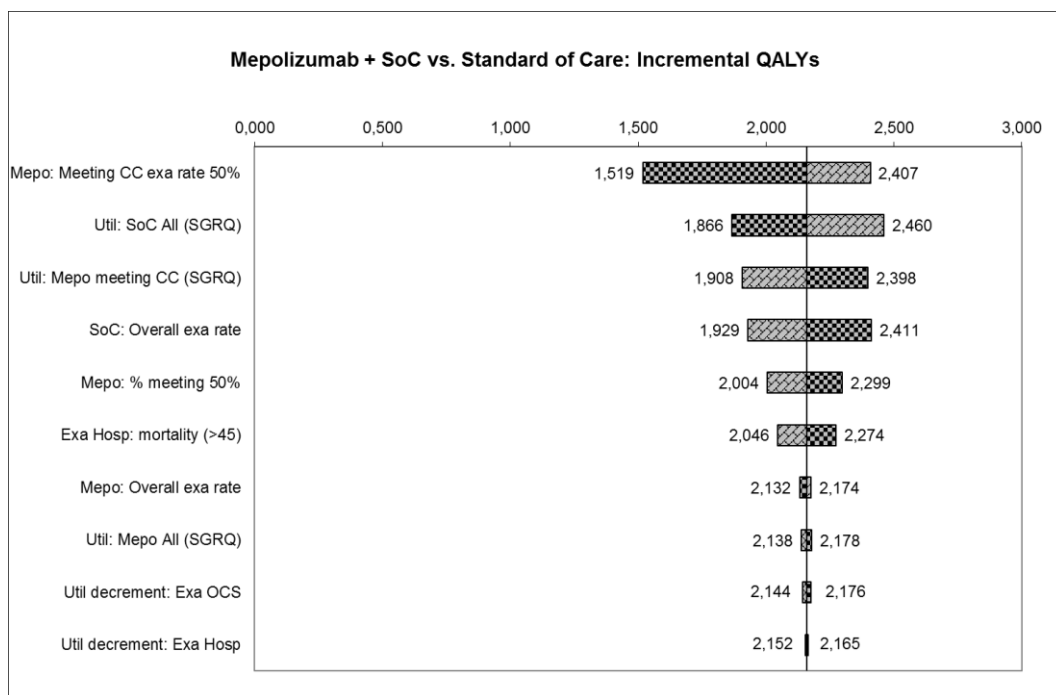
Análises de sensibilidade univariadas determinísticas

A partir da variação em 10 parâmetros considerados os mais sensíveis do modelo, foram elaborados os diagramas de tornado que apontam como essas variações impactam no QALY incremental (

2), o custo incremental (Em relação aos custos incrementais, os parâmetros que mais impactaram foram a proporção de pacientes tratados com mepolizumabe que atendem aos critérios de continuação, visto que essa proporção determina os custos totais do tratamento biológico, que é o principal componente do custo. Adicionalmente, os custos incrementais são sensíveis à taxa de exacerbação associada com pacientes que atendem aos critérios de continuação.

Figura3) e na RCUI (Figura 4). Como resultado da análise, os QALYs incrementais se mostraram mais sensíveis a: taxas de exacerbação para pacientes que atendem aos critérios de continuação de mepolizumabe; valores de utilidade atribuídos ao braço de terapia padrão e os valores de utilidade atribuídos aos pacientes que atenderam aos critérios de continuação com mepolizumabe.

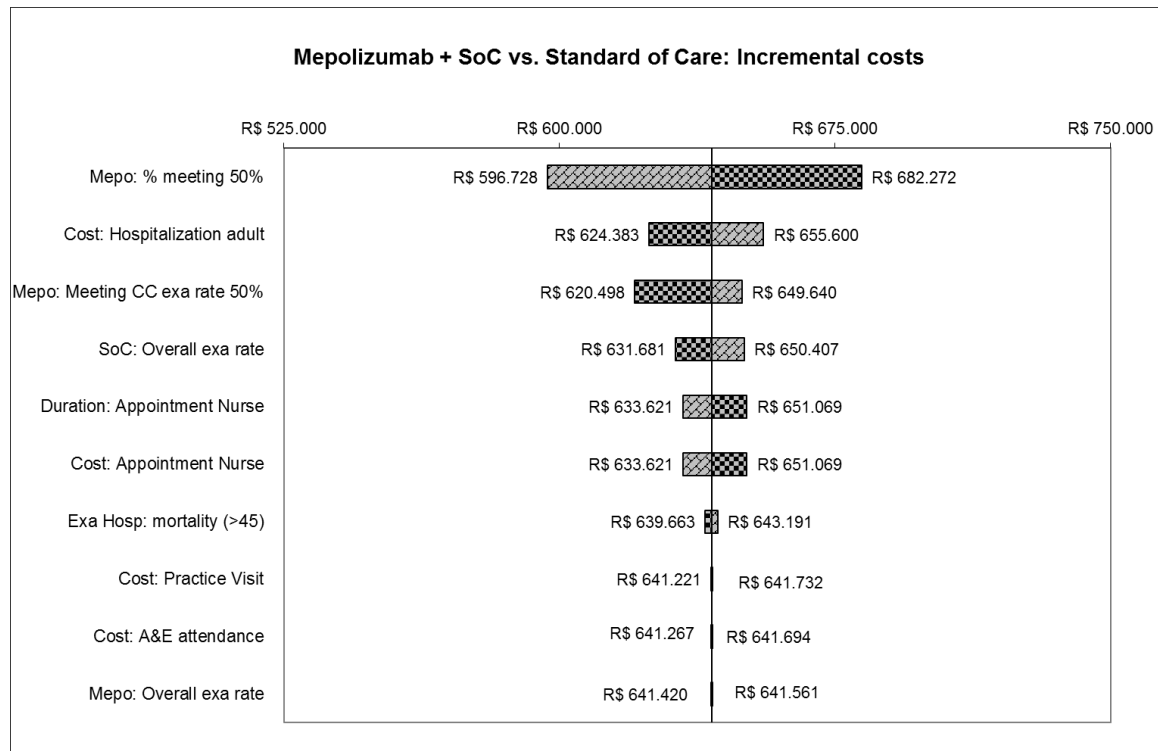
Figura 2: Diagrama de tornado da variação do QALY incremental conforme são modificados cada um dos parâmetros do modelo.



Em relação aos custos incrementais, os parâmetros que mais impactaram foram a proporção de pacientes tratados com mepolizumabe que atendem aos critérios de continuação, visto que essa proporção determina os custos totais do tratamento biológico, que é o principal componente do custo. Adicionalmente, os custos incrementais são sensíveis à taxa de exacerbação associada com pacientes que atendem aos critérios de continuação.

Figura 3: Diagrama de tornado da variação dos custos incrementais conforme são modificados cada um dos

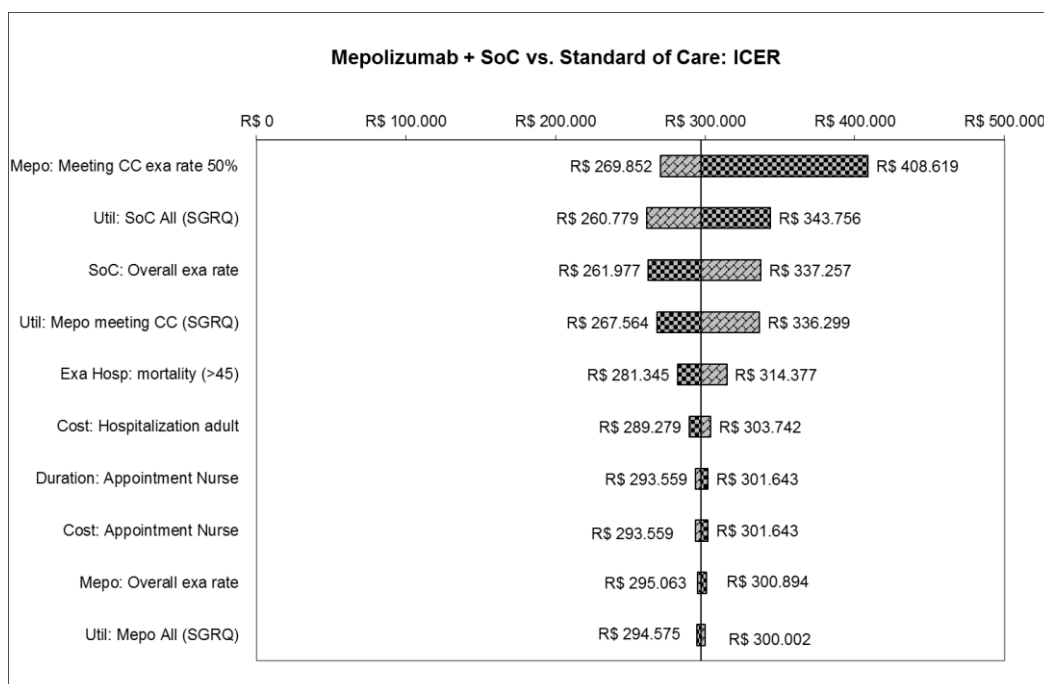
parâmetros do modelo



A RCUI se apresentou mais sensível a variação taxas de exacerbação para pacientes que atendem aos critérios de continuação de mepolizumabe; aos valores de utilidade dos pacientes que estão em terapia padrão e a taxa de exacerbação dos pacientes do grupo terapia padrão, parâmetros semelhantes aos mencionados para QALYs e custos incrementais (

Figura 4).

Figura 4: Diagrama de tornado da variação da RCUI conforme são modificados cada um dos parâmetros do modelo

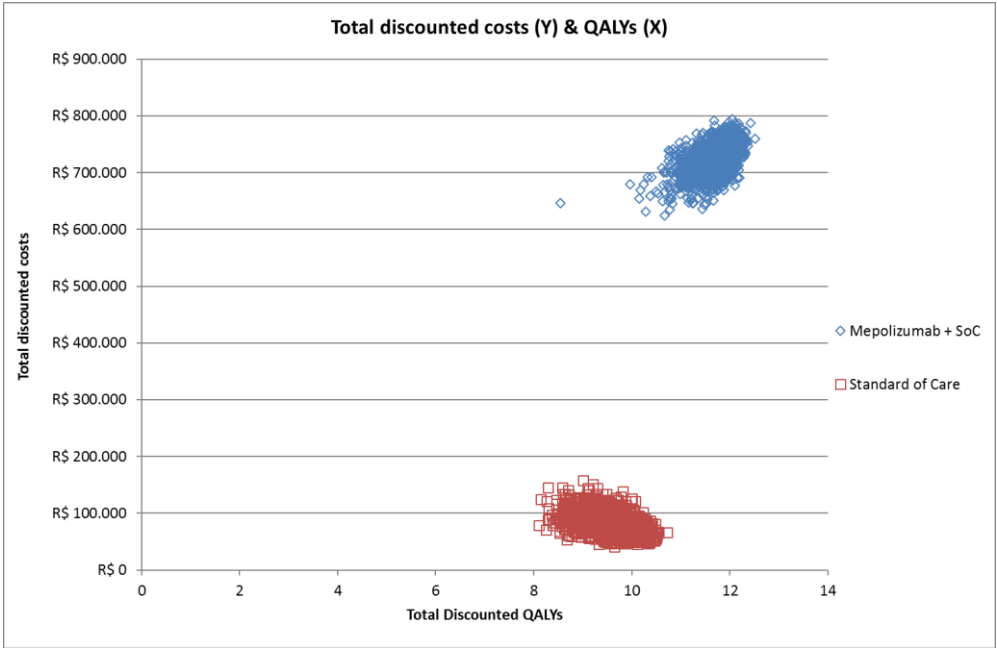


Análises probabilísticas multivariadas

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística multivariada são representados nas figuras 5 e 6. Conforme pode ser observado, o custo total é mais incerto no braço de mepolizumabe,

devido à incerteza na proporção de pacientes que atendem aos critérios de continuação. Essas análises foram bastante semelhantes às saídas determinísticas. O custo total variou mais em função da incerteza na proporção de pacientes que atendem aos critérios de continuação, devido ao custo do tratamento com biológico.

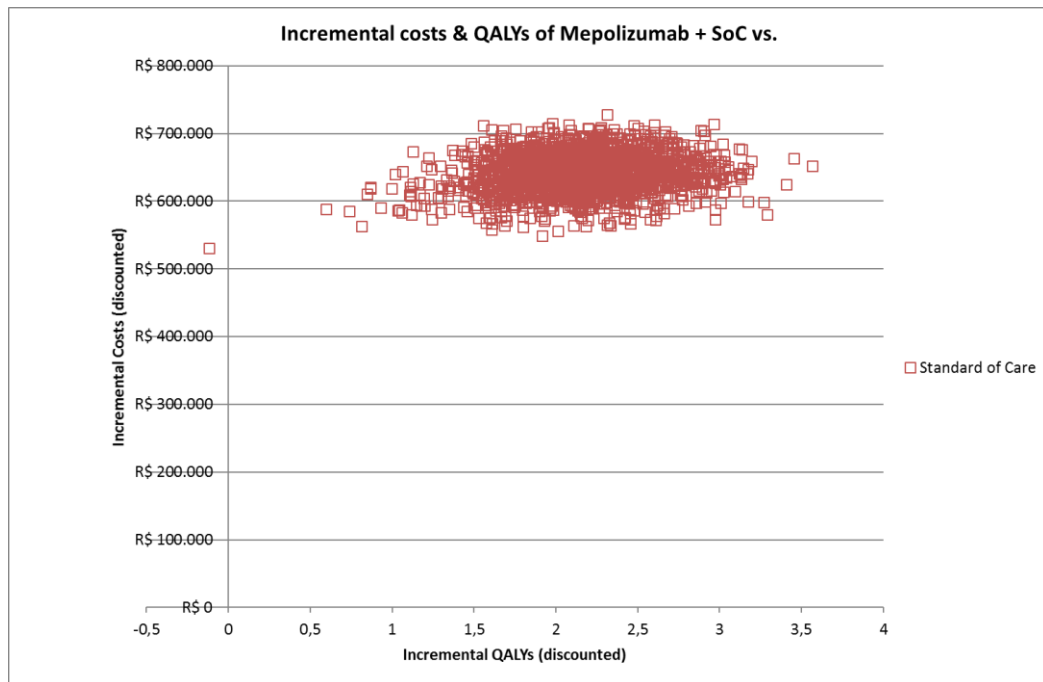
Figura 5: Gráfico de dispersão de QALYs totais em relação aos custos totais para Mepo + Tp e Tp



SoC = Terapia padrão (Tp)

Figura 6: Gráfico de dispersão de QALYs totais incrementais em relação aos custos incrementais de Mepolizumabe + Tp

comparado com Tp



8 Limitações do modelo

Atualmente há uma limitação de fontes de informações oficiais que possam ser utilizadas como dados de entrada em modelos farmacoeconômicos, e esta ausência de dados acaba implicando nos resultados desses modelos que precisam levar em consideração diversas premissas.

Assim sendo, os resultados apresentados neste documento refletem exclusivamente àqueles onde os parâmetros clínicos e econômicos foram determinados, ou seja, em pacientes com asma grave eosinofílica, virgens de tratamentos com outros biológicos e sob a perspectiva econômica do Sistema de Saúde Suplementar. Como em qualquer outro tipo de desenho de estudo ou avaliação onde existem premissas clínicas e analíticas (i.e., estatísticas) envolvidas, a presente análise possui algumas limitações metodológicas que se refletem na interpretação e extrapolação de seus resultados.

Considerações Finais

O presente documento teve como objetivo solicitar a incorporação do Nucala (mepolizumabe) ao rol de procedimentos e eventos em saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

De um modo geral, pacientes com asma eosinofílica grave que não se mantêm clínica e/ou funcionalmente controlados, ainda que em uso de altas doses de corticosteroides inalatórios e uso frequente de corticosteroides sistêmicos, representam um grande impacto social e econômico. Em função disso, nos últimos anos, diversas opções terapêuticas têm sido desenvolvidas com foco nesse subtipo de asma com o intuito de reduzir as exacerbações e o uso corticosteroides em asmáticos e de melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

O progresso recente na terapia da asma grave tem sido evidenciado com a introdução de tratamentos biológicos como terapia adicional à etapa 5 das diretrizes da GINA. Esses tratamentos biológicos têm sido direcionados para população-alvo que realmente poderá se beneficiar com o tratamento.

O mepolizumabe foi o primeiro anticorpo monoclonal contra a IL-5 aprovado para uso em 2015 no FDA e em 2017 no Brasil. Os estudos apresentados ao longo do dossiê técnico demonstraram que este medicamento é eficaz em reduzir as exacerbações da asma, em melhorar a função pulmonar, o controle da asma e a qualidade de vida e em reduzir o uso de corticosteroides orais.

Esses resultados foram baseados em 2 revisões sistemáticas de três estudos controlados randomizados, os quais apresentaram baixo risco de viés pela avaliação com a ferramenta Cochrane. A qualidade das evidências foi considerada alta para os desfechos de exacerbação clinicamente significativa, exacerbação que exigem hospitalização ou visita à emergência, qualidade de vida avaliada por meio do SGRQ (*Saint George's Respiratory Questionnaire*) e função pulmonar e considerada moderada para controle da asma mensurada pelo instrumento ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) e eventos adversos clinicamente significativos. Todos esses três ensaios randomizados controlados mostraram boa tolerância ao mepolizumabe e eventos adversos mínimos.

Estudos de extensão e análises *post hoc* dos ensaios clínicos randomizados confirmaram manutenção de eficácia e o perfil de segurança do mepolizumabe em pacientes com asma eosinofílica grave.

Como conclusão, o tratamento com mepolizumabe é uma nova estratégia terapêutica comprovadamente segura, eficaz e efetiva na redução das exacerbações e hospitalizações, além de melhorar o controle da asma e a qualidade de vida dos pacientes. Desse modo, o medicamento pode oferecer benefícios reais a pacientes asmáticos selecionados com base em critérios bem definidos.

Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (ANS). Mapa Assistencial da Saúde Suplementar. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/aans/noticias-ans/numeros-do-setor/4502-planos-de-saude-realizaram-1-5-bilhao-de-procedimentos-em-2017> Acesso em: 06/07/2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. Sala de Situação. Dados do setor. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor/sala-de-situacao> Acesso em: 08/08/2018.

ALBERS, FC, et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study. *Journal of Asthma*, 55(2), 152-160, 2018.

ASTHMA UK. National Review for Asthma Deaths (NRAD) <https://www.asthma.org.uk/get-involved/campaigns/publications/national-review-of-asthma-deaths/>

ATS. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. Disponível em: <https://www.thoracic.org/statements/resources/allergy-asthma/severe-asthma-full.pdf>

BEL EH MD, WENZEL SE, THOMPSON PJ, et al., SIRIUS Investigators. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med* 2014; 371:1189-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1403291

BRASIL. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Sala de Situação. Dados do setor. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor/sala-de-situacao> Acesso em: 08/08/2018.

BRASIL. Asma - Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT). Portaria SAS/MS nº 1.317, de 25 de novembro de 2013. Ministério da Saúde. BRASIL. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-asma-livro-2013.pdf>. Acesso em 15/05/2018.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Contas Nacionais. 2016a. Disponível em IBGE <https://brasilemsintese.ibge.gov.br/contas-nacionais/pib-per-capita.html> Acesso em 26/07/2018.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da população. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>. Acesso em 26/07/2018.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. BRASIL: Complete mortality table - men - 2016c. Disponível em: ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas_Completas_de_Mortalidade/Tabuas_Completas_de_Mortalidade_2016/xls/home ns.xls Acesso em: 01/02/2018.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. BRASIL: Complete mortality table – women - 2016b. Disponível em ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas_Completas_de_Mortalidade/Tabuas_Completas_de_Mortalidade_2016/xls/mulheres.xls Acesso em: 01/02/2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf Acesso em 26/07/2018.

BRITISH THORACIC SOCIETY/ SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK. British guideline on the management of asthma: a national clinical guideline. 2012.

CARDOSO TA, RONCADA C, SILVA ERD, et al. The impact of asthma in Brazil: a longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):163-168.

CARVALHO-PINTO RM, CUKIER A, ANGELINI L, et al. Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population. *Respiratory medicine*, 106(1), 47-56, 2012.

CBHPM (2016) Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos Ajustada pelo IPCA 18/outubro/2016 a 01/fev/2018 <https://amb.org.br/cbhpm/>

CHUNG KF. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J Intern Med*. 2016 Feb;279(2):192-204. doi: 10.1111/joim.12382.

CHUPP GL, BRADFORD ES, ALBERS FC et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017 May;5(5):390-400. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30125-X.

CMED. 2018. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2018-12-11.pdf/b8009394-afa1-417e-b9aa-8c56ff4898d0

EDMONDS ML, CAMARGO CA, POLLACK C V, ROWE BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD002308.

GBD Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet*. 2017;390:1151–1210. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9.

GINA. The global initiative for asthma. GINA report, global strategy for asthma management and prevention 2018. Available from: <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2018. Disponível em: <http://globalasthma-report.org/Global%20Asthma%20Report%202018.pdf>

HEKKING PP, WENER RR, AMELINK M, et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Apr;135(4):896-902. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.

HENRIKSEN DP, BODTGER U, SIDENIUS K, MALTBAEK N, PEDERSEN L, MADSEN H, ANDERSSON EA, NORGGAARD 7, MADSEN LK, CHAWES BL. Efficacy, adverse events, and inter-drug comparison of mepolizumab and reslizumab anti-IL-5 treatments of severe asthma—a systematic review and meta-analysis. *Eur Clin Respir J*. 2018 Nov 7;5(1):1536097.

JONES PW, QUIRK FH, BAVEYSTOCK CM, LITTLEJOHNS P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(6):1321-1327. doi:10.1164/ajrccm/145.6.1321

KAIROS. Disponível em: <http://brasil.kairosweb.com/> Acesso em: fev/2018

KHATRI S, MOORE W, GIBSON PG, LEIGH R, BOURDIN A, MASPERO J, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2018).

LAZARUS SC. Emergency Treatment of Asthma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):755-64. doi: 10.1056/NEJMcp1003469.

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;16(1):22-27.

LUGOGO N, DOMINGO C, CHANEZ P, LEIGH R, GILSON MJ, et al. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. Clin Ther. 2016 Sep;38(9):2058-2070.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010.

MARCHIORO J., et al. Nível de controle da asma e sua relação com o uso de medicação em asmáticos no Brasil. J Bras Pneumol.;40(5):487-494, 2014.

MASOLI M, FABIAN D, HOLT S, BEASLEY R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy. 2004 May;59(5):469-78.

MENEZES, A.M.B. et al. Prevalência de diagnóstico médico de asma em adultos brasileiros: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. Rev Bras Epidemiol. Dez 2015; 18 SUPPL 2: 204-213 Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v18s2/1980-5497-rbepid-18-s2-00204.pdf> Acesso em: 07/05/2018.

NASCIMENTO, O.; PALONI, E.; DOS SANTOS, F. M.; et al. Cost of Asthma Exacerbations on the Private Healthcare System in Brazil. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2018;197:A4850.

NRAD. National Report for Asthma Deaths. 2014. Disponível em <https://www.asthma.org.uk/get-involved/campaigns/publications/national-review-of-asthma-deaths/>

NUCALA. Bula do produto. Disponível em https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/pt_BR/campaigns/br-nucala-bula-b.pdf

ORTEGA HG, LIU MC, PAVORD ID, BRUSSELLE GG, FITZGERALD JM, et al, the MENSA Investigators*. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. N Engl J Med 2014; 371:1198-1207; doi: 10.1056/NEJMoa1403290.

ORTEGA HG, YANCEY SW, MAYER B, GUNSOY NB, KEENE OK, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. Lancet Respir Med 2016; [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30031-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30031-5).

ORTEGA, H. et al. Long-Term Safety of Mepolizumab in Patients with Severe Eosinophilic Asthma: The COLUMBA Study. Am J Respir Crit Care Med;197:A1367, 2018.

PAVORD I, KORN S, HOWARTH P, BLEECKER E, BUHL R, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, doubleblind, placebo-controlled trial. Lancet 2012; 380: 651-659.

PAVORD I, KORN S, HOWARTH P, BLEECKER E, BUHL R, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, doubleblind, placebo-controlled trial. Lancet 2012; 380: 651-659.

PAWANKAR R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. World Allergy Organ J. 2014;7(1):12.

REA, HH. et al. A case-control study of deaths from asthma. Thorax, 41: 833-9, 1986.

SHIMODA T, ODAJIMA H, OKAMASA A, KAWASE M, KOMATSUBARA M, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in Japanese patients with severe eosinophilic asthma. Allergol Int. 2017 Jul;66(3):445-451. doi:10.1016/j.alit.2016.11.006.

SILVA EM, SILVA GA. Asthma-related mortality in the city of Rio de Janeiro, Brazil, 2000-2009: a multicausal analysis. Cad Saude Publica. 2013 Apr;29(4):667-80.

SOLÉ D, CAMELO-NUNES IC, WANDALSEN GF, MALLOZI MC. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Rev Paul Pediatr. 2014;32(1):114-25.

TREVOR JL, DESHANE JS. Refractory asthma: mechanisms, targets, and therapy. *Allergy*. 2014 Jul;69(7):817-27. doi: 10.1111/all.12412.

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;101(8):1659-1664.

WENZEL SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012 May 4;18(5):716-25. doi: 10.1038/nm.2678.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global surveillance, prevention and control of CHRONIC RESPIRATORY DISEASES A comprehensive approach, 2008. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43776/9789241563468_eng.pdf?sequence=1 Consultado em: 11/09/2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Noncommunicable diseases [Internet]. June 1st, 2018. Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> Acesso em: 11/09/2018.

