

# Resumo Executivo

## Tecnologia

Mepolizumabe (NUCALA®) – anticorpo monoclonal humanizado, anti-interleucina 5 (IL-5), 100 mg, para uso por via subcutânea (SC).

## Indicação

Tratamento de pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento, com duas exacerbações ou mais nos últimos 12 meses (exacerbações frequentes).

## Contexto

A asma é uma doença inflamatória das vias aéreas que possui mecanismo fisiopatológico complexo, envolvendo interação de fatores genéticos e ambientais. Estima-se que 5,1% de pacientes asmáticos apresentem a forma grave da doença, associando-se à ocorrência de maior morbidade e mortalidade e, conseqüentemente, elevando os custos para os sistemas de saúde e para os pacientes e familiares.

## Modelo de Custo-utilidade

Foi desenvolvido um modelo matemático objetivando determinar a custo-utilidade do uso de mepolizumabe associado à terapia padrão comparado com o uso de terapia padrão para pacientes adultos com asma grave eosinofílica. Para efeito do modelo, considerou-se o perfil do paciente mais retrito e dessa forma incluiu-se pacientes com asma grave que possuem eosinófilos do sangue periférico  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$ , virgens de tratamento com outro biológico, que sejam usuários do sistema de saúde suplementar. O resultado do modelo demonstrou uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI), com desconto de 5% recomendado pelo Ministério da Saúde, de R\$ 383.513,99 por ano de vida ganho ajustado por qualidade.

# Modelo de Custo-utilidade

---

Conforme já abordado anteriormente, a asma grave ocasiona um grande impacto na qualidade de vida dos pacientes uma vez que apresentam dificuldade em respirar, tosse persistente e sibilância recorrente. Diretrizes de tratamento internacionais (GINA, 2018; BRITISH THORACIC SOCIETY, 2012) apontam para os avanços das opções terapêuticas para esses pacientes e entre eles, incluem o mepolizumabe, como nova opção para pacientes adultos com asma grave eosinofílica.

Neste sentido, foi desenvolvido um modelo matemático objetivando determinar a razão de custo-efetividade do uso de mepolizumabe associado a terapia padrão comparado com o uso de terapia padrão para pacientes adultos com asma grave eosinofílica, virgens de tratamento com outros biológicos e que sejam usuários do sistema de saúde suplementar no país.

## 1. Tipo de análise

Este estudo compreende uma análise de custo-utilidade que se traduz na comparação entre custos em unidades monetárias e resultados em saúde mensurados em utilidade (qualidade de vida). A utilidade consiste uma pontuação de zero a um, na qual um refere-se à um estado de saúde perfeita e zero ao pior estado de saúde que se possa imaginar (BRASIL, 2014). Essas utilidades qualificam, portanto, as preferências dos pacientes por determinados estados de saúde.

No presente modelo, 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 um subgrupo de pacientes oriundos do estudo clínico MENSA, já descrito previamente neste documento. Este subgrupo corresponde a pacientes com asma refratária que, no início do estudo, possuíam níveis de eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$  e que tiveram  $\geq$  duas exacerbações nos últimos 12 meses. Como características dos pacientes, considerou-se a idade média de 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).

A escolha deste subgrupo de pacientes com níveis  $\geq 300$  eosinófilos/ $\mu\text{L}$  justifica-se pois uma análise *post hoc* dos estudos MENSA e DREAM (ORTEGA, 2016) evidenciou que melhores resultados de redução nas taxas de exacerbações anuais foram obtidos 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 à 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, o recorte da população para este subgrupo, objetiva tornar elegíveis àqueles que obterão maior benefício com o tratamento.

### 3. Estrutura do modelo

A estrutura consiste em um modelo de Markov, desenvolvido 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 1. uso de corticoide oral, 2. visita ao pronto socorro e 3. hospitalização), conforme demonstrado na figura 5.

A escolha do modelo de Markov se deve ao fato dos estudos clínicos muitas vezes não conseguirem avaliar o impacto de longo prazo dos tratamentos. Dessa forma, o modelo extrapola os 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 estima a razão de custo-efetividade da nova intervenção no horizonte temporal de avaliação para o resto da vida (*lifetime*), considerando 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, 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 apesar do uso do melhor padrão de tratamento de manutenção e virgens de qualquer outro tratamento biológico. Os pacientes com asma grave são distribuídos no modelo de acordo com o tratamento que irão realizar, isso é, parte dos pacientes são alocados para o braço do mepolizumabe associado a terapia padrão e os demais para 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 experimentar um dos três tipos de exacerbação: as que exigem uso de CO, visitas à 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 o paciente necessite de uma visita à emergência ou internação hospitalar.

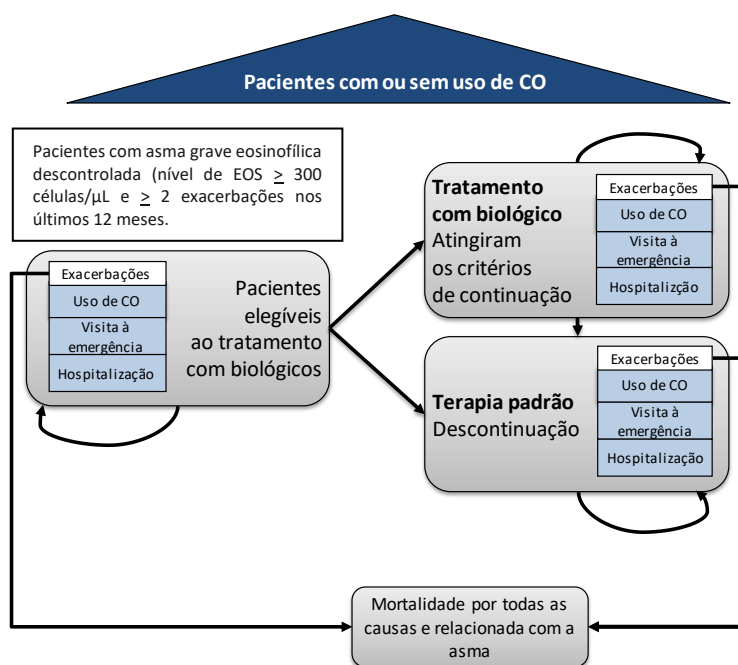
A taxa de exacerbações clinicamente significativas variou conforme a terapia que os pacientes estavam recebendo. O impacto de cada tipo de exacerbação foi incorporado ao modelo na forma de um decréscimo de utilidade e de aumento de custo para tratar cada exacerbação. Pacientes com qualquer tipo de exacerbação

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 descontinuem 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 capta conforme sugerido pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 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 <https://brasilemsintese.ibge.gov.br/contas-nacionais/pib-per-capita.html>) já que a CONITEC não estabeleceu o limiar que deve ser utilizado para o Brasil.

Figura 1: Estrutura do modelo de Markov.



CO: Corticoide oral;

\*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, 2012; ORTEGA, 2014), além de outros estudos realizados ao redor do mundo e assumiu-se que os resultados seriam semelhantes para o Brasil.

- 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 à 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.
- Pacientes que não atenderam aos critérios de continuação descontinuam a 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 descritas no Tabela 1.

Tabela 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	DREAM MENSA
Efeitos de saúde	QALYs	Brasil (2014)
Custos	Médicos diretos baseados em valores da saúde suplementar	ANS, Nascimento (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 (denominados *head-to-head*), apresentados na seção anterior de revisões sistemáticas. Tanto dados publicados como 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 na Tabela 2.

Tabela 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	Carvalho-Pinto, 2012
	Distribuição por sexo	
Características do Tratamento	Exacerbações que necessitaram do uso de CS	MENSA
	Distribuição por tipo de exacerbações	
	Proporção de pacientes que alcançaram os critérios de continuação no tratamento	
Qualidade de vida relacionada à saúde	Utilidade para os estados de saúde: SGRQ	MENSA
	Exacerbações	Lloyd, 2007
Mortalidade	Relacionada com a asma	Watson, 2007
	Por todas as causas	IBGE, 2016

#### 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 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 na Tabela 3.

Tabela 3 - Taxas de exacerbações anualizadas, conforme o grupo de tratamento para pacientes com eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu$ L

Grupos de tratamento	Taxa anual	Taxa 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* (Tabela 4). Pacientes que não alcançaram o critério de continuação retornaram para o grupo terapia padrão e apresentaram as mesmas taxas deste grupo (Tabela 3).

Tabela 4 - Taxas de exacerbação clinicamente significativa de acordo com a regra de continuação

Critério de continuação	Taxa anual	Taxa a cada 4 semanas	Referência
-------------------------	------------	-----------------------	------------

≥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 Tabela 5.

Tabela 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 (do inglês – *Health Related Quality of Life* – HRQoL) foi apresentada em termos de QALYs, isso é, o modelo ajusta os anos de vida ganho por cada braço de tratamento (período de tempo que o paciente permanece vivo no modelo) usando um valor de utilidade apropriado. Dessa forma, para esse modelo, os valores de utilidade para os estados de sintomas de asma foram mensurados por meio da aplicação do questionário SGRQ no estudo MENSA.

O SGRQ é um instrumento de qualidade de vida específico para limitação crônica das vias aéreas, o que inclui Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e Asma. Contém questões relacionadas a três domínios: sintomas (7 itens), atividade (2 itens) e impacto na vida diária (5 itens) e resulta em uma pontuação final que varia de 100 (pior estado de saúde possível) a 0 (melhor estado de saúde possível) (JONES, 1992).

A perda de utilidades (qualidade de vida) devido a eventos de exacerbações foi mensurada no estudo de Lloyd e colaboradores (2007) e foi utilizado como referência para este modelo em função da ausência de dados nacionais. Da mesma forma, como não estavam disponíveis os dados para estimar a perda de utilidade por exacerbações que ocasionaram uma visita à emergência, foram utilizados os dados de exacerbações com uso de corticoide oral como *proxy* (Tabela 6).

Tabela 6 - Perda de utilidade devido as exacerbações por asma

Tipo de exacerbações	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, assim como no restante do mundo, faltam evidências que demonstram casos de mortalidade por asma, especialmente àquelas relacionadas com o tratamento padrão ou, ainda, com a utilização de biológicos. Para fins deste modelo de custo-utilidade, utilizou-se o estudo de Watson et al (2007) que relata o risco de mortalidade para pacientes hospitalizados devido a asma e asma grave aguda por faixa etária (Tabela 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. Portanto, os riscos dependentes da idade foram aplicados após uma exacerbação exigindo hospitalização.

Tabela 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

Como as estimativas de Watson e colaboradores (2007) não incluíram as mortes ocorridas fora do ambiente hospitalar, isto é, na comunidade, o dado poderia estar subestimando a mortalidade por asma. Desse modo, foram utilizados dados do Relatório Nacional de Mortalidade por Asma do Reino Unido (NRAD, 2014) para basear premissas no modelo, de modo a complementar as informações de mortalidade por asma (Tabela 8). 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 (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Tabela 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%	Premissa baseada
Visita à emergência	45	195	23,1%	nos dados do NRAD
Hospitalização	59	195	30,3%	(2014)

Tabela 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 <sup>(64)</sup>



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. 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, 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 o Preço Fábrica com alíquota 18%, conforme a tabela CMED (R\$ 5.566,98). Para a terapia padrão, foi feita uma premissa de que 100% dos pacientes utilizam as classes terapêuticas: corticoide inalatório (ICS) e broncodilatadores de longa ação, do inglês *Long-acting beta 2-agonist* (LABA), baseando-se nos critérios de inclusão dos estudos clínicos de mepolizumabe. Para as demais classes terapêuticas: broncodilatadores de curta ação, do inglês *short-acting beta 2-agonist* (SABA) e corticoide oral sistêmico (OCS), a distribuição percentual de pacientes considerou os dados disponíveis no estudo MENSA que apresentou todos os medicamentos para asma utilizados no período pré-randomização.

A quantidade anual de unidades de cada medicamento 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.

Os custos foram obtidos da base de dados da revista Kairos (<http://brasil.kairosweb.com/>) consultada em fevereiro de 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 predinisona nas apresentações de 5 e 20 mg.

Esses medicamentos foram escolhidos por serem os mais comumente prescritos no mercado

brasileiro. Os custos considerados são detalhados na

Tabela 10.

Tabela 10 - 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
OCS	24,0	1,08	3	15mg	13,2mg

### 5.2 Custos de administração dos tratamentos

Os custos do monitoramento do tratamento incluíram a administração subcutânea do mepolizumabe no valor de R\$ 14,94, que foi obtido na Resolução do Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) nº 301 de 2005 e ajustada pelo Índice Nacional de Preços ao consumidor - Amplo (IPCA) de 31 de dezembro de 2005 para a data de 1º de fevereiro de 2018. 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. Para a 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

A probabilidade de uso de recursos de saúde foram estimados considerando-se dados dos estudos DREAM e MENSA e incluíram visitas à emergência, consultas médicas e internações hospitalares. O custo unitário de cada um desses recursos e sua respectiva referência estão descritos na Tabela 11. Os maiores custos do modelo foram computados nas seguintes condições:

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

Tabela 11: Custo unitário dos recursos considerados nas exacerbações

Recurso	Custo unitário (R\$)	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 <sup>(63)</sup> (cotação utilizada para conversão: \$1 = R\$ 3,09)
Hospitalização	27. 809,19	
Diária de enfermaria	1.074,43	
Diária UTI	6.402,45	

O uso de corticoide oral sistêmico por tipo de exacerbação foi determinado pela diretriz GINA guidelines e por uma revisão sistemática do Grupo Cochrane. Na Tabela 12 são apresentadas as recomendações e as doses de CO calculadas.

Tabela 12: 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 <sup>(57)</sup>
Visitas à emergência	125mg de prednisona por visita à emergência e na alta 50mg de prednisona/dia, por 5 a 7 dias	1,1 x 125 + 7 x 50 = 491 mg	Edmonds, 2012 <sup>(58)</sup> MENSA GINA <sup>(57)</sup>
Hospitalização	60mg por dia durante a internação e 50mg de prednisona/dia, por 5 a 7 dias	6,8 x 60 + 7 x 50 = 759 mg	MENSA GINA <sup>(57)</sup>

## 6 Análises

Foi feita uma análise 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. Uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) é calculada e expressa o custo adicional por unidade adicional de benefício do novo tratamento comparado com a terapia padrão.

Também foram realizadas análises de sensibilidade determinística univariada e probabilística multivariada e a fim de 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 referem-se à 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 – 100 anos).

### 7.1 Desfechos clínicos

De acordo com os resultados dos desfechos clínicos do modelo, pode-se observar, tanto no cenário com desconto como no sem desconto, que de maneira geral 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 e emergência e hospitalização) quando comparado à terapia padrão (Tabela 13).

Tabela 13: 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, a Tabela 14 apresenta que 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 14 - Resumo dos resultados de anos de vida e QALY ganhos

Total de anos de vida ganhos			
	Mepo + Tp	Tp	Incremento
Anos de vida ganhos (não descontado)	28,5	24,8	3,6
Anos de vida ganhos (Descontado)	14,6	13,3	1,3
Total de QALY			
	Mepo + Tp	Tp	Incremento
Estados de saúde de Markov para QALY (não descontado)	22,8	18,0	4,8

Estados de saúde de Markov para QALY (descontato)	11,7	9,6	2,1
---	------	-----	-----

## 7.2 Custos acumulados

Os resultados referentes aos custos totais sem e com desconto de 5% estão demonstrados nas tabelas (Tabela 15; Tabela 16). 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 estão relacionados ao braço de pacientes da coorte que só utilizaram a terapia padrão. Os incrementos observados estão principalmente relacionados aos custos do tratamento com o biológico.

Tabela 15: Resumo dos custos totais (não descontado)

	Mepo + Tp (R\$)	Tp (R\$)	Incremento (R\$)
Custos da intervenção biológica	1.812.411	0	1.812.411
Custos de monitoramento do tratamento	4.517	0	4.517
Custos da Tp	32.490	28.349	4.141
Exacerbação: uso de CO	912	2.326	-1.414
Exacerbação: visita de Emergência	387	988	-601
Exacerbação: hospital	47.981	122.406	-74.425

Tabela 16: Resumo dos custos totais (descontado)

	Mepo + Tp (R\$)	Tp (R\$)	Incremento (R\$)
Custos da intervenção biológica	865.351	0	865.351
Custos de monitoramento do tratamento	2.320	0	2.320
Custos da Tp	16.707	15.167	1.540
Exacerbação: uso de CO	473	1.240	- 767
Exacerbação: visita de Emergência	201	527	- 326
Exacerbação: hospital	24.905	65.243	-40.339

## 7.3 Razão de custo-utilidade incremental (RCUI)

Por fim, o resultado global do modelo de custo utilidade é apresentado pela razão de custo utilidade incremental, isso é, uma razão entre os custos totais incrementais sobre os benefícios totais incrementais (aferidos por meio dos QALYs) comparados entre os braços de tratamento, conforme valores demonstrados na Tabela 17 . Dessa forma, a razão de custo-utilidade incremental para os cenários com e sem desconto de 5 % nos custos e nos efeitos foi, respectivamente de R\$ 383 e R\$ 353 mil reais por ano de vida ajustado por qualidade.

Tabela 17 - Resultados de custos e efeitos incrementais do modelo de custo-utilidade de mepolizumabe

Parâmetros	Mepo vs. Tp	
	Descontado	Não descontado
Custo incremental	R\$ 827.780	R\$ 1.744.628
QALY incremental	2,1	4,9
<b>RCUI</b>	<b>R\$ 383.514</b>	<b>R\$ 353.597</b>

#### 7.4 Análises de sensibilidade

##### Análises de sensibilidade univariadas determinísticas

Os diagramas de tornado abaixo apresentam o que ocorre com o QALY incremental ( Figura 2), o custo incremental (

Figura 3) e a RCUI quando ocorre a variação dos 10 parâmetros mais sensíveis do modelo. Essas análises demonstraram que os QALYs incrementais são 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

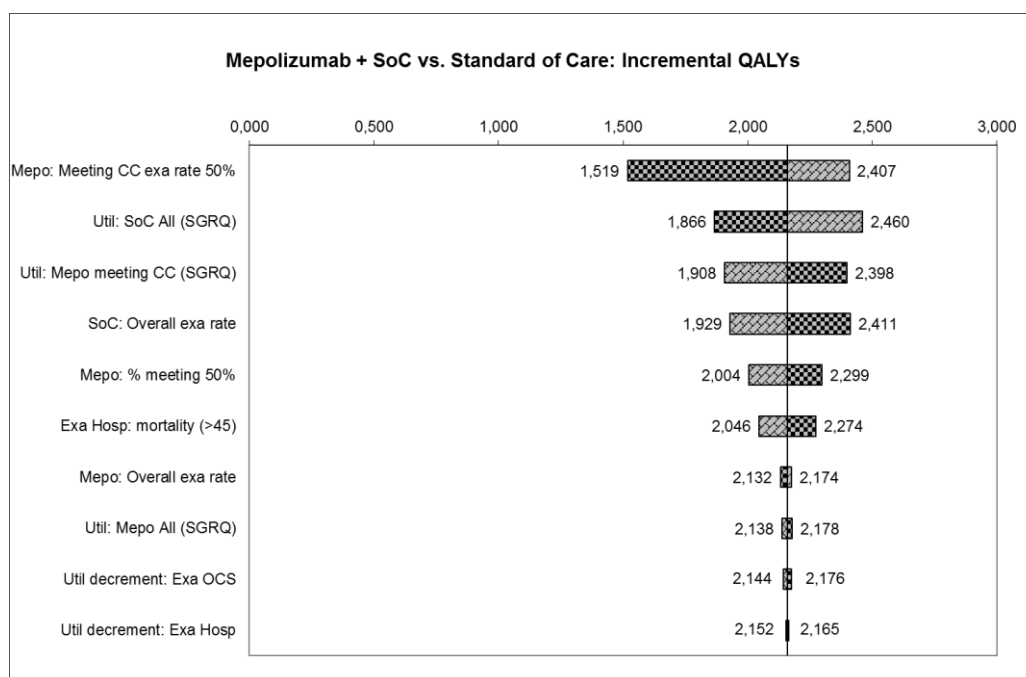
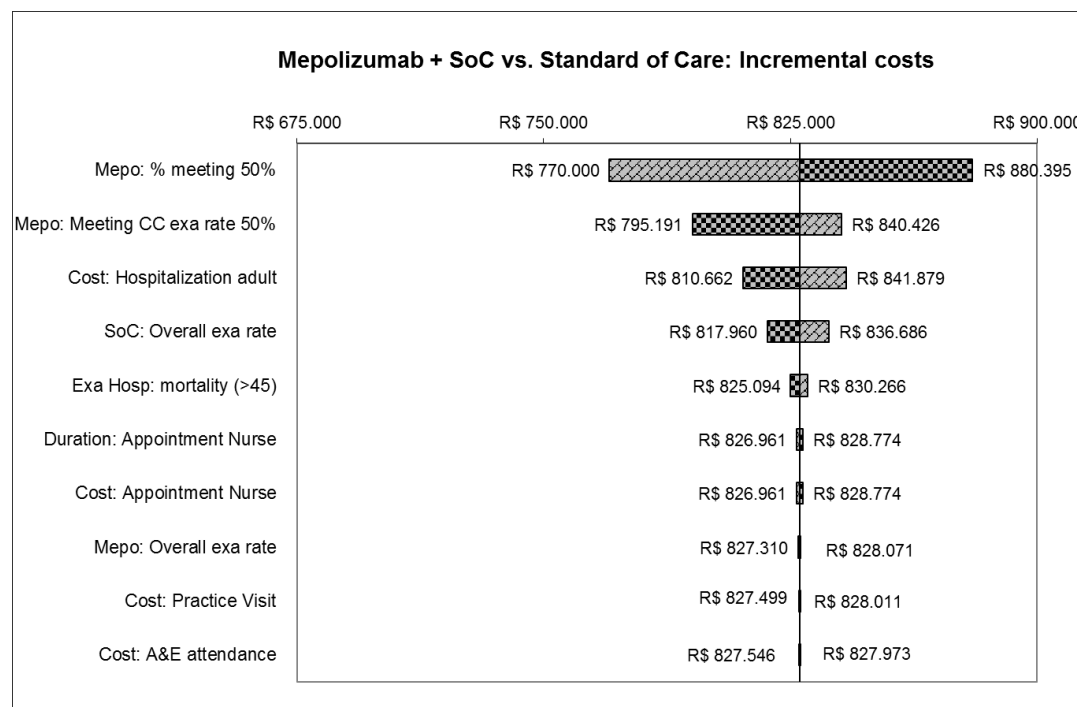


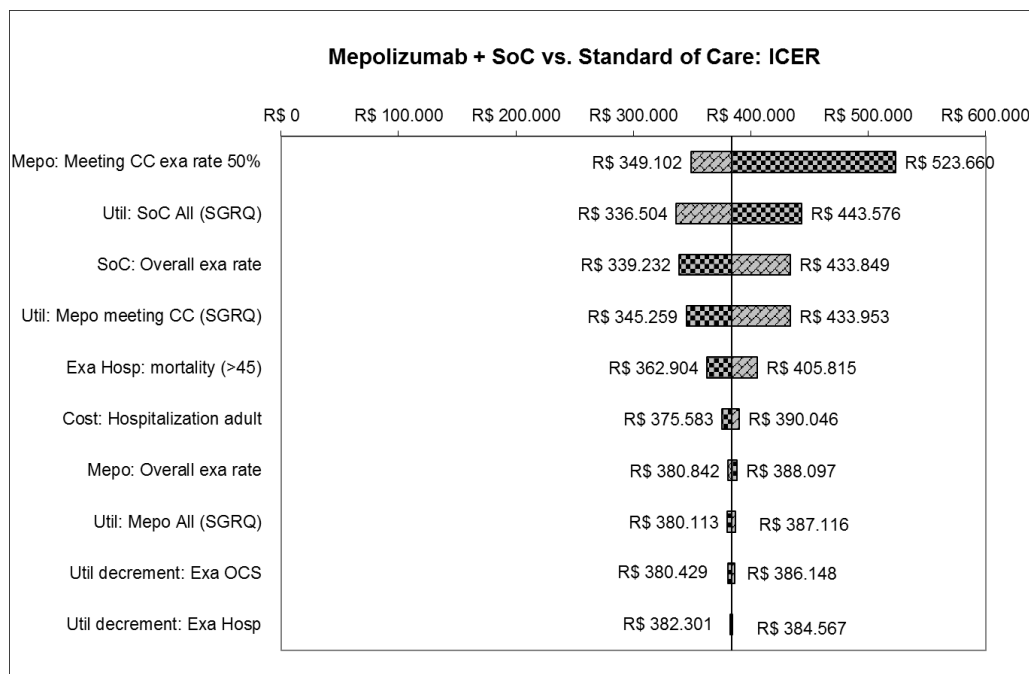
Figura 3: Diagrama de tornado da variação dos custos incrementais conforme são modificados cada um dos arâmetros do modelo



Obsevou-se que os importantes propulsores dos custos incrementais na comparação com terapia padrão foram a proporção de pacientes tratados com mepolizumabe que atendem aos critérios de continuação, visto que isso determina os custos totais do tratamento biológico, que é o principal componente do custo. Além disso, os custos incrementais são sensíveis à taxa de exacerbação associada com pacientes que atendem aos critérios de continuação.

A RCEI é 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

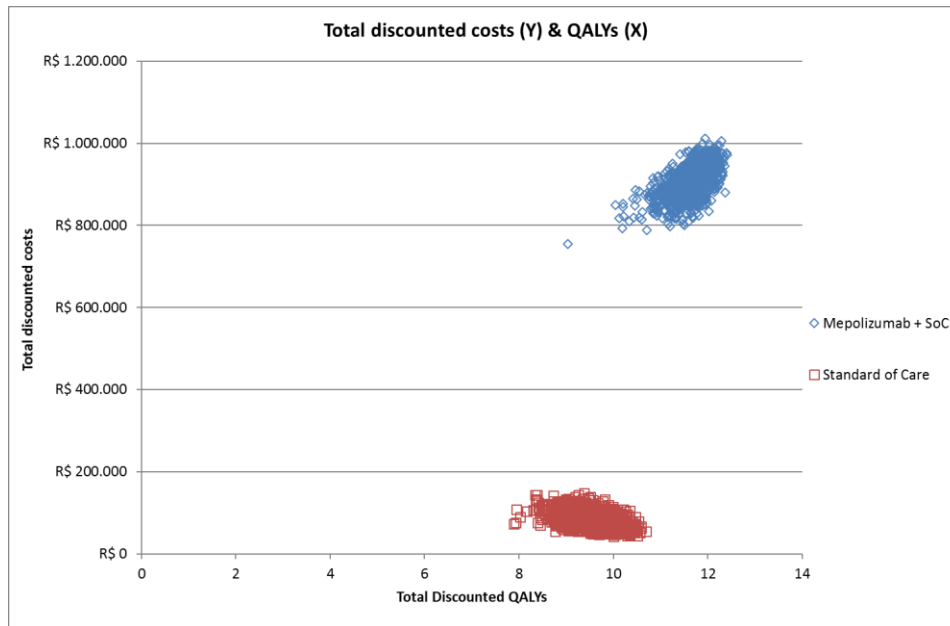


#### ***Análises probabilísticas multivariadas***

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística multivariada são apresentados nas Figura 5 e Figura 6. A Figura 5 mostra que 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.

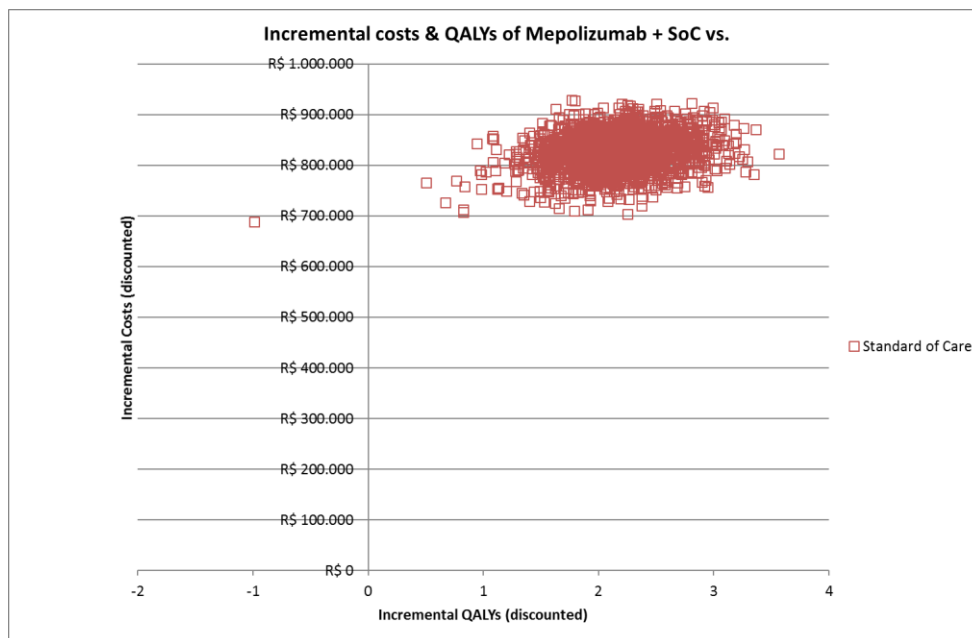


Figura 5: Gráfico de dispersão de QALYs totais em relação aos custos totais para Mepo + Tp e Tp



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**

Deve-se considerar que existe atualmente uma limitação de fontes de informações oficiais que possam ser utilizadas como dados de entrada em modelos farmacoeconomicos e esta ausência de dados, acaba implicando nos resultados desses modelos que precisam levar em consideração diversas premissas.

Desse modo, 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.

## 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.

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

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). 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 - 2016. Disponível em: [ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas\\_Completas\\_de\\_Mortalidade/Tabuas\\_Completas\\_de\\_Mortalidade\\_2016/xls/homens.xls](ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas_Completas_de_Mortalidade/Tabuas_Completas_de_Mortalidade_2016/xls/homens.xls) Acesso em: 01/02/2018.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. BRASIL: Complete mortality table – women - 2016. Disponível em [ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas\\_Completas\\_de\\_Mortalidade/Tabuas\\_Completas\\_de\\_Mortalidade\\_2016/xls/mulheres.xls](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. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Vigitel Brasil 2016 Saúde Suplementar: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: [https://www.ans.gov.br/images/Vigitel\\_Saude\\_Suplementar.pdf](https://www.ans.gov.br/images/Vigitel_Saude_Suplementar.pdf) Acesso em: 11/09/2018.

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](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.

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.

FARNE HA, WILSON A, POWELL C, BAX L, MILAN SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017; 9:. Art. No.: CD010834. doi: 10.1002/14651858.CD010834.pub3.

GINA. The global initiative for asthma. GINA report, global strategy for asthma management and prevention. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)2016

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

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.

MELO J, MORENO A, FERRIANI V, ARAUJO AC, VIANNA E, *et al*. University and public health system partnership: A real-life intervention to improve asthma management. *J Asthma*. 2016; Oct:1-8.

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.

MILLER MK, LEE JH, MILLER DP, WENZEL SE; TENOR Study Group. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir Med*. 2007 Mar;101(3):481-9.

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.

National Jewish Health Establishes Cohen Family Asthma Institute To Cure Severe Asthma. Disponível em: <https://www.nationaljewish.org/about/news/press-releases/2016/national-jewish-health-establishes-cohen-family-asthma-institute>. Acesso em 15/05/2018.

NUCALA. Bula do produto.

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).

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.

REINO UNIDO. Office for National Statistics. National Life Tables, United Kingdom, 2011-2013. <http://www.ons.gov.uk/ons/index.html>.

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](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 1<sup>st</sup>, 2018. Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> Acesso em: 11/09/2018.