

**Nirsevimabe para a prevenção de infecção do
trato respiratório inferior associada ao Vírus
Sincicial Respiratório para todos os bebês
prematturos e/ou portadores de comorbidades**

Nirsevimabe para a prevenção de infecção do trato respiratório inferior associada ao Vírus Sincicial Respiratório para bebês prematuros e/ou portadores de comorbidades

Autores:

Atuaram como autores do documento, na condição de representantes da empresa Inova Evidência em Saúde e Acesso a Mercado LTDA (Inova HTA), o Dr. Maicon Falavigna, sócio-diretor da Inova HTA, e as pesquisadoras Nayê Balzan Schneider, Bruna Marmett e Gabrielle Nunes Escher.

Revisado por:

Atuaram como revisores do documento Juliana Santoro, Aline Tolardo e Sarah Watanabe na condição de representantes da Sanofi.

Declaração:

O parecer técnico científico foi desenvolvido pelo sócio-diretor Maicon Falavigna e as pesquisadoras Nayê Balzan Schneider, Bruna Marmett e Gabrielle Nunes Escher, representantes da empresa Inova HTA. A empresa recebeu honorários para a realização do referido projeto, possuindo independência técnica para o desenvolvimento deste documento, a partir de questão de pesquisa e proposta de incorporação definida pela contratante. O contratante não interferiu no processo de busca, seleção, extração de dados, síntese e avaliação da qualidade da evidência. Todas as análises foram realizadas com base em informações publicamente disponíveis. A veracidade das informações apresentadas pode ser verificada em contato com o autor através do e-mail maicon@inovamedical.com.br ou contato@inovamedical.com.br.

SUMÁRIO EXECUTIVO

CONTEXTO: O vírus sincicial respiratório (VSR) é o agente etiológico mais frequente de infecções respiratórias durante o primeiro ano de vida das crianças. O VSR é a principal causa de infecção grave do trato respiratório inferior em crianças mundialmente. O vírus caracteriza-se principalmente por seu caráter sazonal, dependendo das características de cada país ou região. O período de sazonalidade no Brasil varia entre as regiões, englobando os meses de fevereiro a agosto. No Brasil, estima-se que o VSR seja responsável por 60 a 75% dos casos, 23,1% a 42,2% das hospitalizações e 3,6% da mortalidade por doença respiratória do trato inferior em crianças menores de 5 anos de idade. Já em recém-nascidos prematuros, a incidência do vírus foi registrada, segundo estudo prospectivo brasileiro entre 2008 e 2010, em 33% dos casos de infecção do trato respiratório inferior e, dentre esses, 61% se mostraram infecções graves. No que tange às hospitalizações, o VSR foi identificado em média como agente etiológico responsável pela infecção em cerca de 29,3% das hospitalizações em crianças, variando com a idade. Especialmente entre os prematuros, a taxa de hospitalização é estimada em 99 casos a cada mil recém-nascidos prematuros por ano.

Atualmente, não há vacinas disponíveis contra o VSR, portanto a prevenção da infecção compreende medidas de controle na comunidade e no ambiente hospitalar. A alternativa de prevenção disponível no Brasil no Sistema Único de Saúde para infecção pelo vírus é a administração profilática do anticorpo monoclonal palivizumabe. Entretanto, esse está disponível a um público restrito de crianças prematuras (idade gestacional menor ou igual a 28 semanas e idade inferior a 1 ano) e crianças com idade inferior a 2 anos com comorbidades (doença pulmonar crônica da prematuridade e doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica), além de requerer a administração de até cinco doses. Adicionalmente, não há tratamento específico para a infecção por VSR, sendo o manejo dos pacientes realizado com tratamento de suporte.

O nirsevimabe (Beyfortus®) é uma alternativa terapêutica na prevenção de infecção por VSR. Possui eficácia e segurança comprovadas na prevenção de infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR em crianças de até 1 ano de idade, nascidas a termo e recém-nascidos prematuros. Além de crianças de até 24 meses de idade que permanecem vulneráveis à doença grave causada pelo VSR até a sua segunda temporada do VSR.

TECNOLOGIA: nirsevimabe

NOME COMERCIAL: Beyfortus®

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA: O nirsevimabe é um anticorpo monoclonal IgG1k humano neutralizante recombinante de ação prolongada contra a conformação de pré-fusão da proteína F do VSR que foi modificada com uma substituição tripla de aminoácidos (YTE) na região Fc para prolongar a meia-vida sérica. O nirsevimabe inibe a etapa essencial de fusão da membrana no processo de penetração viral, neutralizando o vírus e bloqueando a fusão célula a célula.

INDICAÇÃO PROPOSTA: Pacientes pediátricos, considerando pelo menos um dos seguintes critérios: a) bebês prematuros nascidos com idade gestacional < 37 semanas (até 36 semanas e 6 dias) com idade inferior a 1 ano (até 11 meses e 29 dias); b) crianças com idade inferior a 2 anos (até 1 ano, 11 meses e 29 dias) imunocomprometidas ou com a presença de uma das seguintes comorbidades: doença pulmonar crônica da prematuridade (displasia broncopulmonar), doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular, ou anomalias congênitas das vias aéreas.

PREÇO PROPOSTO PARA A INCORPORAÇÃO: O preço proposto para incorporação consiste no PMVG 18%, sendo R\$ 2.089,91. para as apresentações com dose de 50mg e 100mg.

ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS: Atualmente encontra-se incorporado o Palivizumabe a nível nacional para a) bebês prematuros nascidos com idade gestacional < 29 semanas (até 28 semanas e 6 dias) com idade inferior a 1 ano (até 11 meses e 29 dias); b) crianças com idade inferior a 2 anos (até 1 ano, 11 meses e 29 dias) com doença pulmonar crônica da prematuridade (displasia broncopulmonar) ou com doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada. O palivizumabe possui apresentação em forma de frascos de 100 mg/mL, 0,5 mL ou 1,0 mL de solução, devendo ser administrada a dose de 15mcg/kg mensalmente, durante o período sazonal para o VSR, abrangendo até cinco aplicações. O SUS – por meio de Secretarias Estaduais de Saúde – oferta em algumas unidades da federação palivizumabe para uma parcela maior de crianças:

- Bahia: prematuros <33 semanas (até 32 semanas e 6 dias);

- Distrito Federal: prematuros <32 semanas (até 31 semanas e 6 dias);
- Maranhão: prematuros <33 semanas (até 32 semanas e 6 dias);
- Paraná: prematuros <32 semanas (até 31 semanas e 6 dias).

O uso do palivizumabe no SUS apresenta diversas dificuldades e limitações, entre as quais destacamos:

- A cobertura é restrita a um grupo restrito de crianças;
- A infecção pelo VSR é a maior causa de morbimortalidade respiratória em crianças com até 12 meses de idade, com risco especialmente aumentado para prematuros (<37 semanas) e bebês com comorbidades;
- As doses devem ser proporcionais ao peso, o que pode resultar em desperdício de doses devido à dificuldade de realizar compartilhamento de frascos;
- São necessárias administrações mensais de palivizumabe (até cinco doses durante o período sazonal), o que se mostra desafiador junto ao Sistema de Saúde, com esperada variável adesão com a profilaxia. Esse aspecto em especial gera inequidade, uma vez que se espera que as crianças em situação de vulnerabilidade social possuam menor acesso à tecnologia.

METODOLOGIA PARA A SÍNTESE DE EVIDÊNCIA: Foi realizada revisão sistemática com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do nirsevimabe na profilaxia de infecção por VSR. Utilizando estratégia de busca com sensibilidade maximizada, foram realizadas buscas nas seguintes bases: MEDLINE (PubMed), EMBASE e Cochrane CENTRAL. Também foi realizada busca no portal ClinicalTrials.gov e em lista de referências de revisões sistemáticas de interesse. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que avaliaram o uso de nirsevimabe em comparação a placebo em desfechos com relevância clínica, além de estudos de mundo real com no mínimo 100 pacientes e revisões sistemáticas. O processo de seleção de estudos ocorreu em duas etapas (revisão de títulos e resumos seguida de avaliação do texto completo) e foi realizado por dois revisores independentes. Os mesmos revisores avaliaram o risco de viés dos estudos incluídos com o instrumento RoB 2.0. Meta-análise foi realizada para desfechos de eficácia e segurança. Os estudos foram descritos qualitativamente e a qualidade da evidência foi avaliada de acordo com a metodologia GRADE.

EVIDÊNCIA PARA A EFICÁCIA E SEGURANÇA DE NIRSEVIMABE: Ao total foram incluídos 5 estudos, reportados em 10 publicações, além de 2 revisões sistemáticas e 12 estudos de mundo real. Para os desfechos de eficácia, os estudos demonstraram que o uso de nirsevimabe antes do primeiro período sazonal de exposição ao vírus VSR demonstrou uma redução de 80% na necessidade de atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR (RR 0,20; IC95%: 0,13 a 0,30; qualidade da evidência alta), uma redução de 82% na hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR (RR 0,18; IC95%: 0,11 a 0,29; qualidade da evidência alta) e uma redução de 77% (RR 0,23; IC95%: 0,12 a 0,44; qualidade da evidência alta) na ocorrência de hospitalizações muito graves por infecções do trato respiratório inferior devido ao VSR. Referente aos desfechos de segurança avaliados, não houve diferença entre o uso de nirsevimabe em comparação ao grupo placebo ou ao grupo sem intervenção com relação ao risco de eventos adversos (RR 1,04; IC 95% 0,97 a 1,11; qualidade da evidência alta), ao risco de eventos adversos graves (RR 0,70; IC 95% 0,54 a 0,89; qualidade da evidência alta) e ao risco de eventos adversos sérios (RR 0,90; IC 95% 0,60 a 1,34; qualidade da evidência alta).

Digno de nota, estudos avaliando a efetividade do palivizumabe comparado a placebo demonstram redução de 56% no risco de hospitalização (RR 0,44; IC 95% 0,30 a 0,64; qualidade da evidência alta), inferior aos 82% de redução obtido com o nirsevimabe. Análise de comparação indireta utilizando o método de Bucher mostra uma redução de 59% (RR 0,41; IC 95% 0,22 a 0,76) no risco de hospitalização com o nirsevimabe em comparação ao palivizumabe. Esses dados são reforçados pelos achados do estudo MEDLEY, ensaio clínico randomizado mostrando similaridade na eficácia e segurança do nirsevimabe em comparação ao palivizumabe.

AValiação Econômica em Saúde: Foi realizado um modelo de custo-utilidade, avaliando o custo por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ) ganho. A estrutura consiste em um modelo analítico de decisão estático que acompanha a população de crianças elegíveis para profilaxia na saúde pública brasileira. Neste modelo, foi considerado como caso base uma estrutura de subpopulações afim de considerar os diferentes riscos individuais para eventos de saúde associados a infecção por VSR. Diferente de um modelo tradicional, no qual se avalia a custo-efetividade de dois medicamentos para um determinado paciente, nesse caso foi

realizada a avaliação de duas estratégias preventivas, aplicadas a nível populacional, com critérios de uso diferentes.

A população foi definida a partir do número de crianças no Brasil (independente de possuir ou não cobertura pela saúde suplementar), com menos de 12 meses de idade, em sua primeira temporada de VSR. Foram consideradas na análise todas as crianças com indicação de profilaxia com palivizumabe e/ou nirsevimabe durante sua primeira temporada, as quais consistem em: a) crianças nascidas com idade gestacional <37 semanas; ou b) crianças, independentemente da idade gestacional, com as seguintes comorbidades: displasia broncopulmonar, doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, síndrome de Down, anomalias de vias aéreas, doenças neuromusculares, fibrose cística ou imunossupressão. Todos os bebês no modelo foram considerados suscetíveis a infecções do trato respiratório inferior por VSR, com o risco mudando ao longo do ano, dependendo da idade cronológica em meses, da densidade da circulação do VSR durante a temporada e da subpopulação infantil. Devido à diferente sazonalidade entre as regiões brasileiras, harmonizamos os dados para que a profilaxia corresponda ao mesmo período no modelo. Parâmetros populacionais foram obtidos através de bases do DATASUS (SINASC, SIA-AIH), dados do IBGE e literatura científica. No modelo, consideramos apenas a primeira temporada de VSR, não contabilizando custos ou benefícios para a segunda temporada para manter o pragmatismo do modelo, contudo o modelo compreende mais de 98% das crianças elegíveis à profilaxia.

Parâmetros de custos foram obtidos a partir de dados públicos disponíveis (SIGTAP e SIA - AIH), tabela CMED, e contratos de compra do Departamento de Logística do Ministério da Saúde. Todos os custos provenientes do SIGTAP e AIH foram atualizados por meio da utilização do fator de correção 2,8. O horizonte do modelo foi o tempo de vida (considerando a expectativa média ao nascer de 75,5 anos). Foram aplicadas taxas de desconto de 5% para custos e para efetividade, em linha com as recomendações das diretrizes brasileiras de avaliações econômicas. As incertezas paramétricas e das premissas do modelo foram exploradas através de análises de sensibilidade determinística, probabilística e de cenários. No total, foi avaliada uma população com 2.608.687 crianças (correspondendo à projeção para o ano de 2026), sendo 315.223 crianças, sendo todas elegíveis ao nirsevimabe e 29.375 elegíveis ao palivizumabe. No modelo, a estratégia com profilaxia com nirsevimabe conferiu proteção a 285.848 crianças adicionais no SUS prevenindo 7.127 hospitalizações (incluindo

1.006 em terapia intensiva), 9.507 visitas a departamento de emergência e 29.053 visitas na atenção primária em uma sazonalidade. Além disso, preveniu a ocorrência de 2.209 casos de sibilância recorrente, de 713 casos de asma na infância, e 42 mortes prematuras de pacientes hospitalizados. Para a população teórica total (100% de cobertura conforme elegibilidade) o custo com profilaxia foi de aproximadamente R\$ 664,9 milhões com nirsevimabe e de R\$ 340,7 milhões com palivizumabe, resultando em um incremento de R\$ 324,2 milhões com custo da intervenção no modelo. Esse custo foi parcialmente compensado pelo custo com hospitalizações, visitas à emergência e à APS (atenção primária à saúde), e complicações (asma e sibilância recorrente). A estratégia com profilaxia com nirsevimabe resultou em um custo incremental de aproximadamente R\$ 296,5 milhões. Em contraste, houve ganho de 1.538 AVAQs, resultando em uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 192.768/AVAQ. Análises de sensibilidade determinística e probabilística mostraram resultados consistentes. Cenário retirando a taxa de desconto para custos e efetividade resultaria em RCEI 56% inferior, passando para R\$ 85.530/AVAQ; isso deve-se ao fato de terapias preventivas terem os custos contabilizados no momento presente enquanto os benefícios são obtidos no futuro, sendo bastante penalizadas com a aplicação de taxa de desconto. Por fim, com uma possível obtenção de desoneração fiscal, o nirsevimabe passaria a ser potencialmente custo-efetivo para o sistema, com uma RCEI de R\$ 69.628/AVAQ.

ANÁLISE DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO: Foi realizada avaliação do impacto orçamentário, na perspectiva do Sistema Único de Saúde, com a inclusão do nirsevimabe. Comparamos o cenário atual, no qual a profilaxia é realizada com palivizumabe somente, para crianças menores de 1 ano nascidas com menos de 29 semanas de idade gestacional, ou para crianças menores de 2 anos, com displasia broncopulmonar ou com doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, com um cenário alternativo, no qual o nirsevimabe também passaria a ser coberto, ampliando a profilaxia também para todos os nascidos pré-terms (<37 semanas) em sua primeira temporada do VSR, e em crianças com idade menor de 2 anos que apresente comorbidades associadas a maior risco de morbimortalidade associada ao VSR. A população alvo foi estimada com base em dados obtidos a partir de bases de dados públicas (SINASC e SIA-AIH) e dados publicados na literatura científica. O tamanho da população foi estimado com base na projeção do IBGE. Parâmetros de custos foram obtidos a partir de dados públicos disponíveis (SIGTAP e SIA - AIH), tabela CMED e contratos

de compra do Departamento de Logística do Ministério da Saúde. Para o nirsevimabe, a taxa de adoção de profilaxia foi estimada em 60% no primeiro ano, atingindo 80% em cinco anos, em linha com o observado com imunizações; curva de adoção que pode ser considerada agressiva para um anticorpo monoclonal com finalidade de prevenção, e bem superior ao utilizado no cenário atual com palivizumabe (estimado em apenas 40%). Foram considerados custos diretamente relacionados à saúde (custo com medicamentos, e potenciais economias com redução de consultas e hospitalizações). O horizonte temporal foi de cinco anos, refletindo na estimativa para os anos de 2026 a 2030.

No cenário atual, cuja estratégia de profilaxia não considera o uso de nirsevimabe, 13.079 crianças receberam profilaxia no ano 1 e 12.551 receberam profilaxia no ano 5. O custo da profilaxia com palivizumabe foi estimado em R\$ 169,4 milhões no ano 1 e em R\$ 829,9 milhões em cinco anos. No cenário alternativo, considerando a possibilidade de profilaxia com nirsevimabe, 192.570 crianças receberam profilaxia no ano 1 e 246.391 no ano 5. O custo com profilaxia foi estimado em R\$ 413,4 milhões no ano 1 e em R\$ 2,36 bilhões em cinco anos, parcialmente compensados pela economia de R\$ 91,7 milhões com redução de hospitalizações, visitas à emergência e consultas ambulatoriais. O número de crianças em profilaxia na estratégia que contempla o uso de nirsevimabe foi aproximadamente 15 vezes maior no ano 1 e 20 vezes maior no ano 5 do que no cenário atual. Em cinco anos, o número estimado de hospitalizações evitadas foi 24.884 (incluindo 3.512 em terapia intensiva), além de 33.195 visitas à emergência e 101.441 consultas ambulatoriais. O impacto orçamentário foi estimado em R\$ 227,9 milhões no ano 1 e R\$ 1,44 bilhão em cinco anos.

RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS: Apesar da sua recente aprovação pelas agências regulatórias internacionais (EMA: 8 de julho de 2022; FDA: 17 de julho de 2023), o nirsevimabe já se encontra recomendado e/ou disponível em diversos sistemas de saúde, como: Espanha (SNS), Estados Unidos (ACIP-CDC), França (HAS), Canadá (CADTH), Alemanha (GB-A), Portugal (Serviço Nacional de Saúde), Irlanda (NIAC), Finlândia (COHERE), Japão (SHIS), Chile (CAVEI) entre outros, sendo oportuna sua avaliação no contexto nacional.

CONSIDERAÇÕES FINAIS: O presente relatório fornece uma análise aprofundada da eficácia e segurança do nirsevimabe no contexto da prevenção da infecção por VSR. A importância deste parecer técnico-científico é amplificada pelo cenário epidemiológico do VSR no Brasil, onde o vírus é responsável por uma proporção significativa de hospitalizações e mortalidade

em crianças menores de cinco anos, com um impacto ainda mais acentuado em recém-nascidos prematuros. A metodologia empregada na revisão sistemática demonstra rigor científico, com a utilização de bases de dados relevantes e a adoção de critérios estritos para a seleção e análise de estudos. Os resultados obtidos nos ensaios clínicos incluídos possuem grande magnitude, apresentando uma redução substancial no número de hospitalizações e atendimentos médicos relacionados a infecções do trato respiratório inferior associadas ao VSR. Esta evidência possui alta qualidade, conforme avaliado pelo sistema GRADE. Ademais, o perfil de segurança do nirsevimabe foi comparável ao placebo, ou seja, não parece incorrer de forma relevante eventos adversos, com apenas menos de 2% dos lactentes apresentando algum evento adverso relacionado ao nirsevimabe, em sua grande maioria autolimitados, sem repercussão clínica relevante. É importante que questões relacionadas à acessibilidade, logística de distribuição e administração do medicamento também sejam analisadas.

Atualmente há a disponibilização do palivizumabe, para população mais restrita do que a atual proposta, incluindo prematuros com idade gestacional < 29 semanas (ampliada até <32 no Paraná e no Distrito Federal ou <33 semanas na Bahia e no Maranhão) e idade cronológica de até 1 ano, ou crianças com idade inferior a 2 anos com doença pulmonar crônica da prematuridade ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada. Além disso o palivizumabe possui maior complexidade na administração e acompanhamento, uma vez que até cinco doses podem ser necessárias a depender do mês de início da profilaxia. A estrutura existente para o palivizumabe poderia ser a mesma necessária para o nirsevimabe, com a importante diferença do seu uso em dose única durante o período sazonal. Esta simplificação posológica promove maior equidade, facilitando a adesão ao tratamento com nirsevimabe em comparação ao palivizumabe. Adicionalmente, com o uso de nirsevimabe poderia ser minimizado o potencial desperdício de palivizumabe, o qual é derivado da sua forma de apresentação e posologia recomendada dependente de peso corporal. Nesse contexto, o mesmo custo da tecnologia para as posologias de 50mg e de 100mg elimina as incertezas referente ao custo por paciente em profilaxia. A razão de custo-efetividade incremental é penalizada devido à taxa de desconto para efetividade, que penaliza assimetricamente intervenções preventivas.

O impacto orçamentário – apesar de poder ser considerado elevado em termos absolutos – é consistente com intervenções a nível populacional, com estimativa de uso em mais de 1

milhão de crianças adicionais ao longo dos cinco anos do modelo. A indicação do nirsevimabe abrange um amplo espectro populacional pediátrico, que inclui não apenas prematuros, mas também recém-nascidos a termo e crianças com comorbidades específicas, o que potencializa o impacto desta incorporação no sistema de saúde, vindo a abranger uma necessidade médica não atendida, representando um importante marco para a atenção pediátrica no Brasil, vindo a prevenir a principal causa de hospitalização em crianças com < 12 meses no país.

LISTA DE SIGLAS

AVAQ	anos de vida ajustados para a qualidade
CHD-CLD	doença cardíaca congênita - doença pulmonar crônica da prematuridade
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
DM	diferença de médias
DP	desvio padrão
DPCP	doença pulmonar crônica da prematuridade
ECR	ensaio clínico randomizado
EP	erro padrão
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HR	<i>hazard ratio</i>
IC 95%	intervalo de confiança de 95%
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
IG	idade gestacional
IM	intra-muscular
MedDRA	Dicionário Médico para Atividades Regulatórias
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR-TR	reação em cadeia da polimerase em tempo real
RR	risco relativo
SBIIm	Sociedade Brasileira de Imunizações
SBP	Sociedade Brasileira de Pediatria
SH	proteína hidrofóbica pequena
SUS	Sistema Único de Saúde
VSR	vírus sincicial respiratório

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma de inclusão de estudos.....	52
Figura 2: Efeito no uso de nirsevimabe na necessidade de atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR.	61
Figura 3: Efeito no uso de nirsevimabe na hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR.....	62
Figura 4: Efeito no uso de nirsevimabe na hospitalização por infecção muito grave do trato respiratório inferior associado ao VSR.	63
Figura 5: Incidência de eventos adversos em pacientes que receberam nirsevimabe ou placebo antes do primeiro período sazonal de exposição ao VSR.	66
Figura 6: Incidência de eventos adversos graves em pacientes que receberam nirsevimabe ou placebo antes do primeiro período sazonal de exposição ao vírus VSR.	67
Figura 7: Incidência de eventos adversos sérios em pacientes que receberam nirsevimabe ou placebo antes do primeiro período sazonal de exposição ao vírus VSR.	68
Figura 8: Curvas de Kaplan-Meier referente ao tempo até: (A) o primeiro atendimento médico e (B) a primeira hospitalização por infecção do trato respiratório inferior (ITRI) associado ao VSR no período de 150 dias após a dose de nirsevimabe (análise por intenção de tratar).....	73
Figura 9: Efeito de nirsevimabe sobre eventos respiratórios por qualquer causa em população analisada por intenção de tratar.	74
Figura 10: Tempo até a primeira infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR que necessitou de atendimento médico em todos os pacientes.....	84
Figura 11: Tempo até a primeira infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR que necessitou de atendimento médico para pacientes da África do Sul	85
Figura 12: Tempo até o primeiro atendimento médico até 150 dias após a administração das intervenções.....	87
Figura 13: Incidência de atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR após 150 dias da administração de nirsevimabe.....	88
Figura 14: Hospitalizações por infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR.	92
Figura 15: Hospitalizações por infecção muito grave do trato respiratório inferior associada ao VSR.	93

Figura 16: Hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR de acordo com os subgrupos de análise.....	94
Figura 17: Taxa acumulada de hospitalização por VSR (por 100.000) na Galícia, por temporada de VSR, até 31 de dezembro de 2023 (semana 52).	101
Figura 18: Metanálise para infecção por VSR, nirsevimabe vs placebo, da revisão sistemática de Sun et al., 2023.	110
Figura 19: Metanálise para hospitalização por infecção por VSR, nirsevimabe vs placebo, da revisão sistemática de Sun et al., 2023.....	110
Figura 20: Metanálise para admissão em unidade de terapia intensiva, nirsevimabe vs placebo, de revisão sistemática de Sun et al., 2023.	111
Figura 21: Metanálise para uso de oxigênio suplementar, nirsevimabe vs placebo, de revisão sistemática de Sun et al., 2023.	111
Figura 22: Metanálise para uso de ventilação mecânica, nirsevimabe vs placebo, de revisão sistemática de Sun et al., 2023.	111
Figura 23: Metanálise para mortalidade por todas as causas, nirsevimabe vs placebo, de revisão sistemática de Sun et al., 2023.....	111
Figura 24: Metanálise para eventos adversos relacionados ao tratamento, nirsevimabe vs placebo, de revisão sistemática de Sun et al., 2023.	112
Figura 25: Metanálise para eventos adversos graves relacionados ao tratamento, nirsevimabe vs placebo, da revisão sistemática de Sun et al., 2023.....	112
Figura 26: Gráfico de diamante da sumarização dos efeitos da intervenção.	113
Figura 27: Avaliação do risco de viés dos desfechos avaliados nos ensaios clínicos randomizados incluídos.	116
Figura 28: Curvas de Kaplan-Meier referente ao tempo até: (A) o primeiro atendimento médico e (B) hospitalização por ITRI associado a VSR no período de 150 dias após a dose de nirsevimabe em população combinada (análise intenção de tratar).....	124
Figura 29: Exposição ao nirsevimabe entre subgrupos de crianças (população tratada).	125
Figura 30: Concentração sérica de nirsevimabe no estudo MUSIC, incluindo primeira e segunda temporada de VSR, comparado ao estudo MELODY (população tratada).	130
Figura 31: Estrutura do modelo.	135
Figura 32: Proporção de hospitalizações de acordo com o período sazonal.	153

Figura 33. Risco anualizados de hospitalizações conforme idade gestacional e idade em meses.	156
Figura 34: Estimativa do número de doses de palivizumabe por criança na primeira temporada de VSR.	164
Figura 35: Diagrama de tornado - análise de sensibilidade determinística univariada (variabilidade em relação à razão de custo-efetividade incremental).....	178
Figura 36: Plano de custo-efetividade incremental.....	179
Figura 37: Estimativa do número de doses de palivizumabe por criança na primeira temporada de VSR.	199
Figura 38: Análise de sensibilidade determinística - variação do impacto orçamentário em cinco anos.	205

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Sazonalidade do VSR nas diferentes regiões do Brasil.	28
Tabela 2: Período de aplicação do palivizumabe e sazonalidade do VSR.	35
Tabela 3: Reações adversas.	43
Tabela 4: Preço de Beyfortus®.	46
Tabela 5: Questão de pesquisa estruturada no formato PICO.	47
Tabela 6: Estratégias de busca completas para identificação de evidência sobre a eficácia e segurança de nirsevimabe.	49
Tabela 7: Registros de estudos sobre a eficácia e segurança de nirsevimabe identificados no portal ClinicalTrials.gov.	53
Tabela 8: Principais características dos ensaios clínicos randomizados incluídos.	55
Tabela 9: Principais características das intervenções e desfechos avaliados nos ensaios clínicos randomizados incluídos.	56
Tabela 10: Principais resultados dos desfechos de eficácia e de segurança do uso de nirsevimabe em pacientes com infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR.	57
Tabela 11: Principais características dos estudos de mundo real incluídos.	58
Tabela 12: Atendimento médico e taxa de hospitalização por infecção do trato respiratório inferior por VSR durante período de 150 dias após a administração de dose de intervenção/placebo, exclusivamente em pacientes com peso inferior a 5kg.	71
Tabela 13: Atendimento médico e taxa de hospitalização por infecção do trato respiratório inferior por VSR durante período de 150 dias após a administração de dose de intervenção/placebo. ^a	72
Tabela 14: Segurança e efeitos adversos ocorridos durante o estudo em ao menos 10% dos participantes em cada um dos grupos.*	75
Tabela 15: Eventos adversos avaliados durante 361 dias após administração da primeira dose de nirsevimabe, previamente ao primeiro período sazonal do VSR. ^a	78
Tabela 16: Eventos adversos avaliados durante ≥ 150 dias após a administração da primeira dose de nirsevimabe, previamente ao primeiro período sazonal do VSR, em população as-treated (AT).	81
Tabela 17: Eventos adversos que ocorreram 360 dias após a administração ^a	86
Tabela 18: Incidência de eventos adversos que ocorreram após a administração ^a	88

Tabela 19: Incidência de infecção respiratória associada ao VSR na segunda temporada de VSR ^a	90
Tabela 20: Características demográficas em crianças randomizadas ^a	91
Tabela 21: Eventos adversos até a data do ponto de corte.	95
Tabela 22: Eficácia do nirsevimabe para os desfechos do estudo NIRSE-GAL estimados em bebês durante os primeiros 3 meses da campanha de vacinação 2023–24 usando modelos de regressão de Poisson.	100
Tabela 23: Revisões sistemáticas identificadas, incluindo principais resultados relacionados a nirsevimabe.....	107
Tabela 24: Sumarização da avaliação da qualidade da evidência com a utilização da abordagem GRADE.....	114
Tabela 25: Avaliação do rigor metodológico da revisão sistemática, de acordo com a ferramenta AMSTAR-2.....	117
Tabela 26: Avaliação da certeza da evidência do uso de nirsevimabe comparado a placebo para infecção do trato respiratório inferior associado a VSR para nirsevimabe em comparação com placebo ou ausência de tratamento.	120
Tabela 27: Características demográficas e basais (população tratada).	129
Tabela 28: Componentes das questões de pesquisa sobre a avaliação econômica do nirsevimabe na saúde pública brasileira.....	132
Tabela 29: Posologia de Nirsevimabe.....	134
Tabela 30: Sazonalidade do VSR e período de profilaxia.....	134
Tabela 31: Intervenções de acordo com grupos de interesse.....	136
Tabela 32: Principais características do modelo.....	137
Tabela 33: Resumo dos parâmetros utilizados no modelo.	138
Tabela 34: Nascimentos conforme mês do ano (SINASC 2022)	140
Tabela 35: Número de nascimentos de acordo com a semana gestacional (SINASC 2022).	141
Tabela 36: Número de nascimentos e proporção, de acordo com a semana gestacional, por categorias (SINASC 2022).....	141
Tabela 37: Memória de cálculo das estimativas de cobertura adicional do palivizumabe de acordo com as Secretarias Estaduais de Saúde.	142
Tabela 38: Número de nascimentos com anomalia cardíaca congênita, de acordo com a semana gestacional (SINASC 2022).....	143

Tabela 39: Nascimentos com registro de síndrome de Down e de anomalia das vias aéreas, de acordo com a semana gestacional (SINASC 2022).....	146
Tabela 40: População total em risco para VSR, com idade < 12 meses (coorte de 2026). ...	148
Tabela 41: População efetivamente recebendo profilaxia no modelo.	148
Tabela 42: Hospitalizações por bronquiolites, bronquites e pneumonias atribuídas ao VSR em crianças com menos de 12 meses.	150
Tabela 43: Região Norte - hospitalizações por mês e diagnóstico.	150
Tabela 44: Região Sul - hospitalizações por mês e diagnóstico.....	151
Tabela 45: Regiões Centro-Oeste, Nordeste e Sudeste - hospitalizações por mês e diagnóstico.	152
Tabela 46: Dados de hospitalizações consolidados e ajustados para sazonalidade.	152
Tabela 47: Hospitalização de acordo com faixa etária.	154
Tabela 48: População com idade inferior a 12 meses e hospitalizações por VSR (Medicaid 2013).	154
Tabela 49: População com idade inferior a 12 meses e hospitalizações por VSR (Medicaid 2013).	155
Tabela 50: Risco anualizados de hospitalizações conforme idade gestacional e idade em meses.	155
Tabela 51: Hospitalização em unidade de terapia intensiva de acordo com faixa etária.	157
Tabela 52: Risco de internação em UTI por VSR por meses de idade de acordo com idade cronológica e população de interesse.	158
Tabela 53: Mortes totais, de acordo com faixa etária, e risco de mortalidade.	158
Tabela 54: Risco de visitas a atenção primária e emergência por infecção associada ao VSR.	159
Tabela 55: Eficácia da prevenção do uso de nirsevimabe e palivizumabe no primeiro período sazonal de VSR.	160
Tabela 56: Média de utilidade para população brasileira.	161
Tabela 57: Parâmetros de utilidade para eventos agudos.	162
Tabela 58: Parâmetros de utilidade para sibilância recorrente / asma.	162
Tabela 59: Apresentação e custo do nirsevimabe.	163
Tabela 60: Cálculo do custo médio por dose de palivizumabe (primeira temporada).	164
Tabela 61: Custo com eventos em saúde decorrentes de infecção por VSR.	165

Tabela 62: Parâmetros utilizados nas análises de sensibilidade	168
Tabela 63: Resultados do modelo para as diferentes estratégias de profilaxia - desfechos clínicos.....	172
Tabela 64: Taxa absoluta de redução de eventos, por paciente recebendo profilaxia com nirsevimabe em vez de cuidados usuais.....	172
Tabela 65: Resultados do modelo para as diferentes estratégias de profilaxia - anos de vida ajustados para qualidade (AVAQ).....	173
Tabela 66: Resultados do modelo para as diferentes estratégias de profilaxia - custos totais (R\$).....	174
Tabela 67: Resultados de custo-utilidade do modelo para a população total.....	175
Tabela 68: Resultados de custo-utilidade do modelo, de acordo com subpopulações de interesse.....	176
Tabela 69: Resultado da análise de sensibilidade determinística univariada para os quinze parâmetros com maior influência na razão de custo-efetividade incremental.	177
Tabela 70: Resultados da análise de cenário	180
Tabela 71: Componentes das questões de pesquisa sobre a avaliação econômica do nirsevimabe no SUS.	183
Tabela 72: Posologia de Nirsevimabe.....	185
Tabela 73: Sazonalidade do VSR e período de profilaxia.....	185
Tabela 74: Profilaxia recebida, de acordo com características da população, no cenário atual e no cenário alternativo.....	186
Tabela 75: Número de nascimentos de acordo com a semana gestacional (SINASC, 2022).	188
Tabela 76: Número de nascimentos e proporção, de acordo com a semana gestacional, por categorias (SINASC 2022).....	188
Tabela 77: Memória de cálculo das estimativas de cobertura adicional do palivizumabe de acordo com as Secretarias Estaduais de Saúde.	189
Tabela 78: Número de nascimentos com anomalia cardíaca congênita, de acordo com a semana gestacional (SINASC 2022).....	190
Tabela 79: Nascimentos com registro de síndrome de Down e de anomalia das vias aéreas, de acordo com a semana gestacional (SINASC 2022).....	192
Tabela 80: Variação da população de acordo com projeção do IBGE e SINASC.	194

Tabela 81: Estimativa da população ajustada pela variação esperada.	195
Tabela 82: População total de crianças, conforme elegibilidade para profilaxia, de acordo com temporada do VSR.	196
Tabela 83: População total de crianças, conforme elegibilidade para profilaxia, primeira e segunda temporadas consolidadas.	196
Tabela 84: Taxa de adoção das tecnologias.....	197
Tabela 85: Redução absoluta do risco de eventos com o uso de nirsevimabe.	197
Tabela 86: Apresentação e custo do nirsevimabe.	198
Tabela 87: Cálculo do custo médio por dose de palivizumabe (primeira temporada).	200
Tabela 88: Custo com eventos em saúde decorrentes de infecção por VSR.	200
Tabela 89: Resultados para os cenários atual e alternativo avaliados no impacto orçamentário.	203
Tabela 90: Impacto orçamentário.	204
Tabela 91: Análise de sensibilidade determinística univariada - impacto orçamentário em cinco anos.	205
Tabela 92: Análise de sensibilidade determinística (análise de cenários) - impacto orçamentário em cinco anos.	205
Tabela 93: Recomendações das agências internacionais.	207

SUMÁRIO

1. Contexto.....	25
2. Descrição da patologia.....	27
2.1. Caracterização da doença.....	27
2.2. Sazonalidade do vírus sincicial respiratório	28
2.3. Sintomatologia.....	29
2.4. Epidemiologia	30
2.5. Diagnóstico	32
2.6. Tratamento	33
2.7. Prevenção	34
2.7.1. Protocolos estaduais de uso de palivizumabe	36
2.8. Carga da doença e necessidade médica não atendida.....	36
3. Descrição da tecnologia – Nirsevimabe.....	40
3.1. Ficha técnica	40
3.2. Mecanismo de ação.....	45
3.3. Preço de Beyfortus® (nirsevimabe)	46
4. Evidências sobre a eficácia de nirsevimabe.....	47
4.1. Objetivo	47
4.2. Métodos.....	47
4.2.1. Bases de dados e estratégia de busca	47
4.2.2. Seleção dos estudos	48
4.2.3. Extração de dados, descrição dos estudos incluídos e análise dos dados	49
4.2.4. Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência.....	50
4.3. Resultados.....	50
4.3.1. Seleção e inclusão dos estudos	50
4.3.2. Evidência de eficácia e segurança de nirsevimabe em pacientes com infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR	54
4.3.2.1. Atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR...	61
4.3.2.2. Hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR	62
4.3.2.3. Eventos adversos.....	64
4.3.2.4. Eventos adversos graves	66
4.3.2.5. Eventos adversos sérios	68
4.3.3. Descrição dos estudos incluídos.....	69
4.3.3.1. Griffin et al., 2020 – NCT02878330	69
4.3.3.1.1. Dados de eficácia para a população tratada com a dose de interesse	70
4.3.3.1.2. Dados de eficácia considerando toda a população do estudo Griffin et al., 2020	71
4.3.3.1.3. Dados de segurança	74
4.3.3.2. Estudo MEDLEY – NCT03959488	76
4.3.3.2.1. Primeiro período sazonal	77
4.3.3.2.2. Segundo período sazonal	79
4.3.3.3. Estudo MELODY – NCT03979313	82
4.3.3.3.1. Análise preliminar: Hammit et. al., 2022.....	83
4.3.3.3.2. Análise com dados completos: Muller et. al., 2023	87
4.3.3.3.3. Análise da segunda temporada de VSR: Dagan et al, 2024	89
4.3.3.4. Estudo HARMONIE – NCT05437510	90

4.3.3.5.	Evidências de mundo real	96
4.3.3.5.1.	Dados dos Estados Unidos (Moline et al., 2024)	96
4.3.3.5.2.	Dados da Espanha (López et al., 2024; Coma et al., 2024; Ares-Gómez et al., 2024, Estrella-Porter et al., 2024, Creus-Costa et al., 2024).....	97
4.3.3.5.3.	Dados de Luxemburgo (Ernst et al., 2024)	102
4.3.3.5.4.	Dados da França (Cantais et al., 2024 e Paireau et al., 2024, Cohen et al., 2024)	103
4.3.3.5.5.	Dados da Itália (Consolati et al., 2024).....	105
4.3.3.5.6.	Revisão rápida sobre dados de efetividade do nirsevimabe.....	105
4.3.3.6.	Revisões sistemáticas	106
4.3.3.6.1.	Sun et al., 2023.....	107
4.3.3.6.2.	Turalde-Mapili et al., 2023	112
4.3.4.	Avaliação de risco de viés.....	115
4.3.4.1.	Avaliação de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados	115
4.3.4.2.	Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas	117
4.3.5.	Avaliação da certeza da evidência.....	118
4.3.6.	Evidências complementares.....	122
4.3.6.1.	Simões et al., 2023	122
4.3.6.2.	Níveis de anticorpos neutralizantes de VSR após dose de nirsevimabe	126
4.3.6.3.	Estudo MUSIC – NCT04484935	127
5.	Avaliação econômica em saúde.....	131
5.1.	Métodos.....	131
5.2.	População em estudo	132
5.3.	Intervenção	133
5.4.	Comparador	134
5.5.	Estrutura do modelo.....	134
5.6.	Parâmetros do modelo	138
5.7.	Parâmetros demográficos	139
5.7.1.	Número de nascimentos de acordo com o mês do ano.....	140
5.7.2.	Número de nascimentos de acordo com semana gestacional.....	141
5.7.3.	Número adicional de crianças elegíveis devido a protocolos estaduais	142
5.7.4.	Malformações cardiovasculares.....	142
5.7.5.	Displasia broncopulmonar	144
5.7.6.	Outras populações de interesse para profilaxia com o nirsevimabe	144
5.7.6.1.	<i>Síndrome de Down</i>	145
5.7.6.2.	<i>Anomalias congênitas das vias aéreas superiores</i>	145
5.7.6.3.	Doença neuromuscular	146
5.7.6.4.	Fibrose cística	147
5.7.6.5.	Imunossupressão.....	147
5.7.7.	População de acordo com subgrupo e indicação de profilaxia	147
5.8.	Hospitalizações e sazonalidade	148
5.8.1.	Taxa de hospitalização por VSR.....	148
5.8.2.	Sazonalidade	150
5.8.3.	Hospitalizações de acordo com idade (em meses)	153
5.8.4.	Estimativa dos riscos de hospitalização conforme idade gestacional.....	154
5.8.5.	Estimativa dos riscos de admissão na UTI conforme faixa etária e idade gestacional.....	156
5.8.6.	Mortalidade Hospitalar	158
5.9.	Estimativa de risco de atendimento ambulatorial e de emergência	159
5.10.	Eficácia da profilaxia e duração da profilaxia	159
5.11.	Eventos adversos	160

5.12. Utilidade.....	161
5.12.1. Perda de AVAQs devido a morte prematura.....	161
5.12.2. Eventos agudos	161
5.12.3. Sibilância recorrente e asma	162
5.13. Parâmetros de consumo de recursos e custos do modelo	163
5.13.1. Custos com nirsevimabe	163
5.13.2. Custos com palivizumabe	163
5.13.3. Custos com administração da profilaxia	165
5.13.4. Custos com eventos clínicos.....	165
5.14. Análise de Sensibilidade	166
5.15. Resultados.....	170
5.15.1. Cenário base.....	170
5.15.2. Análise de sensibilidade	176
5.15.2.1. Análise de sensibilidade determinística	176
5.15.2.2. Análise de sensibilidade probabilística.....	178
5.15.2.3. Análise de cenários.....	179
6. Análise do impacto orçamentário	182
6.1. Descrição do modelo	182
6.2. População em estudo	184
6.3. Intervenções	184
6.4. Estrutura do modelo.....	185
6.5. Parâmetros do modelo	187
6.5.1. População elegível.....	187
6.5.2. Número de nascimentos de acordo com semana gestacional.....	187
6.5.3. Número adicional de crianças elegíveis devido a protocolos estaduais	188
6.5.4. Malformações cardiovasculares.....	189
6.5.5. Displasia broncopulmonar	191
6.5.6. Outras populações de interesse para profilaxia com o nirsevimabe	191
6.5.6.1. Síndrome de Down	191
6.5.6.2. Anomalias congênitas das vias aéreas superiores.....	192
6.5.6.3. Doença neuromuscular	193
6.5.6.4. Fibrose cística	193
6.5.6.5. Imunossupressão.....	193
6.5.7. Estimativa da população alvo.....	194
6.5.8. População de acordo com subgrupo e indicação de profilaxia	195
6.6. Taxa de adoção da tecnologia	196
6.7. Redução de eventos clínicos.....	197
6.8. Parâmetros de consumo de recursos e custos do modelo	198
6.8.1. Custos com nirsevimabe	198
6.8.2. Custos com palivizumabe	198
6.8.3. Custos com administração da profilaxia	200
6.8.4. Custos com eventos clínicos.....	200
6.9. Análise de Sensibilidade	201
6.10. Resultados.....	202
6.10.1. Cenário base.....	202
6.10.2. Análise de sensibilidade	205
7. Estrutura necessária para implementação	206

8. Decisões por outras agências	207
9. Considerações finais	209
10. Lista de anexos e de apêndices	212
Referências.....	213

1. Contexto

O Vírus Sincicial Respiratório (VSR) representa uma questão de saúde pública de grande importância devido à sua significativa contribuição para o número de casos de infecções do trato respiratório inferior em populações vulneráveis, como o caso dos lactentes, ou seja, bebês com até 24 meses de idade.^{1,2} As manifestações clínicas da infecção podem variar de sintomas leves a condições potencialmente letais, tais como bronquiolite e pneumonia, posicionando o VSR como uma das principais causas de internações hospitalares em bebês e crianças, tanto no Brasil quanto globalmente.³ Sua elevada taxa de transmissão e a prevalência generalizada intensificam a necessidade de estratégias preventivas eficazes, sobretudo porque não há tratamento medicamentoso estabelecido.^{1,2}

Na atualidade, a oferta de profilaxia contra o VSR no sistema de Sistema Público de Saúde brasileiro é restrita ao palivizumabe, cuja cobertura se limita a casos de prematuros extremos (com menos de 29 semanas de idade gestacional), bem como bebês que sofrem de doença pulmonar crônica da prematuridade ou doença cardíaca congênita com impacto hemodinâmico comprovado. Apesar destes grupos possuírem um grande risco de desenvolver doença grave pelo VSR, todos os prematuros (até 37 semanas de idade gestacional) também enfrentam altas taxas de morbimortalidade relacionada ao vírus. A utilização do palivizumabe pode ser limitada por desafios logísticos significativos, uma vez que necessita de administrações mensais durante o período de sazonalidade do VSR. Essa necessidade de administração frequente pode criar obstáculos no caminho para uma cobertura imunoprolática efetiva, constituindo uma barreira importante para a prevenção da doença na população vulnerável.¹⁰

Recentemente, foi aprovado no Brasil o nirsevimabe (comercializado sob a marca Beyfortus®), representando uma inovadora abordagem terapêutica profilática contra o VSR e suas consequências. Nirsevimabe demonstrou eficácia tanto para bebês prematuros (<37 semanas de idade gestacional) quanto em bebês nascidos a termo. Este dossiê não somente destaca os benefícios clínicos do nirsevimabe, mas também expõe uma análise minuciosa destinada a apoiar a incorporação desta tecnologia no Sistema Único de Saúde (SUS).

A argumentação aqui desenvolvida se baseia em dados robustos e evidências científicas, enfatizando a eficácia e segurança do nirsevimabe para a população suscetível ao

VSR, com enfoque principal nos nascidos prematuros, população para a qual é maximizado o equilíbrio entre vantagens econômicas e benefícios clínicos para a população alvo. O objetivo deste dossiê é fornecer uma fundamentação sólida que possa ser utilizada como referencial para decisões regulatórias, garantindo o acesso a novas terapias e melhorando o padrão de cuidados de saúde no contexto da profilaxia de infecções na população pediátrica no Sistema Único de Saúde do Brasil.

2. Descrição da patologia

2.1. Caracterização da doença

O vírus sincicial respiratório (VSR) é o agente etiológico mais frequente de infecções respiratórias na infância.¹ Embora a infecção possa ocorrer em indivíduos de qualquer idade, é estimado que quase todas as crianças são infectadas pelo vírus até os 2 anos de idade.^{1,3} As manifestações clínicas variam desde infecção leve do trato respiratório superior até bronquiolite e pneumonia graves.^{2,3} Nesse cenário, o vírus é considerado a principal causa da infecção grave do trato respiratório inferior, estando associado à importante morbidade e mortalidade, principalmente em crianças menores de cinco anos de idade.^{1,2}

O VSR pertence à família *Paramyxoviridae*, composto por um nucleocapsídeo e um envelope lipoproteico.⁴ Em sua superfície, apresenta 3 glicoproteínas: proteína de ligação ao receptor celular (G), proteína de fusão (F) e proteína hidrofóbica pequena (SH).⁴ As glicoproteínas G e F são responsáveis pela montagem e liberação de partículas virais da célula hospedeira durante a infecção e devido a esta característica são alvos de agentes terapêuticos.⁴ O vírus apresenta 2 subgrupos antigênicos principais, A e B, geralmente com predomínio de um deles em circulação¹ durante cada temporada.

O ser humano é o único hospedeiro conhecido do VSR e sua transmissão se dá a partir do contato com partículas virais presentes em secreções como saliva ou muco, e liberadas por tosse ou espiro, com a mucosa respiratória.¹⁻³ A partir do contato do vírus com a mucosa, esse permanece incubado durante 4 a 5 dias na nasofaringe e prolifera até o trato respiratório inferior em 1 a 3 dias.⁵ A patogênese da infecção caracteriza-se por necrose e inflamação do epitélio peribronquiolar mediada por resposta inflamatória do tipo 1.⁵ Na ocorrência de infiltração dos espaços alveolares, configura-se um quadro de pneumonia.

Segundo revisão sistemática, os principais fatores de risco associados à infecção do trato respiratório inferior por VSR em crianças abaixo de 5 anos de idade são prematuridade, baixo peso ao nascer, sexo masculino, ter irmãos, tabagismo materno, história de atopia, não ter sido amamentado e coabitação com mais de sete pessoas.⁶ Um estudo de revisão recente identificou que o sistema imune imaturo das crianças, pode provocar mudança da resposta imunológica do tipo 1 para a do tipo 2, mediada por eosinófilos e presente em doenças

alérgicas e atopias, o que resulta em maior reatividade das vias aéreas e risco aumentado de desenvolvimento subsequente de asma.⁷

A gravidade da doença pode estar associada à diversos aspectos como à resposta imune, à carga viral e às características do hospedeiro, como presença de comorbidades cardiopulmonares e diâmetro alveolar reduzido.⁵ Nesse cenário, o VSR é a segunda causa de mortalidade infantil, causada por um patógeno específico, no mundo, estando atrás apenas da malária.² No mundo, estima-se que cerca de 1 a 3% dos casos de infecção em crianças, em especial entre 2 e 6 meses de idade, necessitem de hospitalização. Dessas, de 5 a 10% são considerados graves e requerem admissão a unidade de terapia intensiva. As principais complicações da infecção por VSR são falência respiratória, apneia e morte.^{2,8}

A reinfecção por VSR é comum ao longo da vida. Em crianças menores de 2 anos, a ocorrência de reinfecção é estimada em 30 a 75%, considerando primo-infecção durante os primeiros 12 meses de vida.¹ A sintomatologia e a gravidade da infecção são maiores entre as crianças e tendem a reduzir gradativamente em subseqüentes exposições ao vírus.¹

2.2. Sazonalidade do vírus sincicial respiratório

As infecções por VSR caracterizam-se principalmente por seu caráter sazonal, dependendo das características de cada país ou região. No Brasil, a sazonalidade do vírus é definida pela análise descritiva de identificação do VSR realizada nas regiões geográficas do país, com base nos dados do Sistema de Informação da Vigilância Sentinela de Influenza e outros vírus respiratórios – SIVEP GRIPE.⁹ Segundo os dados disponíveis, a sazonalidade do VSR no Brasil varia de acordo com a região de interesse, conforme Tabela 1.

Tabela 1: Sazonalidade do VSR nas diferentes regiões do Brasil.

Região	Sazonalidade
Norte	Fevereiro a Junho
Nordeste	Março a Julho
Centro-Oeste	Março a Julho
Sudeste	Março a Julho
Sul	Abril a Agosto

Fonte: Brasil, 2018.⁹

No Brasil, a sazonalidade do VSR varia de região para região entre os meses de fevereiro a agosto. A atividade do vírus pode iniciar antes deste período ou persistir mais

tempo em uma comunidade. Na região Sul do Brasil, o pico de infecção acontece de forma tardia (entre abril e agosto), sendo concomitante com a estação do vírus da influenza. Na região Norte, o pico de ocorrências é observado no mês de abril, mas a circulação do VSR ocorre no primeiro semestre do ano, no período de chuvas intensas nesta região. Já no Sudeste, Nordeste e Centro-Oeste, a circulação do VSR é predominante nos meses de março a julho.^{2,9-12}

2.3. Sintomatologia

A sintomatologia da infecção por VSR compreende febre; sintomas respiratórios como rinorreia, congestão nasal, tosse e dispneia; e sintomas secundários, como faringite e otite média, associada a sinais de esforço respiratório, hipoxemia e cianose.⁸ O quadro clínico varia de acordo com a faixa etária dos pacientes, sendo observado principalmente o acometimento do trato respiratório inferior em crianças, predomínio de sintomas inespecíficos de letargia e apneia em neonatos.⁸ No entanto, a infecção é geralmente assintomática e raramente acomete o trato respiratório inferior em adultos.⁸

O grupo populacional com maior risco de desenvolver infecção grave por VSR, e, portanto, associado a maior morbidade e mortalidade compreende bebês prematuros e crianças com comorbidades, como doença pulmonar crônica da prematuridade (displasia broncopulmonar), doença cardíaca congênita hemodinamicamente significativa, imunocomprometimento ou doença neuromuscular grave.² A prematuridade é definida, segundo a Organização Mundial da Saúde, como o nascimento antes da conclusão da trigésima sétima semana de gestação, ou em menos de 259 dias desde a data da última menstruação da mãe.¹⁰ Recém-nascidos prematuros são classificados em prematuros extremos, com < 28 semanas de idade ao nascer; muito prematuros, entre 28 e < 32 semanas de idade ao nascer; prematuros moderados, entre 32 e < 34 semanas de idade ao nascer; e prematuros tardios, entre 34 e < 37 semanas de idade ao nascer.^{9,11 11}

As infecções refletem significativamente sobre a qualidade de vida dos pacientes, em especial da população infantil. De acordo com Hodgson et al.,¹³ foi mensurada perda de anos de vida ajustados pela qualidade, associada a casos de infecção por VSR, duas vezes maior entre crianças abaixo de 5 anos de idade, em relação a indivíduos de 5 anos ou mais, que procuraram assistência em saúde na Inglaterra. Ademais, esses indivíduos apresentam maior risco de desenvolvimento de complicações respiratórias a longo prazo em decorrência da

infecção por VSR, como por exemplo, tosse persistente, bronquite, função pulmonar anormal e asma.¹⁴

Quanto às hospitalizações por VSR, o seu pico é identificado entre o primeiro e o quarto mês de vida.⁵ Segundo revisão sistemática de Shi e colaboradores (2015),¹⁵ 45% das hospitalizações e mortes associadas ao VSR no mundo em 2015 ocorreram em crianças menores de 6 meses de idade. Em relação aos recém-nascidos prematuros, o risco de hospitalização é 80% maior, em comparação com recém-nascidos a termo, segundo coorte brasileira com mais de 5 mil crianças.¹⁶

Com relação à mortalidade por infecção do trato respiratório inferior por VSR, foram registradas mais de 118 mil mortes de crianças menores de 5 anos de idade no mundo em 2015, segundo Shi e colaboradores (2015).¹⁵ Já a mortalidade global em crianças menores de 1 ano é de cerca de 6,6 mortes a cada mil crianças.² Quanto à mortalidade de recém-nascidos prematuros, coorte canadense com mais de 2 mil crianças prematuras entre 33 e 35 semanas de idade gestacional hospitalizadas por VSR identificou taxa de mortalidade de 8,6% nesse grupo, representando um risco 5,5 vezes maior em relação ao grupo controle de mesma idade gestacional não-hospitalizado.¹⁷

Ademais, a infecção por VSR em crianças pode estar relacionada com complicações a longo prazo.¹⁸ Estudos demonstraram que a infecção por VSR no início da vida pode afetar o sistema imune, reduzindo a função celular de células T regulatórias, e aumentar a suscetibilidade às doenças respiratórias alérgicas.^{19,20} Acredita-se que a carga viral e a gravidade da doença causada por VSR estejam associadas com maior risco de desenvolver sibilância recorrente e/ou asma.^{21,22}

2.4. Epidemiologia

No mundo, a infecção por VSR é a principal causa de infecção grave do trato respiratório inferior em crianças.²³ Segundo revisão sistemática recente, em 2019, a estimativa global de casos de infecção aguda do trato respiratório inferior em crianças abaixo de 5 anos de idade foi de 33 milhões de casos, dos quais 3,6 milhões requereram internação hospitalar. No total, são estimadas 101.400 mortes atribuídas ao VSR.²⁴ A incidência de infecção aguda do trato respiratório inferior por VSR em países de renda média-alta (como o

caso do Brasil) é de 108,8 casos a cada mil crianças com idade inferior a 12 meses, com a incidência nessa faixa etária sendo de 18,7 casos a cada 1000 crianças.²⁴

A infecção acomete principalmente crianças nos primeiros anos de vida, com pico de casos geralmente entre o segundo e o sétimo mês de vida.⁵ É estimado que cerca de 50% das crianças são infectadas durante o primeiro ano de vida e próximo a 100% até os 2 anos de idade.^{5,7} Dentre as crianças infectadas durante o primeiro ano de vida, avalia-se que 30 a 70% desenvolvem acometimento do trato respiratório inferior.⁵ No que tange à infecção de recém-nascidos prematuros, é identificada redução da sua incidência conforme o avanço da idade gestacional, sendo identificado que a incidência da infecção por VSR é maior em recém-nascidos prematuros comparada com recém-nascidos a termo.^{17,25}

Em países de renda média-alta, foi estimado em 2019 um total de 9.100 mortes em crianças com menos de 5 anos de idade, sendo mais de 70% em crianças com idade inferior a 12 meses.²⁴ Com relação aos recém-nascidos prematuros, embora a prematuridade seja um fator de risco importante para a gravidade dos casos de infecção, foi identificado que 65% das crianças brasileiras menores de 1 ano que evoluíram para óbito por VSR, entre 2014 e 2021, eram nascidas a termo.^{2,5,16,17}

No Brasil, estima-se que o VSR seja responsável por 75% dos casos de infecção do trato respiratório inferior em crianças com menos de 5 anos de idade. Além disso, o VSR pode ser responsável por até 40% das hospitalizações e cerca de 4% dos óbitos.^{15,26} Um estudo prospectivo brasileiro realizado entre 2008 e 2010 em recém-nascidos prematuros demonstrou que o VSR foi responsável por 33% dos casos de infecção do trato respiratório inferior e, dentre esses, 61% foram quadros graves da doença.¹⁷ No que tange às hospitalizações, o VSR foi identificado como agente etiológico responsável pela infecção em cerca de 29,3% das hospitalizações em crianças, variando com a idade.²⁷ Especialmente entre os prematuros, a taxa de hospitalização é estimada em 99 casos a cada mil recém-nascidos prematuros por ano, segundo o estudo de revisão de Stein e colaboradores (2017)². A incidência global de infecção respiratória aguda e de hospitalização por VSR em crianças nascidas prematuras foi identificada como três vezes maior que a incidência em crianças nascidas a termo. Estes dados reforçam a contribuição do VRS na causa de hospitalização em crianças prematuras e a idade gestacional como um determinante da gravidade da doença.

2.5. Diagnóstico

A apresentação clínica da infecção por VSR pode ser variada, sendo bronquiolite a manifestação mais comum de acometimento do trato respiratório inferior. A bronquiolite é definida como uma infecção viral aguda das vias aéreas inferiores em crianças menores de 2 anos, caracterizada por rinorreia seguida de tosse seca, sibilância, taquipneia, dispneia e sinais de esforço respiratório.¹ Febre pode estar presente, embora sejam incomuns casos com febre elevada.¹ Já apneia pode ser observada mais frequentemente em crianças prematuras.¹ Além desses sintomas, é possível identificar a presença de sibilos e estridores finos difusos à ausculta pulmonar.¹ O diagnóstico de bronquiolite é clínico, baseado na presença de sinais e sintomas respiratórios, podendo estar acompanhados de letargia e irritabilidade.¹

Segundo a Diretriz para Manejo da Infecção Causada pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR), da Sociedade Brasileira de Pediatria, não há indicação do uso rotineiro de testes específicos de detecção viral em casos de suspeita de VSR.^{12,28} O seu diagnóstico específico é indicado apenas em casos específicos, por exemplo em pacientes imunocomprometidos, e é realizado a partir do isolamento viral em cultura, da detecção de antígenos virais ou de sequências de ácidos nucleicos específicos (RT-PCR) ou de testes sorológicos.¹² Em casos de dúvida diagnóstica, testes bacteriológicos podem ser realizados, entretanto seu emprego rotineiro não é recomendado.¹

No Brasil, testes diagnósticos não são cotidianamente solicitados e o diagnóstico de bronquiolite permanece essencialmente clínico, não havendo indicação rotineira do uso de testes específicos de detecção viral decorrente de infecção por VSR.¹² Colabora para o subdiagnóstico a ausência de tratamento específico para o VSR, com dados epidemiológicos sendo majoritariamente provenientes de ações de vigilância. Na vigilância de vírus respiratórios no país, resultados laboratoriais de VSR são feitos como um diagnóstico diferencial para SARS-CoV-2 e Influenza, os quais possuem uma vigilância epidemiológica estabelecida. Assim, nem todos os casos são pesquisados para VSR, de forma que os dados disponíveis inferem uma amostra de casos observados e identifica a circulação do VSR por localidade.²⁹

2.6. Tratamento

Segundo a Diretriz para Manejo da Infecção Causada pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR), da Sociedade Brasileira de Pediatria, atualmente não há tratamento específico da infecção por VSR que abrevie o curso da doença e promova resolução de sintomas.¹² Dessa forma, o manejo dos pacientes é feito por meio de tratamento de suporte, o qual consiste em hidratação, aspiração nasal e fisioterapia respiratória.

A hidratação deve ser feita preferencialmente por via oral; em casos de incapacidade, é recomendada a administração de solução isotônica por sonda nasogástrica ou por via endovenosa. A aspiração nasal superficial é recomendada quando necessário, pois pode promover melhora do esforço respiratório e facilitar a deglutição, embora as evidências de seu benefício sejam limitadas. Quanto à fisioterapia respiratória, não foi demonstrada evidência de benefício e sua recomendação permanece controversa. A indicação dessa terapia é restrita a casos de bronquiolite viral aguda em pacientes com comorbidades, por exemplo amiotrofia espinhal.¹²

A recomendação de oxigenioterapia, segundo a diretriz brasileira, é de utilização em pacientes com saturação abaixo de 90 a 92%, embora a oximetria na rotina não seja recomendada e esteja restrita a casos de crianças hospitalizadas na fase aguda da infecção e de forma intermitente; e não há consenso quanto ao uso de cânula nasal de alto fluxo ou de pressão positiva contínua em vias aéreas (CPAP), sendo mais comumente utilizado em prematuros e lactentes em unidades de cuidado intensivo.¹² Ademais, o benefício da nebulização de solução salina hipertônica em pacientes com bronquiolite viral aguda não está estabelecido, contudo há evidência que sugere potencial benefício em pacientes com mais de 3 dias de internação.¹² Outras medidas, como administração de broncodilatadores, adrenalina por nebulização, corticosteroides, antimicrobianos e antivirais, não demonstraram efetividade em melhora dos sintomas ou redução de taxa de hospitalização e, portanto, não são recomendados.¹² O tratamento pode ser domiciliar ou hospitalar. Os cuidados domiciliares incluem hidratação oral, higiene da cavidade nasal com solução salina, higiene de mãos, nutrição habitual e, se necessário, uso de antitérmicos.¹² Já a hospitalização é necessária em casos de episódios de apneia; piora do estado geral, como hipoatividade e prostração; desconforto respiratório, como retração torácica, bradipneia, cianose e saturação abaixo de 92% persistente; sinais de desidratação; inapetência e recusa alimentar; presença

de comorbidades, como doença cardiopulmonar, imunodeficiência e doença neuromuscular; prematuridade ou idade menor que 3 meses; condição social precária e dificuldade de acesso a serviços de saúde em caso de piora clínica; e incapacidade de identificar sinais de alarme.¹²

Ademais, complicações como otite média podem surgir como consequência da infecção por VSR, devido à propagação do vírus para as cavidades do ouvido médio, provocando inflamação e acúmulo de fluido. Este quadro requer atenção especializada para prevenir danos auditivos e evitar o agravamento da infecção.³⁰ Outras complicações menos comuns, mas potencialmente graves, incluem pneumonia bacteriana secundária e, em certos casos, insuficiência respiratória aguda, necessitando de internação em unidade de terapia intensiva para manejo adequado. Portanto, a detecção precoce de sinais de alerta e o manejo adequado das complicações são essenciais para mitigar os efeitos a longo prazo da infecção por VSR e garantir a recuperação completa da saúde das crianças afetadas.

Passado o período da infecção aguda pelo VSR, é importante estar atento para complicações que podem se manifestar tardiamente, como sibilância recorrente e asma, que podem demandar de tratamento específico. Esses desdobramentos são particularmente observados em crianças que passaram por episódios graves de infecção por VSR, destacando a relevância do acompanhamento pediátrico regular e da avaliação contínua do desenvolvimento pulmonar.¹⁸

2.7. Prevenção

Para minimizar o risco de exposição e transmissão do vírus na comunidade, é recomendado realizar lavagem frequente das mãos e desinfecção de materiais que possam servir como fômites; evitar o contato com pessoas com sintomas respiratórios e a exposição a ambientes com elevado risco de contágio, por exemplo creches, pré-escolas e locais de aglomeração; prover aleitamento materno; evitar exposição ao tabagismo.¹²

Já a chance de aquisição intra-hospitalar do vírus pode ser reduzida a partir do cumprimento das práticas de controle de infecção, como lavagem de mãos; uso de equipamentos de proteção individual, por exemplo luvas, avental, máscara e proteção ocular; e higienização de equipamentos assistenciais. Medidas adicionais de alocação de pacientes infectados em quartos privativos ou com distanciamento mínimo entre leitos e restrição de visitas hospitalares também reduzem o risco de transmissão viral.¹²

A imunização passiva ou profilaxia da infecção por VSR é possível, atualmente, a partir da administração intramuscular do anticorpo monoclonal humanizado palivizumabe. Este anticorpo deve ser utilizado mensalmente durante o período de sazonalidade do VSR (Tabela 2). O palivizumabe foi incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS) em novembro de 2012,³¹ e posteriormente na saúde suplementar. Seu uso é restrito a crianças com menos de 1 ano de idade que nasceram prematuras com idade gestacional menor ou igual a 28 semanas e a crianças com até 2 anos de idade com doença pulmonar crônica da prematuridade (displasia broncopulmonar) ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada.¹²

Tabela 2: Período de aplicação do palivizumabe e sazonalidade do VSR.

Região	Sazonalidade	Período de Aplicação
Norte	Fevereiro a Junho	Janeiro a Junho
Nordeste	Março a Julho	Fevereiro a Julho
Centro-Oeste	Março a Julho	Fevereiro a Julho
Sudeste	Março a Julho	Fevereiro a Julho
Sul	Abril a Agosto	Março a Agosto

Fonte: Brasil, 2018.⁹

A Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) publicaram um Posicionamento Conjunto³² referente a imunização passiva com nirsevimabe para a prevenção da doença pelo VSR em crianças em janeiro de 2024. Neste posicionamento, as sociedades levaram em consideração a eficácia e segurança apresentadas nos estudos de Griffin e colaboradores (fase 2b), MELODY, MEDLEY e HARMONIE, os mesmos apresentados no presente dossiê. A SBP e a SBIIm recomendam o uso de nirsevimabe para todos os recém-nascidos e lactentes menores de um ano nascidos durante ou entrando em sua primeira temporada de circulação do VSR. A dose recomendada é de 50mg para crianças com peso inferior a 5kg e 100mg para crianças com peso de 5kg ou mais. Da mesma forma, recomendaram a profilaxia com o nirsevimabe até a segunda temporada do VSR na dose de 200mg para crianças de até 24 meses de idade que permanecem vulneráveis à doença grave causada pelo VSR, que pode incluir, mas não se limita a crianças com: doença pulmonar crônica da prematuridade (DPCP); doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica; fibrose cística; doenças neuromusculares; anomalias congênitas das vias aéreas; crianças imunocomprometidas; Síndrome de Down. Sendo ressaltada que a aplicação deve ser realizada próxima ou durante a estação de maior circulação do VSR em cada região.

Seguindo esta atualização, a SBIm publicou em março deste mesmo ano a atualização de seus calendários de imunização, incluindo Nirsevimabe no calendário de imunização da criança e no calendário de imunização para prematuros. Importante salientar que, baseada na efetividade conforme demonstrada pelo estudo MELODY, o posicionamento indica a profilaxia com nirsevimabe para todos os bebês durante a primeira temporada do VSR, situação mais ampla do que a solicitada para introdução pública por esse dossiê.

2.7.1. Protocolos estaduais de uso de palivizumabe

Devido à ausência de opções de profilaxia para as crianças com idade gestacional maior de 29 semanas, a ampliação do uso de palivizumabe para crianças com até 32 semanas foi avaliada em diferentes estados. Atualmente, quatro estados realizaram a ampliação do uso de palivizumabe, sendo Distrito Federal^{33,34}, Paraná³⁵, Maranhão³⁶ e Bahia³⁷. No ano de 2020, o Distrito Federal ampliou a administração de palivizumabe para crianças prematuras nascidas com idade gestacional até 31 semanas e 6 dias e o estado da Bahia ampliou a administração até 32 semanas e 6 dias. Em 2021 e 2022, os estados do Paraná e Maranhão, respectivamente ampliaram o uso de palivizumabe para crianças prematuras nascidas com idade gestacional até 31 semanas e 6 dias (Paraná) e até 32 semanas e 6 dias (Maranhão). No entanto, dados referentes a hospitalizações e atendimentos médicos por VSR após o início de profilaxia com palivizumabe no Brasil e nos estados com protocolo de uso estendido não foram identificados. No Anexo 1 apresentamos as normativas estaduais quanto a incorporação do palivizumabe para situações não previstas pela CONITEC.

2.8. Carga da doença e necessidade médica não atendida

O tratamento da infecção do trato respiratório inferior por VSR conta com escassas alternativas, tendo apenas tratamentos para mitigar os sintomas da doença. Já os antivirais, como a rivabirina, aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e o *Health Canada* para uso em crianças com pneumonia por VSR, não são recomendados para esse fim no Brasil devido às dificuldades de uso e alto custo.¹²

A única intervenção disponível atualmente no Brasil para infecção pelo VSR em bebês é a administração profilática do anticorpo monoclonal palivizumabe. Entretanto, esse está disponível a um público restrito: crianças com menos de 1 ano de idade e que nasceram

prematuras com idade gestacional menor que 29 semanas (até 28 semanas e 6 dias), crianças com até 2 anos com doença pulmonar da prematuridade ou displasia pulmonar ou crianças com até 2 anos com doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada.^{31,38} Sendo assim, crianças de até 1 ano de idade, nascidas a termo e sem comorbidades e recém-nascidos prematuros com idade gestacional a partir de 29 semanas não contam com profilaxia disponível no SUS, permanecendo assim apenas com medidas preventivas de controle de infecção e terapia de suporte.

Como consequência a essa restrição de cobertura, uma expressiva parcela da população infantil permanece desprotegida contra o vírus. Nesse cenário, a população atualmente sem cobertura profilática recorre aos serviços de urgência e emergência, como pronto-atendimentos bem como clínicas para avaliação principalmente com médicos generalistas, médicos de família e comunidade e pediatras. Em casos graves, faz-se necessário hospitalização e, por vezes, atendimento em unidades de cuidado intensivo.¹² Nesse contexto, recente estudo de simulação estimou anualmente 42.837 internações em menores de 12 meses por VSR no SUS para o ano de 2024, incluindo 5.144 em unidade de terapia intensiva, totalizando um custo para o SUS de aproximadamente R\$ 300,8 milhões de reais, sem considerar custos com tratamentos ambulatoriais e custos indiretos para a sociedade.³⁹

Enquanto isso, a população infantil restrita que dispõe da profilaxia com palivizumabe depende de adequada observância à posologia do imunobiológico, a fim de assegurar a efetividade esperada. Nesse sentido, são necessárias atenção e organização por parte de familiares e cuidadores quanto à garantia da realização de administração mensal da profilaxia durante todo o período de sazonalidade do VSR previsto na comunidade, devendo garantir que a primeira dose seja administrada antes do início da estação do vírus e que sejam realizadas até 5 doses durante o período.¹² Tal esquema posológico torna-se pouco prático, especialmente quando considerado à luz do Calendário Nacional de Vacinação previsto para essa faixa etária, no qual diversas vacinas devem ser utilizadas, o que pode ser motivo de confusão entre familiares e cuidadores. Além disso, a necessidade de até 5 doses para garantia da efetividade do imunobiológico pode representar desconforto para o recém-nascido e colaborar para reduzir a adesão por parte dos familiares.^{40,41}

Importante ressaltar que, além da carga assistencial à nível ambulatorial, encontra-se também a carga assistencial hospitalar associada às infecções do trato respiratório inferior

por VSR, gerada tanto pela população que dispõe quanto aquela que não dispõe da profilaxia. Estima-se que 29,3% das hospitalizações em crianças sejam decorrentes da infecção por VSR, sendo que em prematuros a taxa de hospitalização é estimada em 99 casos a cada mil recém-nascidos prematuros por ano no Brasil^{2,27}. Os desfechos clínicos decorrentes da infecção por VSR representam uma importante carga orçamentária no sistema de saúde. Digno de nota, a maioria desses custos recaem sobre estados e municípios, que possuem importante heterogeneidade em suas realidades econômicas. Ademais, isso colabora de forma significativa para a superlotação de emergências, enfermarias e UTIs pediátricas durante o crítico período do outono e inverno, o que prejudica o sistema de saúde como um todo.

O custo global estimado da infecção respiratória relacionada ao VSR, da perspectiva dos pagadores de serviços de saúde, representou 0,7% do gasto global em saúde em 2017.⁴² Ainda, foi identificado que o custo de internação em países de renda média era maior do que os observados em países de alta renda, representando 65% do custo total causado por VSR em países de renda média. Adicionalmente, a prematuridade é considerada um fator de risco para aumento de custos relacionados a hospitalização.⁴² Esses dados reforçam a necessidade de expandir as opções terapêuticas disponíveis para a prevenção da infecção do trato respiratório inferior causada pelo VSR.

Nesse contexto, o nirsevimabe apresenta-se como uma alternativa terapêutica eficaz e segura. Uma de suas grandes vantagens reside na administração de uma única dose, que oferece proteção durante toda a temporada de VSR, simplificando a logística de administração e ajudando a superar os desafios de adesão associados ao palivizumabe. Estudos clínicos e de vida real vem demonstrando a eficácia e efetividade de nirsevimabe em reduzir a incidência de hospitalizações e visitas ao departamento de emergência devido à infecção do trato respiratório inferior pelo VSR em uma ampla população pediátrica, incluindo elegíveis e não elegíveis ao palivizumabe. A comparação direta entre nirsevimabe e palivizumabe, avaliada na primeira e segunda temporada de VSR em crianças com doença cardíaca congênita ou doença pulmonar crônica da prematuridade e crianças prematuras por meio do estudo MEDLEY, apresentou perfil de segurança semelhante entre as profilaxias. Além disso, estudos comparando nirsevimabe aos cuidados usuais possui maior efetividade do que estudos comparando palivizumabe aos cuidados usuais. Sendo assim, o uso de nirsevimabe apresenta eficácia e segurança pelo menos semelhante ao palivizumabe, tendo

um possível adicional para aumentar a adesão a profilaxia e, consequentemente, favorecendo a sua implementação comparado ao palivizumabe.

A introdução do nirsevimabe para a prevenção do VSR deve proporcionar uma cobertura abrangente e acessível, garantindo uma proteção efetiva contra essa causa comum de morbidade respiratória em crianças. Dessa forma, nirsevimabe representa não apenas um avanço na prevenção da infecção pelo VSR, mas também um meio de aliviar o fardo sobre os sistemas de saúde, reduzindo a necessidade de intervenções médicas avançadas e hospitalizações. Sua incorporação poderá oferecer benefícios significativos em termos de saúde pública, eficiência dos cuidados de saúde e bem-estar das crianças em risco de infecção grave pelo VSR.

3. Descrição da tecnologia – Nirsevimabe

3.1. Ficha técnica

Princípio ativo: Nirsevimabe

Nome comercial: Beyfortus®

Número de registro ANVISA: 183260502

Validade do registro: outubro de 2033

Apresentação: Beyfortus® é apresentado como: solução injetável de 100 mg/mL de nirsevimabe em embalagem com 1 seringa preenchida contendo 1 mL de solução; solução injetável de 100 mg/mL de nirsevimabe em embalagem com 1 seringa preenchida contendo 1 mL de solução e duas agulhas separadas de tamanhos diferentes; solução injetável de 100 mg/mL de nirsevimabe em embalagem com 1 seringa preenchida contendo 0,5 mL de solução; e solução injetável de 100 mg/mL de nirsevimabe em embalagem com 1 seringa preenchida contendo 0,5 mL de solução e duas agulhas separadas de tamanhos diferentes.

Detentor do registro: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Fabricante: Patheon Manufacturing Services LLC – Greenville – Estados Unidos

Indicação aprovada na ANVISA: Beyfortus® é indicado para a prevenção da doença do trato respiratório inferior causada pelo VSR na seguinte população:

- a. Recém-nascidos e bebês lactentes entrando ou durante sua primeira temporada do VSR.
- b. Crianças de até 24 meses de idade que permanecem vulneráveis à doença grave causada pelo VSR até a sua segunda temporada do VSR, que pode incluir, mas não se limita a crianças com:
 - c. Doença pulmonar crônica da prematuridade (DPC);
 - d. Doença cardíaca congênita hemodinamicamente significativa (DCC);
 - e. Imunocomprometidos;
 - f. Síndrome de Down;
 - g. Fibrose cística;

- h. Doença neuromuscular;
- i. Anomalias congênitas das vias aéreas.

Indicação proposta pelo demandante: imunoprofilaxia para o vírus sincicial respiratório, para prematuros e crianças quando preenchido pelo menos um dos seguintes critérios:

- a. Crianças prematuras nascidas com idade gestacional < 37 semanas (até 36 semanas e 6 dias) com idade inferior a 1 ano (até 11 meses e 29 dias) entrando ou durante sua primeira temporada do VSR; ou
- b. Crianças com idade inferior a 2 anos (até 1 ano, 11 meses e 29 dias) imunocomprometidas ou com a presença de uma das seguintes comorbidades: doença pulmonar crônica da prematuridade (displasia broncopulmonar), doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular, ou anomalias congênitas das vias aéreas.

Posologia e forma de administração: A dose recomendada para bebês entrando em sua primeira temporada de VSR é uma dose única fixa de 50 mg para recém-nascidos e lactentes com peso corporal < 5 kg e uma dose única fixa de 100 mg para lactentes com peso corporal ≥ 5 kg. A administração deve ser realizada a partir do nascimento para bebês nascidos durante a temporada de VSR e deve ser administrado de preferência antes da próxima temporada de VSR para bebês nascidos fora da temporada.

A dose recomendada para crianças que permanecem vulneráveis à doença grave causada pelo VSR e que entrariam na sua segunda temporada de VSR é de uma dose única de 200 mg administrada em duas injeções intramusculares (2 x 100 mg).

Para indivíduos submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (*bypass* cardiopulmonar), recomenda-se que uma dose adicional de nirsevimabe seja administrada assim que o indivíduo estiver estável após a cirurgia para garantir níveis séricos adequados de nirsevimabe. Se essa dose adicional ocorrer dentro de 90 dias após o recebimento da primeira dose, a dose adicional durante a primeira temporada de VSR deve ser de 50 mg ou 100 mg de acordo com o peso corporal, ou 200 mg durante a segunda temporada de VSR. Se tiverem transcorridos mais de 90 dias desde a primeira dose, a dose adicional pode ser uma dose única de 50 mg independentemente do peso corporal durante a primeira temporada de

VSR, ou 100 mg durante a segunda temporada de VSR, para cobrir o restante da temporada de VSR.

O método de administração baseia-se em uma injeção destinada para aplicação intramuscular (IM) por um profissional de saúde. O Beyfortus® é administrado por via intramuscular, preferencialmente na face anterolateral da coxa. Salienta-se que o músculo glúteo não deve ser usado rotineiramente como local de injeção devido ao risco de lesão do nervo ciático. No caso de necessitar duas injeções, devem ser usados locais de injeção diferentes. Algumas apresentações de Beyfortus® são comercializadas com agulhas de tamanhos diferentes. No momento do uso, o profissional de saúde deverá decidir sobre qual das duas agulhas será utilizada, levando em consideração características do paciente, como tamanho e gordura corporal.

Contraindicações: O Beyfortus® é contraindicado em indivíduos com histórico de reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, à substância ativa ou a qualquer um dos seus excipientes.

Referente a advertências e precauções, reações de hipersensibilidade grave, incluindo anafilaxia, foram raramente observadas com outros anticorpos monoclonais IgG1. Se ocorrerem sinais e sintomas de uma reação de hipersensibilidade clinicamente significativa ou anafilaxia, deve-se descontinuar imediatamente a administração e iniciar medicamentos apropriados e/ou terapia de suporte. A administração IM de Beyfortus® deve ser realizada com cautela, assim como com qualquer injeção IM, em indivíduos com trombocitopenia, com qualquer distúrbio de coagulação ou em uso de terapia anticoagulante.

Eventos adversos: De forma geral, 2.966 bebês a termo e prematuros (IG $\geq$ 29 semanas) receberam nirsevimabe em dois estudos clínicos controlados por placebo (D5290C00003 e MELODY). A Tabela 3 apresenta as reações adversas da análise agrupada do D5290C00003 e do MELODY (todos os participantes da pesquisa). As reações adversas relatadas em estudos clínicos controlados são classificadas pela classe de sistema de órgãos do MedRA.

Dentro de cada sistema de órgãos, os termos preferidos são organizados por frequência decrescente e depois por gravidade decrescente. As frequências de ocorrência de reações adversas são definidas como: muito comum ($\geq$ 1/10); comum ($\geq$ 1/100 a $<$ 1/10); incomum ($\geq$ 1/1.000 a $<$ 1/100); rara ($\geq$ 1/10.000 a $<$ 1/1.000); muito rara ($<$ 1/10.000) e desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3: Reações adversas.

Sistema de órgãos do MedRA	Termo Preferido do MedRA	Frequência
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Erupção cutânea ¹	Incomum
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Reação no local da injeção ²	Incomum
	Pirexia ³	Incomum

¹Erupção cutânea foi definida pelos seguintes termos preferidos agrupados: erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea macular, que ocorreu dentro de 14 dias após a dose.

²Reação no local da injeção foi definida pelos seguintes termos preferidos agrupados: reação no local da injeção, dor no local da injeção, endurecimento no local da injeção, edema no local da injeção, inchaço no local da injeção, que ocorreu dentro de 7 dias após a dose.

³Pirexia que ocorreu dentro de 7 dias após a dose.

Fonte: bula de Beyfortus® (nirsevimabe).⁴³

Referente as reações adversas observadas em bebês e crianças vulneráveis a doença grave causada pelo VSR, o estudo MEDLEY avaliou a segurança de 918 bebês, incluindo 196 bebês extremamente prematuros (IG < 29 semanas) e 306 bebês com DPC ou DCC entrando em sua primeira temporada de VSR, que receberam nirsevimabe (614) ou palivizumabe (304). O perfil de segurança do nirsevimabe em bebês que receberam nirsevimabe na primeira temporada de VSR foi comparável ao do comparador palivizumabe e foi consistente com o perfil de segurança do nirsevimabe em bebês a termo e prematuros com IG ≥29 semanas (D5290C00003 e MELODY).

A segurança foi avaliada no estudo MEDLEY em 220 crianças com DPC ou DCC que receberam nirsevimabe ou palivizumabe em sua primeira temporada de VSR e passaram a receber nirsevimabe ao entrar na segunda temporada de VSR. O perfil de segurança do nirsevimabe em crianças que receberam nirsevimabe na primeira e segunda temporada de VSR (180) foi comparável ao das crianças que receberam palivizumabe na primeira temporada de VSR e depois nirsevimabe na segunda temporada de VSR (40). O perfil de segurança do nirsevimabe nessas crianças de ambos os braços foi consistente com o perfil de segurança do nirsevimabe em bebês a termo e prematuros com IG ≥29 semanas (D5290C00003 e MELODY) e comparável a crianças que receberam palivizumabe em ambas as temporadas de VSR.

A segurança também foi avaliada no MUSIC, um estudo aberto, não controlado, de dose única em 100 bebês e crianças imunocomprometidas ≤ 24 meses, que receberam nirsevimabe em sua primeira ou segunda temporada de VSR. Incluiu indivíduos com pelo menos uma das seguintes condições: imunodeficiência (combinada, anticorpo ou outra etiologia) (33); terapia com corticosteroide sistêmico em altas doses (29); transplante de órgão ou medula óssea (16); recebendo quimioterapia imunossupressora (20); outra terapia imunossupressora (15)

e infecção pelo HIV (8). O perfil de segurança de nirsevimabe administrado na primeira ou na segunda temporada de VSR foi consistente com o esperado para uma população de crianças imunocomprometidas e com o perfil de segurança de nirsevimabe em bebês a termo e prematuros com IG $\geq$ 29 semanas (D5290C00003 e MELODY).

Imunogenicidade: Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe potencial para imunogenicidade. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade de anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo a metodologia do ensaio, manuseio da amostra, momento da coleta da amostra, medicamentos concomitantes e a população pediátrica estudada. Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos contra nirsevimabe com outros produtos pode ser enganosa.

No D5290C00003 e no MELODY foram detectados anticorpos anti-nirsevimabe em 148/2493 (5,9%) bebês que receberam uma dose única de nirsevimabe no regime de dosagem recomendado durante o período de 361 dias após à administração da dose e 110/2404 (4,6%) testaram positivo para anticorpos antidroga (ADA) contra o domínio YTE. No MELODY 26/1877 (1,4%) dos participantes da pesquisa testaram positivo para anticorpos neutralizantes do nirsevimabe. Para participantes da pesquisa que receberam uma dose única de nirsevimabe em sua primeira temporada de VSR no MEDLEY, anticorpos anti-nirsevimabe foram detectados em 32/587 (5,5%) dos bebês durante o período de 361 dias após a administração da dose. Anticorpos neutralizantes do nirsevimabe foram detectados em 2/564 (0,4%) dos bebês e 29/564 (5,1%) dos bebês com teste positivo para ADA contra o domínio YTE. Dos 180 participantes da pesquisa que receberam nirsevimabe em duas temporadas consecutivas de VSR, 8 participantes (4,4%) e 13 participantes (7,2%) tornaram-se positivos para ADA pela primeira vez, na primeira ou na segunda temporada de VSR, respectivamente. Apenas um participante testou ADA positivo em ambas as temporadas. Na segunda temporada de VSR, 8 participantes apresentaram ADA anti-YTE e um dos participantes também apresentou anticorpos neutralizantes. Para os participantes que receberam nirsevimabe em sua primeira ou segunda temporada de VSR no MUSIC, anticorpos anti-nirsevimabe foram detectados em 4/97 (4,1%) das crianças durante o período de 361 dias após a administração da dose. Anticorpos neutralizantes do nirsevimabe foram

detectados em 0/97 (0,0%) das crianças e 4/97 (4,1%) das crianças testaram positivo para ADA contra o domínio YTE.

O desenvolvimento de ADA contra nirsevimabe parece não ter efeito clinicamente relevante em seu *clearance* (até 5 meses), na eficácia ou segurança.

3.2. Mecanismo de ação

O nirsevimabe é um anticorpo monoclonal IgG1k humano neutralizante recombinante de ação prolongada contra a conformação de pré-fusão da proteína F do VSR que foi modificada com uma substituição tripla de aminoácidos (YTE) na região Fc para prolongar a meia-vida sérica. Nirsevimabe liga-se a um epítopo altamente conservado no sítio antigênico Ø na proteína de pré-fusão com constantes de dissociação $KD = 0,12$ nM e $KD = 1,22$ nM para cepas de VSR subtipo A e B, respectivamente. O nirsevimabe inibe a etapa essencial de fusão da membrana no processo de penetração viral, neutralizando o vírus e bloqueando a fusão célula a célula. O potencial de proteção rápida foi avaliado em um modelo de rato de algodão de infecção por VSR usando uma versão não YTE de nirsevimabe (IG7). A administração intramuscular 1 dia antes da inoculação com VSR A ou B forneceu proteção completa da replicação viral nos tratos respiratórios superior e inferior.

As propriedades farmacocinéticas do nirsevimabe são baseadas em dados de estudos individuais e análises farmacocinéticas populacionais. A farmacocinética do nirsevimabe foi proporcional à dose em crianças e adultos após a administração de doses IM clinicamente relevantes em uma faixa de dose de 25 mg a 300 mg. A meia-vida de absorção estimada após a administração IM foi de 1,7 dias, e a biodisponibilidade absoluta estimada foi de 84% com base na análise farmacocinética populacional. O tempo médio até a concentração máxima foi de 6 dias (intervalo de 1 a 28 dias). O volume de distribuição central e periférico estimado de nirsevimabe foi de 216 mL e 261 mL, respectivamente, para uma criança pesando 5 kg.

Referente a biotransformação, o nirsevimabe é degradado por enzimas proteolíticas amplamente distribuídas no organismo e não metabolizado por enzimas hepáticas. Como um anticorpo monoclonal típico, o nirsevimabe é eliminado por catabolismo intracelular e não há evidência de *clearance* mediado por alvo nas doses testadas clinicamente. Com base na análise farmacocinéticas populacional, o *clearance* estimado ou depuração estimada de nirsevimabe foi de 3,42 mL/dia para uma criança pesando 5 kg e a meia-vida terminal foi de aproximadamente 71 dias.

3.3. Preço de Beyfortus® (nirsevimabe)

A Tabela 4 apresenta o preço de Beyfortus® de acordo com a Câmara de regulação do mercado de medicamentos (CMED), considerando o preço máximo de venda ao governo (PMVG) com alíquota de Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) de 18%.

Tabela 4: Preço de Beyfortus®.

Apresentação	PMVG com alíquota de ICMS de 18% ^a
Solução injetável de 100 mg/mL de nirsevimabe em embalagem com 1 seringa preenchida contendo 1 mL de solução	R\$ 2.089,91
Solução injetável de 100 mg/mL de nirsevimabe em embalagem com 1 seringa preenchida contendo 0,5 mL de solução	R\$ 2.089,91

^a De acordo com CMED publicada em 04 de junho de 2024.

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; ICMS: Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços; PMVG: preço máximo de venda ao governo.

Fonte: elaboração própria.

4. Evidências sobre a eficácia de nirsevimabe

4.1. Objetivo

O objetivo é apresentar, utilizando métodos de revisão sistemática da literatura, revisão dos dados de eficácia e segurança do nirsevimabe no tratamento de pacientes de até um ano de idade. A pergunta de pesquisa, estruturada no formato PICO (população, intervenção, comparador, desfecho), é apresentada na Tabela 5.

Tabela 5: Questão de pesquisa estruturada no formato PICO.

P (população)	Crianças candidatas à profilaxia com nirsevimabe, definida como: • Crianças prematuras nascidas com idade gestacional < 37 semanas (até 36 semanas e 6 dias) com idade inferior a 1 ano (até 11 meses e 29 dias) entrando ou durante sua primeira temporada do VSR; • Crianças com idade inferior a 2 anos (até 1 ano, 11 meses e 29 dias) imunocomprometidas ou com a presença de uma das seguintes comorbidades: doença pulmonar crônica da prematuridade (displasia broncopulmonar), doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular, ou anomalias congênitas das vias aéreas.
I (intervenção)	Nirsevimabe
C (comparador)	Placebo, ausência de profilaxia ou palivizumabe
O (desfecho)	Desfechos de eficácia: necessidade de atendimento médico e hospitalização por VSR. Desfechos de segurança: eventos adversos, eventos adversos graves, eventos adversos sérios.
T (tipos de estudos)	Ensaio clínico randomizado, estudos de mundo real com no mínimo 100 pacientes, revisões sistemáticas

Fonte: elaboração própria.

4.2. Métodos

4.2.1. Bases de dados e estratégia de busca

Foi realizada busca nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase e Cochrane CENTRAL, no dia 29 de março de 2024. A estratégia de busca foi ampla, incluindo termos relacionados ao medicamento nirsevimabe. Não houve restrições de data ou idioma de publicação. As estratégias de busca completas, para cada base de dados, são apresentadas na Tabela 6. Listas de referências de revisões sistemáticas de interesse, identificadas na busca na literatura, também foram revisadas. Os resultados

da revisão foram revisados por especialistas em síntese de evidências que poderiam sinalizar estudos não identificados em outras fontes.

Além disso, foi realizada busca no portal ClinicalTrials.gov, com estratégia de busca ampla, incluindo apenas termos relacionados ao nome do medicamento (nirsevimabe), para encontrar estudos não identificados na busca em bases de dados ou estudos ainda em condução.

4.2.2. Seleção dos estudos

A remoção de duplicatas foi realizada no gerenciador de referências EndNote®. Após a remoção de duplicatas, os artigos identificados através da busca nas bases de dados foram, primeiramente, avaliados através de leitura de títulos e resumos utilizando a plataforma Rayyan®. Artigos e resumos potencialmente relevantes foram selecionados para análise detalhada no formato de texto completo. Aqueles que atenderam aos critérios de elegibilidade foram incluídos na revisão. Essa etapa foi realizada com auxílio de tabela de seleção no MS Excel construída especificamente para a extração de dados para a presente revisão. O processo completo de seleção de estudos foi realizado por dois revisores independentes, com discrepâncias sendo resolvidas por um terceiro revisor.

Os critérios de inclusão foram: Estudos prospectivos, avaliando a eficácia e/ou segurança de nirsevimabe na posologia recomendada em bula, em pacientes com infecção por VSR (ECR avaliando nirsevimabe em comparação a placebo ou palivizumabe, e estudos de dados de mundo real com no mínimo 100 pacientes). Revisões sistemáticas, com ou sem metanálise, e estudos de análise dos ECRs elegíveis. Não foram realizadas restrições relacionadas à data de publicação e ao formato de texto (texto completo ou resumos de congresso).

Ademais, estudos que não se encaixaram nos critérios de inclusão, mas que complementam as evidências, foram descritos como evidência complementar.

Tabela 6: Estratégias de busca completas para identificação de evidência sobre a eficácia e segurança de nirsevimabe.

Estratégia de busca	Resultados
MEDLINE (via PubMed)	
"nirsevimab*" or "nirsevumab*" or "beyfortus*" or "medi 8897*" or "MEDI8897*" or "medi8897*" or "MED-I8897*" or "sp 0232*" or "sp 232*" or "sp0232*" or "sp232*" or "VRN8S9CW5V*" or "MED-18897" or "MED-18897" or "nirsevimab alip" OR "nirsevimab-alip"	188
Embase	
'nirsevimab*/exp OR 'nirsevumab*' OR or 'beyfortus*' or 'medi 8897*' or 'MEDI8897*' or 'medi8897*' or 'MED-I8897*' or 'sp 0232*' or 'sp 232*' or 'sp0232*' or 'sp232*' or 'VRN8S9CW5V*' or 'MED-18897' or 'MED-18897' or 'nirsevimab alip' OR 'nirsevimab-alip'	374
Cochrane CENTRAL	
"nirsevimab*" or "nirsevumab*" or "beyfortus*" or "medi 8897*" or "MEDI8897*" or "medi8897*" or "MED-I8897*" or "sp 0232*" or "sp 232*" or "sp0232*" or "sp232*" or "VRN8S9CW5V*" or "MED-18897" or "MED-18897" or "nirsevimab alip" OR "nirsevimab-alip"	35

Fonte: elaboração própria.

4.2.3. Extração de dados, descrição dos estudos incluídos e análise dos dados

Primeiramente, os artigos incluídos foram descritos de maneira narrativa. A descrição foi realizada com enfoque nos grupos estudados conforme os estudos principais: crianças até 1 ano de idade, nascidas prematuras (até 34 semanas e 6 dias) ou prematuros tardios e a termo (a partir de 35 semanas). Essa descrição foi realizada por um revisor e conferida por segundo revisor.

De acordo com a disponibilidade de dados é realizada metanálise para os desfechos. No presente relatório foi possível realizar metanálise com desfechos de eficácia e segurança. Os dados necessários para a metanálise (para desfechos binários, número de eventos e tamanho da amostra, considerando o número de pacientes randomizados; para desfechos contínuos, média e medidas de dispersão, como desvio padrão [DP], erro padrão [EP] e IC95%, e tamanho da amostra, considerando o número de pacientes avaliados), foram extraídos em tabela de extração no Microsoft Excel construída especificamente para a presente revisão. Se necessário para as análises, os dados de dispersão foram convertidos entre si ou imputados a partir da média dos outros estudos. Além disso, quando necessário, dados de imagens foram extraídos com o software WebPlotDigitizer, versão 4.3.⁴⁴ Os dados foram extraídos por dois revisores independentes e discrepâncias foram resolvidas por consenso ou por terceiro revisor. É importante destacar que quando necessário os dados também foram extraídos de

publicações que compõe a seção de evidência complementar do presente dossiê, para permitir a condução de metanálise de subgrupos de interesse.

As metanálises foram realizadas utilizando o modelo de efeitos aleatórios, com o método de Mantel-Haenszel para desfechos categóricos e método do inverso da variância para desfechos contínuos. Para desfechos contínuos, a medida de efeito utilizada foi a diferença bruta entre as médias (diferença de médias [DM]). Para desfechos binários, a medida de efeito utilizada foi o risco relativo (RR). Os resultados das metanálises são apresentados em conjunto com seu IC95% e medidas de heterogeneidade, com o I-quadrado (I²). As análises foram conduzidas no software R (versão 4.1.0), pacote meta (versão 4.18-1).^{45,46}

Para fins deste relatório, foram considerados e reportados os resultados referentes às doses aprovadas em bula no Brasil: dose única de 50mg para pacientes com peso <5kg e de 100mg para pacientes com peso ≥5kg.

4.2.4. Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando a ferramenta *Cochrane RoB 2.0*.⁴⁷ A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi realizada com a ferramenta AMSTAR-2 (MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews). Além disso, foi realizada avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários através da metodologia GRADE.⁴⁸ Ambas foram realizadas por dois revisores independentes, com discrepâncias resolvidas por terceiro revisor.

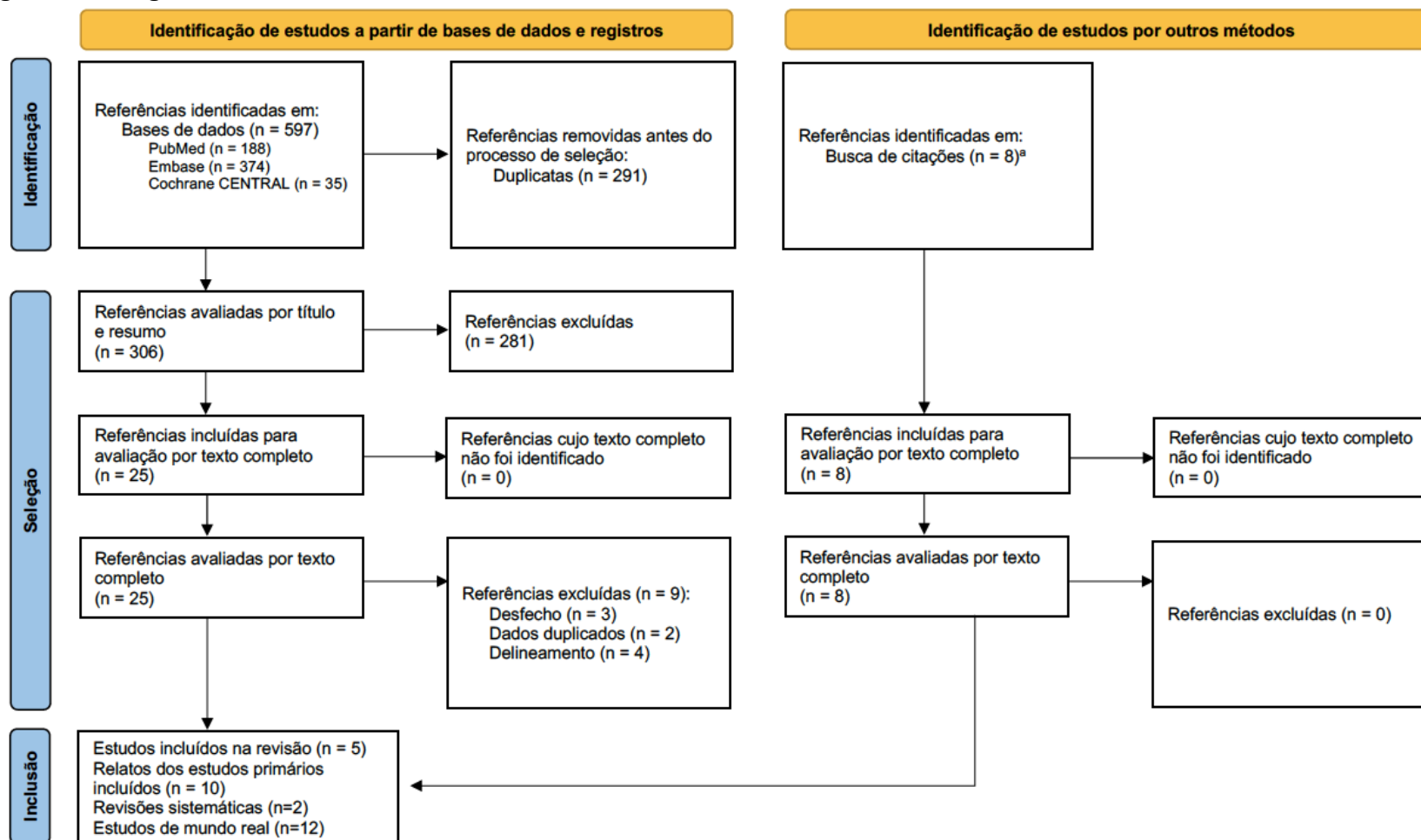
4.3. Resultados

4.3.1. Seleção e inclusão dos estudos

A Figura 1 apresenta o fluxo de seleção dos estudos. Em busca na literatura, foram identificadas 308 referências únicas, das quais 25 foram selecionadas para a avaliação do texto completo. Ao final, 5 estudos, reportados em 10 publicações, foram incluídos na revisão, além de doze publicações de evidências de mundo real e duas revisões sistemáticas. A lista completa dos artigos excluídos, com motivo para exclusão, é apresentada no Apêndice 1.

Em busca no portal *ClinicalTrials.gov*, foram identificados 9 protocolos de estudos, dos quais três atenderiam aos critérios de inclusão da presente revisão sistemática (NCT05110261, NCT04484935, NCT02290340). Os resultados de 5 desses protocolos (NCT02878330, referente ao estudo Griffin et al. 2020; NCT03959488, referente ao estudo MEDLEY;^{49,50} NCT03979313, referente ao estudo MELODY;^{51,52} NCT05437510, referente ao estudo HARMONIE e NCT04484935, referente ao estudo MUSIC) já foram publicados, e incluídos nesse relatório. Os estudos Griffin et al. 2020, MEDLEY, MELODY e HARMONIE foram descritos na seção 4.3.3. A publicação de Simões e colaboradores (2023) apresentando uma análise combinada dos estudos Griffin et al. 2020 e MELODY está descrita na seção 4.3.6.1 de evidências complementares. Essa publicação também abordou estudo farmacocinético desses dois estudos, de forma a extrapolar resultados para nascidos prematuros elegíveis ao palivizumabe, uma vez que devido ao tamanho de amostra necessário, um estudo clínico de não-inferioridade seria pouco factível. O estudo MUSIC foi descrito como evidência complementar na seção 4.3.6 por se tratar de um estudo incluindo uma população específica, a qual não abrange toda a população elegível para o presente dossiê. Os cinco protocolos adicionais identificamos na busca de *clinical trials* que ainda não dispõe de resultados estão apresentados na Tabela 7.

Figura 1: Fluxograma de inclusão de estudos.



a. Referências identificadas por especialistas.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 7: Registros de estudos sobre a eficácia e segurança de nirsevimabe identificados no portal ClinicalTrials.gov.

Registro	Questão de pesquisa	Status atual ^a Disponibilidade de dados
NCT05110261	Delineamento: ECR de fase 3 P: Crianças saudáveis ou com comorbidades, como fibrose cística e síndrome de Down, de até 1 ano de idade nascidos com ao menos 29 semanas de idade gestacional I: Nirsevimabe C: Placebo O: Atendimento médico e hospitalização por infecção do trato respiratório inferior por VSR, eventos adversos e concentração sérica de nirsevimabe	Em andamento (data de previsão de conclusão: 28/11/2025)
NCT04484935	Delineamento: ECR de fase 2 P: Crianças imunocomprometidas de até 2 anos de idade I: Nirsevimabe C: sem comparador O: Eventos adversos, parâmetros farmacocinéticos e incidência de anticorpos anti-droga	Concluído (data de conclusão: 17/02/2023)
NCT02290340	Delineamento: ECR de fase 1b/2a P: Crianças saudáveis de até 1 ano nascidas com idade gestacional entre 32 e 34 semanas I: Nirsevimabe C: Placebo O: Eventos adversos; parâmetros farmacocinéticos;	Concluído (data de conclusão: 28/09/2016)

Fonte: elaboração própria.

4.3.2. Evidência de eficácia e segurança de nirsevimabe em pacientes com infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR

As principais características dos ensaios clínicos randomizados incluídos, suas intervenções e desfechos estão sumarizadas na Tabela 8 e na Tabela 9. Na Tabela 10 estão sumarizados os principais resultados dos desfechos de eficácia e segurança de cada ensaio clínico randomizado. Na Tabela 11 estão descritas as características e resultados dos principais estudos de mundo real incluídos. Os ensaios clínicos randomizados e os estudos de mundo real estão descritos em detalhe na seção 4.3.3.

Tabela 8: Principais características dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Estudo / Autor, ano	Delineamento do estudo	População	Idade gestacional	Sexo masculino	N (intervenção / controle)	Idade (intervenção/ controle)	Tempo de seguimento
Griffin, 2020 ⁵³	Ensaio clínico randomizado fase 2b	Crianças saudáveis de até 1 ano	≥ 29 a ≤ 34 semanas e 6 dias	51,7%	Total: 1453 (N:969 / C: 484) Em dose alvo (<5kg): 860 (570/290)	≤3 meses (53,3%/53,1%) >3.0 a ≤6.0 meses (33%/31,6%) >6 meses (13,7%/15,3%)	361 dias
MEDLEY (primeiro período sazonal) ⁴⁹	Ensaio clínico randomizado fase II/III	Crianças elegíveis a receber palivizumabe, com ou sem DPC ou DCC.	≤ 35 semanas e 0 dias	53,5%	925 (N: 616/309) (coorte prematura: 615; coorte DPC-DCC: 310)	≤3 meses (44,5%/46,6%) >3.0 a ≤6.0 meses (34,1%/32,7%) >6 meses (24,4%/20,7%)	361 dias
MEDLEY (segundo período sazonal) ⁵⁰	Ensaio clínico randomizado fase II/III	Crianças elegíveis a receber palivizumabe, com DPC ou DCC.	< 29 semanas a ≤ 34 semanas e 6 dias; ≥ 35 semanas e 0 dias	NR	262 (N/N: 180; P/N: 40; P/P: 42) ^a	Mediana (range) P/P: 15,8 (12,5 – 19,9) P/N: 16,4 (12,5 – 22,3) N/N: 16,7 (12,1 – 23,2)	361 dias
MELODY ⁵¹	Ensaio clínico randomizado fase III	Crianças saudáveis de até 1 ano	≥ 35 semanas	52,3%	3012 (N:1998 / C:996)	≤3 meses (59,2%/58,6%); >3.0 a ≤6.0 meses (31,7%/32,2%); >6 meses (9,1%/9,2%)	150 dias (eficácia) 361 dias (segurança)
HARMONIE ⁵⁴	Ensaio clínico randomizado fase IIIb	Crianças com até 1 ano, não elegíveis a receber palivizumabe	≥29 semanas	52,1%	Total: 8058 (N:4037 / C:4021)	≤3 meses: 48,6% >3.0 a ≤6.0: 23% >6 meses: 27,7%	Até 181 dias (eficácia) 366 dias (segurança)

Dados apresentados como média ± DP, mediana (IQR) ou n de pacientes (%). DPC: doença pulmonar crônica. DCC: doença cardíaca congênita (DCC). C: Controle; N: nirsevimabe; NR: Não reportado; P: palivizumabe.

^aCrianças randomizadas para Palivizumabe no primeiro período sazonal foram re-randomizadas, enquanto as que utilizaram nirsevimabe repetiram seu uso.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 9: Principais características das intervenções e desfechos avaliados nos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Estudo / Autor, ano	Intervenções	Posologia da intervenção/comparador	Desfechos
Griffin 2020⁵³	Nirsevimabe	50mg, dose única, injeção intramuscular	Atendimento médico e hospitalização por infecção de trato respiratório inferior por VSR no período de 150 dias após a administração. Eventos adversos.
	Placebo	Placebo, dose única, injeção intramuscular	
MEDLEY – primeiro período sazonal,⁴⁹	Nirsevimabe	50mg (peso <5kg) ou 100mg (peso ≥5kg), dose única, injeção intramuscular, seguida de placebo (mensalmente; durante 4 meses)	Eventos adversos. Atendimento médico por infecção de trato respiratório inferior.
	Palivizumabe	15mg/kg, injeção intramuscular, mensalmente, durante 5 meses	
MEDLEY – segundo período sazonal,⁵⁰	Nirsevimabe	200mg, dose única, injeção intramuscular, seguida de placebo (mensalmente; durante 4 meses)	Eventos adversos. Atendimento médico por infecção de trato respiratório inferior.
	Palivizumabe	15mg/kg, injeção intramuscular, mensalmente, durante 5 meses	
MELODY⁵¹	Nirsevimabe	50mg (peso <5kg) 100mg (peso ≥5kg), dose única; injeção intramuscular	Atendimento médico e hospitalização por infecção do trato respiratório inferior por VSR no período de 150 dias após a administração. Eventos adversos.
	Placebo	Placebo, dose única, injeção intramuscular	
HARMONIE⁵⁴	Nirsevimabe	50mg (peso <5kg) 100mg (peso ≥5kg), dose única; injeção intramuscular	Hospitalização por infecção do trato respiratório inferior por VSR no período de até 180 dias após a administração. Eventos adversos.
	Controle	Ausência de intervenção	

Fonte: elaboração própria.

Tabela 10: Principais resultados dos desfechos de eficácia e de segurança do uso de nirsevimabe em pacientes com infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR.

Estudo	Intervenções	Atendimento médico	Hospitalização devido ao VSR	Eventos adversos	Eventos adversos sérios	Eventos adversos graves
Griffin 2020^{a53}	Nirsevimabe	7/570 (1,2%)	3/570 (0,5%)	834/968 (86,2%)	77/968 (8,0%)	108/968 (11,2%)
	Placebo	26/290 (9,0%)	13/290 (4,5%)	416/479 (86,8%)	60/479 (12,5%)	81/479 (16,9%)
	Diferença relativa	88,3% (59,1% – 96,6%)	86,2% (68,0% – 94,0%)	NR	NR	NR
MEDLEY – primeiro período sazonal,⁴⁹	Nirsevimabe	4/616 (0,6%)	NR	416/614 (67,8%)	44/614 (7,2%)	68/614 (11,1%)
	Palivizumabe	3/309 (1,0%)	NR	206/304 (68,8%)	20/304 (6,6%)	31/304 (10,2%)
MEDLEY – segundo período sazonal⁵⁰	Nirsevimabe	NR	NR	155/220 (70,5%)	18/220 (8,2%)	21/220 (9,5%)
	Palivizumabe	NR	NR	29/42 (69%)	1/42 (2,4%)	0
MELODY⁵¹	Nirsevimabe	24/2009 (1,2%)	9/2009 (0,4%)	1673/1998 (83,7%)	61/1998 (3,1%)	125/1998 (6,3%)
	Placebo	54/1003 (5,4%)	20/1003 (2,0%)	815/996 (81,8%)	38/996 (3,8%)	74/996 (7,4%)
	Diferença relativa	76,4% (62,3% - 85,2%)	76,8% (49,4% - 89,4%)	NR	NR	NR
HARMONIE⁵⁴	Nirsevimabe		11/4037 (0,3%)	1479/4015 (36,8)	89/4015 (2,2)	48/4015 (1,2)
	Controle		60/4021 (1,5%)	1328/4020 (33)	67/4020 (1,7)	46/4020 (1,1)
	Diferença relativa	NR	83,2% (67,8% - 92,0%)	NR	NR	NR

Resultados apresentados como eventos/N, para cada intervenção.

Diferença relativa consiste na redução relativa do risco (1 – RR), apresentada junto ao seu respectivo IC95%.

a. Os dados apresentados referem-se à dose atualmente estabelecida em bula; no estudo, considerando pacientes acima de 5kg que usaram dose de 50mg apenas, a eficácia na redução de atendimento médico e de hospitalização devido ao VSR foi de 78,4% (59,1% – 90,3%) e 70,1% (52,3% - 81,2%), respectivamente.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 11: Principais características dos estudos de mundo real incluídos.

Autor, ano	Delineamento do estudo/País	População	Número de participantes	Principais resultados
Moline, 2024⁵⁵	Caso controle/ USA	Crianças com idade < 8 meses na primeira temporada de VSR e crianças de 8 a 19 meses que permanecem com risco aumentado de desenvolvimento de doença grave por VSR.	699 crianças; Casos: 407 (58%); Controle: 292 (42%)	A efetividade demonstrada por nirsevimabe neste estudo foi de 90% (IC95% 75% a 96%) contra hospitalização associada ao VSR, com um tempo mediano desde o recebimento até início dos sintomas de 45 dias (IQR 19 a 76 dias).
López-Lacort, 2024⁵⁶	Coorte retrospectiva/ Espanha	Bebês menores de 9 meses, elegíveis para a imunização em sua primeira temporada de VSR	166 internações hospitalares por ITRI, sendo 95 positivas para VSR.	Nas três regiões da Espanha avaliadas neste estudo, a efetividade combinada do nirsevimabe contra hospitalizações por infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR foi de 84,4% (IC95%: 76,8 a 90,0).
Coma, 2024⁵⁷	Coorte retrospectiva/ Espanha	Crianças nascidas entre abril e setembro de 2023 elegíveis para profilaxia com nirsevimabe	26.525 crianças incluídas; grupo nirsevimabe: 23.127 crianças; grupo controle: 3.398 crianças.	Uma dose de nirsevimabe levou a uma taxa de risco (HR) ajustado para internação hospitalar devido a bronquiolite por VSR de 0,124 (IC95% 0,086 a 0,179) e a um HR ajustado para internação em UTI de 0,099 (IC95% 0,041 a 0,237). Além disso, o HR ajustado observado para atendimentos de emergência foi 0,446 (IC95% 0,385 a 0,516), 0,393 (IC95% 0,203 a 0,758) para pneumonia viral, 0,519 (IC95% 0,467 a 0,576) para bronquiolite atendida na atenção primária e 0,311 (IC95% 0,200 a 0,483) para infecção por VSR.
Estrella-Porter, 2024⁷¹	Coorte retrospectiva/ Espanha	Crianças menores de 6 meses ou consideradas em alto risco	24.223 crianças imunizadas e 3.139 não imunizadas	A taxa total de cobertura observada foi de 88,4%. A efetividade estimada foi de 69% (IC 95%: 55 a 79%), semelhante à eficácia encontrada em ensaios clínicos (76,4%), e o número necessário para tratar (NNT) foi de 113 (IC 95%: 77,2 a 208,5). As crianças imunizadas apresentaram uma redução três vezes maior na incidência de VSR em comparação com as não imunizadas (0,4% e 1,3%, respectivamente).
Creus-Costa, 2024⁷²	Coorte retrospectiva/ Espanha	Crianças hospitalizadas por infecção por VSR	274 pacientes hospitalizados	O início da profilaxia com nirsevimabe resultou na redução de 74,9% nas hospitalizações em 2023 em comparação com a temporada de 2022. Em 2023, houve uma maior proporção de casos de bronquite (45,4% vs 30,2%, p=0,036) e crianças

				tratadas com broncodilatadores e corticosteroides ($p=0,012$ e $p=0,008$) em comparação com a temporada anterior. Também foi observada uma redução nas internações na UTI pediátrica em 2023, embora não estatisticamente significativa (13,7% comparado a 5,5%, $p=0,053$).
Levy, 2024⁷³	Estudo observacional prospectivo/ França	Crianças com bronquiolite com idade menor de 2 anos	3.429 crianças	Foi identificada uma diminuição nos casos de bronquiolite após o início da profilaxia com nirsevimabe em comparação com a temporada anterior de VSR: 56,4% (IC 95%: 50,2% a 62,4%) em bebês com menos de 3 meses (população-alvo do nirsevimabe), e 28,1% (IC 95%: 26,5% a 29,7%) para ≥ 3 meses. Antes da implementação do nirsevimabe, entre 7,4% e 8,2% das crianças com bronquiolite tinham menos de 3 meses durante as epidemias anuais, enquanto essa proporção diminuiu para 4,8% após a implementação do nirsevimabe ($p<0,001$). Na temporada 2023/2024, entre os 2.442 casos de bronquiolite em crianças com menos de 2 anos, 1.344 fizeram o teste para VSR e 787 (58,6%) foram positivos. Crianças com menos de 3 meses representaram 6,7% ($n=53$) dos casos de VSR positivo e, entre elas, 28,3% foram imunizadas com nirsevimabe.
Consolati, 2024⁷⁴	Estudo observacional prospectivo/ Itália	Crianças recém-nascidas e entrando na primeira temporada de VSR	296 crianças imunizadas com nirsevimabe	As taxas de cobertura foram de 65% (292/448) para bebês nascidos de 1 de maio de 2023 a 18 de dezembro de 2023, e 86% (77/89) para bebês nascidos de 20 de dezembro de 2023 a 15 de fevereiro de 2024. Houve 29 hospitalizações por bronquiolite por VSR, 18 em bebês nascidos após 1 de maio de 2023. Na última temporada epidêmica 2022/2023, na mesma data, o número de hospitalizações foi 61, das quais 47 em crianças nascidas após 1 de maio de 2022. A prevalência de hospitalização por bronquiolite por VSR em bebês que não receberam nirsevimabe foi de 8,3% (14/168), enquanto não foram identificadas hospitalizações por bronquiolite por VSR em bebês que receberam nirsevimabe (0/369) $p<0,001$.
Ernst, 2024⁵⁸	Coorte retrospectiva/ Luxemburgo	Crianças hospitalizadas por ITRI associada a VSR	668 crianças, 427 entre os anos 2022/23 e 241 entre os anos 2023/24	Observou-se uma redução de 38% nas hospitalizações por infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR do ano de 2022 para o ano de 2023 (389 e 241, respectivamente) em crianças menores de 5 anos e 69% (232 e 72, respectivamente) em bebês menores de 6 meses. Além disso, houve uma redução de hospitalizações por infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR de 59,6% para 29,9% na faixa etária de bebês de até 6 meses do ano de 2022 para 2023 ($p < 0,001$). Da mesma forma, entre os bebês menores de 6 meses, o tempo de internação hospitalar reduziu de 5,6 dias em 2022 para 3,4 dias em 2023. Neste grupo, a redução geral nas admissões hospitalares foi de 232 bebês em 2022 para 72 em 2023 e na UTI pediátrica foi de 28 bebês para 9.

Cantais, 2024⁶⁷	Coorte retrospectiva/ França	Crianças hospitalizadas por ITRI associada a VSR	794 crianças no período de 2022/23 e 705 no período de 2023/24	A mediana de idade para detecção da primeira infecção por VSR aumentou de menos de 5 meses para 8,1 meses de vida para uma primeira infecção por VSR do período de sazonalidade. A mediana de idade das crianças hospitalizadas também foi modificada, passando de 3,5 meses (IQ: 1,6 a 6,9) em 2022–2023 para 6,2 meses (IQ: 3,4 a 10,6) no final de 2023 ($p < 0,001$). Sendo estimado que estes resultados podem ser atribuídos ao uso generalizado de nirsevimabe na região.
Ares-Gómez, 2024⁵⁹(NCT06180993)	Estudo longitudinal com base populacional/ Espanha	Bebês nascidos durante a campanha de imunização (grupo sazonal); bebês com menos de 6 meses no início da campanha (grupo de recuperação); bebês com idade entre 6 e 24 meses com condições de alto risco no início da campanha (grupo de alto risco) ^a	9.408 crianças (6.220 do grupo sazonal e 3.188 do grupo de recuperação)	A profilaxia com nirsevimabe reduziu em 86,9% (IC95% 69,1 a 94,2) a infecção grave do trato respiratório inferior associada a VSR (necessitou de suporte com oxigênio). Além disso, observou-se uma redução em 69,2% (IC95% 55,9 a 78,0) em hospitalizações por infecção do trato respiratório inferior, considerando todas as causas e de 66,2% (IC95% 56,0 a 73,7) em hospitalizações gerais (considerando todas as causas). As hospitalizações por infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR foram reduzidas em 89,8% (IQR 87,5 a 90,3), e o número necessário de imunizações para evitar uma hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR foi de 25 (IQR 24 a 32). Nenhum evento adverso grave relacionado ao nirsevimabe foi registrado.
Paireau et al, 2024⁶⁰	Estudo de caso-controle	Crianças hospitalizadas na UTI pediátrica.	288 crianças (238 com resultado positivo para VSR e 50 com resultado negativo para VSR)	Na análise principal, a eficácia ajustada do nirsevimabe contra casos de bronquiolite por VSR hospitalizados em UTIP foi de 75,9% (IC95%: 48,5 a 88,7). Nas análises de sensibilidade, a eficácia do nirsevimabe variou entre 80,6% (IC95%: 61,6 a 90,3) a 80,4% (IC95%: 61,7 a 89,9) para bebês cuja data de administração do nirsevimabe era desconhecida e com idade ≥ 1 mês e para todos os bebês que receberam nirsevimabe, independentemente do intervalo entre a administração do tratamento e a hospitalização, respectivamente. Os dados de efetividade da profilaxia com nirsevimabe observados neste estudo são consistentes com outras publicações e com a eficácia observada nos estudos pivotais.

a. Grupo de alto risco não foi considerado nessa análise interina devido ao baixo número de ventos identificados neste grupo até o momento de análise.

Fonte: elaboração própria.

4.3.2.1. Atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR

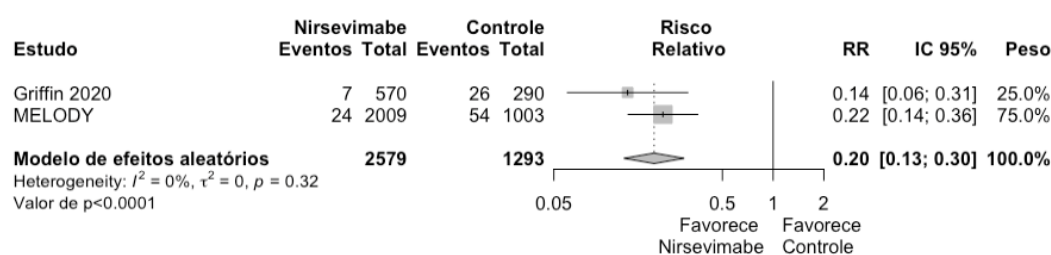
O estudo de Griffin et al., 2020, apresenta dados de pacientes que receberam uma dose de nirsevimabe de 50mg independente do peso corporal. A eficácia observada no estudo foi de uma redução de 70,1% (IC95% 52,3 a 81,2) na necessidade de atendimento médico por infecção por VSR.

Ao considerarmos apenas os pacientes com dose indicada por bula (50mg para pacientes com até 5kg)⁵³ observou-se uma redução de 86,2% (IC95% 68,0 a 94,0%) na incidência de atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR. Digno de nota, por ser um estudo clínico de fase 2b, a dose do nirsevimabe ainda não estava adequadamente estabelecida, dessa forma, na síntese desse estudo consideramos apenas os resultados para os pacientes com dose recomendada em bula.

No estudo MELODY,⁵² foi observada uma redução de 76,4% (IC95% 62,3 a 85,2) na necessidade de atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR em pacientes que receberam nirsevimabe comparado aos que receberam placebo.

A metanálise deste desfecho incluiu dois estudos,^{52,61} totalizando 3.872 pacientes, sendo 2.579 no grupo nirsevimabe e 1.293 no grupo placebo. O uso de nirsevimabe antes do primeiro período sazonal de exposição ao vírus VSR demonstrou uma redução de 80% na necessidade de atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR (RR:0,20; IC95%: 0,13 a 0,30; qualidade da evidência alta) (Figura 2).

Figura 2: Efeito no uso de nirsevimabe na necessidade de atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR.



RR: risco relativo
 Fonte: elaboração própria.

4.3.2.2. Hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR

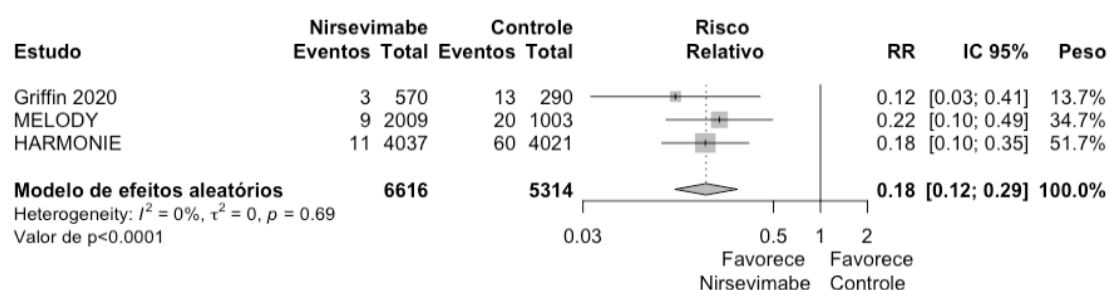
O estudo de Griffin et al., 2020, apresentou uma redução de 78,4% (IC95% 51,9 a 90,3) na incidência de hospitalização por infecção associada ao VSR quando avaliada toda a população incluída, independente do peso corporal. Ao considerar apenas os pacientes com dose indicada em bula (50mg para pacientes com até 5kg)⁵³ observou-se uma redução de 88,3% (IC 95% 59,1 a 96,6%) comparado ao placebo na hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR.

No estudo MELODY,⁵² foi observada uma redução de 76,8% (IC 95% 49,4 a 89,4%) na hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR em pacientes que receberam nirsevimabe comparado aos que receberam placebo.

O estudo HARMONIE avaliou a eficácia do uso de nirsevimabe comparado a nenhuma intervenção em pacientes menores de 1 ano de idade que nasceram com 29 ou mais semanas gestacionais (premature e à termo). No estudo HARMONIE⁵⁴ os resultados foram semelhantes aos outros estudos, tendo sido observada uma redução de 83,2% (IC 95% 67,8 a 92,0%) em hospitalização em relação ao grupo controle.

A metanálise deste desfecho incluiu três estudos,^{52,54,61} totalizando 11.930 pacientes, sendo 6.616 no grupo nirsevimabe e 5.314 no grupo placebo. O uso de nirsevimabe antes do primeiro período sazonal de exposição ao vírus VSR demonstrou uma redução de 82% na hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR (RR 0,18; IC95%: 0,11 a 0,29; qualidade da evidência alta) (Figura 3).

Figura 3: Efeito no uso de nirsevimabe na hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR.



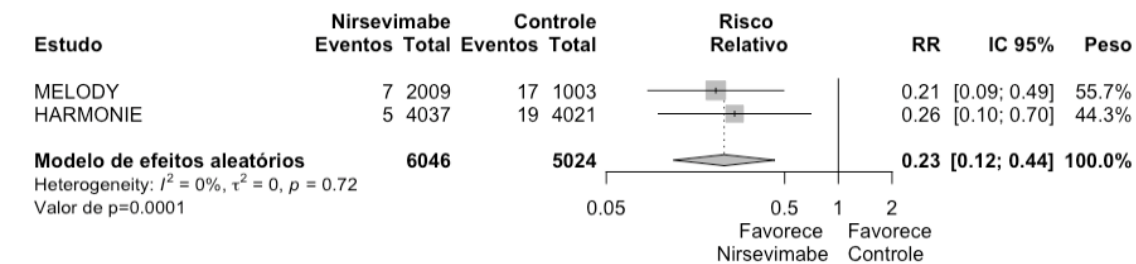
RR: risco relativo.
Fonte: elaboração própria.

Os estudos de mundo real apresentam dados de hospitalizações após o início da profilaxia com nirsevimabe, sendo identificada que a efetividade foi de 90% (IC95% 75% a 96%), 89,8% (IQR 87,5 a 90,3), e 84,4% (IC95% 76,8 a 90,0) contra hospitalização associada ao VSR em estudos conduzidos nos Estados Unidos⁶¹ e Espanha⁵⁹, respectivamente. Sendo o número necessário de imunizações para evitar uma hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR de 25 no estudo da região da Galícia (Espanha).⁵⁹ Em Luxemburgo⁶⁴, foi identificada redução de 69% (232 para 72) nas hospitalizações por infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR do ano de 2022 para o ano de 2023.

Em relação à comparação de nirsevimabe com o palivizumabe, no estudo MEDLEY a necessidade de atendimento médico foi inferior com o uso de nirsevimabe (0,6% vs. 1,0%).⁴⁹ Digno de nota, estudo avaliando a efetividade do palivizumabe comparado a placebo apresenta redução de 56% no risco de hospitalização (RR 0,44; IC 95% 0,30 a 0,64; qualidade da evidência alta),⁶² inferior aos 82% de redução obtido com o nirsevimabe. Análise de comparação indireta utilizando o método de Bucher mostra uma redução de 59% (RR 0,41; IC 95% 0,22 a 0,76) no risco de hospitalização com o nirsevimabe em comparação ao palivizumabe. A qualidade da evidência de acordo com o GRADE pode ser considerada moderada, com penalização devido a intransitividade.

Em relação à ocorrência de hospitalizações por infecções muito graves do trato inferior devido ao VSR definido como saturação de oxigênio <90% e necessidade de oxigênio suplementar), houve redução de 78,6% (IC 95% 48,8 a 91%) no estudo MELODY, e de 75,7% (IC 95% 32,8 a 92,9%) no estudo HARMONIE. Em metanálise combinando ambos os estudos, a redução estimada foi de 77% (RR 0,23; IC95%: 0,12 a 0,44; qualidade da evidência alta) (Figura 4).

Figura 4: Efeito no uso de nirsevimabe na hospitalização por infecção muito grave do trato respiratório inferior associado ao VSR.



RR: risco relativo.
 Fonte: elaboração própria

Em estudo de mundo real realizado na região da Galicia (Espanha), a profilaxia com nirsevimabe reduziu em 86,9% (IC95% 69,1 a 94,2) a infecção grave do trato respiratório inferior associada a VSR. Ademais, no mesmo estudo, observou-se uma redução em 69,2% (IC95% 55,9 a 78,0) em hospitalizações por infecção do trato respiratório inferior, considerando todas as causas e de 66,2% (IC95% 56,0 a 73,7) em hospitalizações gerais (considerando todas as causas).

4.3.2.3. Eventos adversos

Os eventos adversos correspondem a qualquer ocorrência médica adversa em um paciente incluído no estudo e que não necessariamente tenha relação causal com o tratamento. Sendo assim, um evento adverso pode ser qualquer sinal, sintoma, ou doença desfavorável ou não intencional, relacionado ou não com o tratamento.⁶³ Nos estudos avaliados para o desfecho de segurança do uso de nirsevimabe é possível observar uma incidência em torno de 80% nos grupos que receberam nirsevimabe e a mesma incidência nos grupos que receberam placebo. Essa observação é fundamental, pois destaca que, embora o número de eventos adversos possa parecer elevado à primeira vista, a ausência de diferença significativa entre os grupos de tratamento e placebo sugere que a maioria desses eventos não é atribuível ao medicamento em estudo, mas sim a outras variáveis inerentes à população pediátrica avaliada ou ao contexto clínico.

Uma vez que não foi identificada diferença significativa entre os grupos para o desfecho de eventos adversos, salientamos que o perfil de segurança do nirsevimabe mostrou-se adequado entre os participantes, uma vez que é semelhante ao observado no grupo placebo.

No estudo de Griffin e colaboradores,⁵³ a incidência de eventos adversos totais no grupo que recebeu nirsevimabe foi de 834 (86,2%) e no grupo placebo foi de 416 (86,8%). Digno de nota, por disponibilidade de dados, nessa análise foram considerados todos os pacientes randomizados no estudo; assim, pacientes com mais de 5 kg receberam dose de 50 mg de nirsevimabe (em vez da dose de 100mg atualmente preconizada). No estudo MELODY,⁵² observou-se uma incidência de eventos adversos de 1673 (83,7%) no grupo que recebeu nirsevimabe e 815 (81,8%) no grupo placebo. Referente aos eventos adversos que foram considerados relacionados ao tratamento,

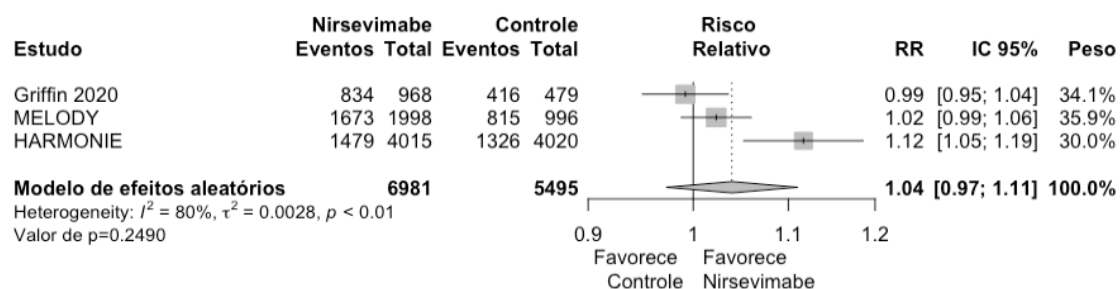
no estudo de Griffin et al., foram identificados 22 (2,3%) no grupo nirsevimabe e 10 (2,1%) no grupo placebo. No estudo MELODY foram identificados 10 (1%) eventos adversos relacionados ao tratamento no grupo nirsevimabe e 7 (1,4%) no grupo placebo.

No estudo HARMONIE⁵⁴ foram observados 1479 (36,8%) de eventos adversos no grupo nirsevimabe e 1326 (33%) no grupo controle, destes 2,1% estavam relacionados ao tratamento. O estudo HARMONIE foi um estudo clínico randomizado aberto e pragmático, onde aproximou-se a prática clínica de não haver intervenção nos pacientes do grupo controle. Dessa forma é esperado um maior número de eventos adversos no grupo com uso de nirsevimabe comparado ao grupo que não recebeu nenhuma intervenção, pois delineamentos utilizando placebo usualmente apresentam uma incidência de eventos adversos mais homogêneos entre os grupos intervenção e comparador.⁶⁴⁻⁶⁶

Foi realizada uma metanálise com a população do estudo Griffin e colaboradores,⁵³ do estudo MELODY⁵² e do estudo HARMONIE para o desfecho de eventos adversos, totalizando 12.476 pacientes, sendo 6.981 no grupo nirsevimabe e 5.495 no grupo placebo. Não houve diferença entre o uso de nirsevimabe e placebo ou não intervenção com relação ao risco de eventos adversos (RR 1,04; IC 95% 0,97 a 1,11; qualidade da evidência alta) (Figura 5).

Nesta metanálise identificamos um valor de inconsistência de 80% entre os estudos, potencialmente atribuído ao estudo HARMONIE, este consistindo em estudo aberto, sem administração de placebo no grupo controle. No estudo HARMONIE, uma vez que os familiares tinham ciência do grupo para o qual o bebê foi exposto, era esperado um maior número de relatos de eventos adversos devido a viés de relato. Contudo, o número de eventos adversos totais foi numericamente semelhante (36,8% vs. 33,0%), o que reforça o entendimento de que o nirsevimabe não aumenta de forma importante a incidência de eventos adversos. Nos estudos Griffin 2020 e MELODY observamos uma incidência de eventos adversos bastante homogênea entre os grupos intervenção e comparador.⁶⁴⁻⁶⁶ Entendemos que a inconsistência de 80% da metanálise e a significância estatística observada no estudo HARMONIE (RR 1,12; IC 95% 1,05 a 1,19), decorre de viés de relato deste estudo, sendo justificável pela ausência de placebo no grupo controle.⁶⁷

Figura 5: Incidência de eventos adversos em pacientes que receberam nirsevimabe ou placebo antes do primeiro período sazonal de exposição ao VSR.



RR: risco relativo.

Fonte: elaboração própria.

Em relação à comparação da segurança do nirsevimabe com o palivizumabe, no estudo MEDLEY,^{49,50} os pacientes foram divididos em duas coortes: a) DCC-DPC (composta por crianças com doença cardíaca congênita ou doença pulmonar crônica da prematuridade); e b) prematura (composta por crianças prematuras sem tais comorbidades).

A incidência de eventos adversos foi semelhante entre palivizumabe e nirsevimabe. A taxa de eventos adversos na coorte DPC-DCC considerando o primeiro período sazonal de exposição ao vírus foi de 148 (71,2%) no grupo nirsevimabe e de 72 (73,5%) no grupo palivizumabe, sendo relacionados ao tratamento 2 (2%) no grupo palivizumabe e 4 (1,9%) no grupo nirsevimabe; na coorte de prematuros, foi de 268 (66%) no grupo nirsevimabe e de 134 (65%) no grupo palivizumabe, dos quais 4 (1,9%) no grupo palivizumabe e 6 (1,5%) no grupo nirsevimabe foram relacionados ao tratamento. No segundo período sazonal, a incidência de eventos adversos na coorte CHD-CLD foi de 29 (69%) nos pacientes que receberam palivizumabe e de 155 (70,4%) nos pacientes que receberam nirsevimabe. Destes eventos adversos, nenhum foi relacionado ao tratamento.

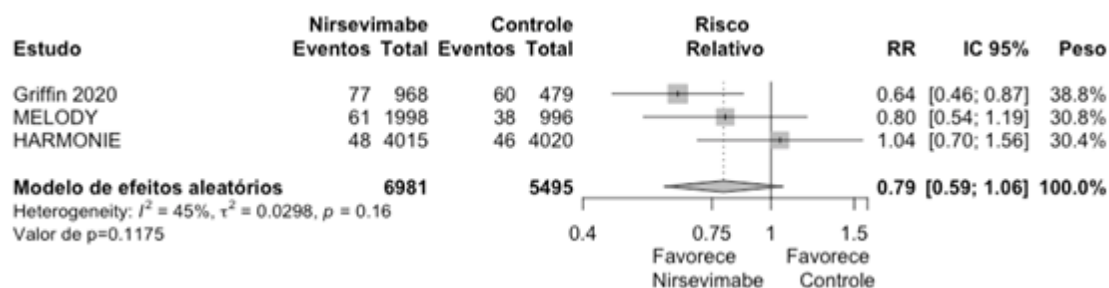
4.3.2.4. Eventos adversos graves

No estudo Griffin et al.,⁵³ a incidência de eventos adversos graves no grupo que recebeu nirsevimabe foi de 77 (8%) e no grupo placebo foi de 60 (12,5%). No estudo MELODY,⁵² observou-se uma incidência de eventos adversos graves de 61 (3,1%) no grupo que recebeu nirsevimabe e 38 (3,8%) no grupo placebo. No estudo HARMONIE⁵⁴,

observou-se incidência de eventos adversos graves de 48 (1,2%) no grupo que recebeu nirsevimabe e 46 (1,1%) no grupo sem intervenção. Embora o número de eventos adversos graves possa parecer elevado, a ausência de diferença significativa entre os grupos de tratamento e placebo sugere que a maioria desses eventos não é atribuível ao medicamento em estudo, mas sim a outras variáveis inerentes à população pediátrica avaliada ou ao contexto clínico.

Foi realizada uma metanálise com a população do estudo Griffin e colaboradores,⁵³ do estudo MELODY,⁵² e do estudo HARMONIE para o desfecho de eventos adversos graves, totalizando 12.476 pacientes, sendo 6.981 no grupo nirsevimabe e 5.495 no grupo placebo. Não foi observada diferença entre os grupos (RR 0,70; IC 95% 0,54 a 0,89; qualidade da evidência alta) (Figura 6). Desta forma, reforçamos que o perfil de segurança do nirsevimabe para o desfecho de eventos adversos graves mostrou-se adequado entre os participantes, uma vez que é semelhante ao observado no grupo placebo.

Figura 6: Incidência de eventos adversos graves em pacientes que receberam nirsevimabe ou placebo antes do primeiro período sazonal de exposição ao vírus VSR.



RR: risco relativo.

Fonte: elaboração própria.

No estudo MEDLEY,^{49,50} observou-se incidência de eventos adversos graves na coorte DPC-DCC em 30 (14,4%) crianças no grupo nirsevimabe e em 13 (13,3%) crianças no grupo palivizumabe; na coorte de prematuros, 14 (3,4%) no grupo nirsevimabe e de 7 (3,4%) no grupo palivizumabe no primeiro período sazonal de exposição ao vírus. No segundo período sazonal, a incidência de eventos adversos graves na coorte foi de 1 (2,4%) e 18 (8,2%) nos pacientes que receberam palivizumabe e nirsevimabe, respectivamente.

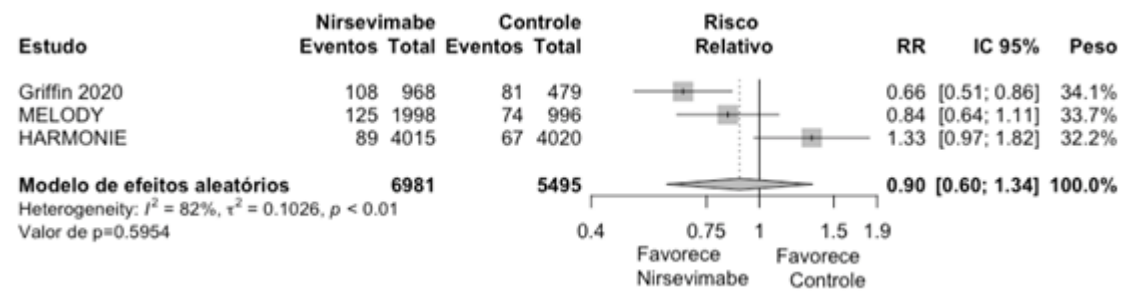
Em estudo de mundo real conduzido com 9.408 bebês que receberam profilaxia entre setembro e dezembro de 2023 na região da Galícia (Espanha), nenhum evento adverso grave relacionado ao nirsevimabe foi registrado.

4.3.2.5. Eventos adversos sérios

No estudo de Griffin et al., 2020,⁵³ a incidência de eventos adversos sérios no grupo que recebeu nirsevimabe foi de 108 (11,2%) e no grupo placebo foi de 81 (16,9%). No estudo MELODY,⁵² observou-se uma incidência de eventos adversos sérios de 125 (6,3%) no grupo que recebeu nirsevimabe e 74 (7,4%) no grupo placebo. Em ambos os estudos, nenhum dos eventos adversos sérios foram considerados relacionados ao tratamento. No estudo HARMONIE, 89 (2,2%) eventos adversos sérios foram identificados no grupo nirsevimabe e 67 (1,7%) no grupo controle, sendo que 1 evento no grupo nirsevimabe e nenhum no grupo controle (ausência de intervenção) foi relacionado ao tratamento.

Em metanálise com os dados desses três estudos, em comparação ao grupo placebo ou ao grupo sem intervenção, não observamos diferença entre os grupos (RR 0,90; IC 95% 0,60 a 1,34; qualidade da evidência alta) (Figura 7). Portanto, para o desfecho de eventos adversos sérios, destacamos que o uso de nirsevimabe mostrou-se seguro entre os participantes, uma vez que é semelhante ao observado no grupo placebo.

Figura 7: Incidência de eventos adversos sérios em pacientes que receberam nirsevimabe ou placebo antes do primeiro período sazonal de exposição ao vírus VSR.



RR: risco relativo.
 Fonte: elaboração própria.

No estudo MEDLEY,^{49,50} observou-se incidência de eventos adversos sérios na coorte DPC-DCC em 40 (19,2%) crianças no grupo nirsevimabe e em 20 (20,4%) no grupo

palivizumabe; na coorte de prematuros o número de eventos observados foi de 28 (6,9%) no grupo nirsevimabe e de 11 (5,3%) no grupo palivizumabe no primeiro período sazonal de exposição ao vírus. No segundo período sazonal, a incidência de eventos adversos sérios na coorte foi de 0 (0%) entre os 40 pacientes que receberam palivizumabe e de 21 (9,5%) nos pacientes que receberam nirsevimabe.

4.3.3. Descrição dos estudos incluídos

Nesta seção, estão descritos os quatro ensaios clínicos randomizados incluídos, o estudo de Griffin et al., 2020 (NCT02878330),⁵³ o estudo MEDLEY (NCT03959488),^{49,50} o estudo MELODY^{51,52,68} (NCT03979313), e o estudo HARMONIE (NCT05437510).⁵⁴ Também, são descritos os estudos de evidências de mundo real na seção 4.3.3.5 e as revisões sistemáticas na seção 4.3.3.6.

4.3.3.1. Griffin et al., 2020 – NCT02878330

O estudo reportado na publicação de Griffin e colaboradores (2020)⁵³ foi um ensaio clínico randomizado de fase 2b (NCT02878330), conduzido em 23 países dos hemisférios norte e sul, que avaliou a eficácia do nirsevimabe na redução do número de atendimentos médicos e hospitalizações por infecção de trato respiratório inferior devido ao VSR em crianças prematuras saudáveis. Além disso, o estudo considerou diferentes doses de nirsevimabe para os pacientes para uma análise de parâmetros farmacocinéticos e estabelecimento da dose alvo para o tratamento. O estudo foi patrocinado pela AstraZeneca e Sanofi.

Foram elegíveis para o estudo crianças prematuras, nascidas com idade gestacional entre 29 e 34 semanas e 6 dias, sem comorbidades, de até 1 ano de idade e que estivessem expostas ao período completo de sazonalidade do vírus pela primeira vez e, portanto, sem história prévia de infecção por VSR. Tendo em vista que para tal população não há indicação de profilaxia da infecção pelo VSR com palivizumabe, o comparador utilizado no estudo foi o placebo. A randomização foi estratificada por hemisfério (norte ou sul) e por idade ($\leq 3,0$ meses, $>3,0$ a $6,0$ meses ou $>6,0$ meses), em razão de 2:1 para recebimento de nirsevimabe ou placebo.

Dessa forma, 1453 crianças foram incluídas no estudo (nirsevimabe: 969; placebo: 484), onde 1477 pacientes (nirsevimabe: 966; placebo: 481) receberam a

intervenção pretendida. Dentre todos os participantes alocados ao grupo nirsevimabe, 51,7% eram do sexo masculino; 37,5% apresentaram idade gestacional entre 29 e 32 semanas e 62,5% com mais de 32 semanas; e 53,3% tinham até 3 meses de idade no momento da randomização, 33% tinham acima de 3 a 6 meses e 13,7% tinham mais de 6 meses. Não foi identificada diferença significativa entre as características basais entre os grupos. Para a avaliação de eficácia de nirsevimabe, o desfecho primário do estudo foi o número de atendimentos médicos durante o período de 150 dias após a administração e o desfecho secundário a taxa de hospitalização, por infecção do trato respiratório inferior por VSR durante período de 150 dias após a administração.

O grupo nirsevimabe recebeu dose única de 50mg de nirsevimabe via injeção intramuscular; enquanto o grupo placebo recebeu placebo em dose e via de administração equivalentes, ambos administrados previamente ao período sazonal do vírus. Digno de nota, a dose de 50mg é preconizada atualmente apenas para pacientes com peso < 5 kg; assim, parcela importante da população foi tratada com uma dose inferior à atualmente recomendada. O estudo de Griffin e colaboradores 2020 utilizou esta dose pois avaliou a farmacocinética do nirsevimabe. Os resultados para a população de interesse (<5kg) foi relatado em Simões et al., 2023.

Dessa forma, iremos apresentar os resultados separadamente, considerando: a) dados de eficácia para a população tratada com a dose de interesse; b) dados de eficácia para a população total do estudo; c) dados de segurança

4.3.3.1.1. Dados de eficácia para a população tratada com a dose de interesse

Nessa análise apresentamos apenas os dados para os pacientes com peso menor do que 5 kg no momento da randomização. Pacientes com peso igual ou superior a 5kg atualmente possuem indicação de dose de 100mg, dessa forma, foram tratados no estudo com uma dose inferior à de indicação em bula.

Os dados foram obtidos a partir da análise de Simões et al., 2023, que consistia em uma análise combinada dos estudos de Griffin et al., 2020, e MELODY.^{51,53} Os resultados para a população do estudo fase IIb estão disponíveis no material suplementar da análise combinada. Foi estimada uma eficácia relativa de 86,2% (IC95%: 68,0% - 94,0%) para a redução de atendimento médico para infecções do trato respiratório inferior e

uma redução de 86,5% (IC95%: 53,5% - 96,1%) para as hospitalizações relacionadas com infecções do trato respiratório inferior por RSV.

Os resultados estão apresentados na Tabela 12.

Tabela 12: Atendimento médico e taxa de hospitalização por infecção do trato respiratório inferior por VSR durante período de 150 dias após a administração de dose de intervenção/placebo, exclusivamente em pacientes com peso inferior a 5kg.

Desfecho	Diferença relativa (95% CI)
Atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior por VSR	86,2% (68,0% – 94,0%)
Hospitalização por infecção do trato respiratório inferior por VSR	88,3% (59,1% – 96,6%)

Fonte: adaptado de Simões et al., 2023 (material suplementar). ⁴⁹

4.3.3.1.2. Dados de eficácia considerando toda a população do estudo Griffin et al., 2020

Para transparência e completude da informação, apresentamos aqui os dados para eficácia para a população total do estudo Griffin et al., 2020. Esses resultados abrangem também pacientes com peso igual ou superior a 5kg, que receberam profilaxia com 50mg de nirsevimabe, em vez da dose preconizada de 100mg. Esse fato é justificável no presente estudo uma vez que consistia em um ensaio clínico de fase 2b, onde a dose alvo ainda não estava adequadamente definida. Os resultados por desfecho de eficácia, por intenção de tratar, estão descritos na Tabela 13.

O número de atendimentos médicos por infecção do trato respiratório inferior foi de 2,6% no grupo nirsevimabe e de 9,5% no grupo placebo, o que representa uma incidência 70,1% (IC 95% 52,3 a 81,2) menor no grupo que recebeu a intervenção (Tabela 13). A taxa de hospitalização por essa mesma condição foi de 0,8% no grupo nirsevimabe e de 4,1% no grupo placebo, o que representa uma incidência 78,4% (IC 95% 51,9 a 90,3) menor no grupo que recebeu a intervenção, em relação ao placebo.

Tabela 13: Atendimento médico e taxa de hospitalização por infecção do trato respiratório inferior por VSR durante período de 150 dias após a administração de dose de intervenção/placebo.^a

Desfecho	Nirsevimabe (N = 969)	Placebo (N = 484)	Diferença relativa (95% IC) ^b	Valor p
Atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior por VSR	25 (2,6%)	46 (9,5%)	70,1% (52,3% – 81,2%)	<0.001
Hospitalização por infecção do trato respiratório inferior por VSR	8 (0,8%)	20 (4,1%)	78,4% (51,9% – 90,3%)	<0.001

^aDados referente à população analisada por intenção de tratar. A definição de evento de infecção do trato respiratório inferior para inclusão na análise de desfecho requereu teste por transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) positivo para VSR, realizado em laboratório central; exame físico com achados indicativos de envolvimento do trato respiratório inferior; e ao menos um indicador clínico de gravidade. CI denota intervalo de confiança.

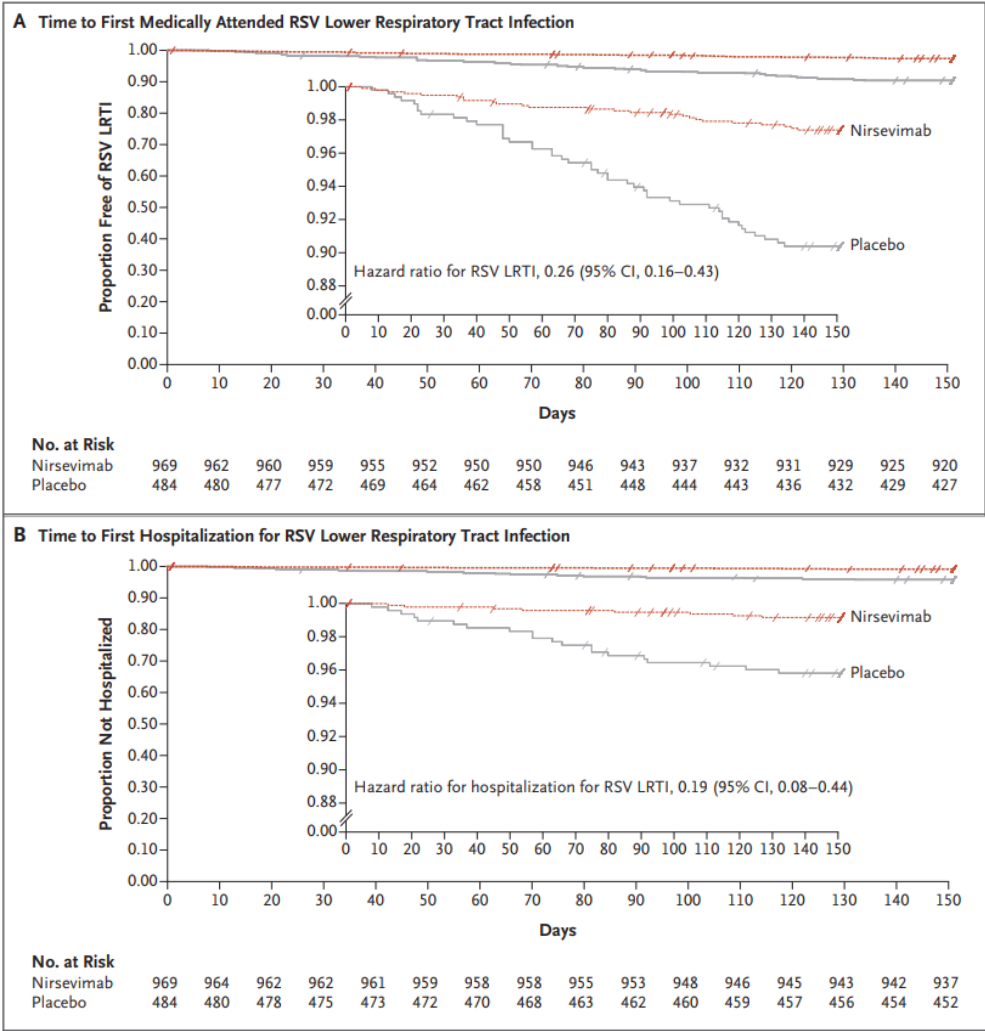
^bResultados conforme regressão de Poisson com variância robusta

Fonte: adaptado de Griffin et al., 2020.⁵³

Durante o período de 150 dias após a administração, foi identificado que crianças que receberam nirsevimabe apresentaram risco 74% (HR: 0,26; IC 95% 0,16 a 0,43) menor de necessitarem atendimento médico e 81% (HR: 0,19; IC 95% 0,08 a 0,44) menor de necessitar de hospitalização por infecção do trato respiratório inferior por VSR, em relação a crianças que receberam placebo (Tabela 14).

A ocorrência de infecção do trato respiratório inferior pelo VSR no grupo placebo se deu durante a totalidade do período de 150 dias, mas sua incidência sofreu redução conforme o término do período de sazonalidade do vírus. Dentre os pacientes que necessitaram de hospitalização, todos os que foram admitidos em unidade de terapia intensiva (5 participantes) ou que receberam ventilação assistida (4 participantes) pertenciam ao grupo placebo. Além disso, foi identificado que menos participantes necessitaram de terapia suplementar com oxigênio no grupo nirsevimabe (4 [16%]), em comparação ao grupo placebo (15 [32,6%]), dentre aqueles que apresentaram infecção do trato respiratório inferior pelo VSR que demandou atendimento médico.

Figura 8: Curvas de Kaplan-Meier referente ao tempo até: (A) o primeiro atendimento médico e (B) a primeira hospitalização por infecção do trato respiratório inferior (ITRI) associado ao VSR no período de 150 dias após a dose de nirsevimbe (análise por intenção de tratar).



Curvas de Kaplan-Meier em análise de tempo até evento apresentam a proporção de participantes livre de infecção do trato respiratório inferior por VSR que necessitou de atendimento médico (Painel A) e a proporção de participantes que não necessitaram de hospitalização em função da infecção

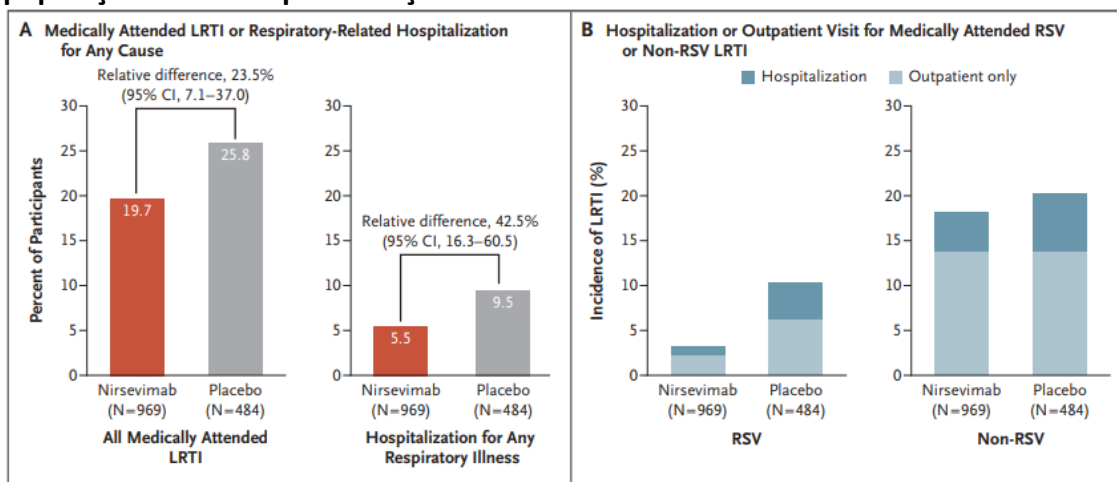
Os *hazard ratios* são provenientes de modelos estratificados de risco proporcionais com dois fatores de estratificação (idade no momento da randomização e hemisfério). Marcas de escala indicam dados censurados.

Fonte: adaptado de Griffin et al., 2020.⁵³

A eficácia do nirsevimabe foi também avaliada, sob os mesmos desfechos, com relação a infecções do trato respiratório inferior causada ou não por VSR. Durante período de 150 dias após a administração, a ocorrência de infecções do trato respiratório inferior que requereram atendimento médico foi de 19,7% no grupo nirsevimabe e de 25,8% no grupo placebo, o que representa uma incidência 23,5% (IC 95% 7,1% a 37,0%) menor no grupo que recebeu a intervenção (Figura 9A). Da mesma forma, foi identificada uma menor taxa de hospitalização por doença respiratória de qualquer causa no grupo nirsevimabe, em comparação ao grupo placebo (5,5% vs 9,5%),

o que representa uma incidência 42,5% (IC 95% 16,3% a 60,5%) menor no grupo que recebeu a intervenção (Figura 9B). Cabe ressaltar que a ocorrência de infecção do trato respiratório inferior não causada por VSR foi similar entre os grupos (Figura 9B), o que sugere que a infecção por outros patógenos respiratórios não foi afetada pelo nirsevimabe.

Figura 9: Efeito de nirsevimabe sobre eventos respiratórios por qualquer causa em população analisada por intenção de tratar.



Painel A apresenta a porcentagem de participantes que tiveram infecção do trato respiratório inferior que demandou atendimento médico (gráfico à esquerda apresenta a proporção de pacientes que necessitaram atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior, sendo identificada diferença relativa de 23,5% [IC 95%: 7,1 a 37] entre os grupos nirsevimabe e placebo) ou hospitalização relacionada por quadro respiratório (causado ou não por VSR) (gráfico à direita apresenta uma diferença relativa de 42,5% [16,3 a 60,5] entre os grupos no desfecho de hospitalizações por qualquer doença respiratória) durante 150 dias após a administração de nirsevimabe ou placebo. Painel B apresenta a porcentagem de participantes que tiveram infecção do trato respiratório inferior, associada ou não ao VSR, que demandou atendimento médico ou hospitalização durante 150 dias após a administração de nirsevimabe ou placebo (gráfico à esquerda apresenta a porcentagem de incidência de atendimento médico e hospitalizações por infecção do trato respiratório inferior relacionados a VSR entre os grupos nirsevimabe e placebo. O gráfico à direita apresenta a porcentagem de incidência de atendimento médico e hospitalizações por infecção do trato respiratório inferior não relacionados a VSR entre os grupos nirsevimabe e placebo

Fonte: adaptado de Griffin et al., 2020.⁵³

Por fim, interpretação desse estudo foi reportado por Madhi e Simões na seção *Translating Best Evidence into Best Care* do Journal of Pediatrics.⁶⁹ A análise dos resultados do estudo reiterou a relevância clínica do nirsevimabe em reduzir o número de atendimentos médicos, com redução absoluta do risco em 6,9% (IC 95% 4,1% a 9,7%) e número necessário para tratar de 14,5 (IC 95% 10,3 a 24,3), e as hospitalizações, com redução absoluta do risco em 3,3% (IC 95% 1,4% a 5,2%) e número necessário para tratar de 30,3 (IC 95% 19,4 a 69,5), por infecção do trato respiratório inferior por VSR.

4.3.3.1.3. Dados de segurança

Para essa análise, consideramos a população total do estudo Griffin et. al, 2020. Quanto à segurança da intervenção, foi avaliada a incidência de eventos adversos,

eventos adversos graves (grau ≥ 3), eventos adversos sérios e eventos adversos de interesse especial – definido como hipersensibilidade, doença do imunocomplexo e trombocitopenia – em período de acompanhamento de 360 dias. A análise de segurança foi realizada por tratamento recebido e, portanto, incluiu 1447 participantes (nirsevimabe: 968; placebo: 479). Os resultados por desfecho de segurança estão descritos na Tabela 14.

Tabela 14: Segurança e efeitos adversos ocorridos durante o estudo em ao menos 10% dos participantes em cada um dos grupos.*

Variável	Nirsevimabe (N = 968)	Placebo (N =479)
Eventos adversos durante o período do estudo	834 (86,2%)	416 (86,8%)
Relacionados à intervenção †	22 (2,3%)	10 (2,1%)
Grau ≥ 3	77 (8,0%)	60 (12,5%)
Ocorridos ≤ 1 dia após a primeira dose	24 (2,5%)	12 (2,5%)
Ocorridos ≤ 7 dias após a primeira dose	121 (12,5%)	73 (15,2%)
Morte ‡	2 (0,2%)	3 (0,6%)
Eventos adversos sérios durante o período do estudo		
Todos	108 (11,2%)	81 (16,9%)
Relacionados à intervenção†	0	0
Eventos adversos de interesse especial §		
Todos	5 (0,5%)	3 (0,6%)
Relacionados à intervenção†	5 (0,5%)	3 (0,6%)
Eventos adversos durante o período do estudo, segundo órgãos e sistemas		
Distúrbios gastrointestinais		
Todos	263 (27,2%)	146 (30,5%)
Diarreia	100 (10,3%)	50 (10,4%)
Distúrbios gerais e relacionadas à administração		
Todos	127 (13,1%)	70 (14,6%)
Febre	111 (11,5%)	64 (13,4%)
Infecções		
Todas	747 (77,2%)	377 (78,7%)
Bronquiolite	96 (9,9%)	55 (11,5%)
Bronquite	96 (9,9%)	55 (11,5%)
Gastroenterite	122 (12,6%)	46 (9,6%)
Infecção do trato respiratório inferior	86 (8,9%)	53 (11,1%)
Nasofaringite	164 (16,9%)	94 (19,6%)
Rinite	111 (11,5%)	50 (10,4%)
Infecção do trato respiratório superior	395 (40,8%)	170 (35,5%)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	203 (21,0%)	91 (19,0%)
Distúrbios de pele e subcutâneo	237 (24,5%)	110 (23,0%)

* Dados são referentes à análise da população por tratamento recebido (*as-treated*).

† Relação com a intervenção foi determinada pelo investigador, o qual, no momento da investigação da relação causal, não estava informado sobre as alocações do estudo.

‡ No grupo nirsevimabe, uma morte no dia 97 foi causada por estenose de veia pulmonar não diagnosticada previamente, e uma morte de causa desconhecida ocorreu no dia 123 (criança estava bem antes de dormir). No grupo placebo, uma morte no dia 343 foi causada por efusão pericárdica, e duas mortes (nos dias 26 e 109) foram causadas por pneumonia. O participante falecido no dia 26 foi hospitalizado por apneia no dia 9 (teste negativo para VSR), recebeu diagnóstico de meningite por *Escherichia coli* e *Morganella morganii*, e permaneceu hospitalizado até seu falecimento, o qual foi atribuído à pneumonia. Em relação à criança falecida no dia 109, a infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR foi anteriormente diagnosticada, com resolução no dia 84; testes de VSR subsequentes não foram realizados. A morte ocorrida no dia 367 no grupo placebo foi atribuída à pneumonia causada pelo

Haemophilus influenzae e ao *Streptococcus pneumoniae*, os quais foram identificados no sangue e tecidos pulmonares em exame post mortem. Teste de VSR não foi realizado.

§ Eventos adversos de interesse especial incluem hipersensibilidade, doença do complexo imune e trombocitopenia. Um caso de petéquias, de duração de um dia, ocorreu aproximadamente 4 meses após a administração de nirsevimabe e foi considerado pelo investigador como evento relacionado à droga. Entretanto, o quadro clínico desse participante não foi avaliado por profissional da saúde, nenhuma avaliação laboratorial foi conduzida e o evento adverso foi reportado com base na descrição provida pelos pais do participante.

Fonte: adaptado de Griffin et al., 2020.⁵³

A frequência dos eventos adversos ocorridos durante o estudo foi similar entre os grupos: eventos adversos sérios foram reportados em 11,2% dos participantes do grupo nirsevimabe e 16,9% dos participantes do grupo placebo, nenhum deles sendo considerado pelo investigador como relacionado ao tratamento (Tabela 14). Os eventos adversos ocorridos foram em sua maioria de grau 1 ou 2 de gravidade. Eventos adversos de grau 3 ou superior foram reportados em 8,0% dos participantes do grupo nirsevimabe e 12,5% dos participantes do grupo placebo. A incidência de eventos adversos ocorridos em até 1 dia e em até 7 dias após a administração foi similar entre os grupos (2,5% vs 2,5%; 12,5% vs 15,2%, respectivamente). Eventos adversos de interesse especial foram reportados em 0,5% dos participantes do grupo nirsevimabe e em 0,6% dos participantes do grupo placebo, sendo todos de grau 1 de gravidade e relacionados ao tratamento, segundo avaliação do investigador. Os eventos adversos de interesse especial foram *rash* (4 participantes) e petéquias (1 participante) no grupo nirsevimabe e *rash* (3 participantes) no grupo placebo. Ao total, ocorreram seis mortes: cinco durante os 361 dias de acompanhamento do estudo, sendo duas no grupo nirsevimabe e três no grupo placebo, e uma após esse período, no dia 367. Nenhuma morte foi atribuída à infecção por VSR ou à administração de nirsevimabe ou placebo.

4.3.3.2. Estudo MEDLEY – NCT03959488

As publicações de Domachowske et al., 2022 e Domachowske et al., 2023^{49,50} reportam dados referentes ao ensaio clínico randomizado de fase 2/3 (MEDLEY; NCT03959488), conduzido em 32 países, que avaliou a segurança de nirsevimabe, em comparação ao palivizumabe, em dois momentos: durante o primeiro (Domachowske et al., 2022)⁴⁹ e o segundo (Domachowske et al., 2023)⁵⁰ período sazonal de exposição ao vírus VSR. O estudo MEDLEY foi patrocinado pela AstraZeneca e Sanofi.

4.3.3.2.1. Primeiro período sazonal

Na publicação de Domachoswske et al., 2022⁴⁹ foram avaliadas 925 crianças com idade gestacional de até 35 semanas e elegíveis a receber palivizumabe. Essas foram divididas em 2 coortes:

- DCC-DPC: composta por crianças prematuras com doença cardíaca congênita ou doença pulmonar crônica da prematuridade; e a coorte
- Prematuros: composta por crianças prematuras sem tais comorbidades.

A randomização dos participantes foi estratificada por hemisfério (norte ou sul) e por idade ($\leq 3,0$ meses, $>3,0$ a $6,0$ meses ou $>6,0$ meses), em razão de 2:1 para recebimento de nirsevimabe ou palivizumabe. O grupo nirsevimabe recebeu dose única de 50mg (peso < 5 kg) ou 100mg (peso ≥ 5 kg) de nirsevimabe via injeção intramuscular, seguida de placebo em doses mensais equivalentes durante os 4 meses seguintes; enquanto o grupo palivizumabe recebeu dose mensal de 15 mg/kg de palivizumabe via injeção intramuscular por até 5 meses. Nesse estudo, foram avaliados desfechos durante um período de até 361 dias após a administração da primeira dose de nirsevimabe, previamente ao início do primeiro período sazonal de exposição ao vírus.

No total, foram incluídos 925 pacientes, onde 310 foram alocados na coorte DCC-DPC e 615 na coorte prematura. Dentre os pacientes da coorte DCC-DPC, 208 participantes foram alocados para o grupo nirsevimabe e 98 para o grupo palivizumabe. Na coorte prematura, 406 foram alocados para o grupo nirsevimabe e 206, para o grupo palivizumabe. Dentre todos os participantes alocados ao grupo nirsevimabe, 51,8% eram do sexo masculino; 21,1% apresentaram idade gestacional menor que 29 semanas; 20,8%, entre 29 a menos de 32 semanas; 42,5%, entre 32 a menos de 35 semanas; e 15,6%, maior ou igual a 35 semanas; e 44,5% tinham menos de 3 meses de idade no momento da randomização, 34,1% tinham entre 3 e 6 meses e 21,4% tinham mais de 6 meses. Não foi identificada diferença significativa entre as características basais entre os grupos.

Os resultados por desfecho de segurança estão descritos na Tabela 15.

Tabela 15: Eventos adversos avaliados durante 361 dias após administração da primeira dose de nirsevimabe, previamente ao primeiro período sazonal do VSR.^a

Desfecho	Coorte prematura		Coorte DCC-DPC	
	Nirsevimabe (n = 406)	Palivizumabe (n = 206)	Nirsevimabe (n = 208)	Palivizumabe (n = 98)
Eventos adversos	268 (66,0)	134 (65,0)	148 (71,2)	72 (73,5)
Eventos adversos relacionados ao tratamento	6 (1,5)	4 (1,9)	4 (1,9)	2 (2,0)
Evento adverso de grau ≥ 3 de gravidade ^b	14 (3,4)	7 (3,4)	30 (14,4)	13 (13,3)
Eventos adversos de grau ≥ 3 de gravidade relacionados ao tratamento	0	0	0	0
Evento adverso com desfecho mortalidade (grau 5 de gravidade)	2 (0,5)	0	3 (1,4)	1 (1,0)
Eventos adversos sérios ^c	28 (6,9)	11 (5,3)	40 (19,2)	20 (20,4)
Eventos adversos sérios relacionados ao tratamento	0	0	0	0
Eventos adversos de interesse especial ^d	1 (0,2)	0	1 (0,5)	0
Eventos adversos relacionados à COVID-19 ^e	8 (2,0)	1 (0,5)	2 (1,0)	1 (1,0)

^a A análise por tratamento recebido (*as-treated/por protocolo*) incluiu participantes que receberam alguma droga do estudo. Nessa população, os participantes foram analisados de acordo com o tratamento recebido (nirsevimabe ou palivizumabe). Crianças com múltiplos eventos em uma mesma categoria foram contabilizados uma única vez na categoria. Crianças com eventos em mais de uma categoria foram contabilizados uma vez em cada uma das categorias. Eventos adversos foram graduados conforme a gravidade, com base nos critérios do *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* do *National Cancer Institute (NCI)* e foram codificados pelo *Medical Dictionary for Regulatory Activities*. Os dados reportados foram aqueles disponíveis em 3 de maio de 2021, data de corte da análise primária. DCC denota doença cardíaca congênita; e DPC, doença pulmonar crônica da prematuridade.

^b Evento adverso de grau 3 denota evento sério; evento adverso de grau 4, evento de ameaça à vida; e evento adverso de grau 5, evento fatal.

^c Eventos adversos sérios são definidos como morte, eventos que representaram ameaça à vida ou que requereram hospitalização, eventos que prologaram o tempo hospitalização, eventos persistentes ou associados à deficiência ou incapacidade clinicamente significativa, ou eventos considerados de significância médica.

^d Eventos adversos de interesse especial incluem hipersensibilidade, doença do imunocomplexo e trombocitopenia, e foram determinados com base na avaliação do investigador.

^e Eventos adversos relacionados à COVID-19 compreendem casos sintomáticos e assintomáticos de COVID-19 com teste diagnóstico confirmatório positivo para síndrome aguda respiratória grave por coronavírus 2 ou casos suspeitos com sinais e sintomas altamente sugestivos de COVID-19, conforme julgamento do investigador, mas para os quais testes diagnósticos confirmatórios estavam indisponíveis ou apresentaram resultado negativo.

Fonte: adaptado de Domachoswske et al., 2022.⁴⁹

Nenhum evento adverso grave foi relacionado ao tratamento. Dois eventos de interesse especial, os quais compreenderam hipersensibilidade, doença do imunocomplexo e trombocitopenia, foram reportados, ambos nos grupos que receberam o nirsevimabe: trombocitopenia induzida por heparina em criança com doença cardíaca congênita e *rash* maculopapular após a administração de dose de placebo em criança da coorte prematura.

A incidência de eventos adversos foi similar entre os grupos de uma mesma coorte: na coorte DCC-DPC (nirsevimabe: 148 [71,2%]; palivizumabe: 72 [73,5%]) e na coorte prematura (nirsevimabe: 268 [66%]; palivizumabe: 134 [65%]).

Já a incidência de eventos adversos sérios – definidos como morte, eventos que representaram ameaça à vida ou que requereram hospitalização, eventos que prologaram o tempo hospitalização, eventos persistentes ou associados à deficiência ou incapacidade clinicamente significativa, ou eventos considerados de significância médica –, também foi semelhante: na coorte DCC-DPC (nirsevimabe: 40 [19,2%]; palivizumabe: 20 [20,4%]) e na coorte prematura (nirsevimabe: 28 [6,9%]; palivizumabe: 11 [5,3%]).

Cinco mortes ocorreram no grupo nirsevimabe, sendo três na coorte DCC-DPC e duas na coorte prematura; e uma morte no grupo palivizumabe, na coorte DCC-DPC. Todas as mortes foram julgadas pelo investigador como não relacionadas ao tratamento. Portanto, o perfil de segurança de nirsevimabe foi similar ao do palivizumabe em crianças com doença cardíaca congênita ou doença pulmonar crônica da prematuridade e crianças prematuras.

4.3.3.2.2. Segundo período sazonal

Na publicação de Domachoswske et al., 2023⁵⁰ foram avaliados desfechos de segurança durante um período de 150 a 361 dias após a administração da primeira dose de nirsevimabe, previamente ao início do segundo período sazonal de exposição ao vírus. A população elegível a receber palivizumabe em um segundo período sazonal compreendeu apenas crianças com doença cardíaca congênita ou doença pulmonar crônica da prematuridade – população pertencente anteriormente a coorte DCC-DPC na publicação de Domachoswske e et al., 2022.⁴⁹

Dessa forma, dos 310 participantes que compuseram a coorte DCC-DPC, 262 participaram do estudo durante o segundo período sazonal e desses, 252 completaram o período mínimo de acompanhamento de 150 dias após a administração da primeira dose de nirsevimabe. Os participantes que anteriormente receberam nirsevimabe permaneceram nesse grupo (Nirsevimabe/Nirsevimabe [N/N]: 180). O grupo que recebeu palivizumabe foi randomizado novamente, em razão 1:1, para nirsevimabe (Palivizumabe/Nirsevimabe [P/N], 40 participantes) ou palivizumabe (Palivizumabe/Palivizumabe [P/P], 42 participantes).

Os grupos N/N e P/N receberam dose única de 200 mg de nirsevimabe via injeção intramuscular, seguida de placebo em doses mensais equivalentes durante os 4 meses

seguintes; enquanto o grupo P/P recebeu dose mensal de 15 mg/kg de palivizumabe via injeção intramuscular, por até 5 meses. Dentre os grupos N/N e P/N, 39,4% e 40% apresentaram idade gestacional menor que 29 semanas; 18,3% e 5% entre 29 e menos de 32 semanas; 13,9% e 10% entre 32 e menos de 35 semanas; e 28,3% e 45% maior ou igual a 35 semanas, respectivamente. No momento de início do segundo período sazonal, a mediana de idade nos grupos foi semelhante: N/N (16,7 meses [12,1 – 23,2]), P/N (16,4 meses [12,5 – 22,3]) e P/P (15,8 meses [12,5 – 19,9]). Não foram identificadas diferenças significativas entre as características basais entre os grupos. Os resultados por desfecho de segurança estão descritos na Tabela 16.

Tabela 16: Eventos adversos avaliados durante ≥ 150 dias após a administração da primeira dose de nirsevimabe, previamente ao primeiro período sazonal do VSR, em população as-treated (AT).

Eventos adversos	P/P, n (%) (n = 42)	P/N n (%) (n = 40)	N/N n (%) (n = 180)	Total n (%) (n = 262)
Um ou mais eventos ^b	29 (69,0)	29 (72,5)	126 (70,0)	184 (70,2)
Ocorridos ≤ 1 dia após a primeira dose ^a	0	0	2 (1,1)	2 (0,8)
Ocorridos ≤ 3 dias após a primeira dose ^a	0	1 (2,5)	4 (2,2)	5 (1,9)
Ocorridos ≤ 7 dias após a primeira dose ^a	2 (4,8)	4 (10,0)	7 (3,9)	13 (5,0)
Ocorridos ≤ 14 dias após a primeira dose ^a	9 (21,4)	4 (10,0)	28 (15,6)	41 (15,6)
Ocorridos ≤ 30 dias após a primeira dose ^a	11 (26,2)	11 (27,5)	54 (30,0)	76 (29,0)
1 ou mais eventos relacionados ao tratamento	0	0	0	0
1 ou mais eventos de grau $\geq 3^c$	1 (2,4)	4 (10,0)	14 (7,8)	19 (7,3)
Ocorridos ≤ 1 dia após a primeira dose ^a	0	0	0	0
Ocorridos ≤ 3 dias após a primeira dose ^a	0	0	0	0
Ocorridos ≤ 7 dias após a primeira dose ^a	0	0	0	0
Ocorridos ≤ 14 dias após a primeira dose ^a	0	0	0	0
Ocorridos ≤ 30 dias após a primeira dose ^a	1 (2,4)	1 (2,5)	3 (1,7)	5 (1,9)
1 ou mais eventos graves ^d	0	4 (10,0)	17 (9,4)	21 (8,0)
Ocorridos ≤ 30 dias após a primeira dose ^a	0	1 (2,5)	4 (2,2)	5 (1,9)
1 ou mais eventos com desfecho mortalidade	0	0	0	0
1 ou mais eventos de interesse especial ^e	0	0	0	0
1 ou mais eventos relacionados ao COVID-19 ^f	5 (11,9)	4 (10,0)	13 (7,2)	22 (8,4)
Ocorridos ≤ 30 dias após a primeira dose ^a	0	1 (2,5)	3 (1,7)	4 (1,5)

Previamente ao segundo período de sazonalidade do vírus, crianças com doença congênita cardíaca ou doença pulmonar crônica da prematuridade randomizadas para o grupo nirsevimabe durante o primeiro período de sazonalidade receberam 200mg de nirsevimabe, seguida de 4 doses mensais de placebo (N/N) e as randomizadas para o grupo palivizumabe, foram re-randomizadas para receber 200mg de nirsevimabe, seguida de 4 doses mensais de placebo (P/N), ou 5 doses mensais por via intramuscular de palivizumabe (15mg/kg por dose) (P/P). Eventos adversos foram codificadas pela MedDRA versão 23.1 ou superior, salvo outra indicação. Abreviações: AT, “as-treated” ou por tratamento recebido; COVID-19, doença do coronavírus 19; CHD, doença cardíaca congênita; CLD, doença pulmonar crônica da prematuridade; MedDRA, *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; N, nirsevimabe; P, palivizumabe.

^a Relativo à dose de nirsevimabe para os grupos P/N e N/N e à primeira de 5 doses de palivizumabe para o grupo P/P.

^b Participantes com múltiplos eventos em uma mesma categoria foram contabilizados uma única vez na categoria; participantes com eventos em mais de uma categoria foram contabilizados uma vez em cada uma das categorias.

^c Evento adverso de grau 3: evento grave; evento adverso de grau 4: evento de ameaça à vida; e evento adverso de grau 5: evento fatal.

^d Eventos adversos graves são definidos como morte, eventos que representaram ameaça à vida ou que requereram hospitalização, eventos que prologaram o tempo hospitalização, eventos persistentes ou associados à deficiência ou incapacidade clinicamente significativa, eventos médicos importantes e anomalias/malformações congênitas.

^e Inclui hipersensibilidade do tipo I (incluindo anafilaxia), doença do imunocomplexo e trombocitopenia.

^f Eventos adversos relacionados à COVID-19 compreendem casos sintomáticos e assintomáticos de COVID-19 com teste diagnóstico confirmatório positivo para síndrome aguda respiratória grave por coronavírus 2 ou casos suspeitos com sinais e sintomas altamente

sugestivos de COVID-19, conforme julgamento do investigador, mas para os quais testes diagnósticos confirmatórios estavam indisponíveis ou apresentaram resultado negativo.
Fonte: adaptado de Domachowske et al., 2023.⁵⁰

A incidência de eventos adversos em todo o período do estudo foi similar entre os grupos (N/N: 126 [70%]; P/N: 29 [72,5%]; P/P: 29 [69%]), bem como a sua incidência em relação ao tempo decorrido de cada dose. Durante o período analisado, não foram reportados eventos adversos relacionados ao tratamento.

A análise de 30 dias após a administração da primeira dose indicou que a incidência de eventos adversos graves é similar entre os três grupos (N/N: 4 [2,2%]; P/N: 1 [2,5%]; P/P: 0 [0%]). Em relação aos eventos adversos graves, a incidência geral foi numericamente maior nos grupos P/N (10%) e N/N (9,4%), em comparação ao grupo P/P (0%). Os eventos adversos graves reportados decorreram principalmente de infecções ou estiveram relacionados a comorbidades preexistentes, não sendo identificadas preocupações quanto à segurança do tratamento.

As publicações de Domachowske et al., 2022⁴⁹ e Domachowske et al., 2023,⁵⁰ correspondente ao estudo MEDLEY, demonstraram que o nirsevimabe apresenta perfil de segurança semelhante ao palivizumabe nas doses únicas intramusculares de 50mg, se peso <5kg, ou 100mg, se peso ≥5kg em crianças prematuras e em crianças com doença cardíaca congênita ou doença pulmonar crônica da prematuridade expostas ao seu primeiro período de sazonalidade do VSR, bem como na dose de 200mg no grupo de crianças expostas ao seu segundo período de sazonalidade. O resultado-alvo de eficácia farmacocinética foi atingido em 98% dos participantes. Os dados farmacocinéticos apoiam a extrapolação da mesma capacidade de eficácia de nirsevimabe para crianças com doença pulmonar crônica, doença cardíaca congênita ou prematuridade extrema.

4.3.3.3. Estudo MELODY – NCT03979313

O estudo de MELODY é um ensaio clínico randomizado de fase 3 (NCT03979313), que avaliou a eficácia e segurança de nirsevimabe, administrado em dose única via injeção intramuscular em crianças menores de 1 ano e com idade gestacional de pelo menos 35 semanas. A randomização foi estratificada pela idade (≤3,0 meses, >3,0 a 6,0 meses ou >6,0 meses) e hemisfério que residiam (norte ou sul). O estudo MELODY foi patrocinado pela MedImmune/AstraZeneca e Sanofi.

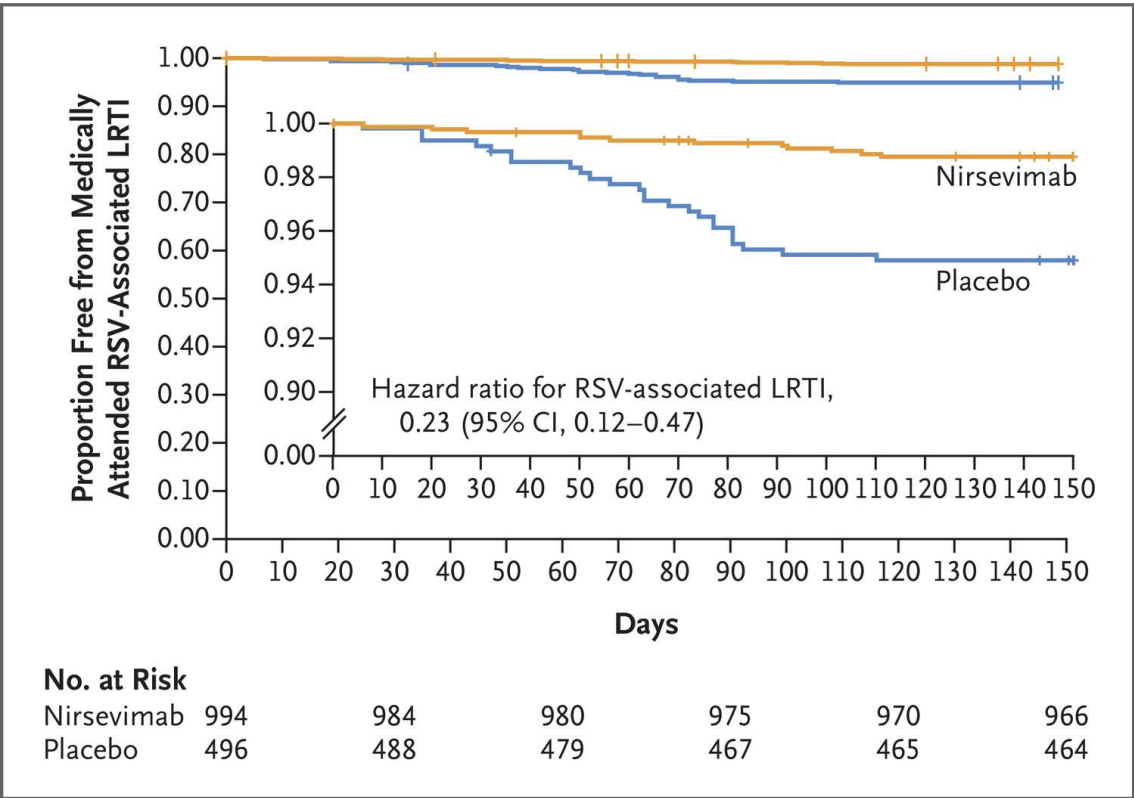
O estudo MELODY necessitou ser interrompido temporariamente devido à COVID-19, assim, análise preliminar foi publicada com cerca de 50% da amostra, consistindo em 1.490 crianças (nirsevimabe: 994; placebo: 496), com pacientes randomizados entre 2019 e 2020.⁵¹ O estudo concluiu seu recrutamento entre 2021 e 2022, randomizando um total de 3.012 crianças (nirsevimabe: 2.009; placebo: 1.003).⁵²

4.3.3.3.1. Análise preliminar: Hammit et. al., 2022

No período pré-pandemia, 1490 crianças foram randomizadas (nirsevimabe: 994; placebo: 496) e 1.478 (99,2%) receberam as intervenções planejadas (nirsevimabe: 987; placebo: 491) com a análise apresentada na publicação de Hammitt et al., 2022. Dentre os pacientes incluídos no grupo nirsevimabe, 13,3% apresentaram idade gestacional entre 35 e 37 semanas e 86,6% maior ou igual a 37 semanas, 40,6% dos pacientes tinham <5kg e 59,4% ≥5kg e 69% eram do hemisfério norte.

Doze pacientes que receberam nirsevimabe necessitaram de atendimento médico devido a infecção do trato respiratório inferior associado a VSR, enquanto no grupo controle foram 25 pacientes, sendo estimado que o uso de nirsevimabe reduziu em 74,5% (IC95%: 49,6 a 87,1) a necessidade de atendimento médico por esta condição ($p<0.001$). No período de 150 dias após a administração das intervenções, seis (0,6%) pacientes que receberam nirsevimabe e oito (1,6%) pacientes que receberam placebo foram hospitalizadas por infecção do trato respiratório inferior associado a VSR, observando-se redução numérica de 62,1% (IC95%: -8,6% a 86,8%; $p=0,07$). Hospitalização por qualquer condição respiratória devido a VSR ocorreu em 9 (0,9%) pacientes do grupo nirsevimabe e 11 (2,2%) do grupo placebo (eficácia estimada de 59%; IC95%: 1,8 a 82,9).

Figura 10: Tempo até a primeira infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR que necessitou de atendimento médico em todos os pacientes

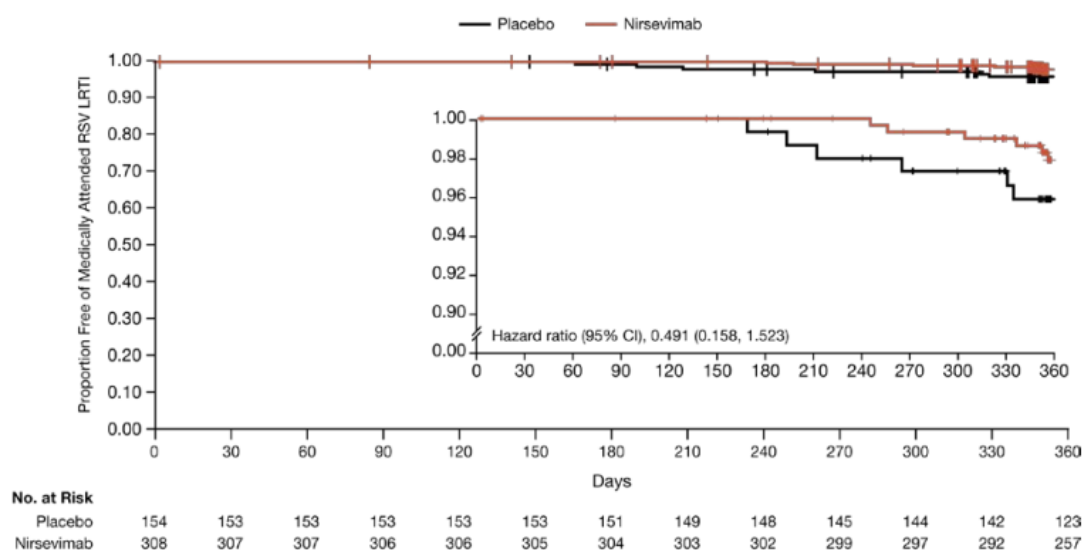


São apresentadas curvas de Kaplan-Meier de uma análise de tempo até o evento da proporção de participantes na população de intenção de tratamento que estavam livres de uma ITRI associada ao VSR atendida medicamente. A razão de risco e intervalo de confiança de 95% correspondente foram obtidos a partir de um modelo de riscos proporcionais estratificados com o fator de estratificação da idade na randomização. O intervalo de confiança não foi ajustado para multiplicidade. Marcas de seleção indicam dados censurados. O inseto mostra os mesmos dados em um eixo y ampliado.

Fonte: adaptado de Hammit et al., 2022.⁵¹

Participantes da África do Sul não contribuíram com eventos para a estimativa de eficácia primária devido a uma baixa incidência de VSR durante a pandemia de Covid-19; no entanto, a transmissão sazonal de VSR começou após o dia 151, com 12 casos ocorrendo até o dia 361 (6 de 308 pacientes [1,9%] no grupo nirsevimabe e em 6 de 154 [3,9%] no grupo placebo) (Figura 11).

Figura 11: Tempo até a primeira infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR que necessitou de atendimento médico para pacientes da África do Sul



A curva de Kaplan-Meier de uma análise de tempo até o evento mostra uma estimativa da proporção de participantes que estavam livres de uma LRTI associada ao VSR que necessitou de atendimento médico. A razão de risco e os respectivos ICs de 95% foram obtidos a partir de um modelo de risco proporcional estratificado com o fator de estratificação (idade na randomização). O IC não foi ajustado para multiplicidade. Marcas de seleção indicam dados censurados. CI, intervalo de confiança; ITT, intenção de tratar; LRTI, infecção do trato respiratório inferior; VSR, vírus sincicial respiratório.

Fonte: adaptado de Hammit et al., 2022.⁵¹

Nenhum dos eventos adversos graves, incluindo as mortes, foi considerado relacionado ao nirsevimabe ou placebo. A maioria dos eventos adversos foram de grau 1 e 2 de gravidade (nirsevimabe: 863 [87,4%]; placebo: 426 [86,6%]). Eventos adversos de grau 3 ou maior de gravidade foram reportados em 36 de 987 pacientes que receberam nirsevimabe e em 21 dos 491 (4,3%) dos pacientes que receberam placebo. A incidência de eventos adversos que ocorreram em 1 dia após a injeção foi baixa (1,8% no grupo nirsevimabe e 0,6% no grupo placebo, sendo todos de grau 1 de gravidade e manejados pelos cuidadores. A incidência de eventos adversos até o dia 7 após a injeção foi semelhante entre os grupos (nirsevimabe: 13,4%; placebo: 12,8%). Dentre os eventos adversos na classe de distúrbios gerais e condições no local de administração do sistema MedDRA, acordos foram uma ocorrência em 6 (0,6%) crianças no grupo que recebeu nirsevimabe e 2 (0,4%) crianças do grupo placebo, os quais incluíram dentre os eventos adversos de classe de distúrbios gerais e condições no local de administração de acordo com o MedDRA, identificou-se uma ocorrência em 6 (0,6%) crianças no grupo que recebeu nirsevimabe e 2 (0,4%) crianças do grupo placebo, os quais incluíram: pirexia (1 criança que recebeu nirsevimabe e 2 crianças que receberam placebo; classificados como não sérios ou grau 1 de gravidade); desconforto (2 crianças) e dor no local da

injeção (3 crianças). Eventos adversos sérios foram reportados em 67 (6,8%) crianças que receberam nirsevimabe e 36 (7,3%) crianças que receberam placebo. Três óbitos ocorreram até o dia 361 após a injeção, todos do grupo nirsevimabe no e a partir do dia 140. Um óbito por causa desconhecida ocorreu no dia 140 em uma criança com deficiência de crescimento. Referente a eventos adversos reportados de re-ocorrência de vômito, hipoglicemia e anemia, os investigadores suspeitam de uma condição crônica já existente que não foi diagnosticada antes do óbito. Dois óbitos nos dias 143 e 338 foram atribuídas a gastroenterite não tratada. Um único evento adverso de interesse especial foi reportado: uma criança que recebeu nirsevimabe apresentou *rash* cutâneo de grau três sem efeito sistêmico 6 dias após a injeção, o qual não necessitou de tratamento e foi resolvido após 20 dias. O investigador considerou este evento relacionado ao nirsevimabe. Não foi reportado outro evento de hipersensibilidade (Tabela 17).

Tabela 17: Eventos adversos que ocorreram 360 dias após a administração^a.

Desfecho	Nirsevimabe (n = 987)	Placebo (n = 491)	Total (n=1478)
Número de participantes (%)			
Evento adverso	863 (87,4)	426 (86,8)	1289 (87,2)
Relacionado com o regime do estudo	10 (1,0)	7 (1,4)	17 (1,2)
Ocorreram ≤ 1 dia após a injeção	18 (1,8)	3 (0,6)	21 (1,4)
Ocorreram ≤ 3 dias após a injeção	56 (5,7)	23 (4,7)	79 (5,3)
Ocorreram ≤ 7 dias após a injeção	132 (13,4)	63 (12,8)	195 (13,2)
Evento adverso de grau ≥3 de gravidade	36 (3,6)	21 (4,3)	57 (3,9)
Evento adverso que resultou em morte	3 (3,0)	0	3 (0,2)
Evento adverso sério^b	67 (6,8)	36 (7,3)	103 (7,0)
Considerados relacionados ao regime do estudo	0	0	0
Evento adverso de interesse especial^c	1 (0,1)	0	1 (0,01)
Evento adverso relacionado a Covid-19	7 (0,7)	7 (1,4)	14 (0,9)
Caso confirmado de Covid-19^d	6 (0,6)	6 (1,2)	12 (0,8)
Evento adversos supostamente relacionados a Covid-19	1 (0,1)	1 (0,2)	2 (0,1)

^a Os dados são referentes a população tratada (*as-treated*). Foram excluídos eventos que ocorreram 361 dias ou mais após a injeção. Um paciente estava em acompanhamento e não atingiu o dia 361 no ponto de corte do estudo. Os pacientes com múltiplos eventos em uma categoria foi contado como um evento na categoria. Os participantes com eventos em mais de uma categoria foram incluídos uma vez em cada uma das categorias. Os eventos adversos de grau 3 de gravidade foram considerados graves, os eventos de grau 4 foram considerados os que representassem risco a vida, e os eventos de grau 5 foram considerados fatais. Causalidade foi determinada por avaliação do investigador. Covid-19 é referente a doença causada pelo coronavírus 2019.

^b Eventos adversos sérios foram os que resultaram em óbitos, representassem risco a vida dos participantes, causaram hospitalização ou prolongaram a hospitalização, causaram incapacidade ou deficiência clínica, ou foram considerados um importante evento médico.

^c Eventos adversos de interesse especial foram hipersensibilidade, doença do complexo imune e trombocitopenia e foram relatados com base na avaliação do investigador.

^d Casos confirmados de Covid-19 incluíram casos positivos sintomáticos e assintomáticos.

^e Casos suspeitos de Covid-19 incluíram casos nos quais os sinais e sintomas foram considerados pelo investigador como altamente sugestivos de Covid-19, mas os resultados de um teste diagnóstico confirmatório não estavam disponíveis ou foram negativos.

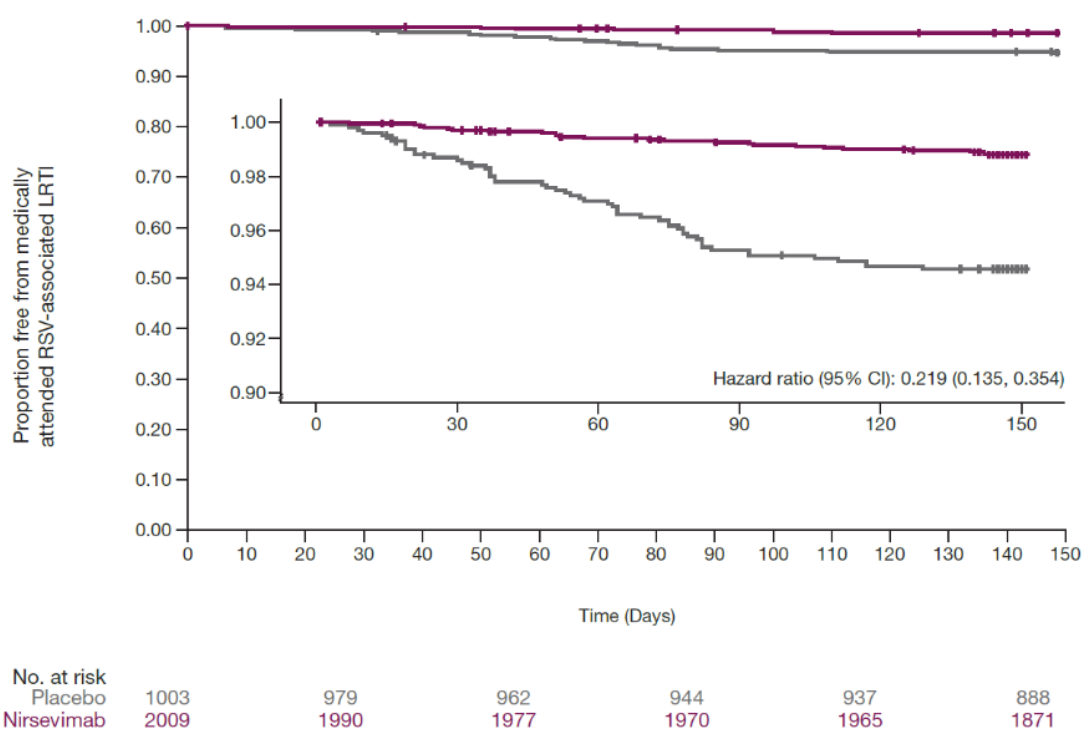
Fonte: adaptado de Hammit et al., 2022.⁵¹

4.3.3.3.2. Análise com dados completos: Muller et. al., 2023

A publicação de Muller et al., 2023⁵² apresenta os dados completos do estudo MELODY (NCT03979313). Ao total, 3.012 crianças foram randomizadas 2:1 para receber nirsevimabe (n=2009) e placebo (n=1003).

Após 150 dias da administração de nirsevimabe, a eficácia na redução de atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR foi de 76,4% (IC95%: 62,3 a 85,2), a redução na hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR foi de 76,8% (IC95%: 49,4 a 89,4) e a eficácia na redução de hospitalização por infecção do trato respiratório inferior grave associado ao VSR foi de 78,6% (IC95%: 48,8 a 91) (Figura 13).

Figura 12: Tempo até o primeiro atendimento médico até 150 dias após a administração das intervenções.

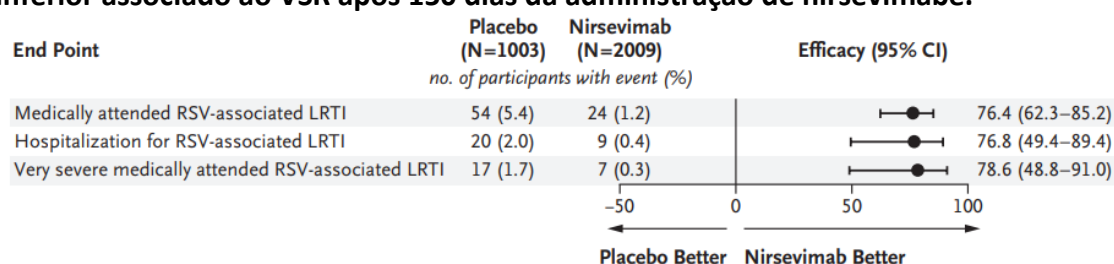


A razão de risco é obtida a partir de um modelo de risco proporcional de Cox estratificado, com fatores de estratificação (idade na randomização, hemisfério e coorte) como estratos. As marcas de seleção indicam dados censurados.

IC: intervalo de confiança; ITRI: infecção do trato respiratório inferior; VSR: vírus sincicial respiratório.

Fonte: adaptado de Muller et al., 2023.⁵²

Figura 13: Incidência de atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR após 150 dias da administração de nirsevimabe.



Atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior grave associado ao VSR foi definido como infecção nas quais hospitalização e suporte de oxigênio ou de fluidos intravenosos foram necessários. Os dados são de análise considerando a população com intenção de tratar, a qual consiste em todos as crianças randomizadas.

Fonte: Muller et al., 2023.⁵²

Referente às hospitalizações por infecção do trato respiratório inferior por qualquer causa (não restrito ao VSR), 37 pacientes dentre 1701 que receberam nirsevimabe e 35 pacientes dentre 849 que receberam placebo foram hospitalizados.

Os eventos adversos foram observados em 1,3% das crianças que receberam nirsevimabe e 1,5% das crianças que receberam placebo no período de 360 dias após a administração.

Tabela 18: Incidência de eventos adversos que ocorreram após a administração^a.

Desfecho	Nirsevimabe (n = 1998)	Placebo (n = 996)
Evento adverso (≥ 1)	863 (87,4)	815 (81,8)
Relacionado ao tratamento	10 (1,0)	15 (1,5)
Ocorreram ≤ 1 dia após a injeção	18 (1,8)	11 (1,1)
Ocorreram ≤ 3 dias após a injeção	56 (5,7)	52 (5,2)
Ocorreram ≤ 7 dias após a injeção	252 (12,6)	130 (13,1)
Evento adverso de grau ≥3 de gravidade	61 (3,1)	38 (3,8)
Relacionado ao tratamento	1 (0,1)	1 (0,1)
Evento adverso que resultou em morte	4 (0,2) ^b	0
Evento adverso sério	125 (6,3)	74 (7,4)
Considerados relacionados ao regime do estudo	0	1 (0,1)
Evento adverso de interesse especial^c	4 (0,2)	0
Evento adverso relacionado a Covid-19	72 (3,6)	44 (4,4)
Caso confirmado de Covid-19^d	62 (3,1)	41 (4,1)
Evento adversos supostamente relacionados a Covid-19^e	10 (0,5)	3 (0,3)

^aForam incluídas todas as crianças randomizadas e que receberam tratamento. Os eventos adversos dos pacientes da primeira coorte do estudo MELODY foram avaliados após 360 dias da administração e os pacientes da segunda coorte avaliados por no mínimo 150 dias após a administração. Aproximadamente, 48% dos pacientes da coorte completa tinham completado 360 dias após a administração no momento da análise.

^bAs quatro mortes foram avaliadas pelo investigador como não relacionadas a tratamento. (1) Dia de estudo 140: causa indeterminada (criança tinha suspeita de doença metabólica não diagnosticada); (2) Dia de estudo 338, gastroenterite aguda; (3) Dia de Estudo 143, gastroenterite aguda; (4) Dia de estudo 286, fratura da base do crânio após acidente de trânsito.

^cEventos adversos de interesse especial foram hipersensibilidade, doença do complexo imune e trombocitopenia e foram relatados com base na avaliação do investigador. Todos os eventos foram avaliados pelo investigador como eventos de hipersensibilidade relacionados limitados a desfechos cutâneos: erupção cutânea maculopapular grau 1 relatado em 2 participantes (Dia de Estudo 1), erupção papular de Grau 1 em 1 participante (Dia de Estudo 1) e erupção macular eritematosa de grau 3 (dia de estudo 7) em 1 participante da coorte primária, como anteriormente relatada. Não foi relatada anafilaxia ou outra hipersensibilidade grave.

^dCasos confirmados de Covid-19 incluíram casos positivos sintomáticos e assintomáticos.

^e Casos suspeitos de Covid-19 incluíram casos nos quais os sinais e sintomas foram considerados pelo investigador como altamente sugestivos de Covid-19, mas os resultados de um teste diagnóstico confirmatório não estavam disponíveis ou foram negativos.
Fonte: adaptado de Muller et al., 2023.⁵²

Portando, uma única dose de nirsevimabe administrada antes do primeiro período sazonal de VSR foi capaz de proteger crianças saudáveis, nascidas a termo ou prematuras tardias da necessidade de atendimento médico e hospitalização por infecções do trato respiratório inferior associada ao VSR e infecções do trato respiratório inferior grave associada ao VSR.

4.3.3.3. *Análise da segunda temporada de VSR: Dagan et al, 2024*

A publicação de Dagan et al., 2024⁶⁸ apresenta os dados dos pacientes do estudo MELODY que foram acompanhados até a segunda temporada de VSR, sem dose adicional de nirsevimabe. Ao total, 2.796 pacientes randomizados completaram o estudo até o dia 511, sendo 1.873 (93%) no grupo nirsevimabe e 923 (92%) no grupo placebo. Durante a segunda temporada de VSR, 134 (6,9%) crianças do grupo nirsevimabe e 71 (7,3%) do grupo placebo apresentaram atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior por qualquer causa, incluindo VSR. Referente a hospitalização, 21 (1,1%) crianças do grupo nirsevimabe e 11 (1,1%) crianças do grupo placebo foram hospitalizadas por qualquer doença respiratória (Tabela 19).

Dentre as infecções do trato respiratório inferior confirmadas como positivas para VSR, 19 (1,0%) pacientes do grupo nirsevimabe e 10 (1,0%) pacientes do grupo placebo necessitaram de atendimento médico por infecções do trato respiratório inferior associada a VSR, sendo que 3 pacientes de cada grupo foram hospitalizados por infecção muito grave do trato respiratório inferior (0,2% e 0,3%, respectivamente).

Tabela 19: Incidência de infecção respiratória associada ao VSR na segunda temporada de VSR^a

Segunda temporada de VSR (362-511 dias após a dose de nirsevimabe)		
Eventos médicos (n [%])	Nirsevimabe (n=1944)	Placebo (n=967)
Eventos associados a VSR		
Atendimento médico por ITRI ^c	19 (1%)	10 (1%)
Atendimento médico por ITRI com hospitalização ^c	3 (0,2%)	3 (0,3%)
Atendimento médico por ITRI (muito grave) ^d	3 (0,2%)	3 (0,3%)
Atendimento médico por ITRI associado ao VSR (em qualquer teste) ^{e,f}	35(1,8%)	20 (2,1%)
Hospitalização por qualquer doença respiratória devido ao VSR em qualquer resultado de teste ^{f,g}	10 (0,5%)	6 (0,6%)
Eventos de qualquer causa (incluindo VSR)		
Atendimento médico por ITRI de qualquer causa ^e	134 (6,9%)	71 (7,3%)
Hospitalização por qualquer doença respiratória de qualquer causa ^g	21 (1,1%)	11 (1,1%)

ITRI: infecção do trato respiratório inferior; VSR, vírus sincicial respiratório.

a. A população com intenção de tratar inclui todos os participantes que foram randomizados;

b. Na segunda temporada, o número de participantes da população com intenção de tratar que foram acompanhados por ≥ 362 dias após a administração da dose foi usado como denominador para o cálculo da incidência;

c. Definição por protocolo de ITRI por VSR com atendimento médico;

d Restrito às crianças que necessitam de suplementação de oxigênio ou fluidos intravenosos para o manejo de ITRI por VSR com atendimento médico (definição por protocolo);

e. ITRI com atendimento médico a critério dos investigadores, independentemente de atenderem a todos os critérios para a definição por protocolo de ITRI com atendimento médico;

f. Qualquer resultado de teste refere-se tanto ao teste de referência central para o ensaio clínico quanto teste local realizado no contexto do atendimento clínico.

g. Qualquer doença respiratória inclui tanto infecção do trato respiratório superior quanto ITRI.

4.3.3.4. Estudo HARMONIE – NCT05437510

O estudo HARMONIE é um ensaio clínico randomizado de fase IIIb, aberto, realizado no Reino Unido, França e Alemanha, para avaliar a eficácia e segurança de uma dose única intramuscular de nirsevimabe, comparada à ausência de intervenção, na prevenção de hospitalizações devido a infecções do trato respiratório inferior causadas pelo VSR em crianças com menos de 12 meses que não são elegíveis para receber palivizumabe. O estudo HARMONIE foi patrocinado pela Sanofi e AstraZeneca.

Participaram do estudo pacientes nascidos com ≥ 29 semanas de idade gestacional, com 0 a 12 meses de idade, entrando em sua primeira temporada de VSR. Aqueles no grupo de intervenção receberam uma injeção intramuscular única de nirsevimabe (crianças com menos de 5 kg receberam 50 mg, e aquelas com 5 kg ou mais

receberam 100 mg) antes ou durante a temporada de VSR, e foram monitorados para a infecções do trato respiratório inferior causadas de qualquer causa.

Os resultados do estudo HARMONIE foram publicados em dezembro de 2023.⁵⁴ O estudo incluiu 8058 pacientes, que foram randomizados para receber nirsevimabe (n=4037) ou não receber intervenção (n=4021). Dentre os pacientes randomizados, 23 (0,6%) pacientes não receberam a intervenção e 16 (0,4%) desistiram do estudo, onde 15 tiveram a retirada voluntária do consentimento de participação. Um participante do grupo de cuidado padrão recebeu uma administração de nirsevimabe por erro na leitura da notificação de randomização e 16 (0,4%) descontinuaram o estudo, onde 11 foram a retirada voluntária do consentimento de participação no estudo.

Entre os pacientes randomizados, 48,6% tinham menos de três meses de idade, 23% tinham entre três e seis meses, e 27,7% tinham mais do que seis meses de idade (Tabela 20).

Tabela 20: Características demográficas em crianças randomizadas^a.

características	Nirsevimabe (n = 4037)	Controle (n = 4021)
Idade		
Média (meses)	4,53 ± 3,34	4,53 ± 3,34
Distribuição		
≤ 3 meses	1962 (48,6) ^b	1954 (48,6)
> 3 a 6 meses	959 (23,8)	953 (23,7)
> 6 meses	1116 (27,6)	1114 (27,7)
Sexo		
Masculino	2087 (51,7)	2108 (52,4)
Idade gestacional no nascimento		
Média (meses)	38,84 ± 2,28	38,93 ± 5,35
Distribuição n (%)		
≥37 semanas	3434 (85,1)	3434 (85,4)
Peso < 5kg	1537 (38,1)	1524 (37,9)
Peso ≥ 5 kg	2500 (61,9)	2497 (62,1)
Neonatos (sim) n(%)^c	946 (23,4)	963 (23,9)
Nascidos durante a temporada de RSV n(%)^d		
França	725	727
Alemanha	392	411
Reino Unido	884	887
Nascidos durante a temporada de RSV n(%)^d		
França	365	360
Alemanha	503	483
Reino Unido	1168	1153
País n(%)		
França	1090 (27)	1087 (27)
Alemanha	895 (22,2)	894 (22,2)
Reino Unido	2052 (50,8)	2040 (50,7)

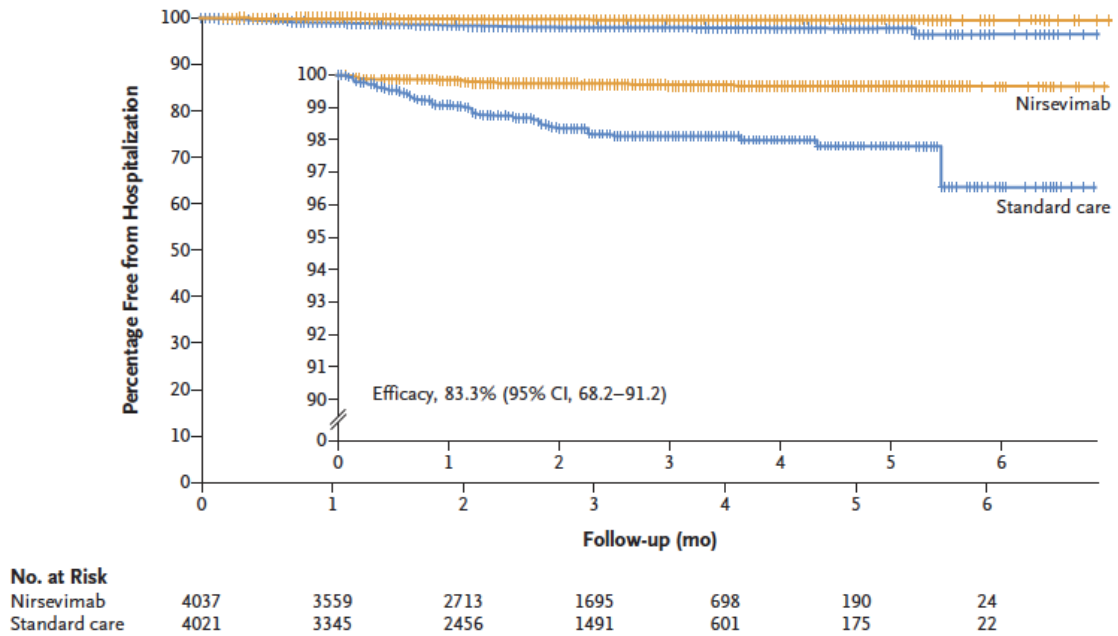
a. Os dados são de todos os bebês designados aleatoriamente para receber nirsevimabe ou cuidados padrão. Um total de 2.147 bebês teve pelo menos um evento documentado em seu histórico médico.

b. Um total de 500 bebês tinha 7 dias de idade ou menos na randomização.

c. Bebês com 28 dias de idade ou menos na randomização foram considerados neonatos.
d. A temporada de VSR começou em 11 de setembro de 2022 (semana 37) na França; em 9 de outubro de 2022 (semana 41) na Alemanha; e em 4 de setembro de 2022 (semana 36) no Reino Unido. A temporada de VSR terminou em 28 de fevereiro de 2023 em cada país.
Fonte: adaptado de Drysdale et al., 2023.⁵⁴

No geral, o nirsevimabe demonstrou uma eficácia de 83,2% (IC 95% de 67,8 a 92,0%) na prevenção de hospitalizações por infecção do trato respiratório inferior causadas pelo VSR (Figura 14). Essa eficácia foi observada em vários subgrupos, incluindo aqueles nascidos a termo (≥ 37 semanas) ou prematuramente (< 37 semanas), com redução em hospitalizações na ordem de 84,4% (IC 95% 64,9 a 94,1%) e 78,3% (IC 95% 33,5 a 94,7%), respectivamente. Além disso, o peso (abaixo de 5 kg ou 5 kg ou mais), não teve impacto discernível na eficácia do nirsevimabe, com taxas de eficácia de 82,12% (IC 95% 59,1 a 93,3%) e 85,2% (IC 95% 57,0 a 96,3%), respectivamente (Figura 14).

Figura 14: Hospitalizações por infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR.

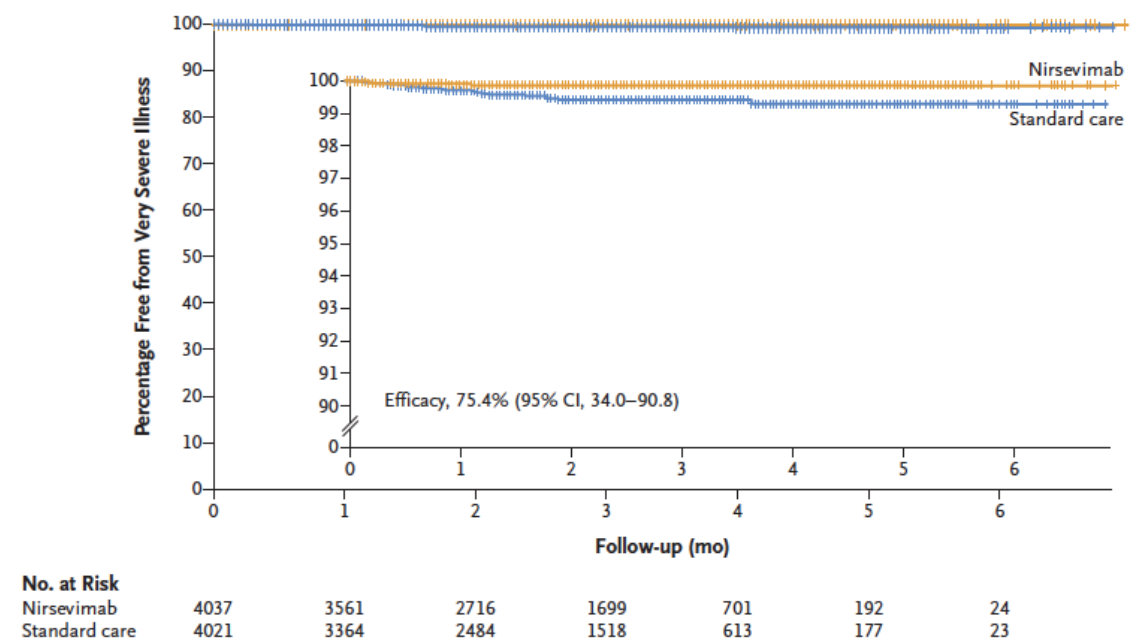


Apresentação de curvas de Kaplan-Meier do tempo até a hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associada ao vírus sincicial respiratório (VSR), definida como internação hospitalar e resultado positivo para o teste de VSR, em todos os bebês designados aleatoriamente para receber nirsevimabe ou cuidados padrão. A eficácia foi calculada como 1 menos o *hazard ratio* (expresso como uma porcentagem) de um modelo de riscos proporcionais de Cox, com estratificação de acordo com a faixa etária e o país na randomização. O quadro interno mostra os mesmos dados em um eixo y expandido.
Fonte: Drysdale et al., 2023.⁵⁴

O desfecho secundário foi a incidência de infecções do trato respiratório inferior muito graves (definidas como saturação de oxigênio inferior a 90% e necessidade de uso de oxigênio suplementar) devido ao VSR, com o uso de nirsevimabe apresentando eficácia de 75,7% (IC 95% 32,8% a 92,9%) nesse desfecho (Figura 15). Notavelmente, o

nirsevimabe também teve impacto relevante nas hospitalizações por infecções do trato respiratório inferior por qualquer causa, com eficácia de 58,0% (IC 95% 39,7 a 71,2%), o que destaca o potencial mais amplo do nirsevimabe na mitigação do ônus geral das infecções respiratórias em bebês. As análises de subgrupos da incidência de hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR estão apresentadas na Figura 16.

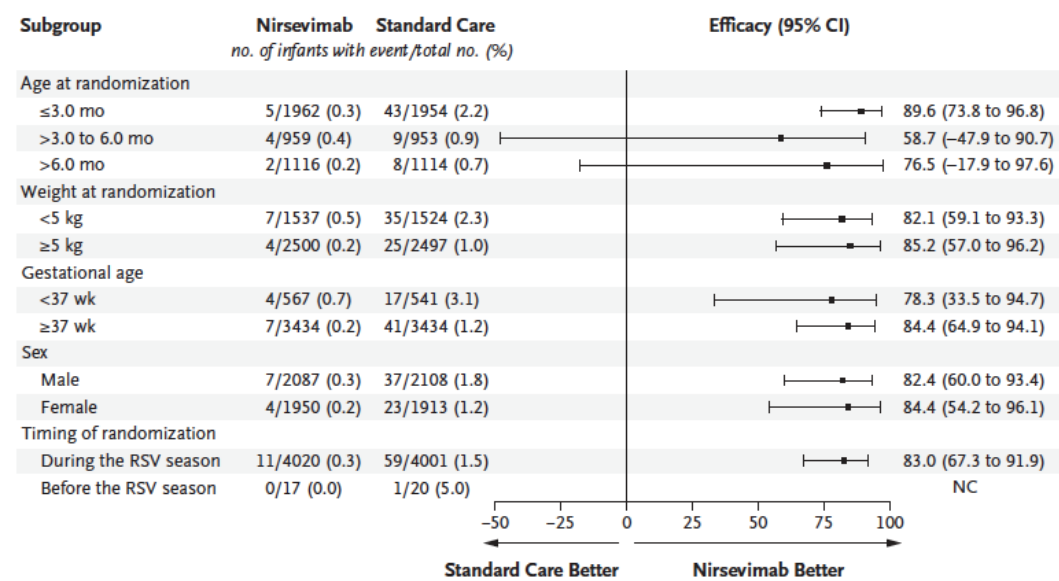
Figura 15: Hospitalizações por infecção muito grave do trato respiratório inferior associada ao VSR.



Apresentação de curvas de Kaplan-Meier do tempo para infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR muito grave, definida como internação para infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR com saturação de oxigênio inferior a 90% em qualquer momento durante a internação e necessidade de oxigênio suplementar, em todos os bebês designados aleatoriamente para receber nirsevimabe ou cuidados padrão. A eficácia foi calculada como 1 menos o *hazard ratio* (expresso como uma porcentagem) de um modelo de riscos proporcionais de Cox, com estratificação de acordo com a faixa etária e o país na randomização. O quadro interno mostra os mesmos dados em um eixo y expandido.

Fonte: Drysdale et al., 2023.⁵⁴

Figura 16: Hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR de acordo com os subgrupos de análise.



Nesta figura estão apresentadas as análises de subgrupos da incidência de hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR em todos os bebês randomicamente designados para receber nirsevimabe ou cuidados padrão. A eficácia do nirsevimabe na prevenção da hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR durante a temporada de VSR foi calculada como 1 menos a razão da taxa de incidência e é expressa como um percentual. Dos 2036 bebês nascidos antes da temporada de VSR 2022-2023 que foram randomicamente designados para receber nirsevimabe, 8 não receberam o tratamento, 17 foram tratados antes da temporada e 2011 foram tratados durante a temporada. Os intervalos de confiança bilateral de 95% para a eficácia foram calculados por um método exato e levaram em conta o tempo de acompanhamento após a randomização. A análise de eficácia não foi computada (NC) se houvesse menos de cinco eventos nos grupos de nirsevimabe e cuidados padrão combinados e nenhum evento no grupo de cuidados padrão isoladamente.

Fonte: adaptado de Drysdale et al., 2023.^{54,70}

Foram observados 1479 (36,8%) de eventos adversos no grupo nirsevimabe e 1326 (33%) no grupo controle, destes 2,1% estavam relacionados ao tratamento e apenas 1,2% e 1,1% dos eventos adversos eram de grau 3 nos grupos nirsevimabe e controle, respectivamente (Tabela 21). No grupo nirsevimabe, 2,2% dos pacientes apresentaram eventos adversos sérios, dos quais 1 evento foi considerado relacionados ao tratamento. Os desfechos de eventos adversos, eventos adversos de grau 3 e eventos adversos sérios foram semelhantes entre os grupos nirsevimabe e placebo, demonstrando que o uso de nirsevimabe apresenta adequado perfil de segurança.

Tabela 21: Eventos adversos até a data do ponto de corte.

Desfecho	Nirsevimabe (n = 4015)	Controle (n = 4020)
Evento adverso	1479 (36,8)	1326 (33,0)
Evento imediato (≤ 30 min após a injeção)	26 (0,6)	0
Eventos relacionados ao tratamento	86 (2,1)	0
Evento adverso de grau ≥ 3 de gravidade	48 (1,2)	46 (1,1)
Evento de interesse especial ^a	3 (0,1)	1 (<0,1)
Evento adverso sério^b	89 (2,2)	67 (1,7)
Eventos sérios relacionados ao tratamento	1 (<0,1)	0
Eventos de atendimento médico^c		
Todos	1185 (29,5)	1102 (27,4)
Alterações de pele e tecido subcutâneo	94 (2,3)	89 (2,2)
Condições gerais e no local da administração		
Todas	119 (3)	88 (2,2)
Pirexia	101 (2,5)	77 (1,9)
Infecções		
Todas	863 (21,5)	799 (19,9)
Nasofaringite	192 (4,8)	173 (4,3)
Bronquiolite	98 (2,4)	143 (3,6)
Conjuntivite	114 (2,8)	92 (2,3)
Infecção viral	96 (2,4)	75 (1,9)
Infecção auricular	82 (2)	79 (2)
Infecção do trato respiratório superior	55 (1,4)	60 (1,5)
Rinite	53 (1,3)	39 (1)
Bronquite	43 (1,1)	46 (1,1)
Alterações respiratórias, torácicas e mediastinais		
Todas	184 (4,6)	196 (4,9)
Tosse	94 (2,3)	107 (2,7)
Rinorréia	58 (1,4)	69 (1,7)
Congestão nasal	43 (1,1)	32 (0,8)
Alterações gastrointestinais		
Todas	168 (4,2)	151 (3,8)
Diarréia	48 (1,2)	42 (1)
Doença de refluxo gastroesofágico	46 (1,2)	41 (1)

a.Quatro bebês tiveram pelo menos um evento adverso de interesse especial (reação ao medicamento [relatada como febre e rash], rash maculopapular e dermatite alérgica em um bebê cada no grupo nirsevimabe e alergia alimentar em um bebê no grupo de cuidados padrão), todos avaliados como de gravidade grau 1 ou 2.

b.Um bebê teve um evento adverso sério de grau 3 (espasmos infantis [Síndrome de West]) 23 dias após o recebimento de nirsevimabe que foi considerado relacionado ao tratamento do estudo porque a relação com nirsevimabe não pôde ser excluída; no entanto, a ocorrência deste evento estava dentro da taxa de expectativa. Dois bebês interromperam o estudo por eventos de segurança: 1 bebê no grupo nirsevimabe teve um evento adverso sério (hematoma facial, considerado pelo médico assistente como uma lesão não acidental) que não estava relacionado ao tratamento do estudo, e 1 bebê no grupo de cuidados padrão teve um evento adverso não sério (bronquiolite de grau 2, para a qual o bebê recebeu palivizumabe e, portanto, foi retirado do estudo) dentro de 30 dias após a randomização. Todos os eventos adversos com atendimento médico ocorreram em uma porcentagem similar de bebês em cada grupo do estudo. Não houve relatos de mortes.

c.Os eventos com atendimento médico estão listados de acordo com classes de órgãos e sistemas e termos preferidos no *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, versão 25.0, e incluem aqueles que ocorreram em pelo menos 1% dos bebês em pelo menos um dos dois grupos do estudo.

Fonte: adaptado de Drysdale et al., 2023.⁵⁴

4.3.3.5. Evidências de mundo real

Foram identificadas doze publicações apresentando dados de mundo real referentes a efetividade do uso de nirsevimabe. Destas, dez publicações trazem evidências sobre a efetividade em diferentes países após a recomendação e início das campanhas de profilaxia com nirsevimabe, um resumo de congresso de referência na área destacando a efetividade da profilaxia e uma publicação compreende uma revisão rápida sobre os estudos de efetividade do nirsevimabe. As publicações estão descritas abaixo.

4.3.3.5.1. Dados dos Estados Unidos (Moline et al., 2024)

A publicação de Moline e colaboradores (2024)⁵⁵ aborda a recomendação de agosto de 2023 do Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunização do CDC para o uso nirsevimabe para bebês com < 8 meses de idade para proteção contra infecção do trato respiratório inferior causada pelo VSR durante a primeira temporada de VSR e para crianças de 8 a 19 meses que permanecem com risco aumentado de desenvolvimento de doença grave por VSR.

Nos ensaios clínicos de fase 3, a eficácia do nirsevimabe contra a infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR com hospitalização foi de 81% (IC 95% 62% a 90%) até 150 dias após a dose. Nesta análise, foi avaliada a eficácia do nirsevimabe contra a hospitalização associada ao VSR em bebês em sua primeira temporada do VSR entre 1º de outubro de 2023 a 29 de fevereiro de 2024. A efetividade demonstrada por nirsevimabe neste estudo foi de 90% (IC95% 75% a 96%) contra hospitalização associada ao VSR, com um tempo mediano desde o recebimento até início dos sintomas de 45 dias (IQR 19 a 76 dias). Embora o número de bebês que receberam nirsevimabe e o intervalo desde o recebimento sejam limitados nesta análise, esta estimativa inicial apoia a recomendação atual do nirsevimabe para a prevenção da doença grave por VSR em bebês.

4.3.3.5.2. Dados da Espanha (López et al., 2024; Coma et al., 2024; Ares-Gómez et al., 2024, Estrella-Porter et al., 2024, Creus-Costa et al., 2024)

A publicação de López-Lacort e colaboradores (2024)⁵⁶ analisou a efetividade do nirsevimabe na prevenção de hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR 3 meses após a introdução da profilaxia com nirsevimabe no programa nacional de imunização da Espanha. O início da profilaxia ocorreu em setembro de 2023 para todos os bebês nascidos a partir de abril de 2023.

Foram incluídos bebês menores de 9 meses, elegíveis para a imunização em sua primeira temporada de VSR, em três regiões da Espanha (5 hospitais em Valencia, três hospitais em Murcia e um hospital em Valladolid). Foram coletados os dados de todos os bebês internados por infecção do trato respiratório inferior no período de outubro de 2023 a janeiro de 2024. A efetividade do nirsevimabe foi de 69,3% (IC 5%: 36,4 A 86,2), 86,9% (IC95%: 77,1 A 92,9) e 97,0% (IC95%: 87,7 A 99,6) em Valência, Múrcia e Valladolid, respectivamente. Para a análise combinada das três regiões foi realizada uma regressão binomial bayesiana, considerando o hospital como um efeito aleatório para abordar características não especificadas de cada ambiente. A efetividade combinada do nirsevimabe contra hospitalizações por infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR foi de 84,4% (IC95%: 76,8 a 90,0). Sendo assim, as estimativas na Espanha indicam efetividade do nirsevimabe maior que 70% em lactentes menores de 9 meses de idade, candidatos a imunização com nirsevimabe.

A publicação de Coma e colaboradores (2024)⁵⁷ apresenta dados de efetividade do nirsevimabe relacionada a necessidade de cuidados primários e hospitalares em crianças com menos de seis meses elegíveis a profilaxia na Catalunha. Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo entre 1º de outubro de 2023 a 31 de janeiro de 2024, incluindo todos os bebês nascidos entre abril e setembro de 2023 que eram elegíveis para a imunização com nirsevimabe. Foram estabelecidas duas coortes baseadas na administração de nirsevimabe (imunizados e não imunizados). Os indivíduos foram acompanhados até os primeiros desfechos (infecção por VSR, atendimento primário de bronquiolite e pneumonia, visitas a serviços de emergência devido a bronquiolite, internação hospitalar ou internação em unidade de terapia intensiva (UTI) devido a Bronquiolite por VSR) ou ao final do estudo.

Entre 26.525 bebês, uma dose de nirsevimabe levou a uma taxa de risco (HR) ajustado para internação hospitalar devido a bronquiolite por VSR de 0,124 (IC 95% 0,086 a 0,179) e a um HR ajustado para internação em UTI de 0,099 (IC 95% 0,041 a 0,237). Além disso, o HR ajustado observado para atendimentos de emergência foi 0,446 (IC 95% 0,385 a 0,516), 0,393 (IC 95% 0,203 a 0,758) para pneumonia viral, 0,519 (IC 95% 0,467 a 0,576) para bronquiolite atendida na atenção primária e 0,311 (IC 95% 0,200 a 0,483) para infecção por VSR.

As análises de sensibilidade e controle negativos apoiaram esses resultados. O estudo demonstrou a efetividade do nirsevimabe, com reduções de 87,6% e 90,1% para necessidade de hospitalização e internações em UTI causadas por bronquiolite por VSR, respectivamente. Além disso, foram observados substanciais reduções em desfechos menos graves, incluindo bronquiolite atendida em serviços de cuidados primários (48,1%), infecções por VSR (68,9%), pneumonia viral (60,7%) e atendimentos de emergência hospitalar por bronquiolite (55,4%). Esses dados oferecem orientação crucial para as autoridades de saúde pública na implementação da imunização contra o VSR.

Adicionalmente, o estudo NIRSE-GAL⁵⁹ é um estudo longitudinal de base populacional, com duração de 3 anos, iniciado sob um quadro colaborativo com a Direção de Saúde Pública da Galícia da Xunta de Galicia (Governo da Galícia). O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia do nirsevimabe em reduzir hospitalizações por infecções do trato respiratório inferior (ITRI) relacionadas ao VSR, ITRI graves relacionadas ao VSR, hospitalizações por ITRI de todas as causas e hospitalizações de todas as causas. O estudo também pretende estimar o número de casos evitados e o número necessário de imunizações para evitar uma hospitalização por ITRI relacionada ao VSR. Como objetivos secundários, foi monitorada a segurança do nirsevimabe e determinar os efeitos de curto e médio prazo do nirsevimabe na morbidade (por exemplo, sibilância e asma) e no uso de serviços de saúde (por exemplo, consultas de atenção primária e de emergência, e prescrição de medicamentos) para o VSR. Nesta publicação, foram publicados resultados do uso de nirsevimabe até 3 meses após sua implementação prática.

Até 15 de dezembro de 2023, 10.259 bebês elegíveis para nirsevimabe foram incluídos nos grupos de recuperação e sazonais (6.919 [67,4%] no grupo de recuperação

e 3.340 [32,6%] no grupo sazonal). Dentre eles, 9.408 (91,7%) receberam nirsevimabe (6220 [89,9%] no grupo de recuperação e 3.188 [95,4%] no grupo sazonal). Além disso, 360 crianças em alto risco foram oferecidas imunização, das quais 348 (97,0%) receberam nirsevimabe.

De forma breve, a profilaxia com nirsevimabe reduziu em 86,9% (IC95% 69,1 a 94,2) a infecção grave do trato respiratório inferior associada a VSR (necessitou de suporte com oxigênio). Além disso, observou-se uma redução em 69,2% (IC95% 55,9 a 78,0) em hospitalizações por infecção do trato respiratório inferior, considerando todas as causas e de 66,2% (IC95% 56,0 a 73,7) em hospitalizações gerais (considerando todas as causas). As hospitalizações por infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR foram reduzidas em 89,8% (IQR 87,5 a 90,3), e o número necessário de imunizações para evitar uma hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR foi de 25 (IQR 24 a 32) (Tabela 22). Nenhum evento adverso grave relacionado ao nirsevimabe foi registrado

Tabela 22: Eficácia do nirsevimabe para os desfechos do estudo NIRSE-GAL estimados em bebês durante os primeiros 3 meses da campanha de vacinação 2023–24 usando modelos de regressão de Poisson.

	Sem nirsevimabe		Com nirsevimabe		Razão da taxa de incidência	Efetividade, % (IC95%) ^a
	Eventos	N	Eventos	N		
Hospitalização por ITRI - VSR						
Análise por intenção de tratar ^b	16	851	30	9.408	0,18 (0,10 a 0,34)	82 (65,6 a 90,2)
Análise de sensibilidade ^c	19	855	25	9.404	0,13 (0,07 a 0,23)	87,5 (76,6 a 93,2)
Hospitalização grave por ITRI – VSR (com suporte de oxigênio)						
Análise por intenção de tratar ^b	10	851	15	9.408	0,13 (0,06 a 0,31)	86,9 (69,1 a 94,2)
Análise de sensibilidade ^c	11	855	13	9.404	0,10 (0,04 a 0,23)	90 (76,6 a 95,7)
Hospitalização grave por ITRI – VSR em UTI	0	851	10	9.408	NA	NA
Hospitalização grave por ITRI – VSR com ventilação mecânica não invasiva	0	851	7	9.408	NA	NA
Hospitalização grave por ITRI – VSR com ventilação mecânica invasiva	0	851	0	9.408	NA	NA
Hospitalização por ITRI por todas as causas	43	826	150	9.237	0,31 (0,22 a 0,44)	69,2 (55,9 a 78)
Todas as hospitalizações ^d	77	817	289	9.027	0,34 (0,26 a 0,44)	66,2 (56 a 73,7)

ITRI: infecção do trato respiratório inferior; NA: não aplicável; VSR: vírus sincicial respiratório.

a. A eficácia do nirsevimabe foi estimada a partir das razões de taxa de incidência calculadas usando modelos de regressão de Poisson, os quais foram ajustados para grupo de inscrição (recuperação e sazonal), sexo e área do distrito de saúde. Apenas pacientes com tempo de acompanhamento não nulo foram incluídos.

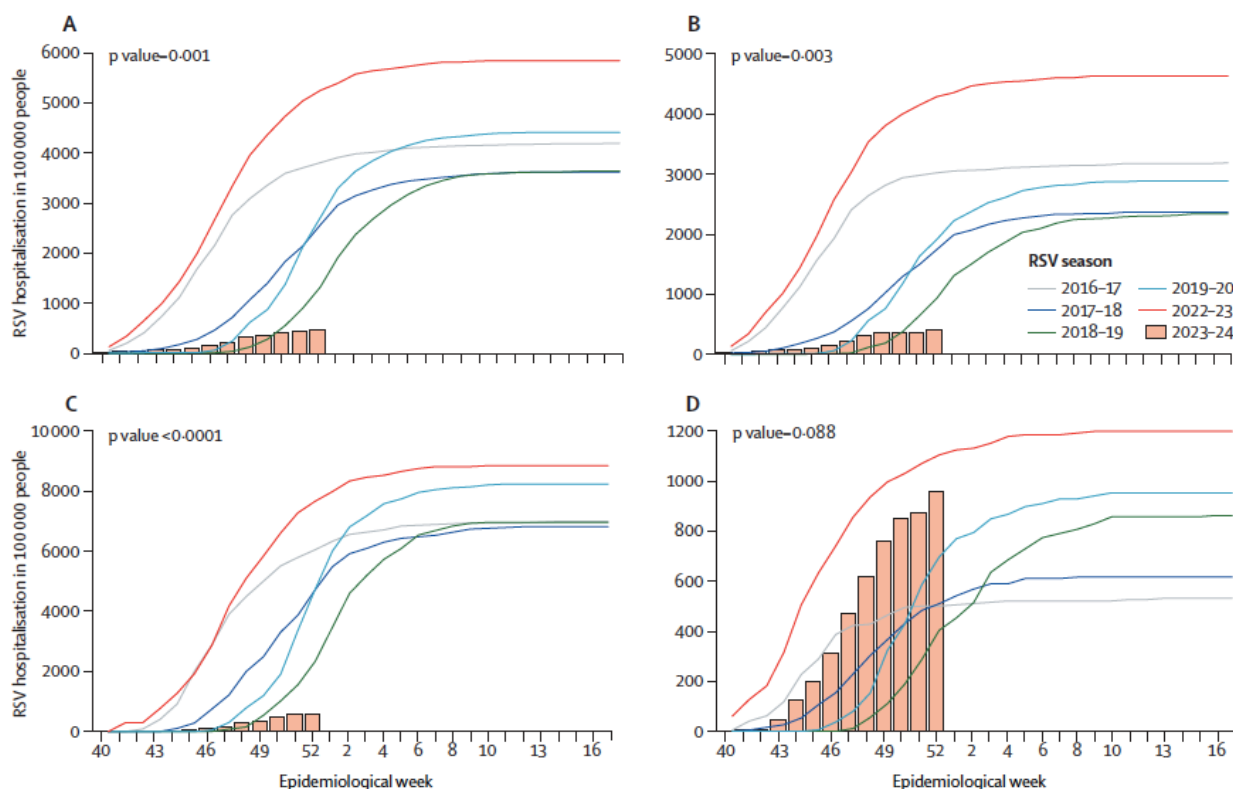
b. Para a análise principal (análise de intenção de tratar), qualquer evento que ocorreu após a imunização com nirsevimabe foi considerado um caso; todas as análises foram feitas nesta população, a menos que indicado de outra forma.

c. Para a análise de sensibilidade, após avaliação dos revisores e do comitê consultivo de especialistas sobre a relação do evento com a infecção por VSR e considerando a definição de casos de falha, pacientes imunizados, mas que não preenchiam esses critérios foram alocados para o grupo não nirsevimabe.

d. Todas as hospitalizações por todas as causas incluem hospitalizações não relacionadas à ITRI.

Na semana 52 da temporada de VSR 2023–24, observamos uma taxa acumulada de hospitalização por 100.000 bebês de 472 em 9408 bebês que receberam nirsevimabe, o que foi quase a metade da taxa de hospitalização acumulada de crianças em sua segunda temporada de VSR (901 por 100.000 bebês) que não eram elegíveis para nirsevimabe e menor do que a taxa de hospitalização acumulada mediana por 100.000 bebês nas cinco temporadas de VSR anteriores (Figura 17).

Figura 17: Taxa acumulada de hospitalização por VSR (por 100.000) na Galícia, por temporada de VSR, até 31 de dezembro de 2023 (semana 52).



(A) Grupos de recuperação e sazonais combinados (ou seja, bebês nascidos entre 1º de abril e 15 de dezembro). (B) Grupo de recuperação (ou seja, bebês nascidos entre 1º de abril e 24 de setembro). (C) Grupo sazonal (ou seja, bebês nascidos entre 25 de setembro e 15 de dezembro). (D) Grupo de comparação (ou seja, bebês nascidos entre abril e março da temporada de VSR anterior e, portanto, em sua segunda temporada de VSR - em 2023-24, isso significava que não eram elegíveis para nirsevimabe). Os valores de p foram obtidos a partir da análise do modelo de regressão linear das taxas de incidência acumuladas comparando os receptores de nirsevimabe com os não receptores e ajustando pela semana epidêmica. Observação: as escalas dos eixos y diferem entre os gráficos. VSR = vírus sincicial respiratório.

A partir deste estudo foi possível identificar que o uso de nirsevimabe na Galícia tem um impacto significativo na prevenção de hospitalizações relacionadas ao VSR, além de evitar hospitalizações por ITRI de todas as causas e hospitalizações por todas as causas. Os resultados estão alinhados com os desfechos observados em ensaios clínicos realizados até o momento.

Adicionalmente, o estudo de Estrella-Porter e colaboradores (2024),⁷¹ conduzido em Valencia, avaliou a efetividade de nirsevimabe após o início da campanha de imunização em 1º de outubro de 2023. A taxa total de cobertura observada foi de 88,4%. A eficácia estimada foi de 69% (IC 95%: 55 a 79%), semelhante à eficácia encontrada em ensaios clínicos (76,4%), e o número necessário para tratar (NNT) foi de 113 (IC 95%: 77,2 a 208,5). A análise de 26.108 crianças suscetíveis mostrou que as imunizadas apresentaram uma redução três vezes maior na incidência de VSR em comparação com

as não imunizadas (0,4% e 1,3%, respectivamente). O programa estava ocorrendo em um período em que o vírus estava circulando em nossa região.

Por fim, recentemente estudo de Creus-Costa e colaboradores (2024) foi apresentado no congresso da European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), um evento de referência para a área de doenças infecciosas na população pediátrica, que ocorreu no mês de maio de 2024. Nesse estudo é descrita a efetividade da implantação de profilaxia com nirsevimabe na Catalunha em 2023, em comparação a 2022 (sem o uso de nirsevimabe). Foram incluídos 274 pacientes hospitalizados (79,9% em 2022 e 20,1% em 2023), a maioria com infecções do trato respiratório inferior (98,2%). O início da profilaxia com nirsevimabe resultou na redução de 74,9% nas hospitalizações em 2023 em comparação com a temporada de 2022. Em 2023, houve uma maior proporção de casos de bronquite (45,4% vs 30,2%, $p=0,036$) e crianças tratadas com broncodilatadores e corticosteroides ($p=0,012$ e $p=0,008$) em comparação com a temporada anterior. Também foi observada uma redução nas internações na UTI pediátrica em 2023, embora não estatisticamente significativa (13,7% comparado a 5,5%, $p=0,053$).⁷²

4.3.3.5.3. Dados de Luxemburgo (Ernst et al., 2024)

A publicação de Ernst e colaboradores (2024),⁵⁸ descreve dados da recomendação de profilaxia com nirsevimabe em Luxemburgo, a qual ocorreu em julho de 2023 para: todos os recém-nascidos nascidos entre os meses de outubro de 2023 e março de 2024; bebês nascidos entre os meses de janeiro e setembro de 2023 (imunização de reforço); e crianças com menos de 2 anos de idade com fatores de risco para infecções respiratórias graves. A profilaxia iniciou em outubro de 2023 e teve cobertura neonatal nas maternidades, de outubro até de dezembro de 2023. Estimou-se uma cobertura de 84% (1.277 doses para 1.524 nascimentos), variando de 66% a 94% entre as maternidades. Nenhum evento adverso associado à imunização foi relatado até o momento.

Foi possível observar uma redução de 38% nas hospitalizações por infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR do ano de 2022 para o ano de 2023 (389 e 241, respectivamente) em crianças menores de 5 anos e 69% (232 e 72,

respectivamente) em bebês menores de 6 meses. Além disso, houve uma redução de hospitalizações por infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR de 59,6% para 29,9% na faixa etária de bebês de até 6 meses do ano de 2022 para 2023 ($p < 0,001$). Da mesma forma, entre os bebês menores de 6 meses, o tempo de internação hospitalar reduziu de 5,6 dias em 2022 para 3,4 dias em 2023. Neste grupo, a redução geral nas admissões hospitalares foi de 232 bebês em 2022 para 72 em 2023 e na UTI pediátrica foi de 28 bebês para 9.

4.3.3.5.4. Dados da França (Cantais et al., 2024 e Paireau et al., 2024, Levy et al., 2024)

Na França, a recomendação da profilaxia de nirsevimabe ocorreu em setembro de 2023, a qual consistiu em administrar nirsevimabe em todas as crianças menores de 6 meses de idade no início do período de sazonalidade do VSR de 2023 - 2024⁶⁷. A taxa de administração estimada em um Hospital maternidade de referência foi de 76,5% (572 imunizações para 748 nascimentos) em recém-nascidos. Durante o inverno de 2023 - 2024, a tipologia de crianças que se apresentam com infecção por VSR evoluiu consideravelmente. A mediana de idade para detecção da primeira infecção por VSR aumentou de menos de 5 meses para 8,1 meses de vida para uma primeira infecção por VSR do período de sazonalidade de 2018 - 2019 para 2023 - 2024. A mediana de idade das crianças hospitalizadas também foi modificada, passando de 3,5 meses (IQ: 1,6 a 6,9) em 2022–2023 para 6,2 meses (IQ: 3,4 a 10,6) no final de 2023 ($p < 0,001$). Sendo hipotetizado que estes resultados podem ser atribuídos ao uso generalizado de nirsevimabe na região.

Da mesma forma, a publicação de Paireau e colaboradores 2024⁶⁰, objetivou estimar a efetividade do nirsevimabe na prevenção de hospitalização por casos graves de bronquiolite associada a VSR após o início da campanha de profilaxia em setembro de 2023 na região metropolitana da França. Foi realizado um estudo de caso-controle com base em dados de uma rede de unidades de terapia intensiva pediátrica (UTIPs). Os casos foram estimados com base no resultado positivo para a infecção de VSR e os controles com base no teste negativo para VSR.

Entre todos os bebês com bronquiolite admitidos na UTIP, foram incluídos aqueles que atenderam aos seguintes critérios de inclusão: (1) admitidos na UTIP de 15 de setembro de 2023 a 31 de janeiro de 2024, (2) na França metropolitana e (3) com menos de 1 mês de idade no início do estudo ou menos de 5 meses de idade no início do estudo se tivessem comorbidades.

A efetividade do nirsevimabe na hospitalização em UTIP por bronquiolite por VSR foi estimada com um modelo de regressão logística. A razão de chances (OR) comparando as chances de administração de nirsevimabe entre os casos e as chances entre os controles foi ajustada por grupo etário (0-3 meses, > 3 meses), sexo, presença de comorbidades, prematuridade e período de tempo. A eficácia foi estimada como $(1 - OR) \times 100\%$. Foram realizadas duas análises de sensibilidade, na primeira análise de sensibilidade, bebês cuja data de administração do nirsevimabe era desconhecida e que tinham idade ≥ 1 mês foram incluídos e considerados como tratados com nirsevimabe mais de 8 dias antes da hospitalização na UTIP, já que a maioria das doses foi administrada na maternidade (antes de 1 mês de idade). Na segunda análise de sensibilidade, foram incluídos como tratados todos os bebês que receberam nirsevimabe, independentemente do intervalo entre a administração do tratamento e a internação na UTIP.

Entre os 542 casos relatados de bronquiolite grave, um total de 288 bebês hospitalizados em 20 UTIPs foram incluídos na análise principal, dos quais 263 (91%) tinham entre 0 e 3 meses de idade e 157 (55%) eram do sexo masculino. O VSR foi identificado em 238 (83%) bebês (incluindo 19 (8%) em associação com outro patógeno). No total, 238 casos e 50 controles foram incluídos. Na análise principal, a eficácia ajustada do nirsevimabe contra casos de bronquiolite por VSR hospitalizados em UTIP foi de 75,9% (IC95%: 48,5 a 88,7). Nas análises de sensibilidade, a eficácia do nirsevimabe foi estimada em 80,6% (IC95%: 61,6 a 90,3) para a primeira análise de sensibilidade e 80,4% (IC95%: 61,7 a 89,9) para a segunda análise de sensibilidade. Os dados de efetividade da profilaxia com nirsevimabe observados neste estudo são consistentes com outras publicações e com a eficácia observada nos estudos pivotais.

Por fim, a publicação de Levy e colaboradores (2024)⁷³ avaliou a efetividade da profilaxia com nirsevimabe após a sua implementação na França. Foi identificado que de 15 de setembro de 2023 a 7 de janeiro de 2024, houve uma diminuição nos casos de

bronquiolite em comparação com a temporada anterior de VSR: 56,4% (IC 95%: 50,2% a 62,4%) em bebês com menos de 3 meses (população-alvo do nirsevimabe), e 28,1% (IC 95%: 26,5% a 29,7%) para ≥ 3 meses. Antes da implementação do nirsevimabe, entre 7,4% e 8,2% das crianças com bronquiolite tinham menos de 3 meses durante as epidemias anuais, enquanto essa proporção diminuiu para 4,8% após a implementação do nirsevimabe ($p < 0,001$). Na temporada 2023/2024, entre os 2.442 casos de bronquiolite em crianças com menos de 2 anos, 1.344 fizeram o teste para VSR e 787 (58,6%) foram positivos. Crianças com menos de 3 meses representaram 6,7% ($n=53$) dos casos de VSR positivo e, entre elas, 28,3% foram imunizadas com nirsevimabe.

4.3.3.5.5. Dados da Itália (Consolati et al., 2024)

A publicação de Consolati e colaboradores⁷⁴ apresenta dados da efetividade da profilaxia com nirsevimabe após a aprovação da mesma na Itália. Nirsevimabe esteve disponível a partir de 20 de dezembro de 2023 no país. As taxas de cobertura foram de 65% (292/448) para bebês nascidos de 1 de maio de 2023 a 18 de dezembro de 2023, e 86% (77/89) para bebês nascidos de 20 de dezembro de 2023 a 15 de fevereiro de 2024. Houve 29 hospitalizações por bronquiolite por VSR, 18 em bebês nascidos após 1 de maio de 2023. Na última temporada epidêmica 2022/2023, na mesma data, o número de hospitalizações foi 61, das quais 47 em crianças nascidas após 1 de maio de 2022. A prevalência de hospitalização por bronquiolite por VSR em bebês que não receberam nirsevimabe foi de 8,3% (14/168), enquanto não foram identificadas hospitalizações por bronquiolite por VSR em bebês que receberam nirsevimabe (0/369) $p < 0,001$.

4.3.3.5.6. Revisão rápida sobre dados de efetividade do nirsevimabe

A revisão rápida conduzida por Kuitunen e Renko (2024)⁷⁵ sintetizou os primeiros estudos de evidências de mundo real sobre a efetividade de nirsevimabe na hospitalização de bebês por VSR. Os autores conduziram buscas por estudos com intervenção de nirsevimabe publicados entre janeiro de 2023 a abril de 2024, sem restrições quanto ao idioma. A elegibilidade de estudos considerou estudos

observacionais que compararam o número ou a incidência de hospitalização por VSR em bebês que foram ou não imunizados com nirsevimabe, e que compararam temporadas consecutivas de VSR.

A revisão incluiu três estudos observacionais de coorte conduzidos em Luxemburgo, Espanha e Estados Unidos da América. Os autores consideraram que todos os estudos incluídos apresentavam alto risco de viés devido à ausência de controle de fatores de confusão, possível viés de seleção, e viés de avaliação do desfecho. O estudo conduzido em Luxemburgo relatou uma redução de 69% no número de hospitalizações por VSR e redução de 68% no número de admissões em unidade de terapia intensiva na população de interesse. Utilizando uma abordagem bayesiana para estimar a efetividade da profilaxia com nirsevimabe, o estudo conduzido na Espanha relatou uma efetividade de 84% (ICr 95%: 77 a 90%) contra hospitalização por VSR, a eficácia combinada do teste-negatividade projetada foi de 70% (ICr de 95%: 38% a 89%). O estudo conduzido nos Estados Unidos da América, utilizando um delineamento de caso-controle com teste negativo, estimou uma eficácia de 90% (IC95%: 75 a 96%) contra hospitalização por VSR, e um tempo médio entre a profilaxia com nirsevimabe até o desenvolvimento de sintomas de 45 dias. Digno de nota, as taxas brutas de eficácia de 70% a 90% nestes três estudos foram semelhantes aos tamanhos dos efeitos nos ensaios randomizados originais.

4.3.3.6. Revisões sistemáticas

Na Tabela 23 as revisões sistemáticas identificadas durante a busca na literatura que respondem a questões de pesquisa de interesse para o presente dossiê. Em seguida, são apresentadas as descrições detalhadas dessas revisões. Foram incluídas duas revisões sistemáticas, Sun et al., 2023 e Turalde-Mapili et al, 2023. A avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas está descrita na seção 4.3.4.2.

Tabela 23: Revisões sistemáticas identificadas, incluindo principais resultados relacionados a nirsevimabe.

Autor, ano	Delineamento, população, interveniente avaliadas, número de estudos que avaliaram nirsevimabe e pacientes incluídos	Principais resultados
Sun, 2023 ⁷⁶	Revisão sistemática com metanálise em rede. Crianças com alto risco de infecção por VSR (ex: prematuridade, condições geográficas, idade menor que 6 meses e comorbidades, como doença pulmonar crônica da prematuridade e doença cardíaca congênita) Nirsevimabe, motavizumabe, palivizumabe e suptavumabe n = 14 estudos (14 publicações), 18042 pacientes	Em comparação ao placebo, nirsevimabe: Reduziu significativamente a taxa de hospitalização (RR 0,25; IC 95% 0,13 a 0,47). Reduziu significativamente a taxa de infecção por VSR (RR 0,24; IC 95% 0,16 a 0,37). Reduziu significativamente a taxa de uso de oxigênio suplementar (RR 0,13; IC 95% 0,04 a 0,39). Reduziu a taxa de admissão a unidades de terapia intensiva (RR 0,04; IC 95% 0,00 a 0,81). Não apresentou eventos adversos sérios, em relação ao placebo. Em comparação aos demais anticorpos monoclonais, nirsevimabe: Não apresentou diferenças estatisticamente significativas em relação a taxa de hospitalização. Não apresentou diferenças estatisticamente significativas em relação a taxa de infecção por VSR, em comparação ao motavizumabe. Não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação a taxa de uso de oxigênio suplementar.
Turalde-Mapili, 2023 ⁷⁷	Revisão sistemática com metanálise Crianças com idade gestacional de 29 a mais de 35 semanas, menores de 1 ano, saudáveis e entrando no primeiro período sazonal de VSR Nirsevimabe n= 2 estudos (2 publicações), 2.943 pacientes	Em comparação ao placebo, nirsevimabe: Reduziu significativamente a taxa de infecção no trato respiratório inferior associada a VSR (RR 0,26; IC95%: 0,18 a 0,38). Reduziu significativamente a taxa de hospitalização (RR 0,24; IC95%: 0,13 a 0,47). Não apresentou diferença entre a ocorrência de eventos adversos que resultaram em óbito (RR 0,78; IC95%: 0,20 a 2,98) e eventos adversos de interesse especial (RR 0,92; IC95%: 0,25 a 3,38)

Fonte: elaboração própria.

4.3.3.6.1. Sun et al., 2023

Sun e colaboradores realizaram revisão sistemática da literatura (protocolo registrado no PROSPERO: CRD42022322043) com o objetivo de comparar a eficácia e

segurança dos anticorpos monoclonais nirsevimabe, motavizumabe, palivizumabe e suptavumabe, comparados entre si ou com placebo, para prevenção de infecção por VSR em crianças. Aqui serão descritos apenas os resultados de nirsevimabe em comparação ao placebo e ao palivizumabe, pois as outras alternativas terapêuticas não se encontram disponíveis no país.

As buscas foram realizadas em base de dados Embase, MEDLINE (via PubMed), CENTRAL e ClinicalTrials.gov em março de 2022. Foram incluídos ECR avaliando crianças com alto risco de infecção por VSR, seja por prematuridade, condições geográficas, idade menor que 6 meses ou presença de comorbidades, como doença pulmonar crônica da prematuridade e doença cardíaca congênita.

Os desfechos de eficácia considerados foram a taxa de infecção por VSR, taxa e duração de hospitalização relacionada à infecção, taxa e duração de admissão em unidade de terapia intensiva, taxa e duração de uso de oxigênio suplementar e taxa e duração de uso de ventilação mecânica. Os desfechos de segurança considerados foram mortalidade por todas as causas e eventos adversos relacionados à intervenção. Dados categóricos foram agrupados e apresentados como risco relativo (RR), enquanto os dados contínuos foram reportados como diferenças de médias (DM) com IC 95%. Heterogeneidade entre os estudos em cada comparação foi avaliada utilizando a estatística I^2 .

A avaliação de risco de viés dos ECR foi realizada com a ferramenta *Cochrane Risk of Bias* e a qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE. Viés de publicação foi avaliado por meio de gráfico de funil.

Considerando os resultados de nirsevimabe, em comparação direta com placebo e indireta com palivizumabe, os autores identificaram três estudos – Griffin, 2020,⁵³ Hammit, 2022⁵¹ e Domachowske, 2018 –, sendo os dois primeiros incluídos e previamente descritos no presente dossiê. O estudo de Domachowske et al, 2018 consistia em estudo fase 1b/2^a com escalonamento de dose. Esses estudos incluíram crianças saudáveis com idade gestacional de ao menos 29 semanas e não elegíveis a receber profilaxia da infecção para VSR com palivizumabe. Ressaltamos que no estudo MELODY, a publicação incluída na revisão (Hammit et al., 2022)⁵¹ não apresentava resultados de todos os pacientes, uma vez que não estavam publicados quando foi realizada.

Quanto aos desfechos categóricos de eficácia, em comparação direta com placebo, nirsevimabe reduziu as taxas de infecção por VSR (RR 0,24; IC 95% 0,16 a 0,37; qualidade da evidência alta; Figura 18), de hospitalização relacionada à infecção por VSR (RR 0,25; IC 95% 0,13 a 0,47; qualidade da evidência alta; Figura 19), de admissão em unidade de terapia intensiva (RR 0,04; IC 95% 0,00 a 0,81; qualidade da evidência moderada devido à imprecisão; Figura 20) e, por fim, de uso de oxigênio suplementar (RR 0,13; IC 95% 0,04 a 0,39; qualidade da evidência moderada devido à imprecisão; Figura 21). Não foi identificado diferença estatisticamente significativa com relação à taxa de ventilação mecânica (RR 0,16; IC 95% 0,01 a 4,05; qualidade da evidência moderada devido à imprecisão; Figura 22). Apenas um estudo avaliou o desfecho contínuo de duração de hospitalização relacionada à infecção por VSR (nirsevimabe: média de 5,37 dias por 100 crianças; placebo: média de 28,93 dias por 100 crianças). Quanto aos desfechos de segurança, também não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas com relação à mortalidade por todas as causas (RR 0,33; IC 95% 0,05 a 1,97; qualidade da evidência moderada devido à imprecisão; Figura 23) e à taxa de eventos adversos relacionados ao tratamento (RR 0,93; IC 95% 0,51 a 1,68; qualidade da evidência moderada devido à imprecisão; Figura 24).

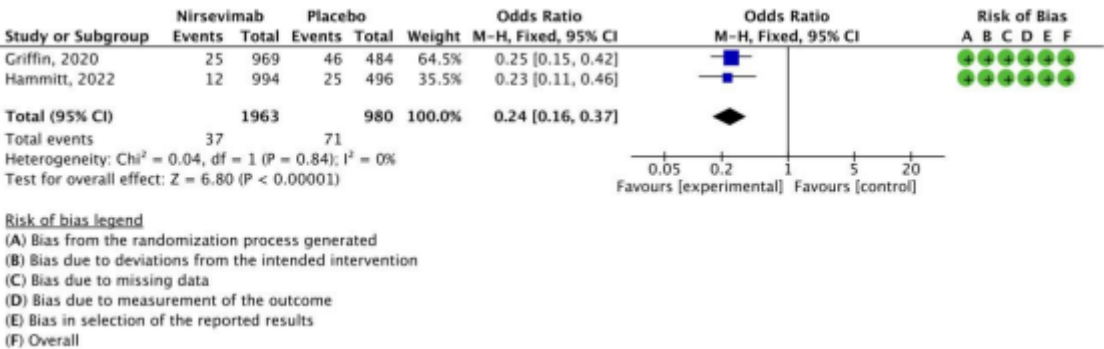
Quanto aos desfechos de eficácia, em comparação indireta com palivizumabe, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas com relação às taxas de infecção por VSR (RR 0,77; IC 95% 0,44 a 1,35; qualidade da evidência baixa devido à risco de viés e imprecisão), de hospitalização relacionada à infecção por VSR (RR 0,55; IC 95% 0,27 a 1,12; qualidade da evidência moderada devido à imprecisão), e de uso de oxigênio suplementar (RR 0,72; IC 95% 0,19 a 2,68; qualidade da evidência moderada devido à imprecisão). Não foram reportados dados comparativos quanto ao efeito do nirsevimabe sobre as taxas de admissão em unidade de terapia intensiva e de ventilação mecânica. Quanto aos desfechos de segurança, também não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas com relação à mortalidade por todas as causas (RR 0,45; IC 95% 0,07 a 2,93; qualidade da evidência moderada devido à imprecisão) e à taxa de eventos adversos relacionados ao tratamento (RR 0,90; IC 95% 0,44 a 1,85; qualidade da evidência moderada devido à imprecisão).

Causas de heterogeneidade foram exploradas a partir de análises de subgrupo com base na variável estado de saúde, a qual considerou a presença ou ausência de

comorbidade, com relação às taxas de infecção e de hospitalização por infecção por VSR, demonstrando não haver diferenças significativas entre os grupos.

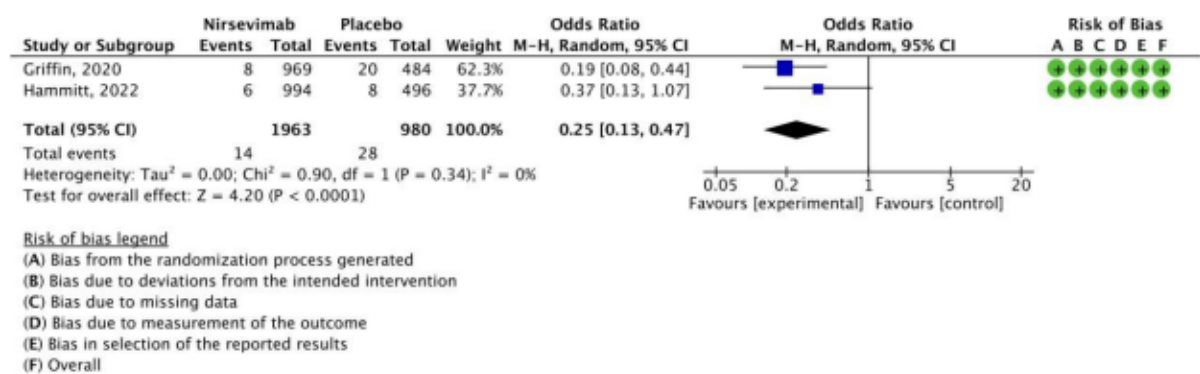
Os autores concluíram que a profilaxia da infecção para VSR com nirsevimabe reduz as taxas de infecção por VSR, de hospitalização relacionada à infecção por VSR, de admissão em unidade de terapia intensiva e de uso de oxigênio suplementar, quando comparado diretamente com placebo. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas em desfechos comparados indiretamente com palivizumabe e em desfechos de segurança com ambos os comparadores.

Figura 18: Metanálise para infecção por VSR, nirsevimabe vs placebo, da revisão sistemática de Sun et al., 2023.



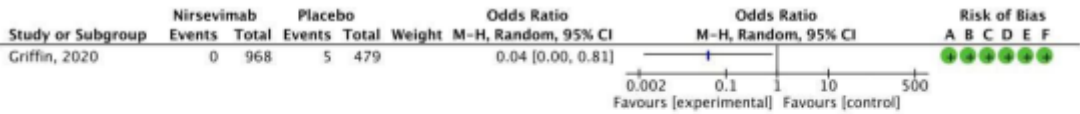
Fonte: Adaptado de Sun et al., 2023.⁷⁶

Figura 19: Metanálise para hospitalização por infecção por VSR, nirsevimabe vs placebo, da revisão sistemática de Sun et al., 2023.



Fonte: adaptado de Sun et al., 2023.⁷⁶

Figura 20: Metanálise para admissão em unidade de terapia intensiva, nirsevimabe vs placebo, de revisão sistemática de Sun et al., 2023.

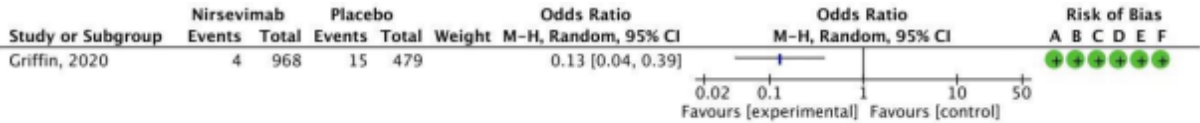


Risk of bias legend

- (A) Bias from the randomization process generated
- (B) Bias due to deviations from the intended intervention
- (C) Bias due to missing data
- (D) Bias due to measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported results
- (F) Overall

Fonte: adaptado de Sun et al., 2023.⁷⁶

Figura 21: Metanálise para uso de oxigênio suplementar, nirsevimabe vs placebo, de revisão sistemática de Sun et al., 2023.

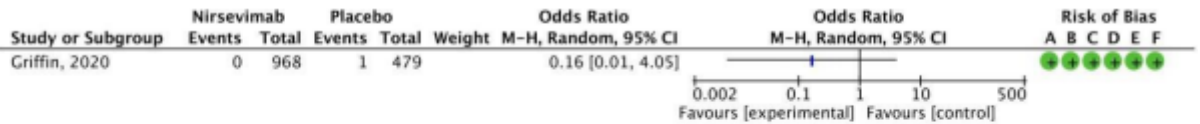


Risk of bias legend

- (A) Bias from the randomization process generated
- (B) Bias due to deviations from the intended intervention
- (C) Bias due to missing data
- (D) Bias due to measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported results
- (F) Overall

Fonte: adaptado de Sun et al., 2023.⁷⁶

Figura 22: Metanálise para uso de ventilação mecânica, nirsevimabe vs placebo, de revisão sistemática de Sun et al., 2023.

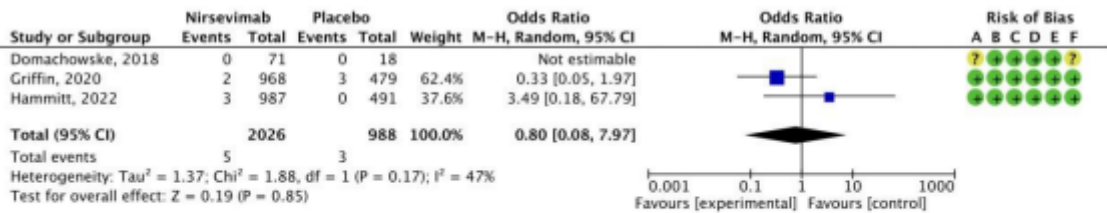


Risk of bias legend

- (A) Bias from the randomization process generated
- (B) Bias due to deviations from the intended intervention
- (C) Bias due to missing data
- (D) Bias due to measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported results
- (F) Overall

Fonte: adaptado de Sun et al., 2023.⁷⁶

Figura 23: Metanálise para mortalidade por todas as causas, nirsevimabe vs placebo, de revisão sistemática de Sun et al., 2023.

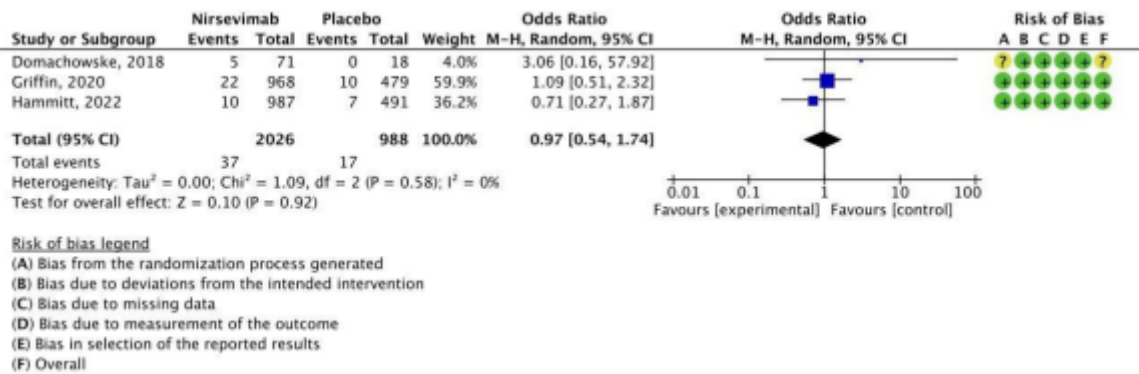


Risk of bias legend

- (A) Bias from the randomization process generated
- (B) Bias due to deviations from the intended intervention
- (C) Bias due to missing data
- (D) Bias due to measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported results
- (F) Overall

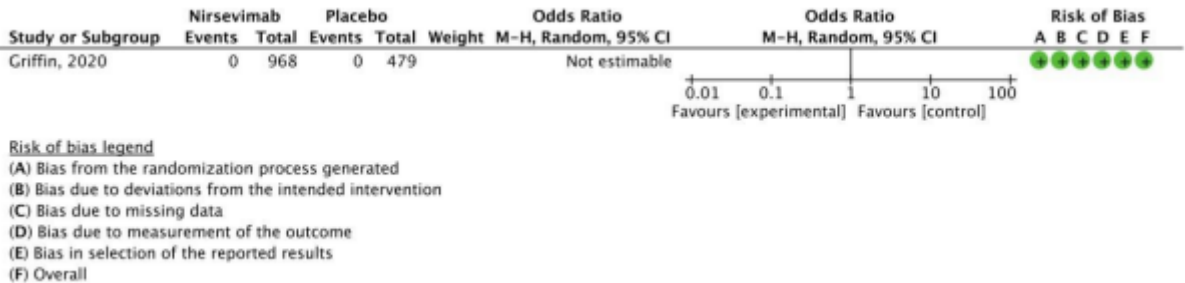
Fonte: adaptado de Sun et al., 2023.⁷⁶

Figura 24: Metanálise para eventos adversos relacionados ao tratamento, nirsevimabe vs placebo, de revisão sistemática de Sun et al., 2023.



Fonte: adaptado de Sun et al., 2023.⁷⁶

Figura 25: Metanálise para eventos adversos graves relacionados ao tratamento, nirsevimabe vs placebo, da revisão sistemática de Sun et al., 2023.



Fonte: adaptado de Sun et al., 2023.⁷⁶

4.3.3.6.2. Turalde-Mapili et al., 2023

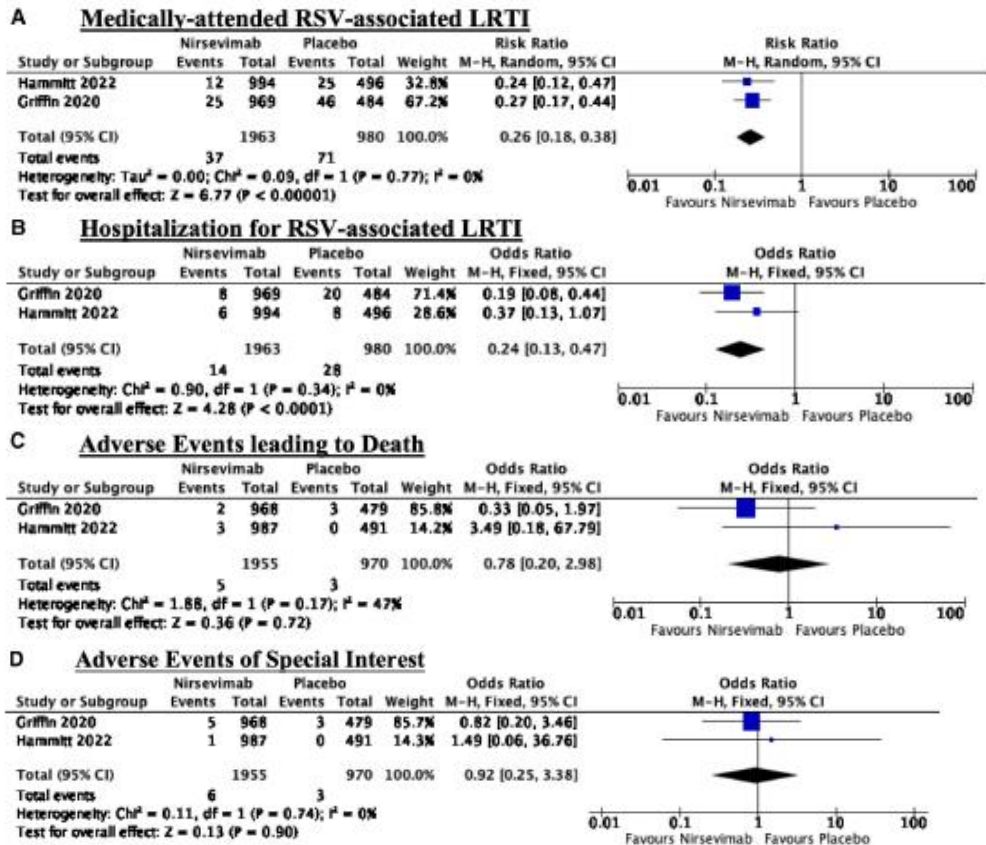
A revisão sistemática e metanálise de Turalde-Mapili e colaboradores (2023)⁷⁷ objetivou determinar a eficácia e segurança do uso de nirsevimabe na prevenção de infecção por VSR. O estudo realizou uma metanálise de efeitos randômicos comparando crianças que receberam nirsevimabe com crianças que receberam placebo. Foram realizadas buscas nas bases MEDLINE, CENTRAL, Scopus e ClinicalTrials.gov em junho de 2022.

Dois estudos foram incluídos, a publicação de Griffin et al., 2020, e a publicação de Hammit et al., 2022, com dados do estudo MELODY.⁵¹ A população total de ambos os estudos foi de 2.943 pacientes, sendo 1.963 tratados com nirsevimabe e 980 tratados com placebo. Os resultados da metanálise demonstraram que a administração do nirsevimabe antes do primeiro período sazonal de VSR reduziu o risco de atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associada a VSR (RR:0,26; IC95%: 0,13 a 0,38), não sendo identificada heterogeneidade estatística entre os estudos ($I^2=0\%$).

Além disso, o uso de nirsevimabe reduziu o risco de hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associada a VSR (RR:0,24; IC95%: 0,13 a 0,47) Figura 26. Não foi identificada heterogeneidade estatística entre os estudos para o desfecho de hospitalização ($I^2=0\%$).

Referente aos desfechos de segurança, não houve diferença entre os eventos adversos que resultaram em óbito entre os grupos nirsevimabe e placebo (RR: 0,78; IC95%: 0,20 a 2,98), sendo detectada uma heterogeneidade moderada entre os estudos ($I^2=47\%$). Da mesma forma, não foi observada diferença entre eventos adversos de interesse especial (RR: 0,92; IC95%: 0,25 a 3,38), a heterogeneidade estatística não foi significativa ($I^2=0\%$). Os resultados das metanálises são apresentados na Figura 26.

Figura 26: Gráfico de diamante da sumarização dos efeitos da intervenção.



(A) atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associada a VSR; (B) hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associada a VSR; (C) eventos adversos que resultaram em óbito; (D) eventos adversos de interesse especial
 Fonte: adaptada de Turalde-Mapili et al., 2023.⁷⁷

Baseado na avaliação da qualidade da evidência, realizada com a utilização da ferramenta GRADE, todos os desfechos apresentaram alta certeza da evidência, com exceção do evento adverso que resultou em óbito, o qual apresentou qualidade

moderada devido a inconsistência atribuída e a heterogeneidade moderada. O sumário da avaliação é apresentado na Tabela 24.

Tabela 24: Sumarização da avaliação da qualidade da evidência com a utilização da abordagem GRADE.

Desfechos	Número de participantes	Certeza da evidência (GRADE)	Risco Relativo (IC95%)	Efeito absoluto antecipado	
				Risco com placebo	Risco com nirsevimabe
Atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associada a VSR	2,943 (2 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	RR 0,26 (0,18 a 0,38)	72 a cada 1.000	54 menos por 1.000 (59 menos a 45 menos)
Hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associada a VSR	2,943 (2 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	RR 0,24 (0,13 a 0,47)	29 a cada 1000	22 menos por 1.000 (25 menos a 15 menos)
Evento adverso que resultou em óbito	2,943 (2 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA	RR 0,78 (0,20 a 2,98)	3 a cada 1000	1 menos por 1.000 (2 menos a 8 mais)
Evento adverso de interesse especial	2,943 (2 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	RR 0,92 (0,25 a 3,38)	3 a cada 1000	0 menos por 1.000 (2 menos a 7 mais)

ECR: ensaio clínico randomizado.

Fonte: adaptada de Turalde-Mapili et al., 2023.⁷⁷

Em conclusão, os autores apresentaram evidências da eficácia do nirsevimabe na prevenção de infecção do trato respiratório inferior associada a VSR e na redução de hospitalização por esta condição a partir de uma análise combinada de dois estudos. Referente à segurança do uso de nirsevimabe, não foi detectado aumento significativo no risco de eventos adversos que resultem em óbito, nem nos eventos adversos de interesse especial. A metanálise demonstrou uma redução em 74% na incidência de atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associada a VSR e uma redução em 76% nas hospitalizações. A redução em hospitalizações foi atribuída ao estudo Griffin et al., 2020,⁵³ o qual apresentou uma redução de 81% nas hospitalizações. Ressaltamos que no estudo MELODY, a publicação incluída na revisão não apresentava resultados de todos os pacientes, uma vez que não estavam publicados quando foi realizada.

4.3.4. Avaliação de risco de viés

4.3.4.1. Avaliação de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados

A avaliação do risco de viés dos estudos incluído foi realizada de acordo com a ferramenta RoB 2.0. O risco de viés foi avaliado nos estudos Griffin 2020 (NCT02878330), MEDLEY (NCT03959488), MELODY (NCT03979313) e HARMONIE (NCT05437510). Foram avaliados os seguintes desfechos de eficácia: atendimento médico e hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR e hospitalizações por infecção muito grave do trato respiratório inferior associado ao VSR. Além disso, foram considerados os seguintes desfechos de segurança: eventos adversos, eventos adversos graves e eventos adversos sérios.

A avaliação para o risco de viés dos desfechos de eficácia e segurança estão apresentadas na Figura 27. Para todos os desfechos de eficácia identificou-se boa condução e robustez na metodologia do estudo, além de adequada randomização, alocação sigilosa e mensuração do desfecho, e não foi identificada ocorrência de desvios da intervenção pretendida e de relato seletivo de desfecho. Portanto, todos os domínios da ferramenta foram julgados como baixo risco de viés para os desfechos de eficácia nos estudos avaliados.

A avaliação dos desfechos de segurança apresentou baixo risco de viés nos domínios referentes ao processo de randomização, alocação sigilosa, desvios da intervenção pretendida e relato seletivo de desfecho em todos os estudos. Já o domínio de mensuração do desfecho foi julgado com algumas preocupações para o desfecho de eventos adversos no estudo HARMONIE e como baixo risco de viés para os desfechos de eventos adversos graves e sérios em todos os estudos avaliados.

Figura 27: Avaliação do risco de viés dos desfechos avaliados nos ensaios clínicos randomizados incluídos.

	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Study	Griffin 2020 (NCT02878330) - Atendimento médico por ITRI-VSR	+	+	+	+	+
	Griffin 2020 (NCT02878330) - Hospitalização por ITRI-VSR	+	+	+	+	+
	Griffin 2020 (NCT02878330) - Eventos adversos	+	+	+	+	+
	Griffin 2020 (NCT02878330) - Eventos adversos graves	+	+	+	+	+
	Griffin 2020 (NCT02878330) - Eventos adversos sérios	+	+	+	+	+
	MELODY (NCT03979313) - Atendimento médico por ITRI-VSR	+	+	+	+	+
	MELODY (NCT03979313) - Hospitalização por ITRI-VSR	+	+	+	+	+
	MELODY (NCT03979313) - Hospitalização por infecção muito grave do TRI-VSR	+	+	+	+	+
	MELODY (NCT03979313) - Eventos adversos	+	+	+	+	+
	MELODY (NCT03979313) - Eventos adversos graves	+	+	+	+	+
	MELODY (NCT03979313) - Eventos adversos sérios	+	+	+	+	+
	MEDLEY (NCT03959488) - Eventos adversos	+	+	+	+	+
	MEDLEY (NCT03959488) - Eventos adversos graves	+	+	+	+	+
	MEDLEY (NCT03959488) - Eventos adversos sérios	+	+	+	+	+
	HARMONIE (NCT05437510) - Hospitalização por ITRI-VSR	+	+	+	+	+
	HARMONIE (NCT05437510) - Hospitalização por infecção muito grave do TRI-VSR	+	+	+	+	+
	HARMONIE (NCT05437510) - Eventos adversos	+	+	+	-	-
	HARMONIE (NCT05437510) - Eventos adversos graves	+	+	+	+	+
	HARMONIE (NCT05437510) - Eventos adversos sérios	+	+	+	+	+

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
- Some concerns
+ Low

ITRI-VSR: infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR.
Fonte: elaboração própria.

4.3.4.2. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas

A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi realizada utilizando a ferramenta AMSTAR-2, e é apresentada na Tabela 25. Por não haver ainda tradução do instrumento para o português, as questões são apresentadas em inglês conforme versão original. Diferentemente do AMSTAR-1, nessa versão não é atribuído um escore geral, mas sim a apreciação qualitativa dos domínios.

Tabela 25: Avaliação do rigor metodológico da revisão sistemática, de acordo com a ferramenta AMSTAR-2.

Questão	Sun et al., 2023	Turalde-Mapili et al., 2023
1. As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO (População, Intervenção, Comparação e Desfecho)?	Sim	Sim
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e justificou qualquer alteração significativa do protocolo?	Sim	Não ^a
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos dos estudos incluídos?	Não ^b	Não ^b
4. Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?	Não ^c	Não ^c
5. Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	Sim	Sim
6. Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Sim	Sim
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificativa as exclusões?	Sim	Não ^d
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim	Parcialmente sim ^e
9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Sim	Sim
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para estudos incluídos na revisão?	Sim	Sim
11. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?	Sim	Sim
12. Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	Não ^f	Sim
13. Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	Não ^g	Sim

14. Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória para qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim	Sim
15. Se realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Sim	Não ^h
16. Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles reberam para a condução da revisão?	Sim	Sim

a. Autores não mencionam elaboração de protocolo. b. Não há explicação para inclusão de apenas ensaios clínicos randomizados no estudo. c. Não há justificativa para a restrição na inclusão de estudos quanto ao idioma (inglês) e ao tipo de estudo (ECR). d. Autores não apresentaram lista de estudos excluídos. e. Autores não descreveram o local de realização e o tempo de acompanhamento dos estudos incluídos. f. Autores conduziram meta-análise com estudos com risco de viés variados e não apresentaram investigação quanto ao possível impacto do risco de viés sobre o resultado sumário das estimativas de efeito. g. Autores incluíram na discussão estudos com risco de viés variados e não apresentaram interpretação quanto ao possível impacto do risco de viés sobre os resultados. h. Autores não reportam resultados gráficos ou estatísticos de avaliação de viés de publicação. Fonte: elaboração própria.

4.3.5. Avaliação da certeza da evidência

A avaliação da certeza no conjunto final da evidência de acordo com o sistema GRADE é apresentada na Tabela 26 para a comparação entre nirsevimabe e ausência de profilaxia ou placebo. Os desfechos de eficácia incluem atendimento médico e hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR e hospitalizações por infecção muito grave do trato respiratório inferior associado ao VSR. O desfecho de atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR foi avaliado considerando a população do estudo Griffin et al., 2020 incluída na publicação de Simões et al., 2023 (pacientes que pesavam menos de 5kg) e os dados dos pacientes incluídos no estudo MELODY na publicação de Muller et al., 2023. O desfecho de hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR foi avaliado considerando a população de pacientes que pesavam menos de 5kg do estudo Griffin et al., 2020 incluída na publicação de Simões et al., 2023, os dados dos pacientes incluídos no estudo MELODY na publicação de Muller et al., 2023 e dados dos pacientes do estudo HARMONIE apresentados na publicação de Drysdale et al., 2023. O desfecho de hospitalizações por infecção muito grave do trato respiratório inferior associado ao VSR foi avaliado considerando dados dos estudos MELODY na publicação de Muller et al., 2023 e HARMONIE na publicação de Drysdale et al., 2023.

Os desfechos de segurança, os quais incluem eventos adversos, eventos adversos graves e eventos adversos sérios, foram avaliados considerando os dados de pacientes do estudo Griffin et al., 2020, os resultados dos pacientes do estudo MELODY reportados

na publicação de Muller et al., 2023 e os resultados do estudo HARMONIE, na publicação de Drysdale et al., 2023.

De forma geral, os desfechos de eficácia não foram penalizados em nenhum domínio, apresentando alta certeza da evidência. Em detalhe, na análise do risco de viés, os desfechos de eficácia, evento adversos graves e sérios apresentaram baixo risco, não ocorrendo penalização nesse domínio. Já para o desfecho de eventos adversos, o risco de viés foi avaliado como grave. Na avaliação de inconsistência, nenhum desfecho foi penalizado, uma vez que a heterogeneidade entre os estudos foi baixa em todos os desfechos; no domínio de evidência indireta, nenhum desfecho foi penalizado, visto que os dados apresentados contemplavam a PICO de interesse do presente dossiê; o domínio de imprecisão também não apresentou particularidades, com por vezes, o pequeno número de eventos, sendo compensado por grande magnitude de efeito observada, em especial com o limite superior do intervalo de confiança apresentando valores de RR sempre inferiores a 0,5 para os desfechos de eficácia; em relação aos dados de segurança, não houve aumento clinicamente relevante no risco de eventos adversos (quantitativamente e qualitativamente).

Tabela 26: Avaliação da certeza da evidência do uso de nirsevimabe comparado a placebo para infecção do trato respiratório inferior associado a VSR para nirsevimabe em comparação com placebo ou ausência de tratamento.

Avaliação da Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com nirsevimabe		Risco com placebo	Diferença de risco com nirsevimabe
Atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associado a VSR											
3.872 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	80/1293 (6,2%)	31/2579 (1,2%)	RR 0,194 (0,13 para 0,30)	62 por 1.000	50 menos por 1.000 (de 54 menos para 44 menos)
Hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associado a VSR											
11.930 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	93/5.314 (1,8%)	23/6.616 (0,3%)	RR 0,182 (0,12 para 0,29)	18 por 1.000	14 menos por 1.000 (de 16 menos para 11 menos)
Hospitalização por infecção muito grave do trato respiratório inferior associado a VSR											
11.070 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	36/5.024 (0,7%)	12/6.046 (0,2%)	RR 0.23 (0,12 para 0,44)	7 por 1.000	6 menos por 1.000 (de 6 menos para 4 menos)

Avaliação da Certeza da evidência	Sumário de Resultados										
-----------------------------------	-----------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Eventos adversos

12.476 (3 ECRs)	Não grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	2557/5495 (46,5%)	3986/6981 (57,1%)	RR 1,04 (0,97 para 1,11)	465 por 1.000	19 mais por 1.000 (de 14 menos para 47 mais)
--------------------	------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------	----------------------	----------------------	------------------------------------	---------------	--

Eventos adversos graves

12.476 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	144/5495 (2,6%)	186/6981 (2,7%)	RR 0,79 (0,59 para 1,06)	26 por 1.000	6 menos por 1.000 (de 11 menos para 2 menos)
--------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------	--------------------	--------------------	------------------------------------	--------------	--

Eventos adversos sérios

12.476 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	222/5495 (4,0%)	322/6981 (4,6%)	RR 0,90 (0,60 para 1,34)	40 por 1.000	4 menos por 1.000 (de 16 menos para 14 menos)
--------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------	--------------------	--------------------	------------------------------------	--------------	---

a. O estudo HARMONIE apresentou risco de viés em relação a ausência de cegamento, o que pode aumentar o número de relatos de eventos adversos no grupo que recebe a intervenção. Contudo, não houve aumento clinicamente significativo e os resultados estão de acordo com os outros estudos. Portanto, assumiu-se um risco de viés “não grave”.

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo.

Fonte: elaboração própria.

4.3.6. Evidências complementares

No presente dossiê são apresentadas evidências complementares que incluem: análise combinada dos estudos Griffin et al., 2020 e MELODY, descrita na seção 4.3.6.1; descrição de dados sobre duração de anticorpos neutralizantes após profilaxia com nirsevimabe na seção 4.3.6.2; descrição do estudo MUSIC na seção 4.3.6.3.

4.3.6.1. Simões et al., 2023

O estudo de Simões et al, 2023,⁶¹ apresenta uma análise combinada dos estudos Griffin et al., 2020 (fase 2b) e MELODY⁵¹ (fase 3, com dados pré-COVID) com crianças saudáveis nascidas prematuras e a termo, comparado ao placebo.

Foram incluídos 2350 pacientes: 860 prematuros (≥ 29 semanas a < 35 semanas) que pesavam menos de 5kg do estudo Griffin et al., 2023 e 1490 crianças que nasceram com idade gestacional de 35 semanas ou mais, na fase pré-pandemia do estudo MELODY. Dentre os pacientes incluídos, 786 foram alocadas para receber placebo e 1564 para receber nirsevimabe, sendo que 2310 (98%) dos participantes (773 [98%] no grupo placebo e 1537 [98%] no grupo nirsevimabe) completaram 151 dias de acompanhamento.

A mediana de idade no momento da randomização foi de 2 meses (IQR:1 a 3,65; range: 0,03 a 11,10), 1217 (52%) eram do sexo masculino e, referente a raça, 1397 (60%) das crianças eram brancas, 582 (25%) eram pretas ou afro-americanos, 83 (4%) eram nativos (EUA e Alasca), 63 (3%) eram asiáticos e 20 (1%) eram nativos do Havaí ou de outras ilhas do Pacífico. As características basais e demográficas eram semelhantes entre os grupos.

Após o período de 150 dias da administração do nirsevimabe, a eficácia (redução do risco relativo) de uma única dose para atendimento médico por infecção no trato respiratório inferior associada a VSR foi de 79,5% (IC95%: 65,9 a 87,7) (grupo placebo: 51 [6%]; grupo nirsevimabe: 19 [1%]). A eficácia para a hospitalização por infecção no trato respiratório inferior associada a VSR foi de 77,3% (IC95%: 50,3 a 89,7) (grupo placebo: 21 [3%] participantes; grupo nirsevimabe: 9 [1%]), e a eficácia do uso de nirsevimabe para casos muito graves de VSR foi de 86% (IC95%: 62,5 a 94,8) (grupo placebo: 18 [2%] participantes; grupo nirsevimabe: 5 [$< 1\%$]). O uso de nirsevimabe também foi associado com redução do RR de 35,4% (IC95%: 21,5 a 46,9) para atendimento médico por infecção do trato respiratório

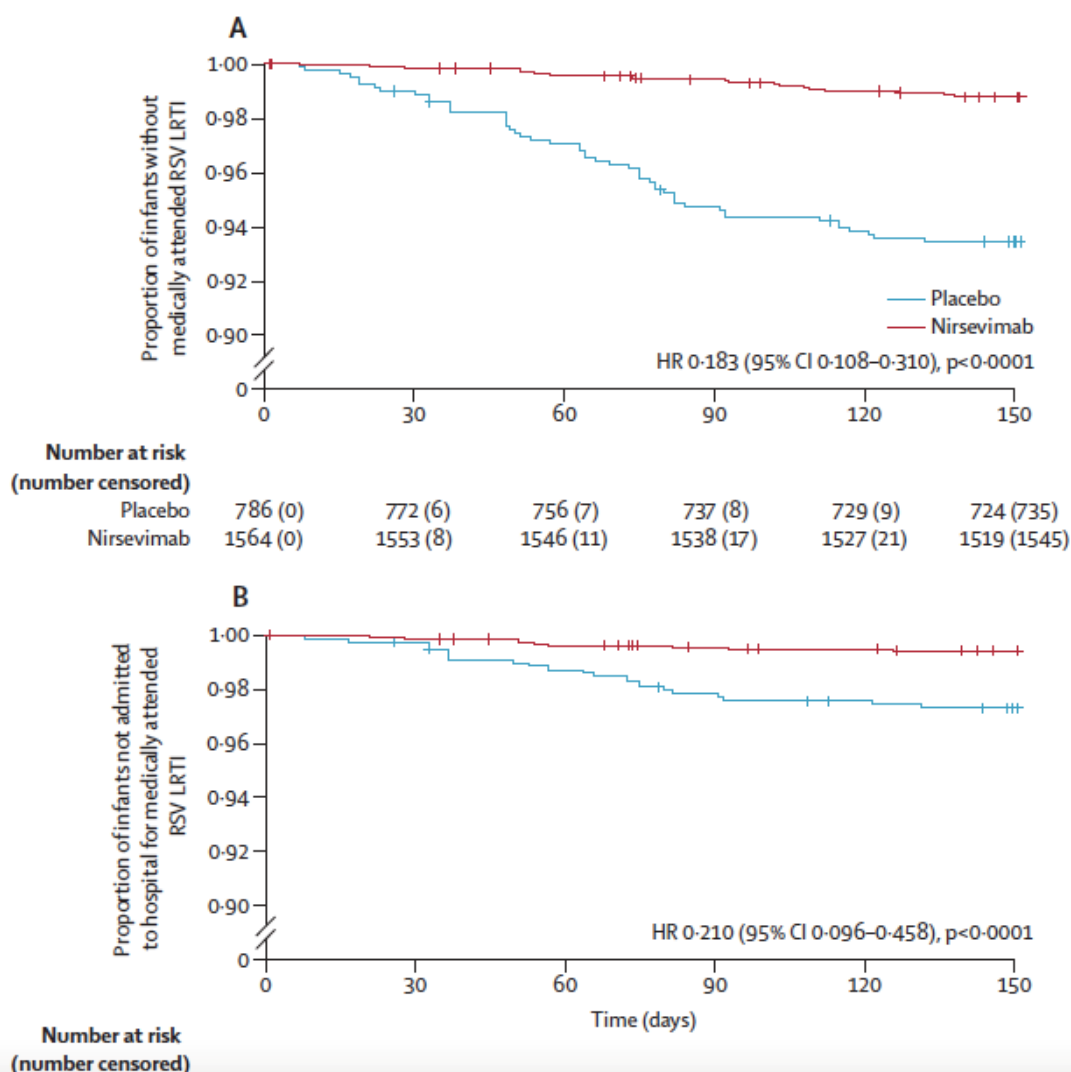
inferior por qualquer causa e redução de 43,8% (IC95%: 18,8 a 61,1%) para hospitalização por doença respiratória por qualquer causa. Ademais, as crianças que receberam nirsevimabe necessitaram de menos atendimento ambulatorial por infecção do trato respiratório inferior decorrente de qualquer causa (redução do RR de 23,6% [IC95%: 3,8 a 39,3]) e tiveram menos prescrição de antibióticos (redução do RR de 41,9% [IC95%: 25,7 a 54,6]) comparada as crianças que receberam placebo.

As curvas de Kaplan-Meier para o primeiro atendimento médico (Figura 28) e hospitalização (Figura 28) por infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR apresentaram diferença entre o grupo nirsevimabe e o placebo na acumulação de eventos ao longo dos 150 dias, demonstrando a consistência da eficácia do nirsevimabe ao longo do período sazonal de VSR (5 meses). A consistência do resultado de eficácia do nirsevimabe também foi mantida na avaliação de subgrupos estratificados por idade, sexo, descendência, peso corporal ou região geográfica.

A análise combinada dos dados conclui que a administração profilática de nirsevimabe reduziu atendimento médico em casos primários de VSR e foi consistente em diferentes graus de gravidade da infecção. A eficácia do uso de nirsevimabe em atendimentos médicos e hospitalização por todas as causas de infecções do trato respiratório inferior também foi demonstrada.

Os dados farmacocinéticos apoiam a extrapolação da mesma capacidade de eficácia de nirsevimabe para crianças com doença pulmonar crônica, doença cardíaca congênita ou prematuridade extrema.

Figura 28: Curvas de Kaplan-Meier referente ao tempo até: (A) o primeiro atendimento médico e (B) hospitalização por ITRI associado a VSR no período de 150 dias após a dose de nirsevimabe em população combinada (análise intenção de tratar).



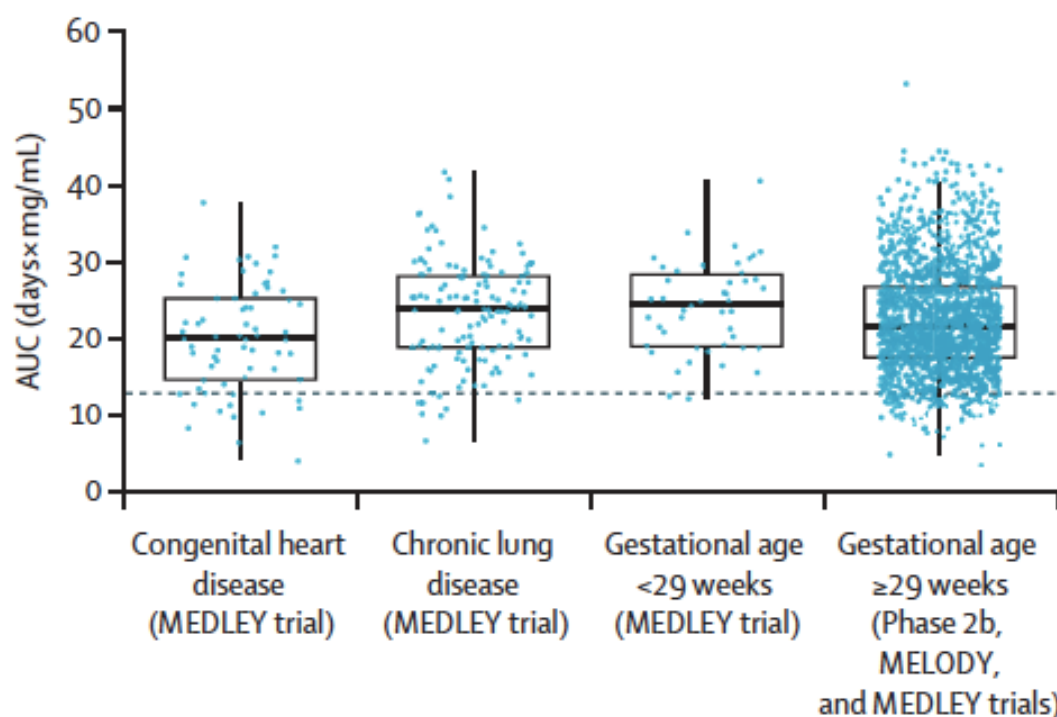
HR: *hazard ratio*. ITRI: infecção do trato respiratório inferior. VSR: vírus sincicial respiratório. Os valores de p são derivados do teste log-rank estratificado. Os HRs são provenientes de modelos estratificados de riscos proporcionais de Cox. Marcas de escala indicou dados censurados. (A) Na análise do tempo até o primeiro atendimento médico por ITRI associado a VSR, 1.545 (99%) dos 1.564 participantes do grupo nirsevimabe e 735 (94%) dos 786 participantes do grupo placebo não tiveram nenhum evento e foram censurados; entre os participantes censurados, 25 (2%) dos 1.545 participantes do grupo nirsevimabe e dez (1%) dos 735 participantes do grupo placebo foram descontinuados antes do dia 151. (B) Na análise do tempo até a primeira hospitalização por ITRI associado a VSR, 1.555 (99%) dos 1.564 participantes do grupo nirsevimabe e 765 (97%) dos 786 participantes do grupo placebo não tiveram nenhum evento e foram censurados; entre os participantes censurados, 25 (2%) dos 1.555 participantes do grupo nirsevimabe e 11 (1%) dos 765 participantes do grupo placebo foram descontinuados do estudo antes do dia 151.

Fonte: Simões et al., 2023.⁶¹

Por fim, de forma a extrapolar os resultados farmacocinéticos para a população elegível a palivizumabe, foram comparadas as concentrações do nirsevimabe com as observadas no estudo MEDLEY⁴⁹ (estudo de fase 2-3 em crianças com alto risco de infecção grave por VSR comparado ao uso de palivizumabe), uma vez que o tamanho da amostra necessário para um estudo de não inferioridade seria pouco factível para a realização do estudo.

A concentração sérica de nirsevimabe foi semelhante nos estudos MEDLEY, MELODY e Griffin et al, 2020. A área sob a curva estava acima do ponto farmacocinético desejável em mais de 80% da população total do ensaio MEDLEY (94%) e para todos os subgrupos de interesse especial: bebês com doença pulmonar crônica (94%), bebês com doença cardíaca congênita hemodinamicamente significativa (80%) e prematuros nascidos com menos de 29 semanas de idade gestacional (94%) (Figura 29).

Figura 29: Exposição ao nirsevimabe entre subgrupos de crianças (população tratada).



Os pontos representam crianças individuais; as extremidades dos retângulos representam o intervalo interquartil (IQR); as linhas centrais correspondem ao valor de mediana; as linhas verticais representam os maiores e menores valores, sendo estes não ultrapassando 1,5 vezes o IQR. A linha tracejada representa o alvo de eficácia na área sob a curva concentração-tempo ($AUC_{0-\infty}$) de 12,8 dia x mg/mL. AUC: área sob a curva concentração-tempo.

Fonte: Simões et al., 2023.⁶¹

Apesar de consistir em evidência indireta, a abordagem de extrapolação é apropriada uma vez que a etiologia viral e o curso da doença por VSR são comparáveis entre as populações pediátricas de origem e alvo, e como o nirsevimabe atua ligando-se a uma proteína do VSR, não são esperadas diferenças no mecanismo de ação, na relação de resposta à exposição ou segurança baseada na população pediátrica.

4.3.6.2. Níveis de anticorpos neutralizantes de VSR após dose de nirsevimabe

O estudo de Wilkins e colaboradores (2023)⁷⁸ avaliou os níveis de anticorpos neutralizantes (NAb) ao longo do tempo após a administração de nirsevimabe nos pacientes dos estudos Griffin et al., 2020 e MELODY. O aumento em relação ao valor basal nos níveis de NAb de RSV foi calculado para cada visita após o período basal e para cada participante e os intervalos de confiança para o aumento médio geométrico foram calculados assumindo uma distribuição logaritma normal. No geral (independentemente de uma infecção por RSV), observamos um aumento médio geométrico de 149 (IC 95%: 131 a 170) nos níveis de NAb de RSV em relação ao basal na primeira coleta de amostras no dia 31 no estudo MELODY e um aumento médio geométrico de 94 (IC 95%: 81 a 109) em relação ao basal na primeira coleta de amostras no dia 91 no estudo de fase 2b.

No dia 151, duração típica de uma temporada de RSV e momento para a coleta de desfechos em ambos os estudos, os participantes do grupo nirsevimabe seguiam apresentando níveis de NAb de RSV mais altos do que o basal, com um aumento médio geométrico de 53 (IC 95%: 46 a 62) no estudo de fase 2b e 51 (IC 95%: 46 a 56) no estudo MELODY. Os níveis de NAb de RSV permaneceram pelo menos 7 vezes mais altos do que o basal até o dia 361 (aumento médio geométrico de 8 no estudo de fase 2b; IC 95%: 7 a 10; aumento médio geométrico de 7 no estudo MELODY; IC 95%: 6 a 8).

No dia 361, os níveis de NAb de RSV nos participantes do grupo placebo sem infecção por RSV diagnosticada (teste central ou local) diminuíram ao longo do tempo com um aumento médio geométrico menor que 1, enquanto nos pacientes que receberam placebo e tiveram infecção por RSV diagnosticada houve um aumento médio geométrico de 1 (IC 95%; 0,5 a 2) no estudo de fase 2b e um aumento médio geométrico de 2 (IC 95%: 1 a 4) no MELODY. No dia 361, a maioria dos participantes do grupo placebo sem infecção por RSV diagnosticada durante os estudos apresentava níveis baixos a não mensuráveis de NAb de RSV no estudo de fase 2b e no MELODY, enquanto os receptores de nirsevimabe sem infecção por RSV diagnosticada apresentavam concentração média geométrica de NAb de RSV de 757 UI/ml (IC 95%: 702 a 816) e 979 UI/ml (IC 95%: 914 a 1.048), respectivamente. Estes valores correspondem a um valor 19 vezes maior de NAb de RSV no grupo nirsevimabe comparado ao grupo placebo sem infecção por RSV diagnosticada no dia 361 em ambos os estudos.

4.3.6.3. Estudo MUSIC – NCT04484935

O estudo MUSIC (NCT04484935) avaliou a segurança, farmacocinética e surgimento de anticorpos antidroga (ADA) em crianças imunocomprometidas ≤ 24 meses de idade. É um estudo aberto, de fase 2, não controlado, com duração de 12 meses, sendo administrada uma única dose de nirsevimabe. Foram incluídas crianças com ≤ 24 meses e ao menos uma condição de saúde de imunocomprometimento, as quais estão descritas na Tabela 27.

Os pacientes receberam uma dose de nirsevimabe por meio de injeção intramuscular, sendo a dose de 50mg (peso < 5 kg) ou 100mg (peso ≥ 5 kg) a depender no peso corporal antes da primeira temporada de VSR. A dose administrada antes da segunda temporada de VSR foi de 200mg (Tabela 27).

A segurança, farmacocinética e ADA foram avaliadas no dia 361 de acompanhamento (18 de abril de 2023). Os eventos adversos de interesse especial incluíram hipersensibilidade imediata após a administração de nirsevimabe, como anafilaxia, doença do sistema imune ou trombocitopenia.

Ao total foram incluídas 100 crianças, destas 46 em sua primeira temporada de VSR e 54 na segunda temporada. As condições imunossupressoras identificadas incluíam imunodeficiência primária (n=33), terapia sistêmica com altas doses de corticosteroide (n=29), quimioterapia imunossupressora (n=20), histórico de transplante de órgãos ou medula (n=16), outra terapia imunossupressora (n=15) e vírus da imunodeficiência humana (n=8; as crianças podem ter apresentado mais de uma destas condições).

Seis crianças tiveram 8 eventos adversos relacionados ao tratamento, incluindo pirexia (n=4), dor abdominal (n=1), eritema (n=1), irritação na pele (n=2). Os eventos foram de grau 1 de gravidade, exceto um evento de pirexia que apresentou grau 2 de gravidade. Os eventos ocorreram dentro de 7 dias após a administração. Não foram observados eventos adversos sérios relacionados ao tratamento, nem a incidência de outras doenças crônicas. Eventos adversos de interesse especial foram relatados por 5 crianças, sendo todos eventos de hipersensibilidade com grau de gravidade 1 limitados a efeitos cutâneos (2 pacientes apresentaram alergia alimentar, 1 paciente teve alergia a meios do contraste, 2 pacientes demonstraram urticária e 1 paciente apresentou eritema), sendo 1 evento considerado relacionado ao tratamento (eritema). Ocorreram 3 mortes (infecção do trato respiratória

inferior, choque séptico, suspeita de hemorragia tumoral), todas foram consideradas não relacionadas ao tratamento.

Onze crianças desenvolveram ADA relacionado ao tratamento, sendo de 200 a mediana da titulação (dia 31, n=1; dia 151, n=1; dia 361, n=9). Destes pacientes, nenhum apresentou eventos adversos sérios, eventos adversos de interesse especial ou reação cutânea de hipersensibilidade relacionada ao tratamento. Dentre as crianças que foram positivas para ADA no dia 361, 1 paciente teve evento adverso relacionado ao tratamento (pirexia de grau 1 dentro de 60 minutos após a dose) e 1 paciente apresentou irritação cutânea de grau 1 no dia 104 de acompanhamento, o qual foi determinado como não relacionado com o tratamento. As crianças que foram positivas a ADA no dia 361 estavam mais propensas a apresentar níveis de nirsevimabe abaixo do limite de detecção comparadas às crianças com ADA negativo, sugerindo uma influência de ADA na farmacocinética entre os dias 151 e 361.

Tabela 27: Características demográficas e basais (população tratada).

Características		Total
Idade	Média de meses (DP)	13,0 (6,2)
	<12 meses, n(%)	46 (46)
	>=12 meses, n(%)	54 (54)
Sexo, n (%)	Masculino	65 (65)
Grupo de peso corporal, dia 1, n(%)	<5kg	7 (7)
	>= 5kg	93 (93)
Idade gestacional	Mediana de semanas (mínimo – máximo)	38,4 (31 – 42)
Raça, n (%)	Asiático	28 (28)
	Nativo Americano ou do Alasca	1 (1)
	Preto ou afro-americano	20 (20)
	Branco	45 (45)
	Outra	4 (4)
	Múltipla categoria	2 (2)
Etnia, n (%)	Não hispânico ou latino	93 (93)
	Hispânico ou latino	7 (7)
País de origem, n (%)	Bélgica	6 (6)
	Japão	26 (26)
	Polônia	3 (3)
	África do Sul	14 (14)
	Espanha	10 (10)
	Ucrânia	21 (21)
	Reino Unido	1 (1)
	Estados Unidos	19 (19)
	Imunodeficiência primária	33 (33)
	Terapia sistêmica de corticosteroide em altas doses ^b	29 (29)
	Quimioterapia imunossupressora	20 (20)
	Histórico de transplante de órgãos ou medula	16 (16)
	Outra terapia imunossupressora ^c	15 (15)
	Vírus da imunodeficiência humana ^d	8 (8)

a. Os pacientes podem ter apresentado mais de uma destas condições;

b. Altas doses de terapia sistêmica com corticosteróide foi definida como dose de prednisona equivalente a 20,5mg/kg em dias intercalados, exceto uso tópico ou inalatório

c. Incluiu terapias exceto terapia sistêmica com altas doses de corticosteroide e quimioterapia imunossupressora (exemplo: azatioprina, mizoribine, micofenolato mofetil, ciclofosfamida e ciclosporina, inibidores de citocinas

d. Baseado na classificação clínica da OMS, seis crianças estavam em estágio 1, uma criança estava em estágio 3 e uma criança estava em estágio 4.

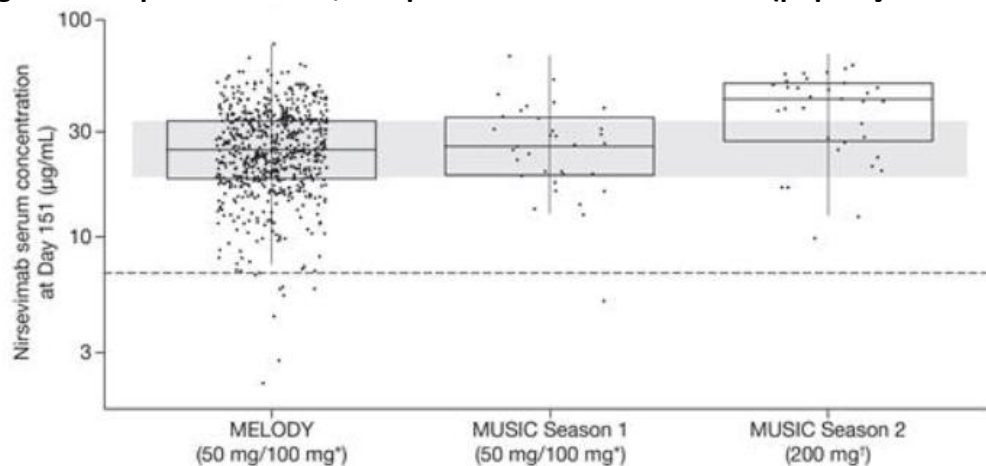
OMS: Organização Mundial da Saúde.

Fonte: Domachowske et al., 2023.⁷⁹

A concentração sérica de nirsevimabe no dia 151 foi semelhante aos níveis demonstrados como efetivos na prevenção de atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior relacionado ao VSR em crianças saudáveis, as quais participaram do estudo MELODY (Figura 30). Até o dia 151, 14 crianças demonstraram uma pequena redução

nas concentrações séricas de nirsevimabe. Estas crianças apresentavam em seus históricos clínicos evidência de condições associadas a perda de proteína em 9 das 14 crianças.

Figura 30: Concentração sérica de nirsevimabe no estudo MUSIC, incluindo primeira e segunda temporada de VSR, comparado ao estudo MELODY (população tratada).



Os pontos representam crianças individuais; as extremidades dos retângulos representam o intervalo interquartil (IQR); as linhas centrais correspondem ao valor de mediana; as linhas verticais representam os maiores e menores valores, sendo estes não ultrapassando 1,5 vezes o IQR. A faixa cinza representa o IQR da concentração no dia 151 do estudo MELODY. A linha tracejada inferior representa o valor de inibição de 90% (6,8µg/mL), como determinado em estudos pré-clínicos. No dia 151, 39 pacientes recebendo 50 ou 100mg de nirsevimabe e 44 pacientes recebendo 200mg tiveram medidas e farmacocinética. Dados de 14 pacientes foram excluídos da análise devido ao rápido declínio na concentração de nirsevimabe até o dia 151.

Fonte: Domachowske et al., 2023.⁷⁹

Apesar de nenhum caso ter atendido aos critérios de definição de atendimento médico por VSR, 3 crianças apresentaram teste positivo para VSR e necessitaram de atendimento médico (todas após dia 151) e uma criança foi hospitalizada.

Em conclusão do estudo MUSIC, o uso de nirsevimabe foi bem tolerado e seguro em crianças imunocomprometidas com ≤ 24 meses. Os níveis de ADA foram baixos, com mínimo efeito na farmacocinética e nenhum impacto aparente nos desfechos de segurança. Os resultados foram consistentes com estudos desenvolvidos anteriormente com crianças saudáveis e reforçando a eficácia do uso de nirsevimabe em população específica com risco de doenças graves associadas ao VSR.

5. Avaliação econômica em saúde

A presente avaliação econômica tem como objetivo apresentar a avaliação de custo-utilidade do nirsevimabe (Beyfortus®), uma possibilidade terapêutica para a prevenção de infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR no contexto de saúde pública brasileira.

5.1. Métodos

Foi realizada avaliação econômica sob a perspectiva da saúde pública brasileira, seguindo as orientações da Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil.⁸⁰ Nos propomos a responder a seguinte pergunta:

“Qual é a custo-utilidade de estratégia de profilaxia com nirsevimabe, durante o período sazonal do VSR, para a prevenção de infecção por VSR para crianças nascidas com idade gestacional < 37 semanas ou com comorbidades (displasia broncopulmonar, doença cardíaca congênita, síndrome de Down, anomalias de vias aéreas, doenças neuromusculares, fibrose cística ou imunossupressão) e idade cronológica menor do que 1 ano, em comparação à estratégia atual, com profilaxia com palivizumabe, durante o período sazonal do VSR, para crianças nascidas com idade gestacional < 29 semanas (ou até <33 semanas, conforme incorporações estaduais no SUS), ou com displasia broncopulmonar ou doença cardíaca congênita, independentemente da idade gestacional”.

Importante esclarecer que, no modelo, consideramos apenas a primeira temporada do vírus sincicial respiratório, não contabilizando custos ou benefícios para a segunda temporada. Essa razão da população candidata à profilaxia com nirsevimabe na segunda temporada é inferior a 2% da população elegível na primeira temporada.

Os componentes das questões de pesquisa estão apresentados na Tabela 28.

Tabela 28: Componentes das questões de pesquisa sobre a avaliação econômica do nirsevimabe na saúde pública brasileira.

Componente	Definição
População	Todas as crianças no SUS com indicação de profilaxia com palivizumabe e/ou nirsevimabe (conforme proposta de incorporação) durante sua primeira temporada, consistindo em: • Crianças nascidas com idade gestacional <37 semanas; • Crianças, independentemente da idade gestacional, com as seguintes comorbidades: displasia broncopulmonar, doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, síndrome de Down, anomalias de vias aéreas, doenças neuromusculares, fibrose cística ou imunossupressão.
Intervenção	Estratégia de profilaxia com nirsevimabe para: • Crianças nascidas com idade gestacional <37 semanas (todos os prematuros) • Crianças com as comorbidades, independentemente da idade gestacional: displasia broncopulmonar, doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, síndrome de Down, anomalias de vias aéreas, doenças neuromusculares, fibrose cística ou imunossupressão.
Comparadores	Estratégia de profilaxia com palivizumabe: • Crianças com menos de 1 ano de idade e que nasceram prematuras com idade gestacional menor do que 29 semanas; • Crianças com menos de 1 ano de idade e que nasceram prematuras com idade gestacional menor do que 32 semanas nos estados do Paraná ou Distrito Federal, ou menor do que 33 semanas no estado do Maranhão ou da Bahia; • Crianças com as seguintes comorbidades, independentemente da idade gestacional: displasia broncopulmonar ou com doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada; • Para pacientes inelegíveis ao palivizumabe, foi considerada a alternativa sem prevenção como comparador.
Desfechos	Custo por AVAQ ganho (em reais)
Análise	Custo-utilidade

AVAQ: anos de vida ajustados para a qualidade.

Fonte: elaboração própria.

A seguir, apresentamos os principais aspectos dos métodos utilizados, assim como o racional para seu uso.

5.2. População em estudo

A população foi definida a partir da população de bebês menores de 12 meses de idade em sua primeira temporada de VSR. Foram consideradas na análise todas as crianças com indicação de profilaxia com palivizumabe e/ou nirsevimabe durante sua primeira temporada, consistindo em:

- Crianças nascidas com idade gestacional <37 semanas – todos os prematuros
- Crianças, independentemente da idade gestacional, com as seguintes comorbidades: displasia broncopulmonar, doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, síndrome de Down, anomalias de vias aéreas, doenças neuromusculares, fibrose cística ou imunossupressão.

Essa população foi avaliada pelos seguintes estudos clínicos:

- Griffin 2020 (fase 2b): crianças saudáveis de até 1 ano com idade gestacional ≥ 29 a ≤ 34 semanas e 6 dias;⁵⁴
- MELODY: crianças saudáveis de até 1 ano com idade gestacional ≥ 35 ;^{51,52}
- MEDLEY: crianças elegíveis a receber palivizumabe, saudáveis ou com doença cardíaca congênita ou doença pulmonar crônica da prematuridade com idade gestacional ≤ 35 semanas).^{49,82}
- HARMONIE: crianças saudáveis com idade inferior a 1 ano, e idade gestacional a partir de 29 semanas.⁵⁴

Além disso, o nirsevimabe foi avaliado recentemente em estudos de vida real, merecendo destaque o estudo conduzido pelo *Center for Disease Control* (CDC) americano.⁵⁵ O nirsevimabe mostrou-se efetivo em todas as populações avaliadas, incluindo nascidos a termo sem comorbidades, tendo essa indicação em bula. Contudo, aqui não estamos considerando a população de crianças nascidas a termo devido a necessidade de priorizar acesso à tecnologia para as crianças nascidas pré-termo e para as crianças com fatores de risco.

5.3. Intervenção

A intervenção de interesse foi a estratégia de profilaxia utilizando nirsevimabe (considerando população mais ampla), comparada à estratégia de profilaxia vigente (com uso de palivizumabe para uma população mais restrita). A posologia utilizada foi correspondente à posologia em bula, apresentada na Tabela 29. O período de administração segue o preconizado atualmente na profilaxia do VSR, variando conforme regiões do Brasil (Tabela 30).

Tabela 29: Posologia de Nirsevimabe.

Faixa etária	Peso	Dose
Recém-nascidos e lactentes entrando na primeira temporada de VSR (<12 meses)	<5kg	50 mg via injeção IM
	≥ 5 kg	100 mg via injeção IM

Fonte: adaptado de Bula Beyfortus®.⁴³

Tabela 30: Sazonalidade do VSR e período de profilaxia.

Região	Sazonalidade	Período de aplicação
Norte	Fevereiro a junho	Janeiro a junho
Nordeste	Março a julho	Março a julho
Centro-oeste	Março a julho	Março a julho
Sudeste	Março a julho	Março a julho
Sul	Abril a agosto	Março a agosto

Fonte: Adaptado do Protocolo de Uso do Palivizumabe para a Prevenção da Infecção pelo Vírus Sincial Respiratório (2018).⁹

5.4. Comparador

Foram considerados como comparadores no modelo o uso de palivizumabe durante o período de sazonalidade para as crianças elegíveis, e a não realização de profilaxia em crianças nascidas pré-termo não elegíveis ao palivizumabe (idade gestacional a partir de 33 semanas na Bahia e no Maranhão, a partir de 32 semanas no Distrito Federal e no Paraná, e a partir de 29 semanas nas demais unidades da federação) e para pacientes com fatores de risco, exceto displasia broncopulmonar ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada.

No caso das crianças elegíveis, consideramos o uso de palivizumabe na dose de 15 mg/kg de peso corporal, administrado uma vez por mês, no total de, no máximo, cinco aplicações mensais consecutivas, dentro do período sazonal, que é variável em diferentes regiões do Brasil (Tabela 30). Uma vez que a população alvo da profilaxia possui idade entre 0 e 12 meses, consideramos o peso médio como sendo equivalente ao percentil 50 aos seis meses de idade, ajustando os dados para idade gestacional ao nascer.

5.5. Estrutura do modelo

Optou-se pela realização de modelo de custo-utilidade, avaliando o custo por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ) ganho. O modelo foi adaptado para o contexto brasileiro

a partir de modelo global desenvolvido para a Sanofi, realizado pela consultoria Evidera. O modelo original foi publicado previamente.⁸³

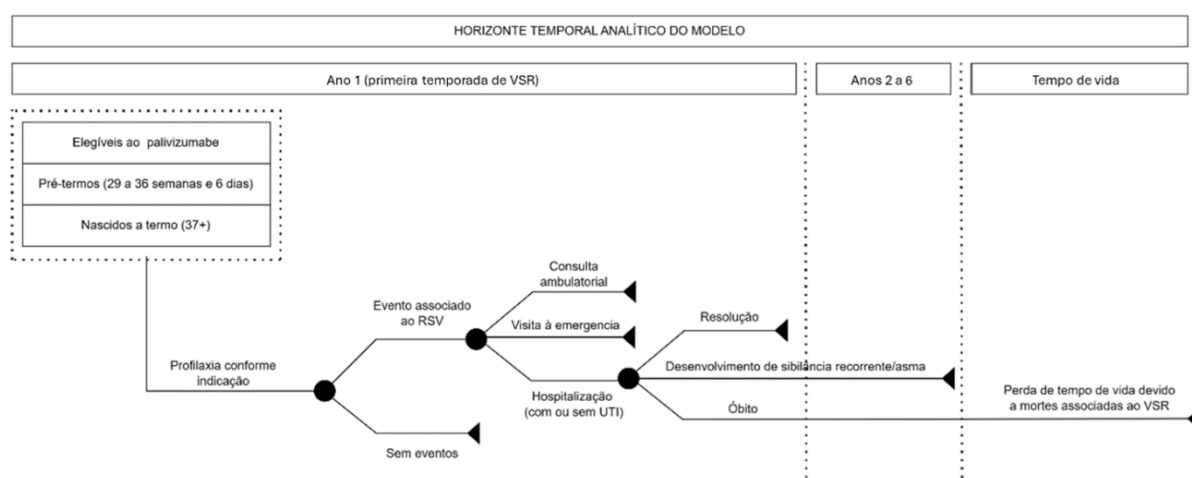
O processo de adaptação está em linha com as orientações da Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil,⁸⁰ preenchendo os requisitos de adaptação e transparência preconizados pela Conitec.

A estrutura consiste em um modelo analítico de decisão estático, que acompanha a população de bebês com menos de 12 meses de idade – conforme estimado para o ano de 2026. Todos os bebês no modelo foram considerados suscetíveis a infecções do trato respiratório inferior por VSR, com o risco mudando ao longo do ano, dependendo da idade, da densidade da circulação do VSR durante a temporada e da subpopulação infantil. Devido a diferente sazonalidade entre as regiões brasileiras, harmonizamos os dados para a profilaxia corresponder ao mesmo período no modelo (março a julho).

As crianças entram no modelo em coortes de acordo com o mês de nascimento, nas quais a primeira coorte a entrar no modelo corresponde aos nascidos no mês imediatamente após a temporada anterior. Cada coorte é acompanhada separadamente ao longo do horizonte de tempo e as crianças recebem a profilaxia predefinida com base na estratégia de imunização selecionada.

Consideramos a realização da profilaxia para as crianças – conforme elegibilidade ao nirsevimabe e ao palivizumabe – na primeira temporada do VSR. A estrutura do modelo está ilustrada na Figura 31.

Figura 31: Estrutura do modelo.



Fonte: elaboração própria.

No modelo foram considerados toda a população de crianças com idade inferior a 12 meses de idade, com indicação para profilaxia considerando o cenário atual e/ou a proposta no presente relatório, conforme apresentado na Tabela 31.

Tabela 31: Intervenções de acordo com grupos de interesse.

Subgrupo	População	Profilaxia atual	Com nirsevimabe	Incluído no modelo
Elegíveis a palivizumabe	Idade gestacional < 29 semanas (ou <32 ou 33 semanas em UFs com incorporações estaduais)	Palivizumabe	Nirsevimabe	Sim
	Doença cardíaca congênita ou displasia broncopulmonar (independentemente da idade gestacional)	Palivizumabe	Nirsevimabe	Sim
Nascidos pré- termos	Idade gestacional entre 29 e < 37 semanas (ou entre 32 e <37 ou entre 33 e <37 semanas em UFs com incorporações estaduais)	Sem profilaxia	Nirsevimabe	Sim
Nascidos a termo	37+ semanas, saudáveis	Sem profilaxia	Sem profilaxia	Não
	37+ semanas, com comorbidades	Sem profilaxia	Nirsevimabe	Sim

Como comorbidades são consideradas: síndrome de Down, anomalias de vias aéreas, doenças neuromusculares, fibrose cística ou imunossupressão.

Fonte: Elaboração própria

Para cada um desses grupos são estimados os custos e as consequências em saúde, sendo elas: consultas ambulatoriais, visitas à emergência, hospitalização por VSR (enfermaria ou UTI). Pacientes hospitalizados podem resolver o quadro ou ir ao óbito; entre os pacientes que foram hospitalizados e se recuperaram, podem seguir sem complicações, ou desenvolver sibilância recorrente ou asma, sendo consideradas nos primeiros seis anos de vida somente.

Com base na profilaxia e nos eventos ocorridos, são calculados os custos e os eventos em saúde com ambas as estratégias. Isso irá resultar nas diferenças em custos e em anos de vida ajustados para a qualidade (AVAQ), permitindo calcular a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da estratégia proposta frente a estratégia atual.⁹

O horizonte temporal corresponde ao tempo de vida, com a intervenção sendo administrada apenas na primeira temporada. Foram aplicadas taxas de desconto constantes de 5% ao ano para custos e para desfechos, conforme orientações da diretriz metodológica de avaliação econômica do Ministério da Saúde.⁸⁰ Os resultados foram apresentados como custos totais e AVAQs, ao longo do tempo do modelo, para cada uma das alternativas de imunização. As principais características do modelo estão sumarizadas na Tabela 32.

Todas as análises foram realizadas no software Microsoft Excel, utilizando macros em módulos *Visual Basic for Applications* (VBA).

Tabela 32: Principais características do modelo.

Característica	Definição
Tipo de avaliação econômica	Custo-utilidade
Modelo	Modelo de decisão analítico estático, conforme Kieffer et al. ⁸³
População	Todas as crianças com indicação de profilaxia com palivizumabe e/ou nirsevimabe durante sua primeira temporada, conforme proposta de incorporação, incluindo: • Crianças nascidas com idade gestacional <37 semanas; • Crianças com comorbidades, independentemente da idade gestacional: displasia broncopulmonar, doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, síndrome de Down, anomalias de vias aéreas, doenças neuromusculares, fibrose cística ou imunossupressão.
Intervenção	Estratégia de profilaxia com nirsevimabe conforme indicação proposta, durante período sazonal
Comparador	Estratégia de profilaxia recomendada com palivizumabe de acordo com protocolos do SUS (crianças nascidas com idade gestacional <33 semanas na Bahia e no Maranhão, <32 semanas no Distrito Federal e no Paraná, <29 semanas nas demais UF's, e crianças com displasia broncopulmonar ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada), durante o período sazonal, com crianças não elegíveis não recebendo profilaxia
Horizonte temporal	Tempo de vida (assumida expectativa de vida de 75,5 anos, conforme IBGE) ⁸⁴
Perspectiva de custos	Sistema Único de Saúde
Taxa de desconto	5% para custos e para desfechos
Resultados	• Custos incrementais • Anos de vida ajustados para qualidade (AVAQ) ganhos • Razão de custo-utilidade incremental (R\$/AVAQ)
Análise de sensibilidade	Determinística (univariada e cenários) e probabilística
Cálculo das estimativas	Realizado no software Microsoft Excel.

Fonte: elaboração própria.

5.6. Parâmetros do modelo

O presente tópico apresenta os parâmetros utilizados no caso base dos modelos. Os parâmetros estão sumarizados na Tabela 33. Nas seções a seguir o racional para utilização desses parâmetros é apresentado em maiores detalhes.

Tabela 33: Resumo dos parâmetros utilizados no modelo.

Parâmetro	Valor	Fonte
<u>Configurações</u>		
Taxa de desconto para utilidade	5,0%	REBRATS 2014 ⁸⁰
Taxa de desconto para custos	5,0%	REBRATS 2014 ⁸⁰
<u>Parâmetros da população</u>		
População de nascidos vivos (<12 meses)	2.608.687	Projeção 2026
Proporção de crianças elegíveis a palivizumabe	1,13%	SINASC 2022 ⁸⁵
Proporção de crianças com IG 29 a 36 semanas	10,90%	SINASC 2022 ⁸⁵
Proporção de crianças com IG 37+ e comorbidades	0,054%	SINASC 2022 ⁸⁵ , SIH 2022 ⁸⁶ , REBRAFC 2022 ⁸⁷ , SVS 2024 ⁸⁸ , INCA 2023 ⁸⁹ , ABTO 2022 ⁹⁰
Peso na administração da profilaxia (IG < 29)	5,68 kg	Villar 2015 ⁹¹
Peso na administração da (IG 29-36)	6,91 kg	Villar 2015 ⁹¹
Peso na administração profilaxia (IG 37+)	7,63 kg	OMS 2023 ⁹²
Proporção de nascimentos por mês	Tabela 34	SINASC 2022 ⁸⁵
Sazonalidade: proporção de hospitalizações por mês	Tabela 46	SIH 2022 ⁸⁶
<u>Risco de eventos clínicos</u>		
Risco de hospitalização conforme idade	Tabela 48	SIH 2022 ⁸⁶ ; McLaurin 2016 ⁹³
Risco de admissão terapia intensiva conforme idade (entre os hospitalizados)	Tabela 52	SIH 2022 ⁸⁶
Risco mensal de visitas à emergência	Tabela 54	Lively 2019 ⁹⁴
Risco mensal de consultas ambulatoriais	Tabela 54	Lively 2019 ⁹⁴
Risco de mortalidade hospitalar	Tabela 53	SIH 2022 ⁸⁶
Risco sibilância recorrente (<12 meses)	31% (IC95% 25,7 a 58,7%)	Li 2022 ⁹⁵
Risco sibilância recorrente (1-2 anos)	27% (IC95% 23,1 a 31,0%)	Li 2022 ⁹⁵
Risco sibilância recorrente (2-3 anos)	17% (IC95% 14,2 a 20,6%)	Li 2022 ⁹⁵
Risco de asma (idade: 3+ anos)	10% (IC95% 7,7 a 12,8%)	Li 2022 ⁹⁵
Idade de permanência de sintomas de asma	6 anos (amplitude: 3 a 13)	Stein 1999 ¹⁰⁹ Intervalo: Li 2022 ⁹⁵
<u>Perfil das intervenções</u>		
Palivizumabe - redução de hospitalização	56% (IC95% 36 a 70%)	Garegnani 2021 ⁶²
Palivizumabe - redução de atendimentos ambulatoriais	56% (IC95% 36 a 70%)	Garegnani 2021 ⁶²
Nirsevimabe - redução de hospitalização (em elegíveis a palivizumabe)	56% (IC95% 36 a 70%)	Garegnani 2021 ⁶²
Nirsevimabe - redução de atendimentos ambulatoriais (em elegíveis a palivizumabe)	56% (IC95% 36 a 70%)	Garegnani 2021 ⁶²
Nirsevimabe - redução de hospitalizações	83,2% (IC95% 67,8 a 92%)	Drysdale 2023 ⁵⁴
Nirsevimabe - redução de atendimentos ambulatoriais	86,2% (IC95% 68 a 94%)	Simões 2023 ⁶¹
Duração da eficácia da profilaxia com palivizumabe	1 mês	AstraZeneca ⁹⁶
Duração da eficácia da profilaxia com nirsevimabe	5 meses	Sanofi ⁴³
<u>Parâmetros de custos e uso de recursos</u>		
Custo palivizumabe (100mg)	R\$2.505,27	DLOG - CONTRATO Nº 284/2023
Custo nirsevimabe (50 ou 100mg)	R\$2.089,91	CMED 2024 - PMVG18% ^{97,98}

Custo de administração (palivizumabe ou nirsevimabe) ²	R\$19,40	SIGTAP
Taxa de desperdício de palivizumabe	20%	Opinião de especialistas
Custo médio por dose de palivizumabe (sem administração)	R\$2.775,95	Calculado
Custo médio por dose de nirsevimabe (sem administração)	R\$2.089,91	Calculado
Custo hospitalização ²	R\$1.325,21	SIA - AIH
Custo hospitalização (com internação em UTI) ²	R\$16.950,14	SIA - AIH
Custo consulta em emergência³	R\$30,80	SIGTAP - 03.01.06.009-6
Custo pesquisa VSR³	R\$51,94	SIGTAP - 02.02.03.071-7
Custo consolidado: visita à emergência	R\$82,74	Calculado
Custo evento adverso de administração de profilaxia ²	R\$28,00	SIGTAP - 03.01.01.007-2
Custo consulta ambulatorial ²	R\$28,00	SIGTAP - 03.01.01.007-2
Custo espirometria ²	R\$17,81	SIGTAP - 02.11.08.005-5
Consultas anuais - sibilância recorrente	5,5	Blanken 2013 ⁹⁹
Espirometrias anuais - sibilância recorrente	0	Assumido
Consultas anuais - asma	3	Ministério da Saúde [PCDT Asma 2023] ¹⁰⁰
Espirometrias anuais - asma	1	Pizzichini 2020 ¹⁰¹
<u>Parâmetros de utilidade</u>		
Desutilidade: Hospitalização	-0,0102 (IC95% -0,0089 a -0,0117)	Getaneh 2023 ¹⁰²
Desutilidade: Hospitalização (com internação em UTI)	-0,0102 (IC95% -0,0089 a -0,0117)	Getaneh 2023 ¹⁰²
Desutilidade: Visita à emergência	-0,0063 (IC95% -0,0055 a -0,0070)	Getaneh 2023 ¹⁰²
Desutilidade: Consulta ambulatorial	-0,0063 (IC95% -0,0055 a -0,0070)	Getaneh 2023 ¹⁰²
Desutilidade do cuidador	0,0031	Glasser 2022 ¹⁰³
Desutilidade: sibilância recorrente	-0,0392 (IC95% -0,0116 a -0,0632)	LI 2022 ⁹⁵
Desutilidade: asma	-0,0392 (IC95% -0,0116 a -0,0632)	LI 2022 ⁹⁵
<u>AVAQs perdidos devido a morte prematura</u>		
Utilidade para a população brasileira	Tabela 56	Santos 2021 ¹⁰⁴
Idade de morte por VSR	4 meses	SIH 2022 ⁸⁶
Expectativa de vida ao nascer	75,5 anos	IBGE 2022 ⁸⁴
Total de AVAQs durante a vida (com desconto de 5%)	18,81 AVAQs	Calculado

¹ Dado referente a projeção da população para o ano de 2026.

² Valores ajustados utilizando o fator de correção 2,8 (SIGTAP e AIH).

Fonte: Elaboração própria.

5.7. Parâmetros demográficos

Neste modelo, foi considerado como caso base uma estrutura de subpopulações afim de considerar os diferentes riscos individuais para eventos de saúde associados a infecção por VSR. Diferente de um modelo tradicional, no qual se avalia a custo-efetividade de dois medicamentos para um determinado paciente, nesse caso estamos avaliando duas estratégias preventivas, aplicadas a nível populacional.

5.7.1. Número de nascimentos de acordo com o mês do ano

Uma vez que as crianças entram no modelo em coortes de acordo com o mês de nascimento, é importante considerar a proporção de crianças nascidas em cada um dos meses do ano. O valor consolidado corresponde ao número de hospitalizações ajustado para a proporção de casos que são atribuídos ao VSR de acordo com o grupo diagnóstico. Os dados consolidados, ajustados para o mês de sazonalidade, estão apresentados na Tabela 34.

Tabela 34: Nascimentos conforme mês do ano (SINASC 2022)

	Norte		Sul		Sudeste, Centro-oeste e Nordeste		Total (ajustado para sazonalidade)	
Mês	N total	%	N total	%	N total	%	N total	%
jan/22	25.391	8,8%	30.483	8,5%	163.892	8,6%	218.996	8,6%
fev/22	22.603	7,9%	29.637	8,2%	154.997	8,1%	213.769	8,4%
mar/22	24.860	8,6%	33.381	9,3%	175.799	9,2%	229.863	9,0%
abr/22	24.498	8,5%	31.461	8,8%	169.508	8,9%	226.944	8,9%
mai/22	25.002	8,7%	32.576	9,1%	174.054	9,1%	228.465	8,9%
jun/22	23.343	8,1%	29.913	8,3%	159.817	8,4%	214.977	8,4%
jul/22	23.595	8,2%	30.158	8,4%	158.982	8,3%	212.351	8,3%
ago/22	23.770	8,3%	30.026	8,4%	155.878	8,1%	207.913	8,1%
set/22	21.774	7,6%	28.440	7,9%	143.657	7,5%	193.720	7,6%
out/22	22.634	7,9%	26.293	7,3%	141.991	7,4%	191.113	7,5%
nov/22	24.885	8,6%	27.348	7,6%	152.034	7,9%	204.477	8,0%
dez/22	25.467	8,8%	29.809	8,3%	162.364	8,5%	217.732	8,5%
Total	287.822	100%	359.525	100%	1.912.973	100%	2.560.320	100%

Os dados destacados em vermelho correspondem ao período sazonal da região. Note que a sazonalidade de todas as regiões foi ajustada conforme região com maior proporção de nascimentos.

Fonte: SINASC, 2022.⁸⁵

5.7.2. Número de nascimentos de acordo com semana gestacional

O número de nascimentos, de acordo com a semana gestacional, é apresentado na Tabela 35. Na Tabela 36, mostramos o número e a proporção de nascidos vivos de acordo com a categoria da semana gestacional. Dados da semana gestacional estavam disponíveis para 2.535.710 (99,04%) dos nascimentos.

Tabela 35: Número de nascimentos de acordo com a semana gestacional (SINASC 2022).

Semana gestacional	N	%
19	297	0,012%
20	395	0,016%
21	686	0,027%
22	1.135	0,045%
23	1.487	0,059%
24	1.951	0,077%
25	2.494	0,098%
26	3.153	0,124%
27	3.627	0,143%
28	4.441	0,175%
29	5.360	0,211%
30	7.244	0,286%
31	10.262	0,405%
32	15.752	0,621%
33	23.737	0,936%
34	40.558	1,599%
35	62.402	2,461%
36	118.189	4,661%
37	264.587	10,434%
38	546.789	21,564%
39	731.862	28,862%
40	466.618	18,402%
41	171.267	6,754%
42	33.783	1,332%
43	10.165	0,401%
44	5.071	0,200%
45	2.398	0,095%
Total (com IG definida)	2.535.710	100%

IG: Idade gestacional. Total de nascimentos equivalente a 2.560.320, com 24.610 casos ignorados sendo desconsiderados da estimativa
Fonte: SINASC, 2022.⁸⁵

Tabela 36: Número de nascimentos e proporção, de acordo com a semana gestacional, por categorias (SINASC 2022).

Semana gestacional	N	%
<29	19.666	0,78%
29-36	283.504	11,18%
37+	2.232.540	88,04%
Total (com IG definida)	2.535.710	100%

IG: Idade gestacional. Total de nascimentos equivalente a 2.560.320, com 24.610 casos ignorados sendo desconsiderados da estimativa.
Fonte: SINASC, 2022.⁸⁵

5.7.3. Número adicional de crianças elegíveis devido a protocolos estaduais

Consideramos como parte dos gastos do SUS as incorporações estaduais realizadas pelas secretarias estaduais de saúde (SES), apesar de não consistir em compra centralizada realizada pelo Ministério da Saúde. Essa abordagem é consistente a perspectiva de análise do SUS, que engloba gastos nas esferas Federal, Estadual e Municipal. Digno de nota, de forma conservadora consideramos o custo do palivizumabe nessa população sendo o mesmo custo praticado pelo Ministério da Saúde em suas compras centralizadas. Na Tabela 37 – a seguir – apresentamos as estimativas para o ano de 2026 conforme projeção da população, distribuição dos nascimentos nos estados conforme IBGE, e idade gestacional aferida conforme SINASC 2022. Os estados da Bahia, Paraná e Maranhão, acrescidos do Distrito Federal, correspondem a 17,7% dos nascimentos. Cerca de 1,52% dos nascimentos têm idade gestacional entre 29 e <33 semanas (0,9% entre 29 e <32 semanas). Assim, esperamos que o número de crianças adicionais elegíveis ao palivizumabe nesses estados é de 0,227% de todos os nascimentos esperados para o Brasil (correspondendo a 5.928 crianças em 2026).

Tabela 37: Memória de cálculo das estimativas de cobertura adicional do palivizumabe de acordo com as Secretarias Estaduais de Saúde.

Local	%	Total	Semana gestacional				Total
			29	30	31	32	
Brasil	100%	2.608.687	0,21%	0,29%	0,40%	0,62%	
Estados							
Bahia	6,8%	178.616	378	510	723	1.110	2.720
Distrito Federal	1,5%	38.887	82	111	157		351
Paraná	5,4%	139.908	296	400	566		1.262
Maranhão	4,0%	104.768	221	299	424	651	1.596
Total	17,7%	462.180	977	1.320	1.870	1.110	5.928
Proporção de crianças adicionais cobertas pelos estados							0,227%

Fonte: Elaboração própria

5.7.4. Malformações cardiovasculares

De forma a avaliar o número potencial de crianças com indicação de uso de palivizumabe ou nirsevimabe devido a malformações cardiovasculares, avaliamos a presença dos seguintes códigos do CID-10 no SINASC:

- *Q20 - Malformações Congênitas Das Câmaras e Das Comunicações Cardíacas*
- *Q21 - Malformações Congênitas Dos Septos Cardíacos*

- Q22 - Malformações Congênitas Das Valvas Pulmonar e Tricúspide
- Q23 - Malformações Congênitas Das Valvas Aórtica e Mitral
- Q24 - Outras Malformações Congênitas do Coração
- Q25 - Malformações Congênitas Das Grandes Artérias
- Q26 - Malformações Congênitas Das Grandes Veias
- P29 - Transtornos Cardiovasculares Originados no Período Perinatal

No total, foram identificados 2.703 casos com malformações congênitas de interesse no ano de 2022 conforme SINASC, correspondendo a 0,107% de todos os nascimentos. O número de nascimentos com malformações, e sua proporção, de acordo com a semana gestacional, é apresentado na Tabela 38.

Tabela 38: Número de nascimentos com anomalia cardíaca congênita, de acordo com a semana gestacional (SINASC 2022).

Semana gestacional	Nascimentos	Malformações - CV	% com malformações
19	297	0	0,000%
20	395	0	0,000%
21	686	0	0,000%
22	1.135	0	0,000%
23	1.487	2	0,134%
24	1.951	10	0,513%
25	2.494	10	0,401%
26	3.153	9	0,285%
27	3.627	19	0,524%
28	4.441	29	0,653%
29	5.360	25	0,466%
30	7.244	40	0,552%
31	10.262	43	0,419%
32	15.752	73	0,463%
33	23.737	81	0,341%
34	40.558	124	0,306%
35	62.402	138	0,221%
36	118.189	238	0,201%
37	264.587	444	0,168%
38	546.789	551	0,101%
39	731.862	553	0,076%
40	466.618	233	0,050%
41	171.267	69	0,040%
42	33.783	6	0,018%
43	10.165	4	0,039%
44	5.071	0	0,000%
45	2.398	2	0,083%
Total	2.535.710	2.703	0,107%

Fonte: SINASC, 2022.⁸⁵

Entendemos que nem todos os casos identificados possuem necessariamente repercussão hemodinâmica, contudo também entendemos que pode haver um certo subdiagnóstico ao nascer, dessa forma subestimando o número total de crianças. Contudo, uma vez que o quantitativo de pacientes é pequeno, o impacto dessa incerteza é mínimo no modelo.

5.7.5. Displasia broncopulmonar

De forma a avaliar o número potencial de crianças com indicação de uso de palivizumabe ou nirsevimabe devido a displasia broncopulmonar, avaliamos o número de internações, conforme Autorização de Internação Hospitalar (AIH), ocorridos em 2022, em crianças com até 12 meses, com CID de diagnóstico principal ou secundário do grupo P27 (Doença Respiratória Crônica Originada no Período Perinatal). Uma vez que crianças com essa condição podem reinternar diversas vezes, consideramos como registros de um mesmo paciente aqueles que continham concomitantemente mesma data de nascimento e município de residência.

No total, foram identificadas 632 internações, correspondentes a 536 pacientes únicos. Considerando o número de nascidos vivos prematuros de 303.170, esse quantitativo corresponde a 176,80 casos a cada 100.000 nascidos vivos prematuros.

5.7.6. Outras populações de interesse para profilaxia com o nirsevimabe

Conforme bula do nirsevimabe, está indicada a profilaxia para os seguintes grupos de interesse:

- *Síndrome de Down*
- *Anomalias congênitas das vias aéreas.*
- *Doença neuromuscular*
- *Fibrose cística*
- *Imunossupressão*

5.7.6.1. Síndrome de Down

Consideramos, para essa condição de interesse, todos os registros de anomalias congênitas registrados no SINASC com CID-10 do grupo Q90 (Síndrome de Down). Foram identificados 1062 registros, correspondendo a 0,042% dos nascimentos (Tabela 39).

5.7.6.2. Anomalias congênitas das vias aéreas superiores

Consideramos, para essa condição de interesse, todos os registros de anomalias congênitas registrados no SINASC com CID-10 relacionado aos seguintes grupos:

- *Q32 - Malformações Congênitas da Traqueia e Dos Brônquios*
- *Q33 - Malformações Congênitas do Pulmão*
- *Q34 - Outras Malformações Congênitas do Aparelho Respiratório*
- *P28 - Outras Afecções Respiratórias Originadas no Período Perinatal*

Foram identificados 264 registros, correspondendo a 0,01% dos nascimentos de 2022, conforme apresentado na Tabela 39.

Tabela 39: Nascimentos com registro de síndrome de Down e de anomalia das vias aéreas, de acordo com a semana gestacional (SINASC 2022).

Semana gestacional	Nascimentos	Síndrome de Down	% Síndrome de Down	Anomalia das vias aéreas	% Anomalia das vias aéreas
19	297				
20	395				
21	686				
22	1.135				
23	1.487				
24	1.951			2	0,103%
25	2.494	1	0,040%	1	0,040%
26	3.153		0,000%	3	0,095%
27	3.627	4	0,110%	5	0,138%
28	4.441	1	0,023%	1	0,023%
29	5.360	6	0,112%	3	0,056%
30	7.244	9	0,124%	12	0,166%
31	10.262	8	0,078%	14	0,136%
32	15.752	12	0,076%	16	0,102%
33	23.737	15	0,063%	18	0,076%
34	40.558	44	0,108%	28	0,069%
35	62.402	69	0,111%	19	0,030%
36	118.189	122	0,103%	23	0,019%
37	264.587	242	0,091%	32	0,012%
38	546.789	257	0,047%	38	0,007%
39	731.862	170	0,023%	37	0,005%
40	466.618	73	0,016%	5	0,001%
41	171.267	22	0,013%	6	0,004%
42	33.783	3	0,009%		0,000%
43	10.165	2	0,020%	1	0,010%
44	5.071	1	0,020%		0,000%
45	2.398	1	0,042%		0,000%
Total	2.535.710	1.062	0,042%	264	0,010%

Fonte: SINASC, 2022.⁸⁵

5.7.6.3. Doença neuromuscular

Consideramos, para essa condição de interesse, o número de internações, conforme AIH, ocorridos em 2022 (janeiro a dezembro, de acordo com o Sistema de Informações Hospitalares do DATASUS [SIH]), em crianças com até 12 meses, com CID de diagnóstico principal ou secundário do grupo G71 (Transtornos primários dos músculos).

Considerando as crianças com até 12 meses, no total foram identificadas 58 internações, correspondentes a 31 pacientes únicos. Considerando que o número de nascidos vivos em 2022 foi de 2.560.320, esse quantitativo corresponde a 1,21 casos a cada 100.000 nascidos vivos.

5.7.6.4. Fibrose cística

De acordo com o Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), em 2021 tínhamos 113 crianças com menos de 1 ano com diagnóstico de fibrose cística.⁸⁷

Considerando que o número de nascidos vivos em 2021 foi de 2.677.101, o número de crianças com fibrose cística diagnosticada é de 4,23 por 100.000 para crianças com idade inferior a 12 meses.

5.7.6.5. Imunossupressão

Consideramos, como imunossupressão, Síndrome da imunodeficiência adquirida, neoplasias e transplante de órgãos sólidos. Transplante de células tronco hematopoiéticas não foram considerados, uma vez que são contabilizados nas estatísticas de neoplasias.

Em relação às estimativas:

- a) Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA): de acordo com dados do Ministério da Saúde, a taxa de detecção de casos de SIDA em menores de 5 anos foi de 1,8 casos para cada 100.000 habitantes no ano de 2022.⁸⁸
- b) Neoplasias (incluindo linfomas e leucemias): de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a incidência anual de câncer infanto-juvenil é de 134,81 casos por milhão de crianças/adolescentes ano.⁸⁹
- c) Transplante de órgãos sólidos: De acordo com o registro brasileiro de transplantes, o número de transplantes pediátricos de órgãos sólidos em 2022 foi de 9,3 por milhão da população pediátrica.⁹⁰

5.7.7. População de acordo com subgrupo e indicação de profilaxia

Assumimos no modelo que a profilaxia ocorrerá para o ano de 2026. Assim, o número de crianças com idade inferior a 12 meses estimado no SUS é de 2.608.687. Desses, 315.223 são elegíveis ao nirsevimabe e 28.684 são elegíveis a palivizumabe. Digno de nota, quatro estados brasileiros praticam uso ampliado de palivizumabe, fornecendo acesso a profilaxia para crianças com IG entre 29 e 32 ou 33 semanas, representando um total de 5.236. O quantitativo de crianças, de acordo com a elegibilidade para alguma das profilaxias, é apresentado na Tabela 40 e na Tabela 41.

Tabela 40: População total em risco para VSR, com idade < 12 meses (coorte de 2026).

Característica	N	%
Elegíveis a palivizumabe (Brasil)		
< 29 semanas	20.232	0,78%
Cardiopatia congênita (29+)	2.700	0,10%
Displasia broncopulmonar (29+)	516	0,02%
Total	23.477	0,90%
Elegíveis a palivizumabe (Estados somente)		
Bahia (29 a <33)	2.720	0,10%
Distrito Federal (29 a <32)	351	0,01%
Paraná (29 a <32)	1.262	0,05%
Maranhão (29 a <33)	1.596	0,06%
Total	5.928	0,23%
29 a 36 semanas, elegíveis a nirsevimabe somente	284.435	10,90%
37+ semanas (outras comorbidades), elegíveis a nirsevimabe somente	1.413	0,05%
37+ semanas, não candidatos a profilaxia	2.293.464	87,92%
Total	2.608.687	

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 41: População efetivamente recebendo profilaxia no modelo.

Subgrupo	População total		Elegíveis palivizumabe		Elegíveis nirsevimabe	
	N	%	N	%	N	%
Elegíveis palivizumabe^a	29.375	1,13%	29.375	100%	29.375	100%
29 a <37 semanas^b	284.435	10,90%	-	-	284.435	100%
37+ semanas^b	2.294.876	87,97%	-	-	1.413	0,05%
Total	2.608.687	100%	29.375	1,13%	315.223	12,08%

^a Inclui crianças com cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica e displasia broncopulmonar e crianças com acesso ampliado pelas secretarias estaduais de saúde.

^b Exclui crianças com cardiopatia congênita, com repercussão hemodinâmica e displasia broncopulmonar e com acesso ampliado pelas secretarias estaduais de saúde.

Fonte: elaboração própria.

5.8. Hospitalizações e sazonalidade

5.8.1. Taxa de hospitalização por VSR

Para avaliar o número e as características de hospitalizações, avaliamos os dados referentes à base SIH-AIH de 2022. Selecionamos apenas os casos de crianças hospitalizadas com idade inferior a 12 meses. Para a estimativa do número de internações, consideramos os seguintes grupos de CIDs

CIDs específicos

- *J21.0 Bronquiolite aguda devida a vírus sincicial respiratório*
- *J12.1 Pneumonia devida a vírus sincicial respiratório*
- *J20.5 Bronquite aguda devida a vírus sincicial respiratório*

CIDs inespecíficos - nível 1 (bronquite e bronquiolite)

- J20.9 *Bronquite aguda não especificada*
- J21 *Bronquiolite aguda*
- J21.9 *Bronquite (bronquiolite) aguda não especificada*

CIDs inespecíficos - nível 2 (pneumonia)

- J12 *Pneumonia viral não classificada em outra parte*
- J12.8 *Outras pneumonias virais*
- J12.9 *Pneumonia viral não especificada*
- J18 *Pneumonia por microrganismo não especificada*
- J18.0 *Broncopneumonia não especificada*
- J18.1 *Pneumonia lobar não especificada*
- J18.2 *Pneumonia hipostática não especificada*
- J18.8 *Outras pneumonias devidas a microrganismos não especificados*
- J18.9 *Pneumonia não especificada*

No total, foram identificadas 83.094 hospitalizações com esses CIDs em crianças com idade inferior a 12 meses, em 2022. Destas hospitalizações, 6.826 ocorreram na região Centro-Oeste, 17.444 na região Nordeste, 9.986 na região Norte, 33.940 na região Sudeste e 14.898 na região Sul.

Destas 83.094 hospitalizações, 13.656 possuíam CID específicos para VSR, 22.518 CIDs de bronquite, e 46.920 CIDs de pneumonia. Com base em opinião de especialistas, consideramos 100% dos CIDs específicos para VSR, 80% dos CIDs de bronquites e bronquiolites inespecíficos (nível 1) e 60% dos CIDs de pneumonia inespecíficos (nível 2) são atribuídos a infecções pelo VSR. Dessa forma, estimamos que ocorreram 59.822 hospitalizações por VSR em 2022 no SUS (SIH). A Tabela 42 apresenta as hospitalizações por bronquiolites, bronquites e pneumonias atribuídas ao VSR.

Em 2022, houve 2.560.320 nascimentos de acordo com o SINASC. Considerando o que aproximadamente 23,2% destes possuem cobertura pela saúde suplementar, 1.966.314

possuem cobertura somente do SUS. Assim, estimamos a taxa de hospitalização no SUS como sendo de 30,42 a cada 1.000 nascimentos.

Tabela 42: Hospitalizações por bronquiolites, bronquites e pneumonias atribuídas ao VSR em crianças com menos de 12 meses.

Categoria	CID	N	Total	Atribuído VSR	Estimado VSR
Específicos para VSR	J12.1	410	13.656	100%	13.656
	J20.5	24			
	J21.0	13.222			
Bronquites e bronquiolites inespecíficos	J20.9	566	22.518	80%	18.014
	J21	1.879			
	J21.9	20.073			
Pneumonias inespecíficas	J12	23	49.920	60%	28.152
	J12.8	2.231			
	J12.9	1.823			
	J18	782			
	J18.0	13.565			
	J18.1	469			
	J18.2	22			
	J18.8	2.565			
	J18.9	24.440			
Total			83.094		59.822

Fonte: SIH, 2022.⁸⁶

5.8.2. Sazonalidade

Na Tabela 43, na Tabela 44 e na Tabela 45 apresentamos o número bruto de hospitalizações, de acordo com cada grupo de diagnósticos, em cada uma das regiões de sazonalidade brasileiras. O valor consolidado corresponde ao número de hospitalizações ajustado para a proporção de casos que são atribuídos ao VSR de acordo com o grupo diagnóstico.

Os dados consolidados, ajustados para o mês de sazonalidade, estão apresentados na Tabela 46. Na Figura 32 está apresentada a representação gráfica dessas tabelas. Em média, 59,6% das hospitalizações ocorreram durante os cinco meses do período sazonal do VSR.

Tabela 43: Região Norte - hospitalizações por mês e diagnóstico.

	Bronquiolite	Bronquite	Pneumonia	Consolidado	%
Atribuído ao VSR	100%	80%	60%	---	
jan/22	21	107	427	363	5,5%
fev/22	19	66	299	251	3,8%
mar/22	74	200	692	649	9,9%
abr/22	80	339	1.103	1.013	15,4%
mai/22	89	372	1.315	1.176	17,9%
jun/22	58	255	1.003	864	13,1%

jul/22	44	141	676	562	8,6%
ago/22	23	99	407	346	5,3%
set/22	22	89	459	369	5,6%
out/22	21	81	412	333	5,1%
nov/22	18	98	403	338	5,1%
dez/22	29	70	375	310	4,7%
Total	498	1.917	7.571	6.574	100,0%

Os dados destacados em vermelho correspondem ao período sazonal da região.

Fonte: SIH, 2022.⁸⁶

Tabela 44: Região Sul - hospitalizações por mês e diagnóstico.

	Bronquiolite	Bronquite	Pneumonia	Consolidado	%
Atribuído ao VSR	100%	80%	60%	---	
jan/22	76	137	318	376	3,5%
fev/22	48	65	150	190	1,8%
mar/22	160	169	397	533	4,9%
abr/22	344	537	876	1.299	12,1%
mai/22	458	632	1.247	1.712	15,9%
jun/22	392	542	1.242	1.571	14,6%
jul/22	369	522	1.164	1.485	13,8%
ago/22	215	382	707	945	8,8%
set/22	118	303	592	716	6,6%
out/22	109	307	550	685	6,4%
nov/22	130	254	543	659	6,1%
dez/22	164	195	484	610	5,7%
Total	2.583	4.045	8.270	10.781	100,0%

Os dados destacados em vermelho correspondem ao período sazonal da região.

Fonte: SIH, 2022.⁸⁶

Tabela 45: Regiões Centro-Oeste, Nordeste e Sudeste - hospitalizações por mês e diagnóstico.

	Bronquiolite	Bronquite	Pneumonia	Consolidado	%
Atribuído ao VSR	100%	80%	60%	---	
jan/22	882	1.257	1.869	3.009	7,1%
fev/22	574	826	1.272	1.998	4,7%
mar/22	1.112	1.661	2.517	3.951	9,3%
abr/22	1.549	2.262	3.948	5.727	13,5%
mai/22	1.521	2.415	4.676	6.259	14,7%
jun/22	1.167	1.996	4.273	5.328	12,5%
jul/22	742	1.231	2.861	3.443	8,1%
ago/22	441	922	1.814	2.267	5,3%
set/22	415	801	1.817	2.146	5,1%
out/22	584	945	1.988	2.533	6,0%
nov/22	693	1.009	2.043	2.726	6,4%
dez/22	895	1.231	2.001	3.080	7,3%
Total	10.575	16.556	31.079	42.467	100,0%

Os dados destacados em vermelho correspondem ao período sazonal da região.

Fonte: SIH, 2022.⁸⁶

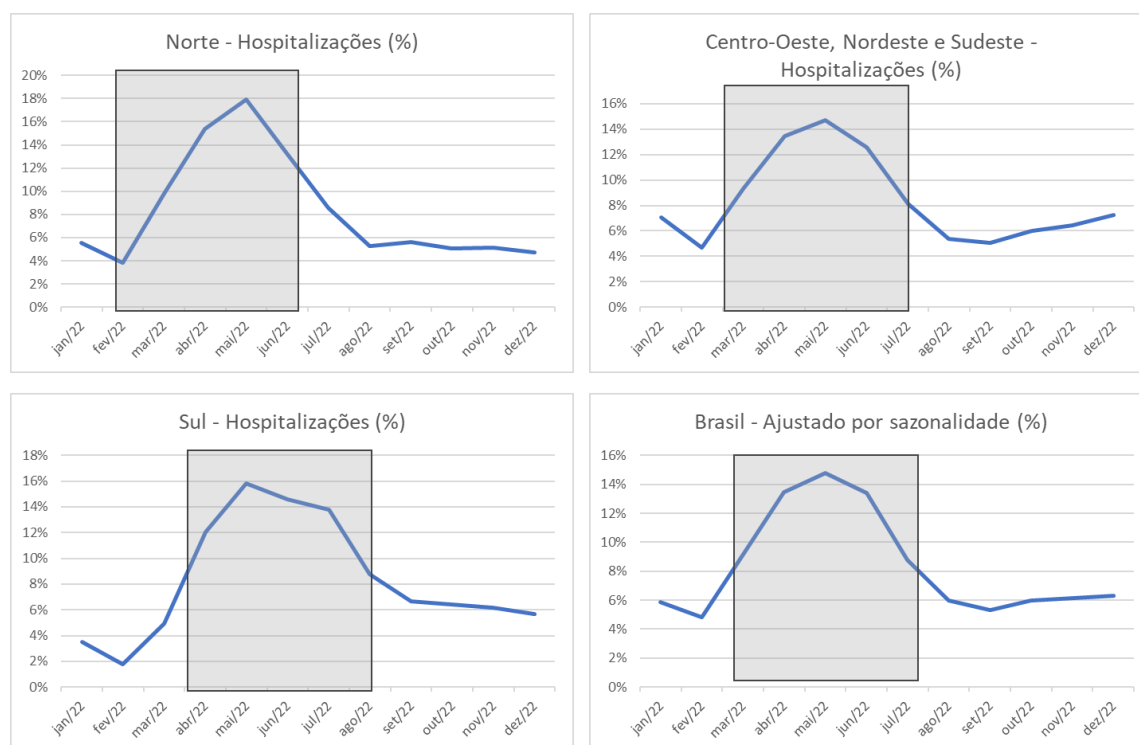
Tabela 46: Dados de hospitalizações consolidados e ajustados para sazonalidade.

	Norte		Sul		Sudeste, Centro-oeste e Nordeste		Total (ajustado para sazonalidade)	
	N total	%	N total	%	N total	%	N total	%
jan/22	363	5,5%	376	3,5%	3.009	7,1%	3.509	5,9%
fev/22	251	3,8%	190	1,8%	1.998	4,7%	2.894	4,8%
mar/22	649	9,9%	533	4,9%	3.951	9,3%	5.501	9,2%
abr/22	1.013	15,4%	1.299	12,1%	5.727	13,5%	8.088	13,5%
mai/22	1.176	17,9%	1.712	15,9%	6.259	14,7%	8.842	14,8%
jun/22	864	13,1%	1.571	14,6%	5.328	12,5%	7.988	13,4%
jul/22	562	8,6%	1.485	13,8%	3.443	8,1%	5.252	8,8%
ago/22	346	5,3%	945	8,8%	2.267	5,3%	3.545	5,9%
set/22	369	5,6%	716	6,6%	2.146	5,1%	3.177	5,3%
out/22	333	5,1%	685	6,4%	2.533	6,0%	3.560	6,0%
nov/22	338	5,1%	659	6,1%	2.726	6,4%	3.669	6,1%
dez/22	310	4,7%	610	5,7%	3.080	7,3%	3.795	6,3%
Total	6.574	100%	10.781	100%	42.467	100%	59.822	100%
Período sazonal	3.953	60,1%	7.012	65,0%	24.708	58,2%	35.672	59,6%

Os dados destacados em vermelho correspondem ao período sazonal da região.

Fonte: SIH, 2022.⁸⁶

Figura 32: Proporção de hospitalizações de acordo com o período sazonal.



Área do gráfico em cinza representa os meses do período sazonal.
Fonte: Elaboração própria.

5.8.3. Hospitalizações de acordo com idade (em meses)

Na Tabela 47 apresentamos o número total e a proporção de hospitalizações de acordo com a faixa etária (em meses). Estimamos que, em 2022, ocorreram 59.822 hospitalizações devido ao VSR. No total, 63% das hospitalizações ocorrem antes dos seis meses de vida, sendo que 36,3% ocorrem até o terceiro mês de vida.

Estimamos também, com base na taxa de hospitalização em cada faixa, o risco relativo de hospitalização (a partir da razão entre a taxa relativa de hospitalização observada em cada faixa etária e a taxa de hospitalização média, que deveria ser 100%/12 meses, ou seja, 8,3%). Essa estimativa de risco é utilizada para chegar à taxa anualizada de hospitalizações em cada faixa etária, ajustada para semana gestacional, não devendo ser interpretada isoladamente.

Tabela 47: Hospitalização de acordo com faixa etária.

	CIDs Específicos	Bronquite e bronquiolite - inespecíficos	Pneumonia - inespecíficos	Consolidado (VSR)	%	RR
Atribuído ao VSR	100%	80%	60%	---	---	---
0-1 meses	1343	1956	3658	5103	8,5%	1,02
1-2 meses	2631	3951	5577	9138	15,3%	1,83
2-3 meses	2102	3188	4722	7486	12,5%	1,50
3-4 meses	1569	2574	3815	5917	9,9%	1,19
4-5 meses	1310	2153	3691	5247	8,8%	1,05
5-6 meses	1075	1899	3652	4785	8,0%	0,96
6-7 meses	954	1669	3773	4553	7,6%	0,91
7-8 meses	786	1385	3579	4041	6,8%	0,81
8-9 meses	610	1088	3606	3644	6,1%	0,73
9-10 meses	482	1041	3654	3507	5,9%	0,70
10-11 meses	421	819	3598	3235	5,4%	0,65
11-12 meses	373	795	3595	3166	5,3%	0,64
Total	13656	22518	46920	59822	100%	1

RR: Rate ratio (razão de taxas). Note que o risco atribuído usa como comparação a média da taxa de hospitalizações em crianças <12 meses. Essa estimativa é utilizada para chegar à taxa anualizada de hospitalizações em cada faixa etária, ajustado para semana gestacional.

Fonte: Sistema de informação hospitalar (SIH), 2022.⁸⁶

5.8.4. Estimativa dos riscos de hospitalização conforme idade gestacional

Uma vez que não estavam disponíveis no DATASUS dados relacionados ao risco de acordo com a idade gestacional, utilizamos dados da literatura para estimar o risco por idade em meses da criança, de acordo com a idade gestacional. A relação entre idade gestacional e risco para hospitalização por VSR foi obtido através de dados do Medicaid 2013, conforme reportado por McLaurin e colaboradores, e representada na Tabela 48.⁹³

Tabela 48: População com idade inferior a 12 meses e hospitalizações por VSR (Medicaid 2013).

Idade gestacional	N	Hospitalizações	Taxa	Razão de taxas
Todos	1.683.188	29.967	1,78%	1
Pré-termo	181.598	5.480	3,02%	1,69
<29	15.900	610	3,84%	2,15
29-30	10.846	381	3,51%	1,97
31-32	19.735	642	3,25%	1,83
33-34	43.850	1.326	3,02%	1,70
35-36	91.267	2.521	2,76%	1,55
A termo	1.501.590	24.487	1,63%	0,92

A razão de taxas usa como denominador a taxa da população total, sendo utilizada para chegar à taxa anualizada de hospitalizações em cada faixa etária, ajustada para semana gestacional, não devendo ser interpretada isoladamente.

Fonte: adaptado de McLaurin 2016.⁹³

Com base nesses dados, estimamos as taxas e os riscos relativos de hospitalização para cada faixa etária de potencial interesse, conforme apresentado na Tabela 49.

Tabela 49: População com idade inferior a 12 meses e hospitalizações por VSR (Medicaid 2013).

Idade gestacional	N	Hospitalizações	Taxa (por 1.000)	Razão de taxas
Todos	1.683.188	29.967	17,8	1
<29	15.900	610	38,4	2,15
29-36	165.698	4.870	29,4	1,65
37+	1.501.590	24.487	16,3	0,92

A razão de taxas usa como denominador a taxa da população total, sendo utilizada para chegar à taxa anualizada de hospitalizações em cada faixa etária, ajustada para semana gestacional, não devendo ser interpretada isoladamente.

Fonte: adaptado de McLaurin 2016.⁹³

Combinando estimativas das seguintes fontes: a) taxa de hospitalização estimada conforme AIH (equivalente a 30,42 por 1.000); b) risco relativo de hospitalização conforme idade gestacional, obtida através de dados do Medicaid; e, c) risco relativo de hospitalização conforme idade em meses, estimada através do DATASUS, obtivemos os riscos anualizados de hospitalização conforme idade gestacional e idade em meses para nossa população de interesse, conforme apresentado na Tabela 50 e na Figura 33.

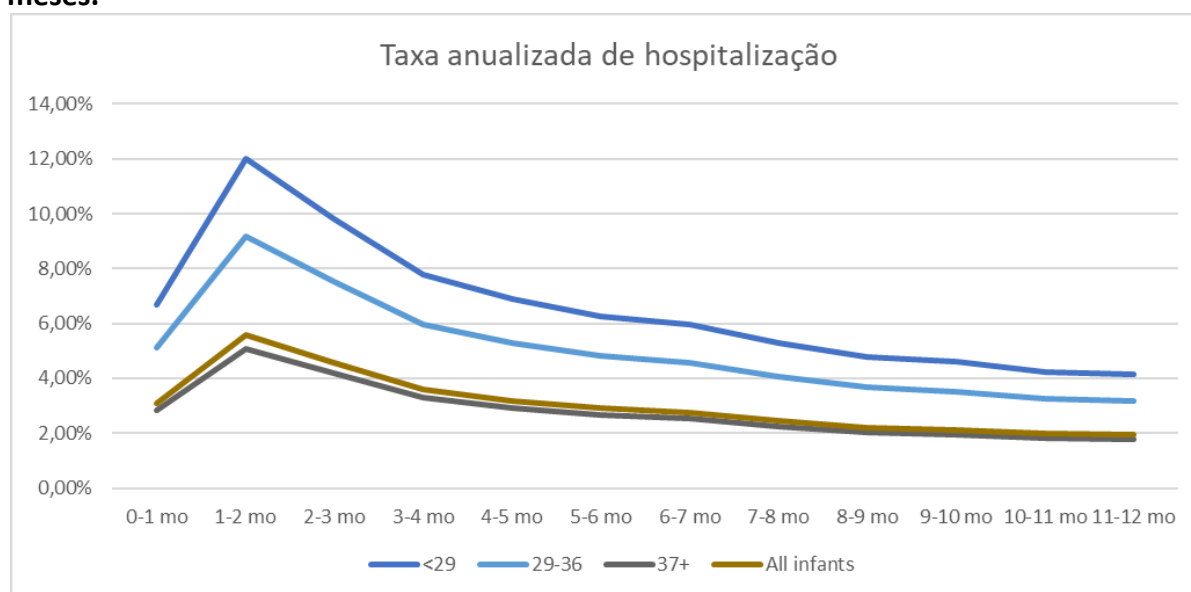
Tabela 50: Risco anualizados de hospitalizações conforme idade gestacional e idade em meses.

Idade (meses)	<29	29-36	37+	Todos
Geral	6,56%	5,02%	2,79%	3,04%
0-1	6,71%	5,14%	2,85%	3,11%
1-2	12,02%	9,21%	5,11%	5,58%
2-3	9,84%	7,54%	4,18%	4,57%
3-4	7,78%	5,96%	3,31%	3,61%
4-5	6,90%	5,29%	2,93%	3,20%
5-6	6,29%	4,82%	2,67%	2,92%
6-7	5,99%	4,59%	2,55%	2,78%
7-8	5,31%	4,07%	2,26%	2,47%
8-9	4,79%	3,67%	2,04%	2,22%
9-10	4,61%	3,53%	1,96%	2,14%
10-11	4,25%	3,26%	1,81%	1,97%
11-12	4,16%	3,19%	1,77%	1,93%

Observação: dados de pacientes nascidos a termo e população total foram utilizados apenas para estimativas intermediárias de efetividade.

Fonte: Adaptada de SIH 2022⁸⁶ e McLaurin 2016⁹³

Figura 33. Risco anualizados de hospitalizações conforme idade gestacional e idade em meses.



Observação: dados de pacientes nascidos a termo e população total foram utilizados apenas para estimativas intermediárias de efetividade.

Fonte: Adaptada de SIH 2022⁸⁶ e McLaurin 2016.⁹³

5.8.5. Estimativa dos riscos de admissão na UTI conforme faixa etária e idade gestacional

Na Tabela 51 apresentamos as estimativas para apresentamos o número total e a proporção de hospitalizações de acordo com a faixa etária (em meses) de acordo com o SIH-AIH de 2022, utilizando as mesmas premissas de associação da infecção pelo VSR e CID, conforme descrito na seção 5.8.1. Estimamos que, em 2022, ocorreram 5.402 admissões em terapia intensiva em pacientes hospitalizados devido VSR, correspondendo a 9% de todas as hospitalizações; a taxa de admissão em UTI reduz com a idade cronológica, sendo de 17,4% no primeiro mês de vida, passando a ser de 4,4% no 11º mês de vida.

Tabela 51: Hospitalização em unidade de terapia intensiva de acordo com faixa etária.

	Hospitalizações (enfermaria)	CIDs Específicos (UTI)	Bronquite e bronquiolite - inespecíficos (UTI)	Pneumonia - inespecíficos (UTI)	Consolidado (UTI)	%
Atribuído ao VSR		100%	80%	60%	---	---
0-1 meses	5103	285	283	625	5103	17,4%
1-2 meses	9138	447	382	719	9138	13,0%
2-3 meses	7486	288	237	569	7486	10,9%
3-4 meses	5917	179	176	387	5917	9,3%
4-5 meses	5247	146	130	300	5247	8,2%
5-6 meses	4785	103	102	240	4785	6,9%
6-7 meses	4553	82	78	219	4553	6,1%
7-8 meses	4041	70	69	206	4041	6,2%
8-9 meses	3644	46	61	161	3644	5,3%
9-10 meses	3507	30	36	209	3507	5,3%
10-11 meses	3235	34	29	174	3235	5,0%
11-12 meses	3166	26	27	154	3166	4,4%
Total	59822	1736	1610	3963	5402	9,0%

Essa estimativa é utilizada para chegar à taxa anualizada de hospitalizações em cada faixa etária, ajustado para semana gestacional.

Fonte: Sistema de informação hospitalar (SIH), 2022.⁸⁶

Uma vez que os registros no SIH-AIH não apresentam a idade gestacional, de forma semelhante ao utilizado na seção 5.8.4, utilizamos dados da literatura para estimar a taxa de hospitalização conforme faixa etária. De acordo com Anderson e colaboradores (2019), a taxa de hospitalização foi de 48,1% em pré-termos extremos (29 a 32 semanas gestacionais) e de 42,5% em pré-termos com idade entre 33 e 35 semanas gestacionais.¹⁰⁵ De acordo com Arriola e colaboradores (2020), em população semelhante, a taxa de admissão em terapia intensiva foi de 28,5% em crianças nascidas a termo, com < 12 meses, hospitalizadas por VSR.¹⁰⁶ Dessa forma, atribuindo risco relativo de 1,00 à população a termo, temos risco de 1,49 na população pré-termo de 33 a 35 semanas (42,5% / 28,5%) e de 1,69 na população de pré-termos extremos (29 a 32 semanas). Considerando as proporções de internações por semana gestacional conforme relatada por McLaurin e colaboradores (2016),⁹³ apresentada na Tabela 48, e considerando como proxy para elegíveis a palivizumabe o risco observado na população com idade gestacional entre 29 e 32 semanas, temos as estimativas risco de internação em UTI (entre os pacientes hospitalizados por VSR) apresentada na Tabela 52.

Em nosso modelo, consideramos – de forma conservadora – que crianças com comorbidades apresentarão o risco de admissão em terapia intensiva daqueles pré-termos (29 a 36 semanas).

Tabela 52: Risco de internação em UTI por VSR por meses de idade de acordo com idade cronológica e população de interesse.

Idade cronológica (meses)	Elegíveis a palivizumabe	Pré-termos (29 a 36 semanas)	Nascidos a termo
0-1	27,66%	24,44%	16,39%
1-2	20,63%	18,23%	12,23%
2-3	17,42%	15,39%	10,32%
3-4	14,85%	13,13%	8,80%
4-5	13,05%	11,53%	7,73%
5-6	10,93%	9,66%	6,48%
6-7	9,65%	8,52%	5,72%
7-8	9,80%	8,66%	5,81%
8-9	8,36%	7,39%	4,96%
9-10	8,36%	7,39%	4,96%
10-11	7,95%	7,03%	4,71%
11-12	7,04%	6,22%	4,17%

Fonte: SIH – AIH (2022).⁸⁶

5.8.6. Mortalidade Hospitalar

No total, em 2022, estimamos que ocorreram 327 mortes hospitalares atribuíveis ao VSR. Esse total corresponde a 0,55% das internações totais (Tabela 53). O risco de mortalidade em crianças entre 0 e 5 meses foi de 0,64%, e entre os com 6 a 11 meses foi de 0,39%. A idade mediana de morte foi 4 meses.

Tabela 53: Mortes totais, de acordo com faixa etária, e risco de mortalidade.

	Bronquiolite	Bronquite	Pneumonia	Consolidado	Risco
Atribuído ao VSR	100%	80%	60%	---	
0-1 meses	4	5	56	42	0,82%
1-2 meses	12	11	57	55	0,60%
2-3 meses	2	7	64	46	0,61%
3-4 meses	3	8	41	34	0,57%
4-5 meses	5	7	41	35	0,67%
5-6 meses	4	9	30	29	0,61%
6-7 meses	1	6	28	23	0,50%
7-8 meses	0	1	19	12	0,30%
8-9 meses	1	2	22	16	0,43%
9-10 meses	0	6	15	14	0,39%
10-11 meses	0	2	15	11	0,33%
11-12 meses	0	2	16	11	0,35%
Total	32	66	404	327	0,55%

Fonte: SIH 2022.⁸⁶

5.9. Estimativa de risco de atendimento ambulatorial e de emergência

O risco de necessitar consulta ambulatorial e atendimento em emergência por VSR foi calculado por paciente e por mês do ano com base em dados de Lively e colaboradores (2019).⁹⁴ Devido à ausência de dados correspondentes aos pacientes das subpopulações da presente análise, as taxas foram aplicadas de forma igual em cada subpopulação. Para o modelo, foi utilizado o risco da necessidade de atendimento médico e visitas a emergência por VSR considerando a idade do paciente no momento da infecção (Tabela 54).

Tabela 54: Risco de visitas a atenção primária e emergência por infecção associada ao VSR.

Idade no momento da infecção	Consultas ambulatoriais	Visitas a emergência
0 meses	8,52%	1,96%
1 mês	18,79%	6,42%
2 meses	23,42%	7,24%
3 meses	23,26%	10,52%
4 meses	26,50%	11,60%
5 meses	28,92%	7,13%
6 meses	26,47%	8,18%
7 meses	20,72%	5,61%
8 meses	27,78%	5,56%
9 meses	22,72%	5,56%
10 meses	24,17%	4,04%
11 meses	25,81%	5,56%
12 – 24 meses	18,03%	5,30%

Fonte: Lively et al., 2019.⁹⁴

5.10. Eficácia da profilaxia e duração da profilaxia

A eficácia da profilaxia com nirsevimabe foi definida como a redução de infecções do trato respiratório inferior associadas ao VSR. A eficácia do nirsevimabe em crianças nascidas pré-termo foi avaliada no estudo *post-hoc* de todos os pacientes incluídos no estudo de fase IIb de Griffin e colaboradores, pesando menos de 5kg no momento basal, recebendo a dose recomendada de nirsevimabe.^{61,81} Neste estudo, o uso de nirsevimabe reduziu o risco relativo de atendimento médico por infecções do trato respiratório inferior associadas ao VSR em 86,2% (IC95% 68,0 a 94,0%) comparado ao placebo.⁶¹

Em relação a hospitalização, consideramos os resultados do estudo HARMONIE, que identificou redução no risco da ordem de 83,2% (IC95% 67,8% a 92,0%).⁵⁴ Dados de vida real, como do recente estudo realizado pelo CDC, que identificou eficácia de 90% (IC95% 75% a

96%) na redução do risco de hospitalização com o uso do nirsevimabe, foram usados para análise de sensibilidade somente.⁵⁵

De forma conservadora, assumimos a mesma taxa de redução de eventos com o uso de nirsevimabe e palivizumabe na população elegível ao palivizumabe, apesar de evidências indiretas demonstrarem a superioridade do nirsevimabe. A eficácia da prevenção do nirsevimabe e palivizumabe foi definida como 56% para ambas as profilaxias.⁶²

Os valores de eficácia da prevenção com nirsevimabe e palivizumabe durante a primeira temporada de VSR são apresentados na Tabela 55. O tempo de duração da profilaxia foi assumido conforme indicado em bula (baseada no período de avaliação de desfecho nos estudos clínicos). Assim o palivizumabe – no modelo – mantém a eficácia por 30 dias (1 mês), enquanto o nirsevimabe mantém por 150 dias (5 meses). Dessa forma, apesar da redução no risco de proteção ser assumida como 56% para ambas, o nirsevimabe acaba tendo uma eficácia ligeiramente superior em alguns pacientes (os nascidos após o início da temporada de VSR) irá proteger por um período adicional após o período sazonal.

De forma conservadora, não estamos considerando eficácia residual considerada após passado os cinco meses de administração. Presume-se que a proteção com palivizumabe tenha duração de um mês.^{51,81}

Tabela 55: Eficácia da prevenção do uso de nirsevimabe e palivizumabe no primeiro período sazonal de VSR.

Profilaxia	População elegível ao palivizumabe		Crianças pré-termo (29 a <37 semanas)	
	Hospitalização	Ambulatorial	Hospitalização	Ambulatorial
Nirsevimabe	56%	56%	83,2%	86,2%
Palivizumabe	56%	56%	--	--

Fonte: Garegnani 2021,⁶² Simoes 2023,⁶¹ Drysdale 2023.⁵⁴

5.11.Eventos adversos

O impacto dos eventos adversos relacionados ao tratamento foi incluído como um risco único e atribuído o custo de uma visita ambulatorial. A taxa de eventos adversos considerados relacionados ao tratamento baseou-se nos resultados do desfecho de segurança do uso de nirsevimabe em todas as crianças incluídas no estudo MELODY (1,0%).⁵¹ O mesmo risco de eventos adversos foi considerado para palivizumabe.

5.12.Utilidade

5.12.1. Perda de AVAQs devido a morte prematura

Em relação à qualidade de vida, foi atribuída utilidade de 1 para pacientes sem infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR durante o período do nascimento até 17 anos de idade. A partir de 18 anos, utilizou-se dados de média de utilidade estratificada por grupo de idade para população brasileira, os quais estão descritos na Tabela 56.¹⁰⁴ A expectativa de vida considerada no modelo foi de 75,5 anos, de acordo com a população brasileira.⁸⁴ Com base na idade mediana de morte hospitalar de 4 meses, a quantidade de anos de vida brutos perdidos foi de 75 anos e 1 mês. Dessa forma, a perda de utilidade bruta associada a morte prematura por infecção por VSR foi de 64,03 AVAQs, ou então, 18,81 AVAQs considerando taxa de desconto de 5%.

Tabela 56: Média de utilidade para população brasileira.

Grupo de idade (anos)	Valor
18 – 19	0,873
20 – 24	0,876
25 – 29	0,859
30 – 34	0,85
35 – 39	0,834
40 – 44	0,817
45 – 49	0,801
50 – 54	0,765
55 – 59	0,762
60 – 64	0,761
Total	0,824

^a Fonte: Adaptado de Santos et al. 2021.¹⁰⁴

5.12.2. Eventos agudos

Os parâmetros de hospitalização, internação em UTI, visitas à emergência e consulta ambulatorial foram considerados para a análise. Não identificamos parâmetros nacionais para valores de utilidade; assim, atribuímos os valores utilizados por Getaneh e colaboradores, com base nos valores obtidos na coorte do RESCEU.^{102,107} A desutilidade, em AVAQ, para hospitalização (incluindo internação na UTI) foi de -0,0102 (IC95% -0,0089 a -0,00117) e para infecção por VSR com necessidade de atendimento médico (sem internação) foi de -0,0031 (IC 95% -0,0055 a -0,0070). Os intervalos de confiança foram utilizados para análise de sensibilidade determinística e probabilística.

Foram considerados também parâmetros de desutilidade do cuidador, no qual atribuiu-se o valor de -0,0031 para um dos cuidadores de pacientes com infecção do trato respiratório por VSR.¹⁰³ Os parâmetros de utilidade estão sumarizados na Tabela 57.

Tabela 57: Parâmetros de utilidade para eventos agudos.

Parâmetro	Desutilidade	Fonte
Hospitalização	-0,0102 (IC95% -0,0089 a -0,0117)	RESCEU ^{102,107}
Internação na UTI	-0,0102 (IC95% -0,0089 a -0,0117)	RESCEU ^{102,107}
Visita à emergência	-0,0063 (IC95% -0,0055 a -0,0070)	RESCEU ^{102,107}
Atendimento ambulatorial	-0,0063 (IC95% -0,0055 a -0,0070)	RESCEU ^{102,107}
Desutilidade dos cuidadores	-0,0031	Glaser 2022 ¹⁰³

Fonte: Getaneh 2023,¹⁰² Glasser 2022¹⁰³

5.12.3. Sibilância recorrente e asma

Com base na avaliação de Li e colaboradores, consideramos que uma parcela das crianças hospitalizadas irá desenvolver sibilância recorrente e/ou asma, podendo permanecer com sintomas até a adolescência em 10% das crianças⁹⁵. Nesse estudo, a probabilidade de 31% de sibilância recorrente foi baseada em coorte de Schauer e colaboradores.¹⁰⁸ As probabilidades sibilância recorrente de 27% no segundo ano e de 17% no terceiro ano, além do risco de 10% de asma a partir do terceiro ano foram baseados no estudo de Escobar e colaboradores. Apesar do estudo de Li e colaboradores considerarem a ocorrência de até os 13 anos de idade e evidências empíricas mostrarem permanência dos sintomas até 11 anos de idade, de forma conservadora –assumimos que não haverá permanência de sintomas após os 6 anos de idade, uma vez que evidências apontam redução do risco de permanência de sintomas a partir dessa idade.¹⁰⁹ A desutilidade anual foi estimada em 0,0392 (IC 95% 0,0116 a 0,0632), por análise de regressão no estudo de Li e colaboradores, baseado na revisão de Tarride e colaboradores, e no estudo de Williems e colaboradores.^{110,111} Os parâmetros estão apresentados na Tabela 58.

Tabela 58: Parâmetros de utilidade para sibilância recorrente / asma.

Idade (anos)	Sibilância recorrente/asma	Desutilidade	Fonte
0 a 1	31% (IC95% 25,7 a 58,7%)	-0,0392	Li 2022 ⁹⁵
1 a 2	27% (IC95% 23,1 a 31,0%)	(-0,0116 a -0,0632)	
2 a 3	17% (IC 95% 14,2 a 20,6%)		
3+	10% (IC 95% 7,7 a 12,8%)		

Fonte: Li 2022⁹⁵

5.13. Parâmetros de consumo de recursos e custos do modelo

5.13.1. Custos com nirsevimabe

Contabilizamos os custos do nirsevimabe, conforme preço máximo de venda ao governo (PMVG) com alíquota de ICMS de 18%, e o custo de administração do fármaco. A apresentação e o preço do medicamento, conforme CMED, está apresentada na Tabela 59.

Tabela 59: Apresentação e custo do nirsevimabe.

Intervenção	Apresentação	Custo (PMVG 18%)
Nirsevimabe	100 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1 ML	R\$ 2.089,91
	100 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML	R\$ 2.089,91

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos.
Fonte: CMED, junho de 2024, com reajuste de abril de 2024.^{97,98}

O custo do nirsevimabe foi assumido como sendo de R\$ 2.089,91 por paciente, uma vez que o custo das diferentes apresentações (50mg e 100mg) é o mesmo, e a profilaxia consiste em dose única.

Análise de sensibilidade foi realizada com o preço de R\$ 1.489,09, correspondendo ao valor de aquisição para o Ministério da Saúde com potencial isenção tributária.

5.13.2. Custos com palivizumabe

Contabilizamos os custos do palivizumabe, conforme preço praticado em compras públicas (Contrato DLOG/SE/MS - 284/2023) e o custo de administração do fármaco. O custo do frasco para a apresentação com 100mg (1ml) é de R\$2.505,27.

Uma vez que a dose do palivizumabe é variável conforme peso da criança (15mg/kg), há uma variabilidade grande de acordo com a idade gestacional e o momento de administração. Além disso, com base em opinião de especialistas, consideramos um fator de desperdício de 20%, uma vez que a dose geralmente é fracionada, e não se pode assumir aproveitamento completo de frascos. Assim, consideramos que a dose média efetivamente utilizada por ampola é de 80 mg.

Uma vez que a administração deve ser feita ao longo do período sazonal, com até 5 doses, assumimos que o peso médio é equivalente ao peso de uma criança de seis meses de idade, variando conforme idade gestacional. Entre os elegíveis ao palivizumabe, para os nascidos com menos de 29 semanas, consideramos a idade média como nascendo com 26

semanas (de forma conservadora atribuímos o mesmo valor para crianças entre 29 e 33 semanas com incorporação a nível estadual). Para os pré-termos com cardiopatia ou displasia broncopulmonar, consideramos idade gestacional média de 34 semanas, em linha a idade gestacional mediana em cada uma das faixas conforme o SINASC. Para pré-termos, utilizamos as curvas de referência de crescimento do INTERGROWTH-21, enquanto para os nascidos a termo utilizamos as curvas da Organização Mundial da Saúde.^{91,92}

Assim, o custo médio do palivizumabe foi estimado em R\$ 2.775,95 por dose na primeira temporada. O número de doses utilizada foi o total de doses preconizadas no primeiro ano de vida, em sua primeira temporada de VSR. Por exemplo, no caso de uma criança nascer no meio da temporada, ela não irá concluir o regime completo de palivizumabe. Com base na distribuição do mês de nascimento ao longo do ano, a estimativa é de que cada criança receba 4,15 doses no primeiro ano de nascimento. Assim, o regime de profilaxia totaliza um custo de R\$ 11.520,19 (Tabela 60).

Figura 34: Estimativa do número de doses de palivizumabe por criança na primeira temporada de VSR.

		Mês de administração (primeira temporada)												Doses ^a
Mês de nascimento	Nascimentos	Agosto	Setembro	Outubro	Novembro	Dezembro	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maio	Junho	Julho	
Agosto	8,12%	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0,41
Setembro	7,57%	-	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0,38
Outubro	7,46%	-	-	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0,37
Novembro	7,99%	-	-	-	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0,40
Dezembro	8,50%	-	-	-	-	0	0	1	1	1	1	1	0	0,43
Janeiro	8,55%	-	-	-	-	-	0	1	1	1	1	1	0	0,43
Fevereiro	8,35%	-	-	-	-	-	-	1	1	1	1	1	0	0,42
Março	8,98%	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	1	1	0,45
Abril	8,86%	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	1	0,35
Maio	8,92%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	0,27
Junho	8,40%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	0,17
Julho	8,29%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,08
Número médio de doses por criança no primeiro ano														4,15

O número "1" corresponde a administração de dose de palivizumabe; o número "0" corresponde a não aplicação do palivizumabe; o "-" representa que a criança não havia nascido no mês correspondente de administração

^a Equivale ao número de doses recebidas por uma criança nascida em determinado mês, multiplicado pela proporção de nascimentos no mês

Fonte: Elaboração própria

Tabela 60: Cálculo do custo médio por dose de palivizumabe (primeira temporada).

Idade Gestacional	%	Peso médio (kg)	Dose (mg)	Ampolas/dose	Custo/dose
<29 semanas (ou <33 semanas em incorporações estaduais)	86,3%	5,68	85,2	1,07	R\$ 2.669,44
29 a 36 (com comorbidade)	5,5%	6,91	103,7	1,30	R\$ 3.246,46
37+ (com comorbidade)	8,2%	7,63	114,4	1,43	R\$ 3.581,75
Custo médio ponderado (1 dose)					R\$ 2.775,95
Custo da profilaxia (4,15 doses)					R\$ 11.518,10

Fonte: elaboração própria.

5.13.3. Custos com administração da profilaxia

Em relação a administração, consideramos o custo de R\$ 19,40 por dose, relativo ao custo da administração de terapia imunoprolática de acordo com o SIGTAP. Esse valor corresponde aos códigos SIGTAP 03.01.10.001-2 (administração de medicamentos na atenção especializada) e 03.01.01.004-8 (consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada), multiplicado pelo fator de correção 2,8. O mesmo valor foi considerado para a administração de palivizumabe e de nirsevimabe.

5.13.4. Custos com eventos clínicos

Os custos de eventos em saúde decorrentes de infecção por VSR foram derivados do SIH-AIH (análise de microdados de hospitalizações) e da tabela SIGTAP, sendo aplicado o fator de correção 2,8, considerando a perspectiva do SUS. Em nossa análise, atribuímos os custos de responsabilidade do pagador (consultas médicas, visitas à emergência, hospitalizações, internação em UTI, e complicações), excluindo os custos diretos ou indiretos relacionados aos pacientes ou familiar (por exemplo, tratamentos domiciliares e absenteísmo). Os custos são apresentados na Tabela 61.

Tabela 61: Custo com eventos em saúde decorrentes de infecção por VSR.

Item	Custo unitário	Fonte
Hospitalização	R\$1.325,21	SIA - AIH
Hospitalização, com internação em UTI	R\$16.950,14	SIA - AIH
Visita à emergência	R\$82,74	Calculado
Consulta ambulatorial	R\$28,00	SIGTAP - 03.01.01.007-2
Espirometria	R\$17,81	SIGTAP - 02.11.08.005-5

Valores ajustados com o valor de correção 2,8.

Fonte: SIGTAP e SIA – AIH (2022).⁸⁶

Para eventos em saúde consideramos o custo de hospitalização e internação na UTI de acordo com microdados obtidos a partir das internações em menores de 1 ano da base SIH-AIH. A visita a emergência considerou o custo da consulta e a pesquisa rápida por VSR, resultando em um total de R\$ 82,74 (consulta em emergência: R\$ 30,80, SIGTAP - 03.01.06.009-6, corrigido com fator de correção 2,8; pesquisa rápida por VSR: R\$ 51,94, SIGTAP - 02.02.03.071-7, corrigido com fator de correção 2,8). Adicionalmente, o custo de consulta ambulatorial foi considerado, com valor de R\$ 28,00 (SIGTAP - 03.01.01.007-2, corrigido com fator de correção 2,8).

Para o custo da espirometria, utilizamos como base o valor proveniente do SIGTAP (R\$ 17,81, SIGTAP - 02.11.08.005-5, corrigido com fator de correção 2,8).

Para crianças que desenvolveram sibilância recorrente, acrescentamos anualmente o custo de 5,5 consultas clínicas, totalizando R\$ 154,00 por ano.⁹⁹

Para crianças que desenvolveram asma, acrescentamos anualmente o custo de 3 consultas clínicas, com base no preconizado pela diretriz de manejo de asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, e uma espirometria anual (a partir dos 5 anos de idade), com base nos protocolos do Ministério da Saúde.^{100,101} Dessa forma, o custo anual de acompanhamento de paciente em asma foi estimado em R\$ 84,00 até os 4 anos de idade, e em R\$ 101,81 a partir do quinto ano de idade..

5.14. Análise de Sensibilidade

Para examinar as incertezas associadas aos parâmetros utilizados no modelo, conduzimos uma análise de sensibilidade de duas formas: determinística univariada e probabilística. Para definição da variabilidade no modelo, consideramos os intervalos de confiança de 95% conforme estudos originais para os parâmetros de eficácia das terapias, utilidade e taxa de eventos (asma e sibilância recorrente). Para parâmetros clínico-demográficos – quando não disponíveis intervalos de confiança – assumimos variabilidade de 10% em relação à estimativa ponto (exceto para risco de eventos adversos e para desperdício de palivizumabe, que assumimos 50% de variabilidade, devido a maiores incertezas). Custos tiveram sua variabilidade assumidas como em 20%. Na análise de sensibilidade probabilística, levamos em conta a distribuição da variância para cada uma destas variáveis, amostrando 1.000 simulações aleatórias. Os parâmetros estão apresentados na Tabela 62.

Adicionalmente, com o objetivo de avaliar incertezas ligadas às premissas fundamentais do modelo, procedemos com uma análise de cenários. Esta análise envolveu as seguintes condições:

- *A não aplicação de taxa de desconto tanto para os custos quanto para a efetividade;*
- *A exclusão da desutilidade relacionada ao cuidador na análise;*
- *A exclusão de crianças a termo com comorbidades (inelegíveis à palivizumabe);*
- *A omissão dos efeitos decorrentes de complicações (asma e sibilância recorrente);*
- *Considerando a redução da hospitalização, conforme dados de estudo de vida real;⁵⁵*

- *Considerando manutenção da eficácia do nirsevimabe por sete meses;*
- *Considerando desperdício de palivizumabe em 10%;*
- *Não considerar o fator de correção de 2,8;*
- *Considerando preço do nirsevimabe de R\$ 1.489,09 por seringa preenchida (desoneração fiscal);*
- *Não considerar custos de Secretarias Estaduais de Saúde*

Tabela 62: Parâmetros utilizados nas análises de sensibilidade

Parâmetro	Valor original	Mínimo	Máximo	Distribuição	Fonte de variabilidade
Variação no risco de hospitalização	NA	-10,0%	10,0%	Normal	Assumido (10%)
Variação no risco de UTI	NA	-10,0%	10,0%	Normal	Assumido (10%)
Variação no risco de visita à emergência	NA	-10,0%	10,0%	Normal	Assumido (10%)
Variação no risco de consulta ambulatorial	NA	-10,0%	10,0%	Normal	Assumido (10%)
Variação no risco de mortalidade hospitalar	NA	-10,0%	10,0%	Normal	Assumido (10%)
Variação no risco de asma/sibilância recorrente	NA	-10,0%	10,0%	Normal	Assumido (10%)
Risco sibilância recorrente (ano 1)	31,0%	25,7%	58,9%	Beta	Li 2022 ⁹⁵
Risco sibilância recorrente (ano 2)	27,0%	23,1%	31,0%	Beta	Li 2022 ⁹⁵
Risco sibilância recorrente (ano 3)	17,0%	14,2%	20,6%	Beta	Li 2022 ⁹⁵
Risco de asma	10,0%	7,7%	12,8%	Beta	Li 2022 ⁹⁵
Risco de evento adverso com nirsevimabe	1,0%	0,5%	1,5%	Beta	Assumido (50%)
Risco de evento adverso com palivizumabe	1,0%	0,5%	1,5%	Beta	Assumido (50%)
Idade limite de duração da asma	6	3	13	Uniforme	Li 2022 ⁹⁵
Elegíveis a palivizumabe: redução de hospitalização com profilaxia	56,0%	36,0%	70,0%	LogNormal	Garegnani 2021 ⁶²
Elegíveis a palivizumabe: redução de atendimentos com profilaxia	56,0%	36,0%	70,0%	LogNormal	Garegnani 2021 ⁶²
Elegíveis somente a nirsevimabe: redução de hospitalização com profilaxia	83,2%	67,8%	92,0%	LogNormal	Drysdale 2023 ⁵⁴
Elegíveis somente a nirsevimabe: redução de atendimentos com profilaxia	86,2%	68,0%	94,0%	LogNormal	Simões 2023 ⁶¹
Peso médio na administração (IG < 29 semanas)	5,68	5,11	6,25	Normal	Assumido (10%)
Peso médio na administração (IG 29-36 semanas)	6,91	6,22	7,60	Normal	Assumido (10%)
Peso médio na administração (IG 37+ semanas)	7,63	6,86	8,39	Normal	Assumido (10%)
Custo de administração imunoprofilaxia	R\$ 19,40	R\$ 15,52	R\$ 23,28	Normal	Assumido (20%)
Taxa de desperdício de palivizumabe	20%	10%	30%	Beta	Assumido (50%)
Custo hospitalização	R\$ 1.325,21	R\$ 1.060,17	R\$ 1.590,25	Normal	Assumido (20%)
Custo hospitalização (com internação em UTI)	R\$ 16.950,14	R\$ 13.560,11	R\$ 20.340,16	Normal	Assumido (20%)
Custo consulta em emergência	R\$ 30,80	R\$ 24,64	R\$ 36,96	Normal	Assumido (20%)

Custo pesquisa VSR	R\$ 51,94	R\$ 41,55	R\$ 62,33	Normal	Assumido (20%)
Custo eventos adversos da profilaxia	R\$ 28,00	R\$ 22,40	R\$ 33,60	Normal	Assumido (20%)
Custo consulta ambulatorial	R\$ 28,00	R\$ 22,40	R\$ 33,60	Normal	Assumido (20%)
Custo espirometria	R\$ 17,81	R\$ 14,25	R\$ 21,37	Normal	Assumido (20%)
Fator de correção	2,8	2,24	3,36	Normal	Assumido (20%)
Proporção de crianças elegíveis a palivizumabe	1,13%	1,02%	1,24%	Normal	Assumido (10%)
Proporção de crianças com IG 29 a 36 semanas	10,90%	9,81%	12,0%	Normal	Assumido (10%)
Proporção de crianças com IG 37+ e comorbidades	0,054%	0,049%	0,060%	Normal	Assumido (10%)
Desutilidade: hospitalização	-0,0102	-0,0089	-0,0117	Normal	Glaser 2022 ¹⁰³
Desutilidade: internação na UTI	-0,0102	-0,0089	-0,0117	Normal	Glaser 2022 ¹⁰³
Desutilidade: visita à emergência	-0,0063	-0,0055	-0,007	Normal	Glaser 2022 ¹⁰³
Desutilidade: atendimento ambulatorial	-0,0063	-0,0055	-0,007	Normal	Glaser 2022 ¹⁰³
Desutilidade do cuidador	-0,0031	-0,0028	-0,0034	Normal	Assumido (10%)
Desutilidade para sibilância	-0,0392	-0,0116	-0,0632	Normal	Li 2022 ⁹⁵
Desutilidade para asma	-0,0392	-0,0116	-0,0632	Normal	Li 2022 ⁹⁵

Fonte: Elaboração própria

5.15. Resultados

5.15.1. Cenário base

A seguir apresentamos os dados simulando a custo-utilidade na população-alvo (crianças < 12 meses em sua primeira temporada de VSR). Diferente de um modelo onde o objetivo é avaliar a custo-utilidade das estratégias a nível individual, o modelo procura avaliar o benefício a nível populacional.

No total, foi avaliada uma população com 315.223 crianças, sendo todas elegíveis ao nirsevimabe e 29.375 elegíveis ao palivizumabe (correspondendo a prematuros com idade gestacional <29 semanas, prematuros com idade gestacional entre 29 e 33 semanas conforme incorporações estaduais, crianças com cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica, e crianças com displasia broncopulmonar). Assumimos que todas as crianças elegíveis à profilaxia receberiam nirsevimabe ou palivizumabe a depender da estratégia de profilaxia. Assim, no modelo, 29.375 receberiam a profilaxia na estratégia com palivizumabe, enquanto 315.223 receberiam na estratégia com nirsevimabe, sendo destes, 29.375 também elegíveis ao palivizumabe, 284.435 pré-termos (entre 29 semanas e 36 semanas, não elegíveis ao palivizumabe) e 1.413 nascidos a termo, porém com fatores de risco para complicações pelo VSR. (Tabela 63).

O número de eventos observados com profilaxia usual e com nirsevimabe, e a redução absoluta do risco com a profilaxia com nirsevimabe são apresentados na Tabela 63 e na Tabela 64. A descrição dos AVAQs perdidos, e os custos para cada subpopulação estão apresentados respectivamente, na Tabela 65 e na Tabela 66.

A estratégia com profilaxia com nirsevimabe conferiu proteção a 315.223 crianças, sendo 285.848 adicionais a profilaxia com palivizumabe, prevenindo 7.127 hospitalizações (incluindo 1.006 em terapia intensiva), 9.507 visitas a departamento de emergência e 29.053 visitas na atenção primária em uma sazonalidade. Além disso, preveniu a ocorrência de 2.209 casos de sibilância recorrente e de 713 casos de asma na infância, além de 42 mortes prematuras de pacientes hospitalizados (Tabela 67).

O custo com profilaxia foi de aproximadamente R\$ 664,9 milhões com nirsevimabe e de R\$ 340,7 milhões com palivizumabe, resultando em um incremento de R\$ 324,2 milhões com custo da intervenção no modelo (Tabela 67). Esse custo foi parcialmente compensado

pela redução do custo com hospitalizações, visitas à emergência e a atenção primária, e complicação (asma e sibilância recorrente). A estratégia com profilaxia com nirsevimabe resultou em um custo incremental de aproximadamente R\$ 296,5 milhões no modelo (Tabela 67). Em contraste, houve ganho de 1.538 AVAQs, resultando em uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 192.768/AVAQ (Tabela 67).

Ao analisar a custo-utilidade da profilaxia entre os pacientes elegíveis a palivizumabe, a opção pelo nirsevimabe resulta em uma economia significativa devido ao seu menor custo por paciente. Adicionalmente, o nirsevimabe oferece um período de proteção estendido. Isso significa que crianças nascidas durante a estação de maior prevalência do VSR e que foram submetidas à profilaxia continuam protegidas contra o vírus após o final da temporada, graças ao efeito residual do tratamento, garantindo uma proteção extra contra o VSR. Essa maior efetividade associada ao menor custo resulta em dominância forte em comparação à estratégia atual de profilaxia com o palivizumabe (Tabela 68). Digno de nota, essa redução no número de eventos com o uso de nirsevimabe – apesar de assumida mesma eficácia na redução de eventos – deve-se à duração maior da proteção (150 dias em vez de 30 dias) o que confere uma proteção residual passada a temporada de VSR para àquelas crianças nascidas mais do que um mês após iniciada a temporada.

A profilaxia em não elegíveis ao palivizumabe com idade gestacional entre 29 e 36 semanas leva a um incremento tanto nos custos quanto na efetividade, resultando em uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 377.683/AVAQ (Tabela 68). Apesar de isoladamente esse número parecer elevado, a economia significativa obtida através da profilaxia em crianças elegíveis ao palivizumabe compensa, tornando a estratégia como um todo mais viável economicamente para o mercado público brasileiro. Para a população de crianças com condições especiais, consideramos de forma conservadora que o perfil de risco e de efetividade se assemelharia à população de nascidos pré-termo, resultando na mesma razão de custo-utilidade incremental (Tabela 68). Ademais, como a proporção de pacientes recebendo profilaxia nessa categoria é de aproximadamente 0,5% do total dos pacientes candidatos à profilaxia com o nirsevimabe, seu impacto no modelo é pouco relevante.

Tabela 63: Resultados do modelo para as diferentes estratégias de profilaxia - desfechos clínicos

	Estratégia atual de profilaxia				Estratégia com nirsevimabe como profilaxia			
	Total	Elegíveis a palivizumabe	Demais pré- termos	A termo com comorbidades	Total	Elegíveis a palivizumabe	Demais pré- termos	A termo com comorbidades
População avaliada¹	315.223	29.375	284.435	1.413	315.223	29.375	284.435	1.413
Receberam profilaxia	29.375	29.375	0	0	315.223	29.375	284.435	1.413
<u>Eventos agudos</u>								
Hospitalizações totais	13.576	1.102	12.412	62	6.449	1.036	5.387	27
Hospitalizações (UTI)	1.863	166	1.689	8	857	156	698	3
Visitas à emergência	17.062	1.092	15.891	79	7.555	1.012	6.511	32
Consultas ambulatoriais (atenção primária)	55.957	3.644	52.055	259	26.905	3.449	23.339	116
<u>Complicações tardias</u>								
Sibilância recorrente (ano 1)	4.209	342	3.848	19	1.999	321	1.670	8
Sibilância recorrente (ano 2)	3.666	298	3.351	17	1.741	280	1.454	7
Sibilância recorrente (ano 3)	2.308	187	2.110	10	1.096	176	916	5
Asma (até os 6 anos de idade)	1.358	110	1.241	6	645	104	539	3
Mortes hospitalares por VSR	77	6	71	0	35	6	29	0

¹A população total de crianças com idade inferior a 12 meses candidatas à profilaxia com palivizumabe e/ou nirsevimabe.

Fonte: Elaboração própria

Tabela 64: Taxa absoluta de redução de eventos, por paciente recebendo profilaxia com nirsevimabe em vez de cuidados usuais

Desfecho	Toda a população	Elegíveis a palivizumabe	Demais pré- termos	A termo com comorbidades
Hospitalizações totais	2,261%	0,226%	2,470%	2,470%
Hospitalizações (UTI)	0,319%	0,035%	0,348%	0,348%
Visitas à emergência	3,016%	0,273%	3,298%	3,298%
Visitas atenção primária	9,217%	0,664%	10,095%	10,095%
Sibilância recorrente	0,701%	0,070%	0,766%	0,766%
Asma	0,226%	0,023%	0,247%	0,247%
Mortes (hospitalizados)	0,013%	0,001%	0,015%	0,015%

Fonte: Elaboração própria

Tabela 65: Resultados do modelo para as diferentes estratégias de profilaxia - anos de vida ajustados para qualidade (AVAQ).

	Estratégia atual de profilaxia				Estratégia com nirsevimabe como profilaxia			
	Total	Elegíveis a palivizumabe	Demais pré- termos	A termo com comorbidades	Total	Elegíveis a palivizumabe	Demais pré- termos	A termo com comorbidades
População avaliada¹	315.223	29.375	284.435	1.413	315.223	29.375	284.435	1.413
Receberam profilaxia	29.375	29.375	0	0	315.223	29.375	284.435	1.413
<u>AVAQs (consolidados)</u>								
AVAQs perdidos (total)	2.876,5	221,1	2.642,3	13,1	1.338,5	206,9	1.126,0	5,6
AVAQs perdidos (por infante)	0,0091	0,0075	0,0093	0,0093	0,0042	0,0070	0,0040	0,0040
<u>AVAQs perdidos (discriminado)</u>								
Hospitalizações (incluindo UTI)	138,48	11,24	126,61	0,63	65,78	10,57	54,94	0,27
Visitas à emergência e APS	460,02	29,84	428,06	2,13	217,10	28,11	188,06	0,93
Complicações (asma e sibilância)	555,06	45,07	507,47	2,52	263,67	42,35	220,23	1,09
Desutilidade do cuidador	268,45	18,10	249,11	1,24	126,82	17,04	109,23	0,54
Morte prematura	1.454,51	116,87	1.331,03	6,61	665,14	108,88	553,50	2,75

¹A população total de crianças com idade inferior a 12 meses candidatas à profilaxia com palivizumabe e/ou nirsevimabe.

Fonte: Elaboração própria

Tabela 66: Resultados do modelo para as diferentes estratégias de profilaxia - custos totais (R\$)

Desfecho	Em profilaxia usual				Em profilaxia com nirsevimabe			
	Total	Elegíveis a palivizumabe	Demais pré- termos	A termo com comorbidades	Total	Elegíveis a palivizumabe	Demais pré- termos	A termo com comorbidades
População total	315.223	29.375	284.435	1.413	315.223	29.375	284.435	1.413
Receberam profilaxia	29.375	29.375	0	0	315.223	29.375	284.435	1.413
<u>Custo total da profilaxia</u>								
Medicamento, aplicação e complicações	340.712.543	340.712.543	0	0	664.903.982	61.961.628	599.962.489	2.979.865
<u>Custo total com eventos agudos:</u>								
Hospitalização	47.104.663	4.059.593	42.832.332	212.738	21.943.836	3.808.714	18.045.495	89.628
Visitas à emergência e APS	2.978.546	192.388	2.772.389	13.770	1.378.428	180.301	1.192.206	5.921
<u>Custo total com complicações</u>								
Asma e sibilância recorrente	1.911.927	155.234	1.748.011	8.682	908.228	145.871	758.589	3.768
<u>Consolidado</u>								
Custos totais	392.741.807	345.153.886	47.352.731	235.189	689.222.737	66.104.738	620.038.421	3.079.577

Valores em reais.

¹A população total de crianças com idade inferior a 12 meses candidatas à profilaxia com palivizumabe e/ou nirsevimabe.

Fonte: Elaboração própria

Tabela 67: Resultados de custo-utilidade do modelo para a população total.

	Estratégia atual	Estratégia com nirsevimabe	Diferença com nirsevimabe
População avaliada¹	315.223	315.223	0
Receberam profilaxia	29.375	315.223	285.848
<u>Eventos agudos</u>			
Hospitalizações totais	13.576	6.449	-7.127
Hospitalizações em UTI	1.863	857	-1.006
Visitas à emergência	17.062	7.555	-9.507
Consultas ambulatoriais	55.957	26.905	-29.053
Mortes hospitalares por VSR	77	35	-42
<u>Complicações tardias</u>			
Sibilância recorrente (ano 1)	4.209	1.999	-2.209
Asma	1.358	645	-713
<u>AVAQs</u>			
AVAQs perdidos (total)	2.876,52	1.338,51	-1.538,0
<u>Custos</u>			
Custo com profilaxia	R\$ 340.712.543	R\$ 664.903.982	R\$ 324.191.439
Hospitalizações	R\$ 47.104.663	R\$ 21.943.836	-R\$ 25.160.826
Visitas à emergência e APS	R\$ 2.978.546	R\$ 1.378.428	-R\$ 1.600.119
Complicações (asma e sibilância)	R\$ 1.911.927	R\$ 908.228	-R\$ 1.003.699
Custos totais	R\$ 392.741.807	R\$ 689.222.737	R\$ 296.480.930
<u>Custo utilidade</u>			
Custos incrementais (população)			R\$ 296.480.930
AVAQs incrementais (população)			1.538,0
Razão de custo-utilidade incremental			R\$ 192.768/AVAQ

¹A população total de crianças com idade inferior a 12 meses candidatas à profilaxia com palivizumabe e/ou nirsevimabe.

Fonte: Elaboração própria

Tabela 68: Resultados de custo-utilidade do modelo, de acordo com subpopulações de interesse.

	Diferença entre profilaxia com nirsevimabe e cenário atual			
	Total	Elegíveis a palivizumabe	Demais pré- termos	A termo com comorbidades
População avaliada ¹	315.223	29.375	284.435	1.413
Profilaxia recebida (incremental)	285.848	0	284.435	1.413
<i>Eventos agudos</i>				
Hospitalizações (incluindo UTI)	-7.127	-66	-7.026	-35
Hospitalizações em UTI	-1.006	-10	-990	-5
Visitas à emergência	-9.507	-80	-9.381	-47
Visitas atenção primária	-29.053	-195	-28.715	-143
Mortes (pacientes hospitalizados)	-42	0	-41	0
<i>Complicações</i>				
Sibilância recorrente (ano 1)	-2.209	-21	-2.178	-11
Asma	-713	-7	-703	-3
<i>AVAQs</i>				
AVAQs perdidos (total)	-1.538,0	-14,2	-1.516,3	-7,5
<i>Custos (em R\$)</i>				
Custo com profilaxia	R\$ 324.191.439	-R\$ 278.750.915	R\$ 599.962.489	R\$ 2.979.865
Hospitalizações	-R\$ 25.160.826	-R\$ 250.880	-R\$ 24.786.837	-R\$ 123.110
Visitas à emergência e APS	-R\$ 1.600.119	-R\$ 12.087	-R\$ 1.580.183	-R\$ 7.848
Complicações (asma e sibilância)	-R\$ 1.003.699	-R\$ 9.364	-R\$ 989.422	-R\$ 4.914
Custos totais	R\$ 296.480.930	-R\$ 279.049.148	R\$ 572.685.689	R\$ 2.844.388
<i>Custo utilidade</i>				
Custos incrementais (população)	R\$ 296.480.930	-R\$ 279.049.148	R\$ 572.685.689	R\$ 2.844.388
AVAQs incrementais (população)	1.538,0	14,2	1.516,3	7,5
Razão de custo-utilidade incremental	R\$ 192.768/ AVAQ	Dominância forte	R\$ 377.683/ AVAQ	R\$ 377.683/ AVAQ

Valores em reais

¹A população total de crianças com idade inferior a 12 meses candidatas à profilaxia com palivizumabe e/ou nirsevimabe.

Fonte: Elaboração própria

5.15.2. Análise de sensibilidade

5.15.2.1. Análise de sensibilidade determinística

A análise de sensibilidade determinística univariada avaliou o efeito isolado das variáveis no modelo para determinar a sua influência na RCEI. Os parâmetros são apresentados na Tabela 62. A Tabela 69 e o diagrama de tornado, ilustrado na Figura 35, mostram o impacto na razão de custo-utilidade incremental para os vinte parâmetros com maior influência.

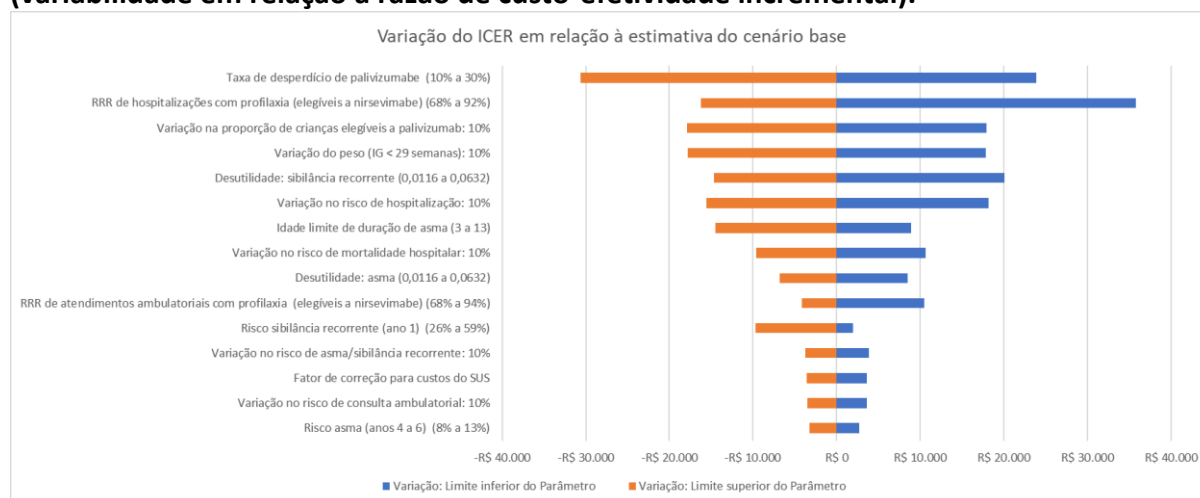
Tabela 69: Resultado da análise de sensibilidade determinística univariada para os quinze parâmetros com maior influência na razão de custo-efetividade incremental.

Parâmetro	RCEI com limite inferior do parâmetro	RCEI com limite superior do parâmetro
Taxa de desperdício de palivizumabe (10% a 30%)	R\$ 217.211/AVAQ	R\$ 161.341/AVAQ
RRR de hospitalizações com profilaxia (elegíveis a nirsevimabe) (68% a 92%)	R\$ 227.795/AVAQ	R\$ 176.832/AVAQ
Variação na proporção de crianças elegíveis a palivizumab: 10%	R\$ 172.544/AVAQ	R\$ 209.363/AVAQ
Variação do peso (IG < 29 semanas): 10%	R\$ 211.106/AVAQ	R\$ 174.464/AVAQ
Desutilidade: sibilância recorrente (0,0116 a 0,0632)	R\$ 211.022/AVAQ	R\$ 174.514/AVAQ
Variação no risco de hospitalização: 10%	R\$ 212.360/AVAQ	R\$ 178.452/AVAQ
Idade limite de duração de asma (3 a 13)	R\$ 210.563/AVAQ	R\$ 177.500/AVAQ
Variação no risco de mortalidade hospitalar: 10%	R\$ 201.482/AVAQ	R\$ 178.559/AVAQ
Desutilidade: asma (0,0116 a 0,0632)	R\$ 203.197/AVAQ	R\$ 183.358/AVAQ
RRR de atendimentos ambulatoriais com profilaxia (elegíveis a nirsevimabe) (68% a 94%)	R\$ 201.038/AVAQ	R\$ 186.111/AVAQ
Risco sibilância recorrente (ano 1) (26% a 59%)	R\$ 203.016/AVAQ	R\$ 188.680/AVAQ
Variação no risco de asma/sibilância recorrente: 10%	R\$ 194.680/AVAQ	R\$ 183.280/AVAQ
Fator de correção para custos do SUS	R\$ 196.557/AVAQ	R\$ 189.120/AVAQ
Variação no risco de consulta ambulatorial: 10%	R\$ 196.372/AVAQ	R\$ 189.165/AVAQ
Risco asma (anos 4 a 6) (8% a 13%)	R\$ 196.307/AVAQ	R\$ 189.353/AVAQ
Desutilidade: atendimento ambulatorial (0,0055 a 0,0070)	R\$ 195.426/AVAQ	R\$ 189.627/AVAQ
Variação do peso (IG 37+ semanas): 10%	R\$ 195.726/AVAQ	R\$ 190.252/AVAQ
Variação no custo de hospitalização (com UTI): 20%	R\$ 195.087/AVAQ	R\$ 190.449/AVAQ
Desutilidade do cuidador (0,0028 a 0,0034)	R\$ 194.985/AVAQ	R\$ 190.551/AVAQ
Variação do peso (IG 29 - 36 semanas): 10%	R\$ 194.560/AVAQ	R\$ 191.009/AVAQ

Fonte: elaboração própria.

Poucas variáveis possuíram impacto relevante na RCEI. Entre elas, as principais são àquelas que guardam relação a taxa de desperdício de palivizumabe e ao risco de hospitalizações. Nesses cenários, o limite de inferior e superior o RCEI varia entre R\$161.341/AVAQ e R\$ 227.795/AVAQ. As outras variáveis analisadas exibiram um impacto reduzido, revelando uma variabilidade pequena na RCEI quando essas variáveis foram consideradas de forma isolada.

Figura 35: Diagrama de tornado - análise de sensibilidade determinística univariada (variabilidade em relação à razão de custo-efetividade incremental).

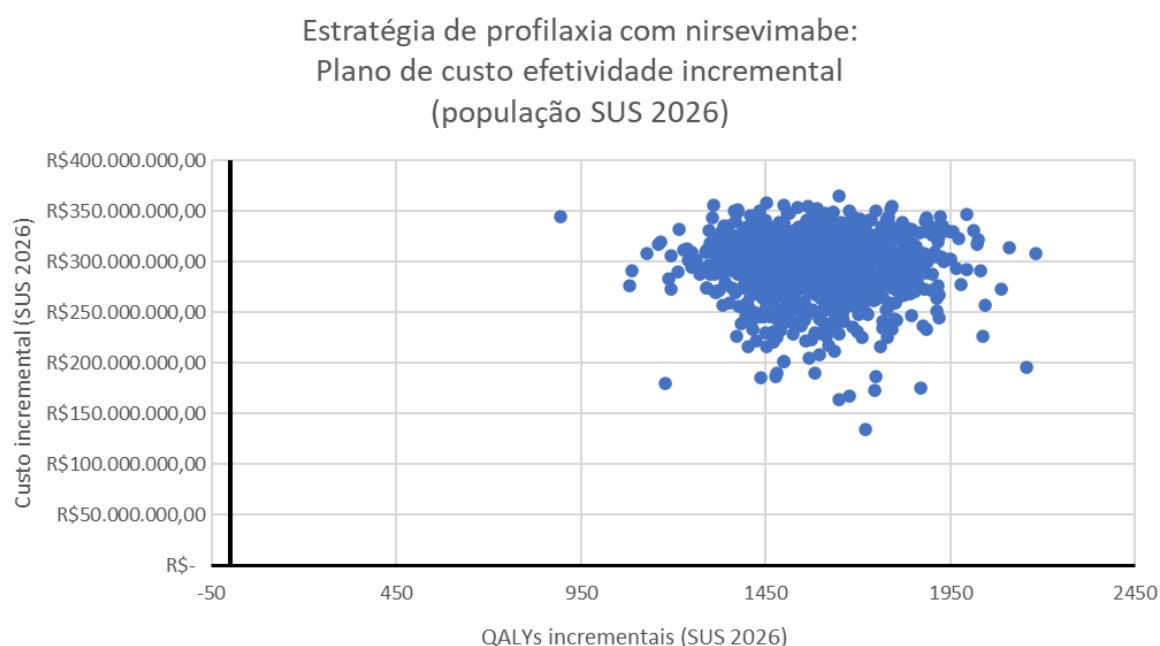


5.15.2.2. Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística apresentou dados em linha com os resultados determinísticos. Esta análise resultou em uma RCEI média de R\$ 185.851/AVAQ (ICr95% R\$ 131.538/AVAQ a R\$ 245.910/AVAQ). O custo incremental total para a estratégia na população foi estimado em R\$ 300.349.298 (ICr95% R\$ 223.276.463 a R\$ 346.210.139), e os AVAQs incrementais totais foram estimados em 1598,3 AVAQs (ICr95% 1291,0 a 1920,4 AVAQs).

A distribuição dos resultados nos quadrantes do plano de custo-efetividade foi de 100% dos resultados situando-se no Quadrante I (maior custo e maior efetividade), fato associado a maior cobertura populacional para a profilaxia com nirsevimabe (Figura 36).

Figura 36: Plano de custo-efetividade incremental.



Fonte: Elaboração própria

5.15.2.3. Análise de cenários

Foram realizadas nove análises de cenário distintas: desconsiderando a taxa de desconto, desconsiderando desutilidade do cuidador, desconsiderando indivíduos a termo com comorbidades, desconsiderando impacto em asma e sibilância recorrente, redução de hospitalização conforme estado de vida real, desperdício de palivizumabe, duração da proteção de nirsevimabe, desconsiderando fator de correção e desconsiderando os custos das secretarias estaduais de saúde. Essas análises, na visão do proponente, consistem nas premissas no modelo que são passíveis de maior discussão. Os resultados estão apresentados na Tabela 70.

A maioria dos cenários avaliados apresentou pequeno impacto no RCEI. A duração da proteção do nirsevimabe e a redução de hospitalizações considerando dados de mundo real foram os cenários que apresentaram impacto mais relevante.

Tabela 70: Resultados da análise de cenário

Cenário	Custo incremental	AVAQs incrementais	RCEI
Cenário base	R\$ 296.480.930	1538,02	R\$ 192.768/AVAQ
Sem considerar taxa de desconto	R\$ 296.396.582	3465,39	R\$ 85.530/AVAQ
Ausência de desutilidade do cuidador	R\$ 296.480.930	1396,39	R\$ 212.320/AVAQ
Desconsiderando população com comorbidades	R\$ 293.636.542	1530,49	R\$ 191.858/AVAQ
Desconsiderando asma alérgica e sibilância recorrente	R\$ 297.484.629	1246,63	R\$ 238.631/AVAQ
Redução de hospitalização conforme estudo de vida real (CDC)	R\$ 294.363.753	1633,15	R\$ 180.243/AVAQ
Desperdício de palivizumabe: 10%	R\$ 334.075.148	1538,02	R\$ 217.211/AVAQ
Duração da proteção de nirsevimabe (7 meses)	R\$ 292.700.856	1801,04	R\$ 162.517/AVAQ
Sem considerar fator de correção 2,8	R\$ 311.883.902	1538,02	R\$ 202.783/AVAQ
Sem considerar custos das secretarias estaduais de saúde	R\$ 364.730.888	1566,76	R\$ 232.793/AVAQ
Considerando desoneração fiscal do nirsevimabe	R\$ 107.088.375	1538,02	R\$ 69.628/AVAQ

Fonte: Elaboração própria

Digno de nota, tem-se um impacto importante ao não aplicar a taxa de desconto, a qual promoveu redução de 56% na RCEI. Sobre esse aspecto, o uso de taxa de desconto pode ter impacto dramático em situações nas quais os custos imediatos se contrastam com ganhos futuros em saúde. Isso é comum em intervenções preventivas, como vacinação. Nesses casos, o resultado da avaliação econômica fica bastante condicionado à taxa de desconto utilizada, seja uniforme ou distinta para custos e benefícios.

Para ilustrar, imagine uma intervenção preventiva hipotética que, ao custo de R\$ 1.000,00, evita uma morte ao nascer a cada 1.000 gestações. Assim, o custo incremental seria de R\$ 1.000.000,00 para prevenir uma morte ao nascer. Com base nos dados do IBGE, a expectativa de vida ao nascer no Brasil em 2022 é de 75,5 anos. Sem aplicar a taxa de desconto, a RCEI dessa intervenção seria de R\$ 13.245,00 por ano de vida ganho (AVG). Como o custo ocorre no presente, não se aplica desconto a ele; no entanto, a efetividade, medida em AVG, pode variar significativamente conforme a taxa de desconto escolhida. Por exemplo, com uma taxa de desconto de 5%, o AVG ajusta-se para 20,47 anos, resultando em uma RCEI de R\$ 48.847 por AVG. Para mitigar esse impacto, algumas agências de avaliação de tecnologias em saúde, como o caso da *Haute Autorité de santé* (HAS), da França, considera taxas de desconto distintas de acordo com o horizonte temporal: enquanto em avaliações com horizonte temporal inferior a 30 anos é aplicada taxa de desconto de 4%, em avaliações com horizonte temporal superior a 30 anos é aplicada taxa de desconto de 2% para custos e

para efetividade.¹¹² Contudo, apesar de conceitualmente ser contestável o uso de taxas de desconto da ordem de 5% para intervenções preventivas, como o caso do nirsevimabe, em linha com as diretrizes brasileiras de avaliações econômicas em saúde optamos por utilizar a taxa de desconto recomendada de 5%, apresentando o valor sem desconto apenas na análise de sensibilidade.⁸⁰

6. Análise do impacto orçamentário

A avaliação do impacto orçamentário (AIO) pode ser definida como a avaliação das consequências financeiras advindas da adoção de uma nova tecnologia em saúde, dentro de um determinado cenário de saúde com recursos finitos. Esse tipo de estudo é relevante para o planejamento orçamentário quando da incorporação de uma nova tecnologia no sistema público de saúde (SUS). Para tanto, integra os seguintes elementos:

- *O gasto atual com uma dada condição de saúde;*
- *A fração de indivíduos elegível para a nova intervenção;*
- *Os custos diretos da nova intervenção;*
- *Potenciais economias associadas ao uso da intervenção;*
- *O grau de inserção (velocidade de adoção) da tecnologia após sua incorporação.*

Para o desenvolvimento da análise do impacto orçamentário, foram utilizadas as recomendações contidas na Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil e do *report* da ISPOR sobre princípios de boas práticas em avaliação do impacto orçamentário.^{113,114}

Nessa análise, estimamos as consequências financeiras no SUS, com a inclusão do nirsevimabe como opção terapêutica para profilaxia de crianças de até dois anos de idade. Assim, nos propomos a responder à seguinte pergunta: "Qual é o impacto orçamentário no SUS da inclusão de estratégia de profilaxia com nirsevimabe para a prevenção de infecção por VSR para crianças nascidas com idade gestacional < 37 semanas e idade cronológica menor do que 1 ano, ou com comorbidades (displasia pulmonar, doença cardíaca congênita, síndrome de Down, anomalias de vias aéreas, doenças neuromusculares, fibrose cística ou imunossupressão) e idade menor do que 2 anos, em comparação à estratégia atual, que prevê apenas o uso do palivizumabe para crianças nascidas com idade gestacional < 29 semanas e idade menor do que 1 ano, ou com displasia pulmonar ou doença cardíaca congênita e idade menor do que 2 anos?"

6.1. Descrição do modelo

Utilizamos a perspectiva do SUS, em abrangência nacional, para estimar os custos diretos da cobertura de estratégia com nirsevimabe para a prevenção de infecção pelo vírus

sincial respiratório (VSR), entre os anos de 2026 e 2030. O escopo do presente estudo de impacto orçamentário e os principais pressupostos adotados na sua realização são apresentados na Tabela 71.

O modelo baseia-se na comparação do cenário atual (de referência), no qual o nirsevimabe não está inserido no SUS, com um cenário alternativo, no qual há possibilidade da profilaxia na população proposta.

Tabela 71: Componentes das questões de pesquisa sobre a avaliação econômica do nirsevimabe no SUS.

Componente	Definição
População	Crianças com indicação de profilaxia com palivizumabe e/ou nirsevimabe, conforme proposta de incorporação, incluindo: • Crianças menores de 12 meses, nascidas com idade gestacional <37 semanas (todos os prematuros); • Crianças menores de 24 meses, independentemente da idade gestacional, com comorbidades: displasia broncopulmonar, doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, síndrome de Down, anomalias de vias aéreas, doenças neuromusculares, fibrose cística ou imunossupressão
Cenário atual	Estratégia de profilaxia com palivizumabe (conforme disponível no SUS): • Crianças com menos de 12 meses de idade e que nasceram prematuras com idade gestacional menor do que 29 semanas; • Crianças com menos de 1 ano de idade e que nasceram prematuras com idade gestacional menor do que 32 semanas nos estados do Paraná e no Distrito Federal, ou menor do que 33 semanas no estado da Bahia e do Maranhão. • Crianças com menos de 24 meses de idade, com displasia pulmonar ou com doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada;
Cenário alternativo	Estratégia de profilaxia com nirsevimabe, conforme proposta de incorporação, para: • Crianças menores de 12 meses, nascidas pré-termo (<37 semanas) • Crianças menores de 24 meses, com uma das seguintes comorbidades: displasia broncopulmonar, doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, síndrome de Down, anomalias de vias aéreas, doenças neuromusculares, fibrose cística ou imunossupressão. Assumimos que – caso seja incorporado – o nirsevimabe virá a substituir o palivizumabe no SUS.
Horizonte temporal	• 5 anos; • Projeções para os anos de 2026 a 2030, relatadas ano a ano.
Perspectiva da análise	• SUS, abrangência nacional. • Os custos seguem a perspectiva do pagador (incluindo esfera estadual). Não foram contabilizados os custos do paciente com, por exemplo, custos com deslocamento e perda de produtividade dos familiares.
Custos incluídos	• Custos diretos com a profilaxia (nirsevimabe ou palivizumabe, e sua administração). • Custos com eventos (atendimento médico e hospitalizações).
Métodos para calcular o impacto orçamentário	• Planilha eletrônica para cálculos (Microsoft Excel). • Utilizada taxa de eventos obtidas na avaliação econômica para estimativa de custos com complicações

Apresentação de resultados

- Impacto orçamentário apresentado em valor absoluto no SUS, para cada ano e para o combinado dos 5 anos pós-cobertura.
 - Utilizado valor monetário corrente, sem aplicação de taxa de desconto ou de correção por inflação.
-

SUS: Sistema Único de Saúde;
Fonte: elaboração própria.

A seguir, apresentamos os principais aspectos dos métodos utilizados, assim como o racional para seu uso.

6.2. População em estudo

A população consiste em todas as crianças menores de 24 meses no SUS (conforme projeção para 2026 a 2030), com indicação de imunoprofilaxia com palivizumabe e/ou nirsevimabe, conforme incorporado no SUS,⁹ consistindo em:

- Crianças menores de 12 meses, nascidas com idade gestacional <37 semanas;
- Crianças menores de 24 meses, independentemente da idade gestacional, com comorbidades: displasia broncopulmonar, doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, síndrome de Down, anomalias de vias aéreas, doenças neuromusculares, fibrose cística ou imunossupressão.

A população no modelo elegível para nirsevimabe segue a proposta de incorporação do presente dossiê. A elegibilidade para palivizumabe seguiu os critérios de uso no SUS, no entanto, é importante ressaltar que há protocolos estaduais de uso ampliado do palivizumabe, podendo ser administrado em crianças com IG de até 33 semanas, de acordo com o Anexo 1.

6.3. Intervenções

As intervenções consistem em duas diferentes estratégias de profilaxia a nível populacional. A intervenção de interesse foi a estratégia de profilaxia utilizando nirsevimabe (população alvo), comparada à estratégia de profilaxia vigente (cobertura de palivizumabe para parte da população alvo da submissão). Uma vez que são tecnologias mutuamente exclusivas, sem a necessidade de ambas serem mantidas no sistema, assumimos que – caso seja incorporado – o nirsevimabe virá a substituir o palivizumabe no SUS.

Para o nirsevimabe, a posologia utilizada foi correspondente à posologia em bula, apresentada na Tabela 72. No caso das crianças elegíveis, consideramos o uso de

palivizumabe na dose de 15 mg/kg de peso corporal, administrado uma vez por mês, no total de, no máximo, cinco aplicações mensais consecutivas, dentro do período sazonal. O período de administração segue o preconizado atualmente na profilaxia do VSR, variando conforme regiões do Brasil (Tabela 73).

Tabela 72: Posologia de Nirsevimabe.

Faixa etária	Peso	Dose
Recém-nascidos e lactentes entrando na primeira temporada de VSR (<12 meses)	<5kg	50 mg via injeção IM
	≥ 5 kg	100 mg via injeção IM
Crianças vulneráveis à doença grave causada pelo VSR entrando na segunda temporada de VSR (<24 meses)	-	200 mg via injeção IM (duas seringas com 100mg)

Fonte: adaptado de Bula Beyfortus®.⁴³

Tabela 73: Sazonalidade do VSR e período de profilaxia.

Região	Sazonalidade	Período de aplicação
Norte	Fevereiro a junho	Janeiro a junho
Nordeste	Março a julho	Março a julho
Centro-oeste	Março a julho	Março a julho
Sudeste	Março a julho	Março a julho
Sul	Abril a agosto	Março a agosto

Fonte: Conforme Portaria conjunta no 23, de 3 de outubro de 2018.⁹

6.4. Estrutura do modelo

A estrutura consiste em um modelo analítico estático, considerando as crianças elegíveis para profilaxia de 2026 a 2030. O modelo considera o cenário atual, com profilaxia com apenas o uso de palivizumabe, com o cenário alternativo, no qual também há a profilaxia com nirsevimabe, conforme apresentado na Tabela 74.

Tabela 74: Profilaxia recebida, de acordo com características da população, no cenário atual e no cenário alternativo.

Subgrupo	População	Cenário atual	Cenário alternativo
Elegíveis a palivizumabe	Idade gestacional < 29 semanas (ou <32 ou 33 semanas em UFs com incorporações estaduais)	Palivizumabe	Nirsevimabe ou palivizumabe
	Doença cardíaca congênita ou displasia broncopulmonar (independentemente da idade gestacional)	Palivizumabe	Nirsevimabe ou palivizumabe
Nascidos pré-termos	Idade gestacional entre 29 e < 37 semanas (ou entre 32 e <37 ou entre 33 e <37 semanas em UFs com incorporações estaduais)	Sem profilaxia	Nirsevimabe
Nascidos a termo	37+ semanas, saudáveis	Sem profilaxia	Sem profilaxia
	37+ semanas, com comorbidades ¹	Sem profilaxia	Nirsevimabe

¹Como comorbidades são consideradas: síndrome de Down, anomalias de vias aéreas, doenças neuromusculares, fibrose cística ou imunossupressão.

Fonte: Elaboração própria

Em relação à população alvo, são considerados os nascidos no ano de interesse como candidatos à profilaxia para definir a população na primeira temporada do VSR, e os nascidos no ano anterior para definir a população candidata à segunda temporada. Por exemplo, a população candidata a receber a profilaxia no ano de 2026 consiste nos nascidos em 2026 (para sua primeira temporada) e os nascidos em 2025 (para sua segunda temporada).

Para a população é calculado o custo da profilaxia (incluindo custo de administração do medicamento) e economia com eventos agudos (hospitalização, visitas à emergência e consultas na atenção primária à saúde). A economia com esses eventos foi estimada com base no número de casos evitados com a profilaxia, tendo por base a redução absoluta de risco obtida na avaliação econômica em saúde (Tabela 64).

Todas as análises foram realizadas no software Microsoft Excel, utilizando macros em módulos *Visual Basic for Applications* (VBA).

6.5. Parâmetros do modelo

O presente tópico apresenta os parâmetros utilizados no caso base dos modelos. Nas seções a seguir o racional para utilização desses parâmetros é apresentado em maiores detalhes.

6.5.1. População elegível

De forma a estimar o número de crianças candidatas ao uso de alguma das profilaxias, buscamos parâmetros demográficos que representem a proporção de crianças elegíveis, sendo eles:

- *Proporção de nascidos vivos com idade gestacional < 37 semanas;*
- *Prevalência de malformações cardiovasculares com instabilidade hemodinâmica;*
- *Prevalência de displasia broncopulmonar;*
- *Prevalência de síndrome de Down;*
- *Prevalência de anomalias congênitas das vias aéreas;*
- *Prevalência de doença neuromuscular;*
- *Prevalência de fibrose cística;*
- *Imunossupressão (transplante, HIV e neoplasias)*

Cabe ressaltar que atualmente a bula de nirsevimabe contempla uma população de pacientes com comorbidades ligeiramente mais ampla que palivizumabe, foi levado em consideração e foi realizado os devidos ajustes para não ocorrer sobreposição populacional.

6.5.2. Número de nascimentos de acordo com semana gestacional

O número de nascimentos, de acordo com a semana gestacional, é apresentado na Tabela 75. Na Tabela 76, mostramos o número e a proporção de nascidos vivos de acordo com a categoria da semana gestacional. Dados da semana gestacional estavam disponíveis para 2.535.710 (99,04%) dos nascimentos.

Tabela 75: Número de nascimentos de acordo com a semana gestacional (SINASC, 2022).

Semana gestacional	N	%
19	297	0,012%
20	395	0,016%
21	686	0,027%
22	1.135	0,045%
23	1.487	0,059%
24	1.951	0,077%
25	2.494	0,098%
26	3.153	0,124%
27	3.627	0,143%
28	4.441	0,175%
29	5.360	0,211%
30	7.244	0,286%
31	10.262	0,405%
32	15.752	0,621%
33	23.737	0,936%
34	40.558	1,599%
35	62.402	2,461%
36	118.189	4,661%
37	264.587	10,434%
38	546.789	21,564%
39	731.862	28,862%
40	466.618	18,402%
41	171.267	6,754%
42	33.783	1,332%
43	10.165	0,401%
44	5.071	0,200%
45	2.398	0,095%
Total (com IG definida)	2.535.710	100%

IG: Idade gestacional. Total de nascimentos equivalente a 2.560.320, com 24.610 casos ignorados sendo desconsiderados da estimativa.
 Fonte: SINASC, 2022.⁸⁵

Tabela 76: Número de nascimentos e proporção, de acordo com a semana gestacional, por categorias (SINASC 2022).

Semana gestacional	N	%
<29	19.666	0,78%
29-36	283.504	11,18%
37+	2.232.540	88,04%
Total (com IG definida)	2.535.710	

IG: Idade gestacional. Total de nascimentos equivalente a 2.560.320, com 24.610 casos ignorados sendo desconsiderados da estimativa.
 Fonte: SINASC, 2022.⁸⁵

6.5.3. Número adicional de crianças elegíveis devido a protocolos estaduais

Consideramos como parte dos gastos do SUS as incorporações estaduais realizadas pelas secretarias estaduais de saúde (SES), apesar de não consistir em compra centralizada

realizada pelo Ministério da Saúde. Essa abordagem é consistente a perspectiva de análise do SUS, que engloba gastos nas esferas Federal, Estadual e Municipal. Digno de nota, de forma conservadora consideramos o custo do palivizumabe nessa população sendo o mesmo custo praticado pelo Ministério da Saúde em suas compras centralizadas. Na Tabela 77 apresentamos as estimativas para o ano de 2026 conforme projeção da população, distribuição dos nascimentos nos estados conforme IBGE, e idade gestacional aferida conforme SINASC 2022. Os estados da Bahia, Paraná e Maranhão, acrescidos do Distrito Federal, correspondem a 17,7% dos nascimentos. Cerca de 1,52% dos nascimentos têm idade gestacional entre 29 e <33 semanas (0,9% entre 29 e <32 semanas). Assim, esperamos que o número de crianças adicionais elegíveis ao palivizumabe nesses estados é de 0,227% de todos os nascimentos esperados para o Brasil (correspondendo a 5.928 crianças em 2026).

Tabela 77: Memória de cálculo das estimativas de cobertura adicional do palivizumabe de acordo com as Secretarias Estaduais de Saúde.

Local	%	Total	Semana gestacional				
			0,21%	0,29%	0,40%	0,62%	
Brasil	100%	2.608.687					
Estados			378	510	723	1.110	2.720
Bahia	6,8%	178.616	82	111	157		351
Distrito Federal	1,5%	38.887	296	400	566		1.262
Paraná	5,4%	139.908	221	299	424	651	1.596
Maranhão	4,0%	104.768	977	1.320	1.870	1.110	5.928
Total	17,7%	462.180	0,21%	0,29%	0,40%	0,62%	
Proporção de crianças adicionais cobertas pelos estados							0,227%

Fonte: Elaboração própria

6.5.4. Malformações cardiovasculares

De forma a avaliar o número potencial de crianças com indicação de uso de palivizumabe ou nirsevimabe devido a malformações cardiovasculares, avaliamos a presença dos seguintes códigos do CID-10 no SINASC:

- *Q20 - Malformações Congênitas Das Câmaras e Das Comunicações Cardíacas*
- *Q21 - Malformações Congênitas Dos Septos Cardíacos*
- *Q22 - Malformações Congênitas Das Valvas Pulmonar e Tricúspide*
- *Q23 - Malformações Congênitas Das Valvas Aórtica e Mitral*
- *Q24 - Outras Malformações Congênitas do Coração*
- *Q25 - Malformações Congênitas Das Grandes Artérias*

- Q26 - Malformações Congênitas Das Grandes Veias
- P29 - Transtornos Cardiovasculares Originados no Período Perinatal

No total, foram identificados 2.703 casos com malformações congênitas de interesse no ano de 2022 conforme SINASC, correspondendo a 0,107% de todos os nascimentos. O número de nascimentos com malformações, e sua proporção, de acordo com a semana gestacional, é apresentado na Tabela 78.

Tabela 78: Número de nascimentos com anomalia cardíaca congênita, de acordo com a semana gestacional (SINASC 2022).

Semana gestacional	Nascimentos	Malformações - CV	% com malformações
19	297	0	0,000%
20	395	0	0,000%
21	686	0	0,000%
22	1.135	0	0,000%
23	1.487	2	0,134%
24	1.951	10	0,513%
25	2.494	10	0,401%
26	3.153	9	0,285%
27	3.627	19	0,524%
28	4.441	29	0,653%
29	5.360	25	0,466%
30	7.244	40	0,552%
31	10.262	43	0,419%
32	15.752	73	0,463%
33	23.737	81	0,341%
34	40.558	124	0,306%
35	62.402	138	0,221%
36	118.189	238	0,201%
37	264.587	444	0,168%
38	546.789	551	0,101%
39	731.862	553	0,076%
40	466.618	233	0,050%
41	171.267	69	0,040%
42	33.783	6	0,018%
43	10.165	4	0,039%
44	5.071	0	0,000%
45	2.398	2	0,083%
Total	2.535.710	2.703	0,107%

Fonte: SINASC, 2022.⁸⁵

Entendemos que nem todos os casos identificados possuem necessariamente repercussão hemodinâmica, contudo também entendemos que pode haver um certo subdiagnóstico ao nascer, dessa forma subestimando o número total de crianças. Contudo,

uma vez que o quantitativo de pacientes é pequeno, o impacto dessa incerteza é mínimo no modelo.

6.5.5. Displasia broncopulmonar

De forma a avaliar o número potencial de crianças com indicação de uso de palivizumabe ou nirsevimabe devido a displasia broncopulmonar, avaliamos o número de internações, conforme Autorização de Internação Hospitalar (AIH), ocorridos em 2022, em crianças com até 12 meses, com CID de diagnóstico principal ou secundário do grupo P27 (Doença Respiratória Crônica Originada no Período Perinatal). Uma vez que crianças com essa condição podem reinternar diversas vezes, consideramos como registros de um mesmo paciente aqueles que continham concomitantemente mesma data de nascimento e município de residência.

No total, foram identificadas 632 internações, correspondentes a 536 pacientes únicos. Considerando o número de nascidos vivos prematuros de 303.170, esse quantitativo corresponde a 176,80 casos a cada 100.000 nascidos vivos prematuros.

6.5.6. Outras populações de interesse para profilaxia com o nirsevimabe

Conforme bula do nirsevimabe, está indicada a profilaxia para os seguintes grupos de interesse:

- *Síndrome de Down*
- *Anomalias congênitas das vias aéreas.*
- *Doença neuromuscular*
- *Fibrose cística*
- *Imunossupressão*

6.5.6.1. Síndrome de Down

Consideramos, para essa condição de interesse, todos os registros de anomalias congênitas registrados no SINASC com CID-10 do grupo Q90 (Síndrome de Down). Foram identificados 1062 registros, correspondendo a 0,042% dos nascimentos (Tabela 79).

6.5.6.2. Anomalias congênitas das vias aéreas superiores

Consideramos, para essa condição de interesse, todos os registros de anomalias congênitas registrados no SINASC com CID-10 relacionado aos seguintes grupos:

- Q32 - *Malformações Congênitas da Traqueia e Dos Brônquios*
- Q33 - *Malformações Congênitas do Pulmão*
- Q34 - *Outras Malformações Congênitas do Aparelho Respiratório*
- P28 - *Outras Afecções Respiratórias Originadas no Período Perinatal*

Foram identificados 264 registros, correspondendo a 0,01% dos nascimentos de 2022, conforme SINASC (Tabela 79).

Tabela 79: Nascimentos com registro de síndrome de Down e de anomalia das vias aéreas, de acordo com a semana gestacional (SINASC 2022)

Semana gestacional	Nascimentos	Síndrome de Down	% Síndrome de Down	Anomalia das vias aéreas	% Anomalia das vias aéreas
19	297				
20	395				
21	686				
22	1.135				
23	1.487				
24	1.951			2	0,103%
25	2.494	1	0,040%	1	0,040%
26	3.153		0,000%	3	0,095%
27	3.627	4	0,110%	5	0,138%
28	4.441	1	0,023%	1	0,023%
29	5.360	6	0,112%	3	0,056%
30	7.244	9	0,124%	12	0,166%
31	10.262	8	0,078%	14	0,136%
32	15.752	12	0,076%	16	0,102%
33	23.737	15	0,063%	18	0,076%
34	40.558	44	0,108%	28	0,069%
35	62.402	69	0,111%	19	0,030%
36	118.189	122	0,103%	23	0,019%
37	264.587	242	0,091%	32	0,012%
38	546.789	257	0,047%	38	0,007%
39	731.862	170	0,023%	37	0,005%
40	466.618	73	0,016%	5	0,001%
41	171.267	22	0,013%	6	0,004%
42	33.783	3	0,009%		0,000%
43	10.165	2	0,020%	1	0,010%
44	5.071	1	0,020%		0,000%
45	2.398	1	0,042%		0,000%
Total	2.535.710	1.062	0,042%	264	0,010%

Fonte: SINASC, 2022.⁸⁵

6.5.6.3. Doença neuromuscular

Consideramos, para essa condição de interesse, o número de internações, conforme AIH, ocorridos em 2022 (janeiro a dezembro base SIH-AIH), em crianças com até 12 meses, com CID de diagnóstico principal ou secundário do grupo G71 (Transtornos primários dos músculos).

Considerando as crianças com até 12 meses, no total foram identificadas 58 internações, correspondentes a 31 pacientes únicos. Considerando o número de nascidos vivos de 2.560.320, esse quantitativo corresponde a 1,21 casos a cada 100.000 nascidos vivos.

Para crianças com idade entre 12 e 24 meses, identificamos 42 internações, sendo destas, 23 de pacientes únicos que não haviam internado no primeiro ano de vida. Considerando o número de nascidos vivos de 2.677.101 em 2021, esse quantitativo corresponde a 0,86 casos a cada 100.000 nascidos vivos (usando como referência os nascidos vivos no ano anterior).

6.5.6.4. Fibrose cística

De acordo com o Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), em 2021 tínhamos 113 crianças com menos de 1 ano, e 153 crianças com idade entre 1 e 2 anos com diagnóstico de fibrose cística, totalizando 266 crianças na faixa etária de interesse.⁸⁷

Considerando que o número de nascidos vivos em 2021 foi de 2.677.101 e em 2020 foi de 2.730.145, o número de crianças com fibrose cística diagnosticada é de 4,23 e de 5,60 por 100.000 para crianças <1 ano e entre 1 e 2 anos respectivamente.

6.5.6.5. Imunossupressão

Consideramos, como imunossupressão, Síndrome da imunodeficiência adquirida, neoplasias e transplante de órgãos sólidos. Transplante de células tronco hematopoiéticas não foram considerados, uma vez que são contabilizados nas estatísticas de neoplasias. Em relação às estimativas:

- a) *Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA): de acordo com dados do Ministério da Saúde, a taxa de detecção de casos de SIDA em menores de 5 anos foi de 1,8 casos para cada 100.000 habitantes no ano de 2022.*⁸⁸
- b) *Neoplasias (incluindo linfomas e leucemias): de acordo com o INCA, a incidência anual de câncer infanto-juvenil é de 134,81 casos por milhão de crianças/adolescentes ano (INCA).*⁸⁹
- c) *Transplante de órgãos sólidos: De acordo com o registro brasileiro de transplantes, o número de transplantes pediátricos de órgãos sólidos em 2022 foi de 9,3 por milhão da população pediátrica.*⁹⁰

6.5.7. Estimativa da população alvo

A estimativa da população foi realizada com base nos dados do SINASC e na tábua de projeção populacional do IBGE. No entanto, é identificada uma superestimação da população pela projeção do IBGE, fato que pode ser observado pelos dados no SINASC. Sendo assim, utilizamos a variação (erro de predição do IBGE) de 2018 a 2022 para estimar a população de nascidos vivos para os anos de interesse no modelo. A variação entre as duas fontes está descrita na Tabela 80. A estimativa da população ajustada pela variação está apresentada na Tabela 81.

Tabela 80: Variação da população de acordo com projeção do IBGE e SINASC.

Ano	Projeção IBGE (0 anos)	Nascidos vivos (SINASC)	Variação
2018	2.978.233	2.944.932	-1,12%
2019	2.960.946	2.849.146	-3,78%
2020	2.942.121	2.730.145	-7,20%
2021	2.921.370	2.677.101	-8,36%
2022	2.897.539	2.560.320	-11,64%
Média (2018 - 22):			-6,38%

Fonte: Elaboração própria

Tabela 81: Estimativa da população ajustada pela variação esperada.

Ano	Projeção IBGE (0 anos)	Variação esperada	Estimativa ajustada
2023	2.871.011	-6,38%	2.687.705
2024	2.843.515	-6,38%	2.661.965
2025	2.815.222	-6,38%	2.635.478
2026	2.786.603	-6,38%	2.608.687
2027	2.757.920	-6,38%	2.581.835
2028	2.729.050	-6,38%	2.554.808
2029	2.700.852	-6,38%	2.528.411
2030	2.674.078	-6,38%	2.503.346

Fonte: Elaboração própria

6.5.8. População de acordo com subgrupo e indicação de profilaxia

Com base nos parâmetros apresentados nas seções 6.5.2 a 6.5.6, de toda a população de crianças com idade inferior a 12 meses, 1,13% são elegíveis à profilaxia com palivizumabe ou a nirsevimabe, e 10,90% são elegíveis a nirsevimabe somente. Em relação àqueles com idade entre 12 e 24 meses, 0,128% são elegíveis a palivizumabe ou a nirsevimabe, e 0,092% são elegíveis a nirsevimabe somente.

Assumimos no modelo que a profilaxia iniciará no ano de 2026, no qual haverá uma população de 2.608.687 crianças com idade inferior a 12 meses, 29.375 serão elegíveis a palivizumabe ou a nirsevimabe, e 285.848 serão elegíveis a nirsevimabe somente. Entre as 2.601.640 crianças com idade entre 12 e 24 meses, 3.323 (0,128%) serão elegíveis a palivizumabe ou a nirsevimabe, e 2.404 (0,092%) serão elegíveis a nirsevimabe somente.

Reforçamos que, apesar de nascidos a termo (idade gestacional a partir de 37 semanas) possuírem indicação clínica de profilaxia, com o nirsevimabe possuindo indicação em bula para essa população, além de ter demonstrado benefício clinicamente relevante em ensaio clínico fase III, a presente proposta de incorporação não abrange nascidos a termo sem comorbidades dada à importância de – nesse momento – priorizar os nascidos pré-termo e crianças com comorbidades, devido ao maior impacto clínico da doença nessa população.

O quantitativo de crianças, de acordo com a elegibilidade para alguma das profilaxias, é apresentado na Tabela 82 de acordo com a temporada do VSR; dados consolidados são apresentados na Tabela 83.

Tabela 82: População total de crianças, conforme elegibilidade para profilaxia, de acordo com temporada do VSR.

	2026	2027	2028	2029	2030	%
<i>Crianças < 12 meses (primeira temporada)</i>						
Elegíveis a palivizumabe e a nirsevimabe	29.375	29.073	28.769	28.471	28.189	1,13%
Elegíveis a nirsevimabe somente Pré-termos (29 a 36 semanas) + Situações especiais (37+ semanas gestacionais)	285.848	282.906	279.944	277.052	274.305	10,96%
Não avaliados nesta proposta de incorporação	2.293.463	2.269.856	2.246.095	2.222.887	2.200.852	87,92%
Total	2.608.687	2.581.835	2.554.808	2.528.411	2.503.346	100%
<i>Crianças de 12 a 24 meses (segunda temporada)</i>						
Elegíveis a palivizumabe e a nirsevimabe	3.323	3.289	3.256	3.221	3.188	0,128%
Elegíveis a nirsevimabe somente	2.404	2.379	2.355	2.330	2.306	0,092%
Não avaliados nesta proposta de incorporação	2.595.913	2.569.523	2.543.075	2.516.454	2.490.452	99,78%
Total	2.601.640	2.575.192	2.548.685	2.522.005	2.495.947	100%

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 83: População total de crianças, conforme elegibilidade para profilaxia, primeira e segunda temporadas consolidadas.

	2026	2027	2028	2029	2030	%
<i>Crianças < 24 meses (primeira e segunda temporadas)</i>						
Elegíveis a palivizumabe e a nirsevimabe	32.699	32.362	32.024	31.693	31.377	0,63%
Elegíveis a nirsevimabe somente - Pré-termos (29 a 36 semanas) + Situações especiais (37+ semanas gestacionais)	288.252	285.285	282.299	279.382	276.611	5,53%
Não avaliados nesta proposta de incorporação	4.889.376	4.839.379	4.789.170	4.739.341	4.691.304	93,84%
Total	5.210.326	5.157.027	5.103.493	5.050.416	4.999.293	100%

Fonte: elaboração própria.

6.6. Taxa de adoção da tecnologia

Com base em opinião de especialistas, assumimos que a taxa da adoção de palivizumabe no cenário atual é de 40 % nas crianças com indicação de uso (Tabela 84). Esse número está em linha com o que vem sendo empiricamente observado. Como a tecnologia está presente no sistema de saúde há aproximadamente dez anos, consideramos que atingiu maturidade e não é esperado um aumento de sua taxa de utilização.

No cenário alternativo, consideramos que a adoção de profilaxia será de 60% no ano 1, com incremento linear até atingir 80% no ano 5 (Tabela 84). Assumimos, dessa forma, uma maior adoção à profilaxia, com taxa de cobertura semelhante ao almejado em diferentes programas de vacinação.¹¹⁵

Entendemos que essa maior taxa de adoção será devido ao nirsevimabe, apresentar maior facilidade no uso quando comparado ao palivizumabe devido ao conforto posológico. Dessa forma também assumimos um cenário conservador onde a participação integral de mercado do nirsevimabe em comparação ao palivizumabe naquelas crianças elegíveis a ambas as tecnologias. Assim, assumimos que a participação de mercado de nirsevimabe, desde o primeiro ano será de 100%. (Tabela 84)

Tabela 84: Taxa de adoção das tecnologias

	2026	2027	2028	2029	2030
<u>Taxa de adoção: cenário atual</u>					
Temporada 1	40%	40%	40%	40%	40%
Temporada 2	40%	40%	40%	40%	40%
<u>Taxa de adoção: cenário alternativo</u>					
Temporada 1	60%	65%	70%	75%	80%
Temporada 2	60%	65%	70%	75%	80%
<u>Participação de mercado</u>					
Nirsevimabe	100%	100%	100%	100%	100%
Palivizumabe	0%	0%	0%	0%	0%

Fonte: elaboração própria.

6.7. Redução de eventos clínicos

Uma vez que o aumento da profilaxia resulta em ganhos em saúde, esses ganhos refletem em economias para o sistema. Conforme modelo de custo efetividade, consideramos a redução de eventos em função do número crianças que receberam a profilaxia. Na Tabela 85 apresentamos a redução absoluta de risco de eventos com a adoção da profilaxia com nirsevimabe.

Tabela 85: Redução absoluta do risco de eventos com o uso de nirsevimabe.

	Elegíveis a Palivizumabe ¹	Elegíveis somente a nirsevimabe ²
Hospitalização	0,23%	2,47%
Internação em UTI	0,04%	0,35%
Visitas à emergência	0,27%	3,30%
Consultas em APS	0,66%	10,10%

¹Corresponde a redução absoluta de risco considerando imunizar com nirsevimabe comparado com palivizumabe

²Corresponde a redução absoluta de risco considerando imunizar com nirsevimabe comparado com não realizar a profilaxia

Fonte: Elaboração própria, resultados de acordo com modelo de custo-efetividade

6.8. Parâmetros de consumo de recursos e custos do modelo

6.8.1. Custos com nirsevimabe

Contabilizamos os custos do nirsevimabe, conforme preço máximo de venda ao governo (PMVG) com alíquota de ICMS de 18%, e o custo de administração do fármaco. A apresentação e o preço do medicamento, conforme CMED, está apresentada na Tabela 86.

Tabela 86: Apresentação e custo do nirsevimabe.

Intervenção	Apresentação	Custo (PMVG 18%)
Nirsevimabe	100 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1 ML	R\$ 2.089,91
	100 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML	R\$2.089,91

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos.

Fonte: CMED, junho de 2024, com reajuste de abril de 2024.^{97,98}

O custo do nirsevimabe foi assumido como sendo de R\$ 2.089,91 por paciente, uma vez que o custo das diferentes apresentações (50mg e 100mg) é o mesmo, e a profilaxia consiste em dose única. Para o segundo ano, consideramos o uso de 200 mg (2 seringas preenchidas com 100mg), correspondendo ao custo de R\$ 4.179,82 por dose.

6.8.2. Custos com palivizumabe

Contabilizamos os custos do palivizumabe, conforme preço praticado em compras públicas (Contrato DLOG/SE/MS - 284/2023) e o custo de administração do fármaco. O custo do frasco para a apresentação com 100mg (1ml) é de R\$2.505,27.

Uma vez que a dose do palivizumabe é variável conforme peso da criança (15mg/kg), há uma variabilidade grande de acordo com a idade gestacional e o momento de administração. Além disso, com base em opinião de especialistas, consideramos um fator de desperdício de 20%, uma vez que a dose geralmente é fracionada, e não se pode assumir aproveitamento completo de frascos. Assim, consideramos que a dose média efetivamente utilizada por ampola é de 80 mg.

Uma vez que a administração deve ser feita ao longo do período sazonal, com até 5 doses, assumimos que o peso médio é equivalente ao peso de uma criança de seis meses de idade, variando conforme idade gestacional. Entre os elegíveis ao palivizumabe, para os nascidos com menos de 29 semanas, consideramos a idade média como nascendo com 26 semanas, e para os pré-termos com cardiopatia ou displasia broncopulmonar, consideramos

idade gestacional média de 34 semanas, em linha a idade gestacional mediana em cada uma das faixas conforme o SINASC. Para pré-termos, utilizamos as curvas de referência de crescimento do INTERGROWTH-21, enquanto para os nascidos a termo utilizamos as curvas da Organização Mundial da Saúde.^{91,92}

Assim, o custo médio do palivizumabe foi estimado em R\$ 2.775,95 por dose na primeira temporada. O número de doses utilizada foi o total de doses preconizadas no primeiro ano de vida, em sua primeira temporada de VSR. Por exemplo, no caso de uma criança nascer no meio da temporada, ela não irá concluir o regime completo de palivizumabe. Com base na distribuição do mês de nascimento ao longo do ano, a estimativa é de que cada criança receba 4,15 doses no primeiro ano de nascimento. Assim, o regime de profilaxia totaliza um custo de R\$ 11.520,19 (Tabela 87).

Figura 37: Estimativa do número de doses de palivizumabe por criança na primeira temporada de VSR.

		Mês de administração (primeira temporada)												Doses ^a
Mês de nascimento	Nascimentos	Agosto	Setembro	Outubro	Novembro	Dezembro	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maio	Junho	Julho	
Agosto	8,12%	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0,41
Setembro	7,57%	-	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0,38
Outubro	7,46%	-	-	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0,37
Novembro	7,99%	-	-	-	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0,40
Dezembro	8,50%	-	-	-	-	0	0	1	1	1	1	1	0	0,43
Janeiro	8,55%	-	-	-	-	-	0	1	1	1	1	1	0	0,43
Fevereiro	8,35%	-	-	-	-	-	-	1	1	1	1	1	0	0,42
Março	8,98%	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	1	1	0,45
Abril	8,86%	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	1	0,35
Maio	8,92%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	0,27
Junho	8,40%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	0,17
Julho	8,29%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,08
Número médio de doses por criança no primeiro ano														4,15

O número “1” corresponde a administração de dose de palivizumabe; o número “0” corresponde a não aplicação do palivizumabe; o “-” representa que a criança não havia nascido no mês correspondente de administração

^a Equivale ao número de doses recebidas por uma criança nascida em determinado mês, multiplicado pela proporção de nascimentos no mês

Fonte: Elaboração própria

Para a segunda temporada consideramos o peso médio de uma criança com 18 meses (10,58kg), o que resultaria em um custo de R\$ 4.967,48 por dose, totalizando R\$ 24.837,40 para o esquema completo (Tabela 87).

Tabela 87: Cálculo do custo médio por dose de palivizumabe (primeira temporada).

Idade Gestacional	%	Peso médio (kg)	Dose (mg)	Ampolas/dose	Custo/dose
<u>Primeira temporada</u>					
<29 semanas (ou <33 semanas em incorporações estaduais)	86,3%	5,68	85,2	1,07	R\$ 2.669,44
29 a 36 (com comorbidade)	5,5%	6,91	103,7	1,30	R\$ 3.246,46
37+ (com comorbidade)	8,2%	7,63	114,4	1,43	R\$ 3.581,75
Custo médio ponderado (1 dose)					R\$ 2.775,95
Custo da profilaxia (4,15 doses)					R\$ 11.518,10
<u>Segunda temporada</u>					
Com comorbidade	100%	10,58	158,6	1,98	R\$ 4.967,48
Custo médio ponderado (1 dose)					R\$ 4.967,48
Custo da profilaxia (5 doses)					R\$ 24.837,40

Fonte: elaboração própria.

6.8.3. Custos com administração da profilaxia

Em relação a administração, consideramos o custo de R\$ 19,40 por dose, relativo ao custo da administração de terapia imunoprolática de acordo com o SIGTAP. Esse valor corresponde aos códigos SIGTAP 03.01.10.001-2 (administração de medicamentos na atenção especializada) e 03.01.01.004-8 (consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada), multiplicado pelo fator de correção 2,8. O mesmo valor foi considerado para a administração de palivizumabe e de nirsevimabe.

6.8.4. Custos com eventos clínicos

Os custos de eventos em saúde decorrentes de infecção por VSR foram derivados do SIH-AIH (análise de microdados de hospitalizações) e da tabela SIGTAP, sendo aplicado o fator de correção 2,8, considerando a perspectiva do SUS. Em nossa análise, atribuímos os custos de responsabilidade do pagador (consultas médicas, visitas à emergência, hospitalizações, internação em UTI, e complicações), excluindo os custos diretos ou indiretos relacionados aos pacientes ou familiar (por exemplo, tratamentos domiciliares e absenteísmo). Os custos são apresentados na Tabela 88.

Tabela 88: Custo com eventos em saúde decorrentes de infecção por VSR.

Item	Custo unitário	Fonte
Hospitalização ¹	R\$1.325,21	SIA – AIH
Hospitalização, com internação em UTI ¹	R\$16.950,14	SIA – AIH
Visita à emergência ¹	R\$82,74	Calculado
Consulta ambulatorial ¹	R\$28,00	SIGTAP - 03.01.01.007-2

¹Dados de custo provenientes do SIGTAP e SAI – AIH foram ajustados com o valor de correção 2,8.

Fonte: SIGTAP e SIA – AIH (2022).⁸⁶

Para eventos em saúde consideramos o custo de hospitalização e internação na UTI de acordo com microdados obtidos a partir das internações em menores de 1 ano da base SIH-AIH. A visita a emergência considerou o custo da consulta e a pesquisa rápida por VSR, resultando em um total de R\$ 82,74 (consulta em emergência: R\$ 30,80, SIGTAP - 03.01.06.009-6, corrigido com fator de correção 2,8; pesquisa rápida por VSR: R\$ 51,94, SIGTAP - 02.02.03.071-7, corrigido com fator de correção 2,8). Adicionalmente, o custo de consulta ambulatorial foi considerado, com valor de R\$ 28,00 (SIGTAP - 03.01.01.007-2, corrigido com fator de correção 2,8).

De forma a reduzir a complexidade do modelo, retiramos potenciais economias com redução da incidência de asma ou de sibilância recorrente. Esse aspecto é conservador uma vez que desconsidera potenciais economias decorrentes do uso do nirsevimabe.

6.9. Análise de Sensibilidade

Realizamos análise de sensibilidade determinística considerando os principais fatores de incerteza:

- *Quantitativo de pacientes elegíveis a palivizumabe (variação de 10%);*
- *Quantitativo de pacientes elegíveis a nirsevimabe somente (variação de 10%);*
- *Variação do peso médio dos candidatos a profilaxia (variação de 10%);*
- *Variação custo do palivizumabe (variação de 15%);*
- *Variação nos custos assistenciais (variação de 20%, e desconsiderando os custos assistenciais);*
- *Desperdício do palivizumabe (10% a 30%);*
- *Taxa de difusão da profilaxia:*
 - *Baixa: 60% no ano 1 a 70% no ano 5, com incremento linear;*
 - *Alta: 60% no ano 1 a 90% no ano 5, com incremento linear;*
- *Fator de correção (variação entre 2,24 a 3,36).*
- *Desconsiderando custos atribuídos às secretarias estaduais de saúde*
- *Considerando a desoneração tributária do nirsevimabe*

6.10. Resultados

6.10.1. Cenário base

No cenário atual, cuja estratégia de profilaxia não considera o uso de nirsevimabe, 13.079 crianças receberam profilaxia no ano 1 e 12.551 receberam profilaxia no ano 5. O custo da profilaxia com palivizumabe foi estimado em R\$ 169,4 milhões no ano 1 e em R\$ 829,9 milhões em cinco anos. No cenário alternativo, considerando a possibilidade de profilaxia com nirsevimabe, 192.570 crianças receberam profilaxia no ano 1 e 246.391 no ano 5. O custo com profilaxia foi estimado em R\$ 413,4 milhões no ano 1 e em R\$ 2,36 bilhões em cinco anos, parcialmente compensados pela economia de R\$ 91,7 milhões com redução de hospitalizações, visitas à emergência e consultas ambulatoriais (Tabela 89). O número de crianças em profilaxia na estratégia que contempla o uso de nirsevimabe foi aproximadamente 15 vezes maior no ano 1 e 20 vezes maior no ano 5 do que no cenário atual. Em cinco anos, o número estimado de hospitalizações evitadas foi 24.884 (incluindo 3.512 em terapia intensiva), além de 33.195 visitas à emergência e 101.441 consultas ambulatoriais.

O impacto orçamentário foi estimado em R\$ 227,9 milhões no ano 1 e R\$ 1,44 bilhão em cinco anos, estando resumido na Tabela 90.

Tabela 89: Resultados para os cenários atual e alternativo avaliados no impacto orçamentário.

	2026	2027	2028	2029	2030	2026-2030
<i>Cenário atual</i>						
Crianças (<24 meses)	5.210.326	5.157.027	5.103.493	5.050.416	4.999.293	
Elegíveis a profilaxia	32.699	32.362	32.024	31.693	31.377	
Crianças em profilaxia						
Palivizumabe	13.079	12.945	12.810	12.677	12.551	
Nirsevimabe	0	0	0	0	0	
Total	13.079	12.945	12.810	12.677	12.551	
Custo com profilaxia						
Palivizumabe	169.430.090	167.690.338	165.940.687	164.221.699	162.580.268	829.863.082
Nirsevimabe	0	0	0	0	0	0
Total	169.430.090	167.690.338	165.940.687	164.221.699	162.580.268	829.863.082
Total cenário atual	169.430.090	167.690.338	165.940.687	164.221.699	162.580.268	829.863.082
<i>Cenário alternativo</i>						
Crianças (<24 meses)	5.210.326	5.157.027	5.103.493	5.050.416	4.999.293	
Elegíveis a profilaxia	320.950	317.647	314.323	311.075	307.989	
Crianças em profilaxia						
Palivizumabe	0	0	0	0	0	
Nirsevimabe	192.570	206.471	220.026	233.306	246.391	
Total	192.570	206.471	220.026	233.306	246.391	
Custo com profilaxia						
Palivizumabe	0	0	0	0	0	0
Nirsevimabe	413.372.051	443.212.225	472.311.937	500.817.346	528.901.683	2.358.615.242
Total	413.372.051	443.212.225	472.311.937	500.817.346	528.901.683	2.358.615.242
Economia com eventos assistenciais	16.072.915	17.233.140	18.364.555	19.472.951	20.565.070	91.708.631
Total cenário alternativo	397.299.136	425.979.085	453.947.382	481.344.395	508.336.612	2.266.906.611

Tabela 90: Impacto orçamentário.

	2026	2027	2028	2029	2030	2026-2030
Crianças (<24 meses)	5.210.326	5.157.027	5.103.493	5.050.416	4.999.293	
Cenário atual						
Crianças em profilaxia	13.079	12.945	12.810	12.677	12.551	
Custo profilaxia	169.430.090	167.690.338	165.940.687	164.221.699	162.580.268	829.863.082
Cenário alternativo						
Crianças em profilaxia	192.570	206.471	220.026	233.306	246.391	
Custo profilaxia	413.372.051	443.212.225	472.311.937	500.817.346	528.901.683	2.358.615.242
Economia com eventos assistenciais	16.072.915	17.233.140	18.364.555	19.472.951	20.565.070	91.708.631
Impacto orçamentário						
Crianças em profilaxia (incremento)	179.491	193.526	207.217	220.629	233.840	
Custo (incremental)	227.869.046	258.288.747	288.006.695	317.122.696	345.756.345	1.437.043.529

Eventos assistenciais contemplam hospitalizações, visitas à emergência e consultas ambulatoriais.

Valores em reais.

Fonte: Elaboração própria

6.10.2. Análise de sensibilidade

Os resultados da análise de sensibilidade determinística, são reportados na Tabela 91, na Tabela 92 e na Figura 38. No geral, os resultados foram relativamente consistentes, com o impacto orçamentário variando entre R\$ 1,24 bilhão e R\$ 1,64 bilhão em cinco anos.

Tabela 91: Análise de sensibilidade determinística univariada - impacto orçamentário em cinco anos.

Análise	Limite inferior	Limite superior
Variação elegíveis palivizumabe (-10,0% a 10,0%)^a	R\$ 1.494.231.828	R\$ 1.379.855.229
Variação elegíveis nirsevimabe somente (-10,0% a 10,0%)^a	R\$ 1.236.150.876	R\$ 1.637.936.181
Variação peso candidatos a profilaxia (-10,0% a 10,0%)^a	R\$ 1.519.503.312	R\$ 1.354.583.746
Variação custo palivizumabe (-15,0% a 15,0%)^a	R\$ 1.560.733.204	R\$ 1.313.353.854
Variação custos assistenciais (-20,0% a 20,0%)^a	R\$ 1.455.385.255	R\$ 1.418.701.803
Desperdício palivizumabe (0,0% a 20,0%)^b	R\$ 1.528.665.510	R\$ 1.319.243.838
Difusão profilaxia (baixa: 60%-70% / alta: 60%-90%)^b	R\$ 1.276.558.389	R\$ 1.597.528.669
Fator de correção (2,24 a 3,36)^b	R\$ 1.452.174.221	R\$ 1.421.912.837

a. Variação em relação à medida utilizada no cenário base

b. Limites inferiores e superiores do parâmetro utilizado

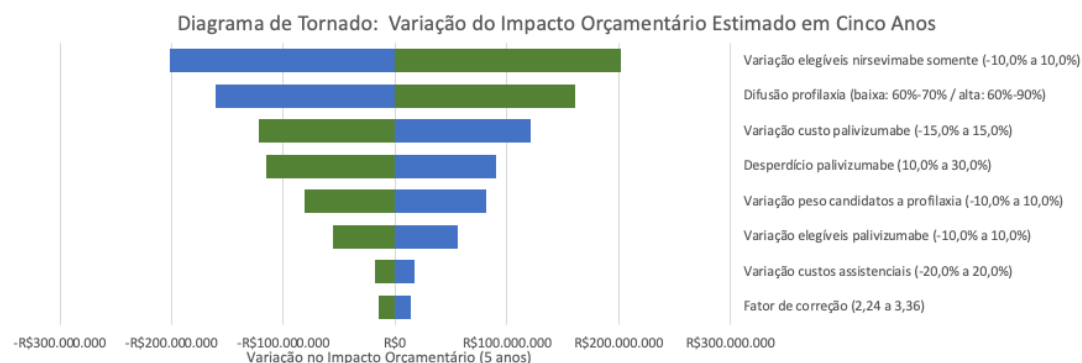
Fonte: Elaboração própria.

Tabela 92: Análise de sensibilidade determinística (análise de cenários) - impacto orçamentário em cinco anos.

Análise	Impacto orçamentário
Sem considerar fator de correção de gastos SUS	R\$ 1.485.677.896
Sem considerar gastos das Secretarias Estaduais	R\$ 1.570.084.320
Considerando isenção tributária para nirsevimabe	R\$ 765.103.840
Sem considerar custos assistenciais	R\$ 1.528.752.160

Fonte: Elaboração própria.

Figura 38: Análise de sensibilidade determinística - variação do impacto orçamentário em cinco anos.



Fonte: Elaboração própria.

7. Estrutura necessária para implementação

Quanto à implementação do nirsevimabe, o Sistema Único de Saúde parece estar bem-preparado para oferecer essa tecnologia à população, caso ela seja incorporada. Este tratamento, administrado por via intramuscular, assemelha-se ao processo de vacinação, podendo ser realizado tanto em ambientes hospitalares quanto ambulatoriais por profissionais de saúde qualificados.

Vale ressaltar que o palivizumabe, já disponível, enfrenta desafios mais significativos na sua implementação, principalmente devido à necessidade de administração de até cinco doses durante a temporada do VSR, o que pode influenciar negativamente na adesão ao tratamento. Menciona-se também o fato de a dose ser dependente do peso dos pacientes, ocasionando possível comprometimento da utilização integral do conteúdo do frasco de palivizumabe. Por outro lado, a profilaxia com nirsevimabe requer administração única e a dose é fixa, sendo sua apresentação em 50mg ou 100mg (50mg para pacientes com peso corporal <5kg e 100mg para pacientes com >5kg). Uma vez que a apresentação consiste em seringa preenchida, com a exata dose profilática para a criança, não há desperdício do uso do medicamento. A única exigência para sua utilização é a confirmação da idade gestacional ao nascimento, um procedimento que já faz parte da rotina de atendimento neonatal. Assim, essa nova opção terapêutica pode representar uma alternativa mais prática e de mais fácil adesão para a prevenção da infecção por VSR em populações elegíveis.

8. Decisões por outras agências

Apesar da recente aprovação do nirsevimabe pelas agências regulatórias internacionais (*European Medicines Agency*: aprovação em 8 de julho de 2022, última atualização 23 de junho de 2023; *U.S. Food and Drug Administration*: aprovação em 17 de julho de 2023), já se encontra disponível nos sistemas de saúde apresentados na Tabela 93.

Tabela 93: Recomendações das agências internacionais.

Agência (país)	Recomendação e critérios para uso de nirsevimabe
ACIP-CDC (Estados Unidos)	Nirsevimabe recomendado para: a) Crianças menores de 8 meses; b) Crianças com 8 a 19 meses com maior risco. Data de aprovação: Agosto de 2023
SNS (Espanha)	Para a temporada de 2023-2024, o nirsevimabe é recomendado para todas as crianças menores de 6 meses de idade nascidas de 1º de abril de 2023 até 31 de março de 2024. Será dada prioridade à imunização daqueles nascidos durante a temporada e daqueles nascidos anteriormente serão imunizados o mais cedo possível (outubro). População pediátrica com alto risco de desenvolver doença grave por infecção por VSR, incluindo: a) Bebês prematuros com idade gestacional < 35 semanas (deve ser administrada uma dose única antes de 12 meses de idade); b) Pacientes com cardiopatia congênita (cianótica e não-cianótica) com comprometimento hemodinâmico significativo; c) Pacientes com displasia broncopulmonar; e d) Pacientes com outras doenças subjacentes com alto risco de desenvolver bronquiolite grave por VSR (veja as doenças na seção de recomendações). Em pacientes com condições de risco subjacentes b, c e d, o nirsevimabe deve ser administrado antes de cada temporada de VSR antes dos 24 meses de idade no momento da imunização. Data de aprovação: Julho de 2023
JCVI (Reino Unido)	Recomendação de substituir palivizumabe por nirsevimabe na população elegível ao palivizumabe, uma vez que se mostrou custo-efetivo. Data de aprovação: Junho de 2023
HAS (França)	Recém-nascidos e lactentes com alto risco de infecção por VSR, e elegíveis a palivizumabe, durante sua primeira temporada de VSR: a) Crianças nascidas com 35 semanas de idade gestacional ou menos e com menos de 6 meses no início da epidemia sazonal de VSR; b) Crianças com menos de 2 anos que necessitaram de tratamento para displasia broncopulmonar nos últimos 6 meses; c) Crianças com menos de 2 anos com cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica. Data de aprovação: Julho de 2023
CADTH (Canadá)	Indicação para crianças com alto risco de desenvolver infecção grave associada ao VSR que estão entrando em sua primeira temporada de VSR e crianças de até 24 meses de idade que permaneceram vulneráveis a infecções graves de trato respiratório inferior associada a VSR na segunda temporada de VSR Data de aprovação: Abril de 2023

GBA (Alemanha)	Recomendado para a prevenção de doenças das vias aéreas inferiores causadas pelo VSR em recém-nascidos, bebês e crianças pequenas durante sua primeira temporada de VSR. Data de aprovação: Junho de 2023
CSMI- NITAG (Luxemburgo)	Todos os recém-nascidos que nascem durante o período de alta circulação do vírus RSV (de 1º de outubro a 30 de março), com administração preferencialmente antes da alta da maternidade. Em 2023, as crianças não imunizadas, nascidas após 1º de janeiro de 2023, receberam como medida de recuperação o nirsevimabe no início da temporada de alta circulação do vírus RSV (a partir de outubro de 2023). A partir de 2024, todos os lactentes com menos de 6 meses de idade, nascidos fora do período de alta circulação do RSV (abril a setembro), com uma injeção intramuscular no início da temporada de alta circulação do vírus RSV. As crianças com mais de 12 meses de idade com condições subjacentes que aumentam o risco de infecção grave pelo RSV recebem uma injeção intramuscular por ano, até os 2 anos de idade. Data de aprovação: Julho de 2023
NI/ MoHTAG (Áustria)	População inclui recém-nascidos, bebês e crianças pequenas durante a primeira temporada de RSV no primeiro ano de vida, entre setembro e março. Data de aprovação: Julho de 2023
Läkemedelsverket (Suécia)	Prevenção de doenças das vias aéreas inferiores causadas pelo RSV em recém-nascidos e bebês durante a primeira temporada de RSV com priorização de grupos de risco, a depender da disponibilidade do produto. Data de aprovação: Setembro de 2023
Serviço Nacional de Saúde (Portugal)	Todas as crianças na primeira temporada de VSR e as crianças de alto risco na segunda temporada. Data de aprovação: a partir de outubro de 2024
NIAC (Irlanda)	Todos os recém-nascidos que nascem durante o período de alta circulação do vírus RSV. Data de aprovação: Novembro de 2023
COHERE (Finlândia)	Crianças com alto risco de infecção por RSV e hospitalização devido à sua doença subjacente e crianças saudáveis com menos de 3 meses de idade durante o período epidêmico de outubro de 2024 a março de 2025. Todos os recém-nascidos que nascem durante o período de alta circulação do vírus RSV. Data de aprovação: Maio de 2024
SHIS (Japão)	Crianças de alto risco durante a primeira ou segunda temporada de infecção por RSV. Data de aprovação: Maio de 2024

CADTH: Canadian Expert Drug Advisory Committee; COHERE: Council for Choices in Health Care in Finland; HAS: Haute Autorité de Santé; SNS: Sistema Nacional de Salud; JCVI: Joint Committee on Vaccination and Immunization - advise UK government; ACIP: The Advisory Committee on Immunization Practices – CDC; GBA: Der Gemeinsame Bundesausschuss; CSMI: Conseil Supérieur Des Maladies Infectieuses; NITAG: National Immunization Technical Advisory Groups; NI: Nationales Impfgremium (Comitê Nacional de Vacinação); MoH: Ministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (Ministério da Saúde, Cuidados Sociais, Cuidados e Proteção do Consumidor); Läkemedelsverket: Agência Nacional de Produtos Médicos. SHIS: statutory health insurance system.

Fonte: elaboração própria.

9. Considerações finais

O presente relatório fornece uma análise aprofundada da eficácia e segurança do nirsevimabe (Beyfortus®), um anticorpo monoclonal inovador, no contexto da prevenção da infecção por VSR. A importância deste parecer técnico-científico é amplificada pelo cenário epidemiológico do VSR no Brasil, onde o vírus é responsável por uma proporção significativa de hospitalizações e mortalidade em crianças menores de 1 ano, com um impacto ainda mais acentuado em recém-nascidos prematuros. Além disso, crianças com infecção por VSR possuem maior risco de vir a apresentar sibilância recorrente e/ou asma nos anos subsequentes, gerando impacto relevante na qualidade de vida de crianças e de seus familiares, além de custos adicionais para o sistema.

A metodologia empregada na revisão sistemática demonstra rigor científico, com a utilização de bases de dados relevantes e a adoção de critérios estritos para a seleção e análise de estudos. Os resultados obtidos nos ensaios clínicos incluídos possuem grande magnitude, apresentando uma redução substancial no número de hospitalizações e atendimentos médicos relacionados a infecções do trato respiratório inferior associadas ao VSR. Esta evidência possui alta qualidade, conforme avaliado pelo instrumento GRADE. Ademais, o perfil de segurança do nirsevimabe é comparável ao placebo, ou seja, não parece incorrer de forma relevante eventos adversos, com apenas menos de 2% dos lactentes apresentando algum evento adversos relacionado ao nirsevimabe, em sua grande maioria autolimitados, sem repercussão clínica relevante.

Adicionalmente, há robustas evidências apontando para a superioridade (ou pelo menos similaridade) do nirsevimabe em comparação ao palivizumabe. Estudos avaliando a efetividade do palivizumabe comparado a placebo demonstram redução de 56% no risco de hospitalização (RR 0,44; IC 95% 0,30 a 0,64),⁶² inferior aos 82% de redução obtido com o nirsevimabe. Análise de comparação indireta utilizando o método de Bucher mostra uma redução de 59% (RR 0,41; IC 95% 0,22 a 0,76) no risco de hospitalização com o nirsevimabe em comparação ao palivizumabe. Além disso, um estudo de extrapolação farmacocinética foi realizado para demonstrar o alargamento da eficácia dos estudos de fase IIb e fase III em lactentes prematuros e nascidos a termo para a população-alvo de palivizumabe, uma vez que o tamanho da amostra necessário para um estudo de não inferioridade não seria possível. Ou seja, a viabilidade de

recrutamento para um estudo de não inferioridade é baixa e com isso surgem dificuldades ao definir uma margem de não inferioridade, uma vez que os estudos de palivizumabe foram conduzidos usando a hospitalização como desfecho primário, enquanto os estudos de nirsevimabe utilizaram infecções do trato respiratório inferior com necessidade de atendimento médico.⁶¹ A abordagem de extrapolação foi considerada apropriada porque a etiologia viral e o curso da doença por VSR são comparáveis entre as populações pediátricas de origem e alvo, e como o nirsevimabe atua ligando-se a uma proteína do VSR, não são esperadas diferenças no mecanismo de ação, na relação de resposta à exposição ou segurança baseada na população pediátrica. Isso é demonstrado nos estudos Griffin et al, MEDLEY e MELODY, onde a concentração sérica de nirsevimabe foi semelhante independente da população do estudo. As doses propostas na população-alvo de palivizumabe resultaram em exposições eficazes em >80% da população do estudo MEDLEY (94%) e para todos os subgrupos de interesse especial: bebês com doença pulmonar crônica (94%), bebês com doença cardíaca congênita hemodinamicamente significativa (80%) e prematuros nascidos com menos de 29 semanas de idade gestacional (94%). Esses dados são reforçados pelos achados do estudo MEDLEY, ensaio clínico randomizado mostrando similaridade na eficácia e segurança do nirsevimabe em comparação ao palivizumabe.^{49,82} Por fim, o nirsevimabe se mostrou efetivo, e com eficácia semelhante independentemente da idade gestacional da população avaliada.

Outro aspecto que também auxilia a aumentar a confiança nas estimativas é o fato de estudos de vida real reforçarem os achados observados nos estudos clínicos, com redução de hospitalização entre 80 e 90% em diferentes estudos realizados.

Ao se discutir a incorporação de uma nova tecnologia no sistema de saúde brasileiro, é importante considerar diversos fatores além da eficácia e segurança. Questões relacionadas à acessibilidade, logística de distribuição e armazenamento e administração do medicamento devem ser analisadas. Atualmente há a disponibilização do palivizumabe, para população mais restrita do que a atualmente proposta, e de mais difícil administração e acompanhamento. A estrutura existente para o palivizumabe é a mesma necessária para o nirsevimabe, com a importante diferença do seu uso dose única durante o período sazonal, frente a necessidade de até cinco administrações no

caso do palivizumabe. As apresentações são individuais, consistindo em seringa preenchida com 50mg e 100mg, que, frente à profilaxia com palivizumabe, dispensa necessidade de organização dos centros para compartilhamento de frascos, sendo bastante propenso a desperdícios.

Esta simplificação posológica (uma em vez de cinco doses) promove maior equidade, facilitando a adesão ao tratamento com nirsevimabe em comparação ao palivizumabe. Nesse contexto, o mesmo custo da tecnologia para as posologias de 50mg e de 100mg elimina as incertezas referente ao custo por paciente em profilaxia. A razão de custo-efetividade incremental é penalizada devido à taxa de desconto para efetividade, que penaliza assimetricamente intervenções preventivas. O impacto orçamentário – apesar de poder ser considerado elevado em termos absolutos – é consistente com intervenções a nível populacional, com estimativa de uso em mais de 1 milhão de crianças adicionais ao longo dos cinco anos do modelo. Esse número representa um incremento no número de crianças recebendo profilaxia de 15 vezes no primeiro ano e de 20 vezes no quinto ano de adoção da tecnologia. Questões relacionadas a custo-efetividade e impacto orçamentário estão apresentadas em detalhes nesse documento, acompanhado por planilhas eletrônicas que permitem a adequada e transparente avaliação por parte dos revisores.

Além disso, apesar da sua recente aprovação pelas agências regulatórias internacionais (EMA: 8 de julho de 2022; FDA: 17 de julho de 2023), o nirsevimabe já se encontra recomendado e/ou disponível em diversos sistemas de saúde, como: Espanha (SNS), Reino Unido (JCVI), França (HAS), Canadá (CADTH), Alemanha (GB-A), entre outros, sendo oportuna sua avaliação no contexto nacional.

10. Lista de anexos e de apêndices

Anexo 1. Documentação referente ao uso ampliado de palivizumabe nos Estados brasileiros.

Apêndice 1. Lista de estudos excluídos.

Referências

1. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus—a comprehensive review. *Clinic Rev Allerg Immunol*. dezembro de 2013;45(3):331–79.
2. Stein RT, Bont LJ, Zar H, Polack FP, Park C, Claxton A, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. abril de 2017;52(4):556–69.
3. Linder KA, Malani PN. Respiratory syncytial virus. *JAMA*. 3 de janeiro de 2017;317(1):98.
4. Silva LHA da, Spilki FR, Riccetto AGL, Baracat EE, Arns CW. Vírus respiratório sincicial humano e metapneumovírus humano. *Clin biomed res*. 24 de agosto de 2009;29(2):139–46.
5. Hoffman SJ, Laham FR, Polack FP. Mechanisms of illness during respiratory syncytial virus infection: the lungs, the virus and the immune response. *Microbes Infect*. julho de 2004;6(8):767–72.
6. Shi T, Balsells E, Wastnedge E, Singleton R, Rasmussen ZA, Zar HJ, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. dezembro de 2015;5(2):020416.
7. Binns E, Tuckerman J, Licciardi PV, Wurzel D. Respiratory syncytial virus, recurrent wheeze and asthma: A narrative review of pathophysiology, prevention and future directions. *J Paediatrics Child Health*. outubro de 2022;58(10):1741–6.
8. Sinnott JT, Gilchrist LS, Ellis L. Respiratory syncytial virus. *Infect Control Hosp Epidemiol*. outubro de 1988;9(10):465–8.
9. Brasil. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria conjunta nº 23, de 3 de outubro de 2018 [Internet]. Brasília; 2018. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2018/protocolouso_palivizumabe.pdf
10. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. outubro de 2018;52:3–12.
11. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg*. junho de 2015;120(6):1337–51.
12. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamentos Científicos de Cardiologia, Imunizações, Infectologia, Neonatologia e Pneumologia. Diretrizes para o manejo

da infecção causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) - 2017 [Internet]. Rio de Janeiro: SBP; 2017 [citado 3 de agosto de 2023]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Diretrizes_manejo_infeccao_causada_VSR2017.pdf

13. Hodgson D, Atkins KE, Baguelin M, Panovska-Griffiths J, Thorrington D, Van Hoek AJ, et al. Estimates for quality of life loss due to respiratory syncytial virus. *Influenza Resp Viruses*. janeiro de 2020;14(1):19–27.
14. Lamarão LM, Ramos FL, Mello WA, Santos MC, Barbagelata LS, Justino MCA, et al. Prevalence and clinical features of respiratory syncytial virus in children hospitalized for community-acquired pneumonia in northern Brazil. *BMC Infect Dis*. dezembro de 2012;12(1):119.
15. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. setembro de 2017;390(10098):946–58.
16. Albernaz EP, Menezes AMB, César JA, Victora CG, Barros FC, Halpern R. Fatores de risco associados à hospitalização por bronquiolite aguda no período pós-neonatal. *Rev Saúde Pública*. agosto de 2003;37(4):485–93.
17. Abraha HY, Lanctôt KL, Paes B. Risk of respiratory syncytial virus infection in preterm infants: reviewing the need for prevention. *Expert Rev Respir Med*. 2 de novembro de 2015;9(6):779–99.
18. Driscoll AJ, Arshad SH, Bont L, Brunwasser SM, Cherian T, Englund JA, et al. Does respiratory syncytial virus lower respiratory illness in early life cause recurrent wheeze of early childhood and asthma? Critical review of the evidence and guidance for future studies from a World Health Organization-sponsored meeting. *Vaccine*. 4 de março de 2020;38(11):2435–48.
19. Krishnamoorthy N, Khare A, Oriss TB, Raundhal M, Morse C, Yarlagadda M, et al. Early infection with respiratory syncytial virus impairs regulatory T cell function and increases susceptibility to allergic asthma. *Nat Med*. outubro de 2012;18(10):1525–30.
20. Openshaw PJ, Chiu C. Protective and dysregulated T cell immunity in RSV infection. *Curr Opin Virol*. agosto de 2013;3(4):468–74.
21. Palmer L, Hall CB, Katkin JP, Shi N, Masaquel AS, McLaurin KK, et al. Respiratory outcomes, utilization and costs 12 months following a respiratory syncytial virus diagnosis among commercially insured late-preterm infants. *Curr Med Res Opin*. fevereiro de 2011;27(2):403–12.
22. Zhang XB, Liu LJ, Qian LL, Jiang GL, Wang CK, Jia P, et al. Clinical characteristics and risk factors of severe respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory

- tract infections in hospitalized infants. *World J Pediatr.* novembro de 2014;10(4):360–4.
23. Rainisch G, Adhikari B, Meltzer MI, Langley G. Estimating the impact of multiple immunization products on medically-attended respiratory syncytial virus (RSV) infections in infants. *Vaccine.* janeiro de 2020;38(2):251–7.
 24. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* maio de 2022;399(10340):2047–64.
 25. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics.* setembro de 1998;102(3 Pt 1):531–7.
 26. Freitas ARR, Donalisio MR. Respiratory syncytial virus seasonality in Brazil: implications for the immunisation policy for at-risk populations. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 29 de março de 2016;111(5):294–301.
 27. Gardinassi LG, Simas PVM, Salomão JB, Durigon EL, Trevisan DMZ, Cordeiro JA, et al. Seasonality of viral respiratory infections in Southeast of Brazil: the influence of temperature and air humidity. *Braz J Microbiol.* março de 2012;43(1):98–108.
 28. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, organizadores. Respiratory syncytial virus. Em: *Red Book (2015): Report of the Committee on Infectious Diseases* [Internet]. 30ª ed Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2015 [citado 6 de janeiro de 2024]. p. 667–76. Disponível em: <https://publications.aap.org/aapbooks/book/498/chapter/5804338/Respiratory-Syncytial-Virus>
 29. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Nota técnica nº 30/2023-CGVDI/DPNI/SVSA/MS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2023 [citado 6 de setembro de 2023]. Disponível em: https://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2017/11/Nota-Tecnica-MS_aumento-de-casos-SG-e-SRAG_VIRUS-SINCICIAL.pdf
 30. Phillips M, Finelli L, Saiman L, Wang C, Choi Y, Patel J. Respiratory syncytial virus–associated acute otitis media in infants and children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 10 de novembro de 2020;9(5):544–50.
 31. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria no 53, de 30 de novembro de 2012 [Internet]. Diário Oficial da União. Brasília; dez 3, 2012 p. 78. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2012/prt0053_30_11_2012.html
 32. Sociedade Brasileira de Imunizações, Sociedade Brasileira de Pediatria. Imunização passiva com Nirsevimabe para prevenção da doença pelo Vírus Sincicial

- Respiratório (VSR) em crianças: posicionamento conjunto [Internet]. São Paulo: SBIM/SBP; 2024 [citado 12 de março de 2024]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nt-sbim-sbp-240118-nirsevimabe-vsr-crianca.pdf>
33. Distrito Federal (Brasil). Secretaria de Saúde. Portaria no 78, de 05 de fevereiro de 2020 [Internet]. Diário Oficial do Distrito Federal. Fev 10, 2012 p. 3–4. Disponível em: https://www.sinj.df.gov.br/sinj/Norma/0edf4b4efb13480fb98407a405ed2629/Portaria_78_05_02_2020.html
 34. Distrito Federal (Brasil). Secretaria do Estado de Saúde. Nota Técnica Nº 5/2024 - SES/SAIS/ARAS [Internet]. Disponível em: https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/0/SEI_GDF+-+131737545+-+Nota+T%C3%A9cnica.pdf/ba0d47c1-647c-25fa-8418-2ce414159f9f?t=1706621771260
 35. Paraná (Brasil). Secretaria do Estado de Saúde. Nota Técnica Conjunta SESA nº 05/2024 [Internet]. Disponível em: <https://www.documentador.pr.gov.br/documentador/pub.do?action=d&uuid=@gtf-escriba-sesa@74f4c748-3aa9-4e05-851b-65b149639f13&emPg=true>
 36. Maranhão (Brasil). Secretaria do Estado de Saúde. Nota Técnica nº 001/2024 - SAPAPVS/SES/MA [Internet]. dez 6, 2023 p. 1–15. Disponível em: https://www.saude.ma.gov.br/wp-content/uploads/2024/01/NOTA-TECNICA-N%C2%B0-1_2024-ATUALIZACAO-SOBRE-ADMINISTRACAO-DO-ANTICORPO-PALIVIZUMABE-NO-ESTADO-DO-MARANHAO.pdf
 37. Bahia (Brasil). Secretaria do Estado da Saúde. Portaria nº 27, de 11 de fevereiro de 2020 [Internet]. Diário Oficial Estado da Bahia fev 12, 2020 p. 45. Disponível em: https://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2023/12/Portaria-estadual-27_2020-Ampliacao-Pali.pdf
 38. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Rol de procedimentos e eventos em saúde 2021: anexo II diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na saúde suplementar [Internet]. Brasília: ANS; 2021. [Internet]. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-deve-cobrir/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_TEA.AL.pdf
 39. Kieffer A, Sardesai A, Musci R, Beuvelet M, Tribaldos Causadias de Su M4, Lee JKH, Rizzo C, Greenberg M. Cost-Effectiveness of Nirsevimab Against Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Disease (RSV LRTD) in the US Birth Cohort [Internet]. ISPOR | International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research. [citado 16 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2023-3786/132647>
 40. Wong SK, Li A, Lanctôt KL, Paes B. Adherence and outcomes: a systematic review of palivizumab utilization. *Expert Rev Respir Med*. 2 de janeiro de 2018;12(1):27–42.

41. Frogel MP, Stewart DL, Hoopes M, Fernandes AW, Mahadevia PJ. A systematic review of compliance with palivizumab administration for RSV immunoprophylaxis. *J Manag Care Pharm*. 2010;16(1):46–58.
42. Zhang S, Akmar LZ, Bailey F, Rath BA, Alchikh M, Schweiger B, et al. Cost of Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Infection Management in Young Children at the Regional and Global Level: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis*. 7 de outubro de 2020;222(Suppl 7):S680–7.
43. BEYFORTUS® - nirsevimabe[Bula do Profissional] [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. [citado 24 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/beyfortus-r-nirsevimabe-novo-registro>
44. Rohatgi A. WebPlotDigitizer: extract data from plots, images, and maps [Internet]. San Francisco, California, USA; 2022 [citado 8 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer/>
45. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing [Internet]. 2015 [citado 3 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.R-project.org/>
46. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health*. novembro de 2019;22(4):153–60.
47. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 28 de agosto de 2019;366:l4898.
48. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: A new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *Journal of Clinical Epidemiology*. abril de 2011;64(4):380–2.
49. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, et al. Safety of nirsevimab for RSV in infants with heart or lung disease or prematurity. *N Engl J Med*. 3 de março de 2022;386(9):892–4.
50. Domachowske JB, Chang Y, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, Nguyen KA, et al. Safety of re-dosing nirsevimab prior to RSV season 2 in children with heart or lung disease. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 31 de agosto de 2023;12(8):477–80.
51. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med*. 3 de março de 2022;386(9):837–46.
52. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, Dagan R, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in term and late-preterm infants. *N Engl J Med*. 20 de abril de 2023;388(16):1533–4.

53. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Engl J Med*. 30 de julho de 2020;383(5):415–25.
54. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, et al. Nirsevimab for prevention of hospitalizations due to RSV in infants. *N Engl J Med*. 28 de dezembro de 2023;389(26):2425–35.
55. Moline HL, Tannis A, Toepfer AP, Williams JV, Boom JA, Englund JA, et al. Early estimate of nirsevimab effectiveness for prevention of respiratory syncytial virus-associated hospitalization among infants entering their first respiratory syncytial virus season - new vaccine surveillance network, october 2023-February 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 7 de março de 2024;73(9):209–14.
56. López-Lacort M, Muñoz-Quiles C, Mira-Iglesias A, López-Labrador FX, Mengual-Chuliá B, Fernández-García C et al. Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants, Spain, October 2023 to January 2024. *Euro Surveill*. 2024 Feb;29(6):2400046.
57. Coma E, Martinez-Marcos M, Hermosilla E, Mendioroz Peña J, Reñé A, Fina-Aviles F, et al. Effectiveness of nirsevimab immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus-related outcomes in hospital and primary care settings: a retrospective cohort study in infants in catalonia (Spain) [Internet]. Rochester, NY; 2024 [citado 4 de abril de 2024]. Disponível em: <https://papers.ssrn.com/abstract=4749763>
58. Ernst C, Bejko D, Gaasch L, Hannelas E, Kahn I, Pierron C et al. Impact of nirsevimab prophylaxis on paediatric respiratory syncytial virus (RSV)-related hospitalisations during the initial 2023/24 season in Luxembourg. *Euro Surveill*. 2024 Jan;29(4):2400033.
59. Ares-Gómez S, Mallah N, Santiago-Pérez MI, Pardo-Seco J, Pérez-Martínez O, Otero-Barrós MT et al. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *Lancet Infect Dis*. 2024 Apr 30:S1473-3099(24)00215-9.
60. Paireau J, Durand C, Raimbault S, Cazaubon J, Mortamet G, Viriot D, et al. Nirsevimab Effectiveness Against Cases of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Hospitalised in Paediatric Intensive Care Units in France, September 2023-January 2024. *Influenza Other Respir Viruses*. junho de 2024;18(6):e13311.
61. Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, Atanasova V, Bosheva M, Cabañas F, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health*. março de 2023;7(3):180–9.

62. Garegnani L, Styrmisdóttir L, Rodriguez PR, Liquitay CME, Esteban I, Franco JV. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;(11):1465–858.
63. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual para notificações de eventos adversos e monitoramento de segurança em ensaios clínicos. Brasília: ANVISA; 2016. [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/pesquisa-clinica/manuais-e-guias/manual-para-notificacao-de-eventos-adversos-e-monitoramento-de-seguranca-em-ensaios-clinicos-1a-edicao.pdf/view>.
64. Petrie KJ, Rief W. Psychobiological mechanisms of placebo and nocebo effects: pathways to improve treatments and reduce side effects. *Annu Rev Psychol*. 4 de janeiro de 2019;70(Volume 70, 2019):599–625.
65. Sanderson C, Hardy J, Spruyt O, Currow DC. Placebo and nocebo effects in randomized controlled trials: the implications for research and practice. *J Pain Symptom Manage*. 1º de novembro de 2013;46(5):722–30.
66. Frisaldi E, Shaibani A, Benedetti F, Pagnini F. Placebo and nocebo effects and mechanisms associated with pharmacological interventions: an umbrella review. *BMJ Open*. 1º de outubro de 2023;13(10):e077243.
67. Higgins KM, Levin G. Considerations for open-label clinical trials: design, conduct, and analysis [Internet]. Silver Spring: FDA; 2023 [citado 28 de março de 2024]. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/168664/download>
68. Dagan R, Hammitt LL, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Infants receiving a single dose of nirsevimab to prevent RSV do not have evidence of enhanced disease in their second RSV season. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 26 de fevereiro de 2024;13(2):144–7.
69. Madhi SA, Simões EAF. Single-dose nirsevimab prevents RSV infection. *J Pediatr*. janeiro de 2021;228:310–3.
70. Faust SN, Cathie K, Drysdale SB, Royal S, Felter C, Vassilouthis NC, et al. 89. The impact of nirsevimab on an RSV season in all infants: data from the HARMONIE study. *Open Forum Infect Dis*. 27 de novembro de 2023;10(Supplement_2):ofad500.005.
71. Estrella-Porter P, Blanco-Calvo C, Lameiras-Azevedo AS, Juaneda J, Fernández-Martínez S, Gómez-Pajares F, et al. Effectiveness of nirsevimab introduction against respiratory syncytial virus in the Valencian Community: A preliminary assessment. *Vaccine* [Internet]. 3 de junho de 2024 [citado 26 de junho de 2024]; Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X24006571>
72. ESPID. Abstract Book. 42nd Annual Meeting of The European Society for pediatric infectious diseases. 2024.

73. Levy C, Werner A, Rybak A, Béchet S, Batard C, Hassid F, et al. Early Impact of Nirsevimab on Ambulatory All-Cause Bronchiolitis: A Prospective Multicentric Surveillance Study in France. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 23 de maio de 2024; piae051.
74. Consolati A, Farinelli M, Serravalle P, Rollandin C, Apprato L, Esposito S, et al. Safety and Efficacy of Nirsevimab in a Universal Prevention Program of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Newborns and Infants in the First Year of Life in the Valle d'Aosta Region, Italy, in the 2023–2024 Epidemic Season. *Vaccines*. maio de 2024;12(5):549.
75. Kuitunen I, Renko M. Rapid review showed that real-world results on how nirsevimab prevented respiratory syncytial virus hospitalisations were similar to randomised trials. *Acta Paediatr*. 23 de maio de 2024;
76. Sun M, Lai H, Na F, Li S, Qiu X, Tian J, et al. Monoclonal antibody for the prevention of respiratory syncytial virus in infants and children: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 17 de fevereiro de 2023;6(2):e230023.
77. Turalde-Mapili MWR, Mapili JAL, Turalde CWR, Pagcatipunan MR. The efficacy and safety of nirsevimab for the prevention of RSV infection among infants: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 4 de abril de 2023;11:1132740.
78. Wilkins D, Yuan Y, Chang Y, Aksyuk AA, Núñez BS, Wählby-Hamrén U, et al. Durability of neutralizing RSV antibodies following nirsevimab administration and elicitation of the natural immune response to RSV infection in infants. *Nat Med*. maio de 2023;29(5):1172–9.
79. Domachowske JB, Wählby Hamrén U, Basavaraju B, Koen A, Leach A, Mankad VS, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of nirsevimab for the prevention of RSV disease in immunocompromised children aged ≤ 24 months: music, an open label, phase 2 trial. *Blood*. 28 de novembro de 2023;142(Supplement 1):1173.
80. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IE. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Ministério da Saúde; 2014. (ECOS: Economia da Saúde para Gestão do SUS). [Internet]. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_a_valiacao_economica.pdf
81. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Engl J Med*. 13 de agosto de 2020;383(7):698–698.
82. Domachowske JB, Chang Y, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, Nguyen KA, et al. Safety of re-dosing nirsevimab prior to RSV season 2 in children with heart or lung disease. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 31 de agosto de 2023;12(8):477–80.
83. Kieffer A, Beuvelet M, Sardesai A, Musci R, Milev S, Roiz J, et al. Expected Impact of Universal Immunization With Nirsevimab Against RSV-Related Outcomes and

Costs Among All US Infants in Their First RSV Season: A Static Model. *J Infect Dis*. 15 de agosto de 2022;226(Suppl 2):S282–92.

84. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade. [Internet]. 2022 [citado 16 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>
85. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). Microdados referentes ao ano de 2022. [Internet]. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/nascidos-vivos-desde-1994/>
86. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de Informações Hospitalares (SIH): Microdados referentes ao ano de 2022. [Internet]. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/producao-hospitalar-sih-sus/>
87. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística [Internet]. 2021. Disponível em: http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/Relatorio_Rebrafc_2021_b.pdf
88. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de HIV/AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis - DATHI. Indicadores e Dados Básicos do HIV/AIDS nos Municípios Brasileiros. [Internet]. Disponível em: <https://indicadores.aids.gov.br/index.php>.
89. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2023: Incidência de câncer no Brasil. [Internet]. 2023. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>
90. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes. Ano XXIX. Número 4. [Internet]. 2022. Disponível em: <https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2023/03/rbt2022-naoassociado.pdf>.
91. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. *Lancet Glob Health*. novembro de 2015;3(11):e681-691.
92. World Health Organization. Child growth standards. [Internet]. [citado 16 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards>
93. McLaurin KK, Farr AM, Wade SW, Diakun DR, Stewart DL. Respiratory syncytial virus hospitalization outcomes and costs of full-term and preterm infants. *J Perinatol*. novembro de 2016;36(11):990–6.
94. Lively JY, Curns AT, Weinberg GA, Edwards KM, Staat MA, Prill MM, et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Outpatient Visits Among Children Younger Than 24 Months. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 1º de julho de 2019;8(3):284–6.

95. Li X, Bilcke J, Vázquez Fernández L, Bont L, Willem L, Wisløff T, et al. Cost-effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Disease Prevention Strategies: Maternal Vaccine Versus Seasonal or Year-Round Monoclonal Antibody Program in Norwegian Children. *J Infect Dis.* 12 de agosto de 2022;226(Suppl 1):S95–101.
96. SYNAGIS® palivizumabe [Internet]. São Paulo: AstraZeneca do Brasil Ltda; 2023. Bula de medicamento. MS - 1.1618.0286. Disponível em: https://www.astrazeneca.com.br/content/dam/az-br/Medicine/medicine-pdf/Synagis_Bula_Paciente.pdf
97. ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos(CMED). Preços máximos de medicamentos por princípio ativo. [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. [citado 16 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>
98. ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos(CMED). Reajuste anual: CMED autoriza ajuste de preços de medicamentos para 2024 [Internet]. [citado 16 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/cmed-autoriza-ajuste-deprecos-de-medicamentos-para-2024>
99. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JLL, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med.* 9 de maio de 2013;368(19):1791–9.
100. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: asma [Internet]. Brasília: CONITEC; 2023. 146 p. Relatório Técnico. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/20230331_relatorio_pcdt_asma_cp04.pdf
101. Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM de, Cançado JED, Rubin AS, Cerci Neto A, Cardoso AP, et al. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. *J Bras Pneumol.* 2020;46(1):e20190307.
102. Getaneh AM, Li X, Mao Z, Johannesen CK, Barbieri E, van Summeren J, et al. Cost-effectiveness of monoclonal antibody and maternal immunization against respiratory syncytial virus (RSV) in infants: Evaluation for six European countries. *Vaccine.* 24 de fevereiro de 2023;41(9):1623–31.
103. Glaser EL, Hariharan D, Bowser DM, Gervasio RM, Rowlands KR, Buckley L, et al. Impact of Respiratory Syncytial Virus on Child, Caregiver, and Family Quality of Life in the United States: Systematic Literature Review and Analysis. *J Infect Dis.* 15 de agosto de 2022;226(Suppl 2):S236–45.
104. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes.* 10 de junho de 2021;19(1):162.

105. Anderson EJ, DeVincenzo JP, Simões EAF, Krilov LR, Forbes ML, Pannaraj PS, et al. SENTINEL1: Two-Season Study of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations among U.S. Infants Born at 29 to 35 Weeks' Gestational Age Not Receiving Immunoprophylaxis. *Am J Perinatol.* março de 2020;37(4):421–9.
106. Arriola CS, Kim L, Langley G, Anderson EJ, Openo K, Martin AM, et al. Estimated Burden of Community-Onset Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Children Aged <2 Years in the United States, 2014-15. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 10 de novembro de 2020;9(5):587–95.
107. Mao Z, Li X, Dacosta-Urbieta A, Billard MN, Wildenbeest J, Korsten K, et al. Economic burden and health-related quality-of-life among infants with respiratory syncytial virus infection: A multi-country prospective cohort study in Europe. *Vaccine.* 17 de abril de 2023;41(16):2707–15.
108. Schauer U, Hoffjan S, Bittscheidt J, Köchling A, Hemmis S, Bongartz S, et al. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in the first year of life. *Eur Respir J.* novembro de 2002;20(5):1277–83.
109. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet.* 14 de agosto de 1999;354(9178):541–5.
110. Willems DCM, Joore MA, Hendriks JJE, Wouters EFM, Severens JL. Cost-effectiveness of a nurse-led telemonitoring intervention based on peak expiratory flow measurements in asthmatics: results of a randomised controlled trial. *Cost Eff Resour Alloc.* 27 de julho de 2007;5:10.
111. Tarride JE, Burke N, Bischof M, Hopkins RB, Goeree L, Campbell K, et al. A review of health utilities across conditions common in paediatric and adult populations. *Health Qual Life Outcomes.* 27 de janeiro de 2010;8:12.
112. Williams AO, Rojanasarot S, McGovern AM, Kumar A. A systematic review of discounting in national health economic evaluation guidelines: healthcare value implications. *J Comp Eff Res.* fevereiro de 2023;12(2):e220167.
113. Ferreira-Da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d'Oliveira ALP, Polanczyk CA. [Guidelines for budget impact analysis of health technologies in Brazil]. *Cad Saude Publica.* julho de 2012;28(7):1223–38.
114. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health.* 2014;17(1):5–14.
115. Ministério da Saúde. Painel de cobertura vacinal. [Internet]. [citado 16 de junho de 2024]. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_VACINACAO_CALENDAR

RIO_NACIONAL_MENU_COBERTURA/SEIDIGI_DEMAS_VACINACAO_CALENDARIO
_NACIONAL_MENU_COBERTURA.html

APÊNDICE 1 – ESTUDOS EXCLUÍDOS

Tabela 1: Referências identificadas durante a revisão sobre efetividade de nirsevimabe excluídas após leitura do artigo completo (n = 9)

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Abram et al., 2022¹	Pooled analysis of nirsevimab resistance through 150 days post dose in preterm and term infants	Desfecho
Griffin et al., 2019²	MEDI8897 prevents serious RSV disease in healthy preterm infants	Dados duplicados
Griffin et al., 2020³	Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants	Delineamento
Griffin et al., 2020⁴	Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants	Dados duplicados
Hammitt et al., 2021⁵	The Efficacy and Impact in Healthy Infants of Nirsevimab on Medically Attended RSV Lower Respiratory Tract Infection	Dados duplicados
Hammitt et al., 2022⁶	Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants	Dados duplicados
Saravanos et al., 2021⁷	New long-acting monoclonal antibody reduces RSV infections in healthy preterm infants	Delineamento
Bekhof, J. 2021⁸	Does nirsevimab prevent RSV infections in preterm infants?	Dados duplicados
Simões et al., 2018⁹	Past, Present and Future Approaches to the Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children	Desfecho

Fonte: Elaboração própria.

Referências

1. Abram ME, Ahani B, Tabor DE, Fernandes F, Wilkins D, Aksyuk AA, et al. 94. Pooled analysis of nirsevimab resistance through 150 days post dose in preterm and term infants. Open Forum Infect Dis. 2022;9(Supplement_2):ofac492.019.
2. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, DeVincenzo J, Domachowske JB, Simoes EA, et al. 901. MEDI8897 Prevents serious RSV disease in healthy preterm infants. Open Forum Infect Dis. 2019;6(Supplement_2):S27–S27.
3. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. N Engl J Med. 2020;383(7):698–698.
4. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. N Engl J Med. 2020;383(5):415–25.
5. Hammitt L, Hammitt L, Dagan R, Yuan Y, Cots MB, Bosheva M, et al. LB13. The efficacy and impact in healthy infants of nirsevimab on medically attended RSV lower respiratory tract infection. Open Forum Infect Dis. 2021;8(Supplement_1):S811–2.

6. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med*. 2022;386(9):837–46.
7. Saravanos GL, Britton PN. New long-acting monoclonal antibody reduces RSV infections in healthy preterm infants. *J Paediatrics Child Health*. 2021;57(4):593–593.
8. Bekhof J. Does nirsevimab prevent RSV infections in premature infants? = Voorkomt nirsevimab RSV-infecties bij prematuren? *Ned Tijdschrift Geneeskunde* [Internet]. 2021;165(D5498). Available from: https://www.ntvg.nl/zoeken/artikelen?keys=Voorkomt+nirsevimab+RSV&target=articles&in=&date%5Brange%5D=relevant&date%5Bmin%5D=&date%5Bmax%5D=&sort_by=relevance.
9. Simões EAF, Bont L, Manzoni P, Fauroux B, Paes B, Figueras-Aloy J, et al. Past, present and future approaches to the prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection in children. *Infect Dis Ther*. 2018;7(1):87–120.

ANEXO 1. Uso ampliado de palivizumabe nos Estados brasileiros.

O palivizumabe é recomendado pela Conitec para uso em crianças com idade gestacional de até 29 semanas. Porém, ocorre o uso ampliado de palivizumabe para crianças com idade gestacional até 32 ou 33 semanas nos estados Paraná, Bahia, Maranhão e no Distrito Federal.

O presente Anexo apresenta as Portarias estaduais e notas técnicas sobre o uso ampliado de palivizumabe descritas conforme numeração abaixo:

1. Bahia: Portaria Estadual nº 27/2020, de 11 de fevereiro de 2020.
2. Bahia: Nota técnica. Secretaria da Saúde do Estado da Bahia.
3. Distrito Federal: Portaria Estadual Nº 78, de 05 de fevereiro de 2020.
4. Distrito Federal: Nota Técnica N.º 5/2024 – Secretaria Estadual da Saúde do Distrito Federal.
5. Maranhão: Nota Técnica Nº 001 / 2024 – SAPAPVS/SES/MA.
6. Paraná: Nota Técnica Conjunta SESA nº 05/2024 – Secretaria Estadual da Saúde do Paraná.



A ata da Comissão Intergestores Regional (CIR) de Jacobina, de 10 de fevereiro de 2020, que encaminha à Comissão Intergestores Bipartite (CIB) a proposição do Comando Único para o município Piritiba.

RESOLVE

Art. 1º Aprovar o repasse do Comando Único das Ações e Serviços da Atenção Ambulatorial Especializada e Hospitalar de Média e Alta Complexidade (MAC) para o Município de Piritiba.

I - O limite financeiro federal para a assistência de MAC do município de Piritiba é de R\$1.706.664,28/ano.

Art. 2º A presente Resolução entrará em vigor na data de sua publicação, com efeitos financeiros a partir da 03ª parcela de 2020.

Salvador, 11 de Fevereiro de 2020.

Fábio Vilas-Boas Pinto
Secretário Estadual da Saúde
Coordenador da CIB/BA

Stela dos Santos Souza
Presidente do COSEMS/BA
Coordenador Adjunto da CIB/BA

RESOLUÇÃO CIB Nº 010/2020

Aprova o repasse do Comando Único das Ações e Serviços da Atenção Especializada Ambulatorial e Hospitalar de Média e Alta Complexidade para o município de Santa Bárbara.

O Coordenador e a Coordenadora Adjunta da Comissão Intergestores Bipartite da Bahia, no uso das suas atribuições e considerando:

A Resolução CIT/GM/MS nº 004, de 19 de julho de 2012, que em seu art. 3º estabelece: a descentralização da gestão dos prestadores de serviços públicos ou privados, contratados ou conveniados, deve ser pactuada na Comissão Intergestores Bipartite (CIB) ou na Comissão Intergestores Regional (CIR), ficando mantida a Declaração de Comando Único até a assinatura do COAP;

A Resolução CIB nº 108/2017, de 20 de junho de 2017, que aprova a alteração do fluxo para solicitação, pelos municípios do Estado, do Comando Único das ações e serviços da atenção ambulatorial especializada e hospitalar de média e alta complexidade;

A Portaria de Consolidação GM/MS nº 6, de 28 de setembro de 2017, que trata da consolidação das normas sobre o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e serviços de saúde do Sistema Único de Saúde, no Título III, regulamenta o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde, na forma de blocos de financiamento, com o respectivo monitoramento e controle;

A Portaria GM nº 3.992, de 28 de dezembro de 2017, que altera a Portaria de Consolidação GM/MS nº 6, de 28 de setembro de 2017, para dispor sobre o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços públicos de saúde do Sistema Único de Saúde;

A Resolução CIB nº 008, de 24 de janeiro de 2019, que aprova a Repactuação da Programação Pactuada e Integrada do estado da Bahia - PPI-BA 2010 - e dá outras providências;

A Ata da Reunião Ordinária do Conselho Municipal de Saúde de Santa Bárbara, de 29 de janeiro de 2020, que aprova a solicitação do Comando Único;

A ata da Comissão Intergestores Regional (CIR) de Feira de Santana, de 11 de fevereiro de 2020 que encaminha à Comissão Intergestores Bipartite (CIB) a proposição do Comando Único para o município Santa Bárbara.

RESOLVE

Art. 1º Aprovar o repasse do Comando Único das Ações e Serviços da Atenção Ambulatorial Especializada e Hospitalar de Média e Alta Complexidade (MAC) para o Município de Santa Bárbara.

I - O limite financeiro federal para a assistência de MAC do município de Santa Bárbara é de R\$1.046.761,23/ano, incluído o custeio federal para o Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) no valor de R\$ 339.660,00/ano.

Art. 2º A presente Resolução entrará em vigor na data de sua publicação, com efeitos financeiros a partir da 03ª parcela de 2020.

Salvador, 11 de Fevereiro de 2020.

Fábio Vilas-Boas Pinto
Secretário Estadual da Saúde
Coordenador da CIB/BA

Stela dos Santos Souza
Presidente do COSEMS/BA
Coordenador Adjunto da CIB/BA

PORTARIA Nº 27 DE 11 DE FEVEREIRO DE 2020

Amplia a oferta do medicamento Palivizumabe em complementação ao fluxo pré-estabelecido por meio da Portaria nº 838 de 24 de julho de 2015, e dá outras providências.

O SECRETÁRIO DA SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA - SESAB - no uso das suas atribuições legais que lhe confere o Decreto Simples, publicado no Diário Oficial do Estado em 08 de Janeiro de 2015, e pelo artigo 109, incisos I e III, da Constituição do Estado da Bahia, e considerando os termos da Portaria nº 838/2015,

RESOLVE:

Art. 1º Ampliar a oferta do medicamento Palivizumabe, estendendo-a às crianças prematuras nascidas com idade gestacional entre 29 semanas até 32 semanas e 06 dias, com idade inferior a 1 (um) ano.

Art. 2º A dispensação do referido medicamento dar-se-á nos termos da Portaria nº 838 de 24 de julho de 2015, devendo ser observadas as orientações e protocolos estabelecidos para a utilização do medicamento divulgadas no site da SESAB, endereço: <http://www.saude.ba.gov.br/atencao-a-saude/comofuncionaosus/medicamentos/medicamentos-estrategicos/informacoes-sobre-dispensacao-de-palivizumabe/>.

Art. 3º A dispensação do Palivizumabe, nos termos aqui ajustados, dar-se-á em até 60 (sessenta) dias após a publicação desta Portaria.

Art. 4º Esta portaria entra em vigor na data de sua publicação.

FÁBIO VILAS-BOAS PINTO
Secretário

RETIFICAÇÃO da publicação do DOE de 23 de janeiro de 2020, Caderno Executivo, pag. 37, correlato ao Processo nº 0300180329106.

ONDE SE LÊ: - PORTARIA Nº 03, DE 22 DE FEVEREIRO DE 2020.

LEIA-SE: PORTARIA Nº 03, DE 22 DE JANEIRO DE 2020.

EXTRATO DO CONTRATO DE RATEIO Nº 01/2020 - HOSPITAL**Consórcio Público Interfederativo de Saúde Nordeste II**

CNPJ: 28.589.145/0001-99

Participes: O Estado da Bahia, através da Secretaria da Saúde, e os Municípios de Adustina, Antas, Banzaê, Cícero Dantas, Cipó, Coronel João Sá, Fátima, Heliópolis, Nova Soure, Novo Triunfo, Olindina, Parapiranga, Ribeira do Amparo, Ribeira do Pombal e Sítio do Quinto.

Objeto: Contrato de Rateio que delimita os custos operacionais do Hospital Santa Tereza.

Valor: R\$ 2.058.474,82 (Dois milhões cinquenta e oito mil quatrocentos e setenta e quatro reais e oitenta e dois centavos)

Vigência: Exercício de 2020

link para contrato na íntegra: http://www5.saude.ba.gov.br/obr/consorcios/arquivos/rateio/2020/292660/CONTRATO_RATEIO_HOSPITAL.pdf

TERMO DE CESSÃO DE USO Nº 751/2019 CEDENTE: SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA / **CESSIONÁRIO:** PREFEITURA MUNICIPAL DE IBICOARA **OBJETO:** BENS PERMANENTES.

TERMO CESSÃO DE USO Nº 18/2020 CEDENTE: SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA / **CESSIONÁRIO:** PREFEITURA MUNICIPAL DE IPIRÁ **OBJETO:** 01 (um) veículo ambulância, Marca e Modelo: Renault/ Master Marimar - Ano Fabricação: 2019 - Ano Modelo: 2020 - **Placa:** QTV-0F25 Chassi: 93YMAFEXALJ921469, Renavam: 01217025100 nº do Motor M9TD882C035463, **Tombo:** 449.269.

TERMO CESSÃO DE USO Nº 102/2020 CEDENTE: SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA / **CESSIONÁRIO:** PREFEITURA MUNICIPAL DE ANTÔNIO GONÇALVES **OBJETO:** 01 (um) veículo ambulância, Marca e Modelo: Fiat / Fiorino Hard Working - Ano Fabricação: 2019 - Ano Modelo: 2020 - **Placa:** QTU-4H14 Chassi: 9BD2651JHL91433816, Renavam: 01215253190 nº do Motor 327A0113481697, **Tombo:** 448.961.

TERMO CESSÃO DE USO Nº 88/2020 CEDENTE: SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA / **CESSIONÁRIO:** PREFEITURA MUNICIPAL DE ANTÔNIO GONÇALVES **OBJETO:** 01 (um) veículo ambulância, Marca e Modelo: Fiat / Fiorino Hard Working - Ano Fabricação: 2019 - Ano Modelo: 2020 - **Placa:** QTW-9B97 Chassi: 9BD2651JHL9143316, Renavam: 01219032309 nº do Motor 327A0113559931, **Tombo:** 434.328.

TERMO CESSÃO DE USO Nº 182/2020 CEDENTE: SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA / **CESSIONÁRIO:** PREFEITURA MUNICIPAL DE SOBRADINHO **OBJETO:** 01 (um) veículo ambulância, Marca e Modelo: Renault/ Master Marimar - Ano Fabricação: 2019 - Ano Modelo: 2020 - **Placa:** QTX-1A67 Chassi: 93YMAFEXALJ064044, Renavam: 1221556549 nº do Motor M9TD882C038202, **Tombo:** 448.945.

TERMO CESSÃO DE USO Nº 142/2020 CEDENTE: SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA / **CESSIONÁRIO:** PREFEITURA MUNICIPAL DE BOA NOVA **OBJETO:** 01 (um) veículo ambulância, Marca e Modelo: Renault/ Master Marimar - Ano Fabricação: 2019 - Ano Modelo: 2020 - **Placa:** QTW-8J55 Chassi: 93YMAFEXALJ230101, Renavam: 01219695162 nº do Motor M9TD882C040517, **Tombo:** 448.645.



GOVERNO DO ESTADO DA BAHIA
Secretaria da Saúde do Estado da Bahia (**SESAB**)

Nota Técnica

Assunto: ORIENTAÇÃO FLUXO DO PALIVIZUMABE

I – Anticorpo Monoclonal para Vírus Sincicial Respiratório(Palivizumabe):

O vírus sincicial respiratório (VSR) é um dos principais agentes etiológicos das infecções que acometem o trato respiratório inferior entre lactentes e crianças menores de 2 anos de idade, podendo ser responsável por até 75% das bronquiolites e 40% das pneumonias durante os períodos de sazonalidade.

Lactentes com menos de seis meses de idade, principalmente prematuros, crianças com doença pulmonar crônica da prematuridade e cardiopatas são a população de maior risco para desenvolver infecção respiratória mais grave, necessitando de internação por desconforto respiratório agudo em 10% a 15% dos casos. Nesta população, as condições associadas ao desenvolvimento de doença grave são decorrentes do sistema imune imaturo, reduzida transferência de anticorpos maternos e menor calibre das vias aéreas; acrescidos da baixa reserva energética, frequente desmame precoce, anemia, infecções de repetição e uso de corticóides, tornando-se mais suscetíveis à ação do VSR.

Dentre as medidas de prevenção para controle do VSR, além das ações de controle de transmissão como lavagem das mãos, desinfecção das superfícies expostas às secreções corporais, o isolamento dos pacientes hospitalizados com suspeita de infecção por VSR a imunização passiva é uma das medidas de prevenção.

O Palivizumabe não é uma vacina, mais sim um anticorpo monoclonal humanizado que demonstrou ser eficaz na prevenção das doenças graves pelo VSR por apresentar atividade neutralizante e inibitória da fusão contra este vírus. A administração mensal do palivizumabe durante a sazonalidade do VSR reduziu de 45% a 55% a taxa de hospitalização relacionada à infecção por este vírus.

II - Critérios de Uso do Palivizumabe

Para o acesso ao palivizumabe há na Bahia dois protocolos em vigência: Protocolo Federal e Protocolo Estadual, cujos critérios estão detalhados a seguir:

1. Protocolo Federal (Portaria SAS/MS nº 522/2013)

- Crianças prematuras nascidas com idade gestacional menor ou igual a 28 semanas (até 28 semanas e 6 dias) com idade inferior a 1 ano de idade (até 11 meses e 29 dias);
- Crianças com idade inferior a 2 anos (até 1 ano, 11 meses e 29 dias) com doença pulmonar crônica da prematuridade (displasia broncopulmonar) ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada.

2. Protocolo Estadual (Portaria Estadual nº 27/2020)

Superintendência de Assistência Farmacêutica, Ciência e Tecnologias em Saúde / DASF
Fone: 71 3115-4328 E-mail: dasf.afbasica@saude.ba.gov.br
Superintendência de Atenção Integral a Saúde / DGC
Fone: 71 3115-4245 E-mail: dgc.diretoria@saude.ba.gov.br

- Crianças menor que 1 ano de idade (11 meses e 29 dias) no início da sazonalidade do Vírus sincicial respiratório, nascido com idade gestacional de 29 semanas a 32 semanas (até 32 semanas e 6 dias)

III- Sazonalidade do Vírus Sincicial Respiratório

Na Região Nordeste o vírus sincicial respiratório tem circulação identificada no período de março a julho. Neste cenário a aplicação do palivizumabe deve ocorrer nos meses de fevereiro a julho, não ultrapassando 5 doses no período.

O número de doses é estabelecido com base no mês em que o paciente iniciou a primeira dose, não devendo se estender após julho, mesmo que o paciente não tenha completado as cinco doses no referido ano. Também não devem ser realizadas doses no ano subsequente, com vistas a completar a dose da última sazonalidade. A cada sazonalidade se reinicia a contagem das doses.

Mês de Início das Doses	Mês de Término das Doses	Total de Doses
FEVEREIRO	JUNHO	5
MARÇO	JULHO	5
ABRIL	JULHO	4
MAIO	JULHO	3
JUNHO	JULHO	2
JULHO	JULHO	1

IV – Registros e Documentos necessários:

As unidades dispensadoras de Palivizumabe deverão manter o arquivamento dos documentos e registros das doses aplicadas. Para a solicitação do medicamento o responsável pelo paciente deverá apresentar os seguintes documentos:

- Formulário Estadual de Solicitação de Palivizumabe;
- Prescrição;
- Relatório Médico contendo justificativa da indicação do Palivizumabe conforme Protocolo Federal ou Estadual;
- Cópia da certidão de nascimento;
- Cópia do Cartão Nacional do SUS - CNS*;
- Cópia de RG, CPF e CNS do responsável;
- Cópia do Comprovante de Residência

* O uso do Cartão Nacional do SUS é obrigatório independente do paciente possuir assistência médica privada (Saúde Complementar). Na impossibilidade do uso do cartão do paciente deverá ser utilizado o cartão da genitora.

V- Rede de Aplicação do Palivizumabe

Atualmente possuímos xx serviços para acesso a a plaicação do medicamento distribuídos em 8

Superintendência de Assistência Farmacêutica, Ciência e Tecnologias em Saúde / DASF
Fone: 71 3115-4328 E-mail: dasf.afbasica@saude.ba.gov.br
Superintendência de Atenção Integral a Saúde / DGC
Fone: 71 3115-4245 E-mail: dgc.diretoria@saude.ba.gov.br

regiões de saúde do estado, conforme detalhamento a seguir:

- **Capital:**

- Hospital Geral Roberto Santos
- Hospital Martagão Gesteira
- Maternidade Albert Sabin
- Maternidade de Referência Professor José Maria de Magalhães Neto
- Maternidade Climério de Oliveira
- Hospital Ana Nery

- **Interior do Estado**

- **Barreiras:** Hospital do Oeste
- **Feira de Santana:** Hospital Estadual da Criança e Hospital Maternidade Inácia Pinto dos Santos (Hospital da Mulher)
- **Guanambi:** Hospital Regional de Guanambi
- **Ilhéus:** Hospital Materno Infantil Doutor Joaquim Sampaio
- **Irecê:** Hospital Regional Dr. Mário Dourado Sobrinho
- **Itabuna:** Hospital Manoel Novaes
- **Porto Seguro:** Hospital Regional Deputado Luis Eduardo Magalhães
- **Teixeira de Freitas:** Unidade Municipal Materno Infantil
- **Vitória da Conquista:** Hospital Geral de Vitória da Conquista

Nas regiões onde não houver polo de aplicação do palivizumabe os responsável deverá encaminhar a documentação necessária para acesso ao palivizumabe para a Regional de Saúde a qual o município de residência está vinculado. Após a avaliação de atendimento dos critérios de uso será designada a unidade referência para atendimento.

VI - Gestão do Estoque de Palivizumabe:

A SESAB disponibiliza o Sistema Integrado de Gestão da Assistência Farmacêutica – SIGAF, ferramenta via WEB, atarvés da qual a unidade hospitalar poderá gerenciar o estoque do medicamento e realizar as solicitações de reposição de estoque. As solicitações de medicamento devem ser acompanhadas das informações de pacientes atendidos no período, registradas em planilha de monitoramento do palivizumabe disponibilizada.

A senha de acesso ao SIGAF deverá ser solicitada a CAFAB/DASF/SAFTEC/SESAB, através de formulário próprio que pode ser requerido através do email dasf.afbasica@saude.ba.gov.br

VII – Ampliando a Rede de Aplicação do Palivizumabe

Para garantir a completude das doses e o uso racional e ótimo do medicamento deve-se organizar a rede de serviços, estabelecer fluxos de atendimento e rotina referente à avaliação de adesão ao tratamento preconizado. Assim, considerando que as maternidades são as unidades de saúde do primeiro contato do paciente com critério de uso do Palivizumabe, recomenda-se que essas unidades sejam as eleitas para compor a rede de aplicação do palivizumabe.

A referida unidade deve disponibilizar estrutura física e recursos humanos para o desenvolvimento das atividades relacionadas aa aplicação do palivizumabe. Além disso, deve desenvolver ações de busca ativa de crianças que não compareceram para administração do medicamento em data prevista, estabelecer ações de farmacovigilância, assim como rotina de seguimento das crianças que fizeram uso de palivizumabe com registro de intercorrências clínicas, internações e óbito.

VIII – Estrutura para Dispensação do Palivizumabe

Embora o Palivizumabe não se trate de uma vacina, e sim de um anticorpo monoclonal, é importante organizar o processo de trabalho observando os aspectos técnicos e administrativos da atividade de vacinação, deste modo podemos destacar alguns pontos estruturais necessários para a administração deste medicamento:

1. Área para recepção e atendimento das crianças;
2. Área de preparo da medicação com pia para higienização das mãos; espaço físico para armazenamento do medicamento em geladeira contendo termômetro para controle de temperatura de 2-8°C;
3. Insumos para administração como agulhas (20 x 5,5 e 25 x 7) e seringas de 1 mL descartável, compressas de álcool a 70% para antissepsia da pele.
4. Protocolo escrito e equipe treinada para atendimento de reações adversas como choque anafilático, assim como material e medicamentos para esta finalidade.

Quanto a equipe de saúde mínima necessária podemos destacar:

1. Médico Neonatologista e/ou Pediatra
2. Enfermeiro ou técnico de enfermagem com supervisão de um enfermeiro;
3. Técnico administrativo responsável pelo agendamento, recepção dos clientes e registro das informações;
4. Farmacêutico para gestão do estoque do Palivizumabe;
5. Profissional de saúde de nível superior para avaliação das solicitações de Palivizumabe conforme o protocolo estabelecido (médico, enfermeiro, farmacêutico e assistente social).

A equipe deverá manter o registro das informações referente ao agendamento, doses recebidas por paciente com registro de lote do medicamento utilizado garantindo a rastreabilidade. Deverá realizar também o envio das informações sobre as doses aplicadas para a Diretoria de Assistência Farmacêutica Estadual.

As doses do medicamento aplicadas devem ser anotadas na "Caderneta da Criança".

IX - OBSERVAÇÕES:

1. Para recém-nascidos e crianças internadas em hospitais no período da sazonalidade do VSR que preenchem os critérios estabelecidos neste Protocolo, o médico deverá prescrever a dose a ser administrada durante a internação,
2. Os pacientes internados devem apresentar todos os documentos necessários descritos no tópico III.
3. A dose (s) aplicada(s) devem ser registradas na Caderneta da Criança, em local apropriado, no primeiro ano na página 98 e no segundo ano, se necessário na página 101; orientar por escrito a aplicação da(s) dose(s) subsequente(s) com intervalo de 30 dias no total de até 5 doses, sem ultrapassar o período da sazonalidade do VSR.
4. Com objetivo de otimizar o uso do medicamento, procurar agendar um grupo de crianças que tenham indicação de uso para que recebam palivizumabe no mesmo dia. Desta forma, as

100mg de um 1 frasco- ampola diluído de forma asséptica poderá ser fracionada de forma segura em múltiplas doses de acordo com o peso das crianças e administrada até 6 horas pós diluição evitando desta forma desperdício do produto.

5. As unidades dispensadoras deverão informar a SESAB (SAIS/DGC e SAFTEC/DASF) a equipe responsável pela gestão e administração do palivizumabe e o fluxo interno da unidade.

composição do Conselho Fiscal do BRB na vaga dos preferencialistas do seguinte nome: ENGELS AUGUSTO MUNIZ, brasileiro, casado, advogado, portador do CPF nº 027.010.945-50 e da Carteira de Identidade nº 36.534 - OAB/DF, emitida em 09-03-2012, com endereço no SBS Quadra 01, Bloco E, 3º andar, Edifício Brasília, Brasília/DF, CEP 70.072-900, para cumprir o restante do mandato em curso de 2018 a 2020. A indicação foi submetida à votação, tendo sido elei-to por unanimidade. Continuando, foi colocado em discussão o item 2 "c" da Ordem do Dia, que trata da proposição de subme-ter à Assembleia Geral a proposta de remuneração global dos administradores, conforme proposto pelo Comitê de Remuneração em sua Nota Executiva Comitê de Remuneração-2019/002, de 14-03-2018, que foi submetida e aprovada pelo Conselho de Administração, em sua 684ª Reunião, de 28-03-2019, no montante global de R\$ 10.190.492,50 (dez milhões, cento e noventa mil, quatrocentos e noventa e dois reais e cinquenta centavos) para os gastos máximos com a remuneração dos Administradores no período de maio de 2019 a abril de 2020. Sobre essa proposição, o Acionista Majoritário, nos termos do Voto proferido pela Procuradora-Geral do Distrito Federal, manifesta-se no sentido da aprovação da proposta do montante da remuneração global dos administradores, pois a proposta apresentada está em conformidade com a legislação de regência e há previsão orçamentária para ajustes na remuneração dos administradores e conselheiros, ressalvado, todavia, eventual remanejamento entre rubricas, caso necessário, havendo juízo de conveniência e oportunidade no sentido da aprovação pelo Secretário de Fazenda e Planeja-mento do Distrito Federal (Ofício SEI-GDF nº 1332/29019- SEFP/GAB). Submetendo-a à votação, a proposta foi aprovada por unanimidade. Registra-se a abstenção do acionista Romes Gonçalves Ribeiro, por integrar o Conselho de Administração do BRB. Prosseguindo, passou-se ao item 2 "d" da Ordem do Dia, que trata da proposição de submeter à Assembleia Geral a pro-posta de fixação da remuneração dos membros do Conselho Fiscal do Banco, de acordo com o disposto na Nota Executiva Co-mitê de Remuneração-2019/008, de 19-03-2019, submetida e aprovada pelo Conselho de Administração, em sua 684ª Reunião, de 28-03-2019, no sentido de ser aprovada a remuneração dos membros do Conselho Fiscal do BRB, a partir de 1º-05-2019, que hoje representa o valor mensal de R\$ 8.750,71, podendo sofrer reajustes de acordo com a variação do valor dos honorários e a composição da Diretoria Colegiada. Sobre essa proposição, o Acionista Controlador, nos termos do Voto proferido pela Procuradora-Geral do Distrito Federal, manifesta-se no sentido da aprovação da proposta de fixação da remuneração mensal dos membros do Conselho Fiscal, a qual é fixada com base na remuneração média mensal da Diretoria Colegiada da empresa, em consonância com o artigo 15, inciso IV, do Estatuto Social do BRB. Quanto ao impacto orçamentário e financeiro, o Parecer DIRCO/SUPCO/GEORE-2019/0262 indica que "não haverá impacto orçamentário decorrente da proposta de Fixação da Re-muneração dos Membros do Conselho Fiscal do Banco de Brasília S.A., a partir de 01/05/2019", visto que os dispêndios rela-cionados ao assunto em comento foram contemplados no orçamento aprovado. Submetendo-a à votação, a proposta foi aprova-da por unanimidade. Registra-se a abstenção do acionista Romes Gonçalves Ribeiro, por integrar o Conselho de Administração do BRB . Considerando que não existem outros assuntos a serem tratados, esgotada a pauta, o Presidente franqueou aos senho-res acionistas o uso da palavra para quaisquer esclarecimentos ou comentários que julgassem necessários. Como ninguém mais desejou fazer uso da palavra, o Presidente agradeceu a presença de todos e declarou encerrada a sessão da Assembleia Geral Extraordinária, solicitando a mim, Dagoberto Faria Gomes, secretário da reunião, que dela lavrasse ata circunstanciada que, após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Mesa. Certifico que a presente ata é cópia fiel da ata lavrada no Livro de Atas de Assembleias Gerais da Companhia. MARLON TOMAZETTE Acionista Controlador - Distrito Federal DAGOBERTO FA-RIA GOMES Secretário Junta Comercial, Industrial e Serviços do Distrito Federal Certifico registro sob o nº 1359062 em 06/02/2020 da Empresa BRB - BANCO DE BRASILIA, Nire 53300001430 e protocolo DFE2000017548 - 27/01/2020. Au-tenticação: DB6B8B8AD8FF04968682EFCF1906EFDDBD60BA. Maxmiliam Patriota Carneiro - Secretário-Geral. Para validar este documento, acesse <http://jucis.df.gov.br> e informe nº do protocolo 20/009.400-9 e o código de segurança VFPZ Esta cópia foi autenticada digitalmente e assinada em 06/02/2020 por Maxmiliam Patriota Carneiro - Secretário-Geral.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE

PORTARIA Nº 78, DE 05 DE FEVEREIRO DE 2020

Dispõe sobre os critérios de aplicação e fornecimento do fármaco Palivizumabe na prevenção do Vírus Sincicial Respiratório (VSR) nos serviços de saúde que integram a Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF).
O SECRETÁRIO DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL, no uso das atribuições que lhe confere o inciso II do artigo 509, do Regimento Interno da Secretaria de Saúde, aprovado pelo Decreto nº 39.546, de 19 de dezembro de 2018, publicado no DODF nº 241, de 20 de dezembro de 2018 e, Considerando as metas do Objetivo de Desenvolvimento do Sustentável da Organização Mundial de Saúde, que estabelece o compromisso de melhorar a saúde da população;
Considerando que o maior componente da mortalidade infantil é o neonatal;
Considerando as disposições constitucionais e a Lei Federal nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, que tratam das condições para a promoção da saúde, proteção e recuperação da saúde, como direito fundamental do ser humano;
Considerando o Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011, que regulamenta a Lei 8.080, de 1990 e dispõe sobre a organização do Sistema Único de Saúde (SUS), o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação Inter federativa;
Considerando a recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS de julho de 2012;
Considerando a Portaria nº 522/GM/MS, de 13 de maio de 2013, que aprova o protocolo de uso do Palivizumabe;
Considerando a Portaria conjunta SAS e SCTIE/MS nº 23 de 3 de outubro de 2018 que aprova o protocolo de uso do Palivizumabe;
Considerando as indicações altamente recomendadas para grupos prioritários pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e aprovadas pelos Núcleos Gerenciais dos Departamentos Científicos de Neonatologia, Infectologia e Pneumologia da SBP;
Considerando que a implantação da Rede Cegonha no DF busca a melhoria da qualidade da assistência à saúde da criança até 24 meses;
Considerando a nota técnica conjunta nº 05/2015 - CGSCAM, CGAFME/DAF/SCTIE/MS e CGDT/DEVIT/SVS/MS.
Considerando a necessidade de normatização e divulgação das ações para a prevenção da infecção pelo VSR no âmbito do SUS do DF, resolve:
Art. 1º Instituir os critérios de aplicação e fornecimento do fármaco Palivizumabe, no âmbito da SES-DF.
Art. 2º Adotar os meses de março a julho como período de sazonalidade e de fevereiro a julho o período de fornecimento e aplicação do Palivizumabe.
Parágrafo único: A aplicação da 1ª dose deve ocorrer antes do início do período de sazonalidade do Vírus Sincicial Respiratório (VSR). As doses subsequentes devem ser administradas com intervalo de 30 dias durante o período de sazonalidade até o total de cinco doses. O número de doses por criança dependerá do mês de início das aplicações, variando, assim, de 1 a 5 doses.
Art. 3º Fica definido que a aplicação do medicamento para os pacientes internados é de responsabilidade da unidade de internação.
Art. 4º O fornecimento do medicamento será realizado pela farmácia hospitalar da rede SES-DF, mediante apresentação do Formulário de Solicitação do Palivizumabe (Anexo I) e Termo de Consentimento (Anexo II) devidamente preenchidos e assinados pelo médico assistente.

§ 1º Os Anexos I e II estarão disponíveis no site da SES-DF (Portal da Saúde): <http://www.saude.df.gov.br/saude-da-crianca/>
§ 2º A farmácia hospitalar deverá seguir o fluxo de fornecimento, controle de estoque e registro dos dados conforme definido em Nota técnica da Assistência Farmacêutica.
Art. 5º Estabelecer os seguintes critérios para aplicação do Palivizumabe:
I - Crianças menores de um ano que nasceram com idade gestacional até 28 semanas (Critério MS).
II - Crianças menores de seis meses que nasceram com idade gestacional de 29 semanas a 31 semanas e seis dias (Critério SES):
§ 1º Para os critérios I e II deverá ser seguido o seguinte fluxo:
a - O paciente internado nos hospitais da SES-DF que se enquadrar no critério de uso, no período da aplicação do Palivizumabe, deverá receber as doses necessárias durante a internação hospitalar, a partir de sete dias de vida, desde que observada a estabilidade clínica do paciente. Para iniciar o medicamento, o médico assistente deverá preencher e assinar o Formulário de Solicitação do Palivizumabe e o Termo de Consentimento e encaminhar a farmácia hospitalar da unidade que fará a autorização e fornecimento deste.
b - O paciente internado nos hospitais privados do DF e que não estejam cobertos na saúde suplementar, deverá ter o Formulário de Solicitação do Palivizumabe e Termo de Consentimento preenchidos pelo médico assistente, e entregue ao responsável legal pelo paciente, que o levará a Assessoria de Redes de Atenção à Saúde - ARAS (Endereço: SAIN Parque Rural S/N, Asa Norte, CEP 77015-915) para autorização por médico da SES-DF, que será realizada em até 3 dias úteis. Após a autorização, o funcionário do hospital deverá se dirigir à farmácia do hospital de referência, conforme definido no Art. 9º, portando isopor com gelox (gelo reciclado), para a retirada do medicamento. A autorização só é necessária para a retirada da primeira dose. Nas doses subsequentes, a unidade hospitalar deverá retirar o medicamento na farmácia de referência enquanto a criança estiver internada.
c - O(a) responsável legal, tanto pelo paciente internado na rede SES-DF quanto pelo paciente internado nos hospitais privados do DF, receberá o Formulário de Solicitação do Palivizumabe e o Termo de Consentimento na alta hospitalar, preenchido e assinado pelo médico assistente e deverá ser encaminhado ao local de referência da sua área de residência, conforme definido no Art. 8º, para aplicação do Palivizumabe. Deverá constar no Formulário de Solicitação do Palivizumabe as datas das doses anteriores, caso tenha recebido.
d- O(a) responsável legal pelo paciente em domicílio será orientado a procurar o local de referência da sua área de residência, conforme definido no Art. 8º, no período de aplicação do Palivizumabe para o agendamento das doses mensais subsequentes portando o Formulário de Solicitação do Palivizumabe e Termo de Consentimento preenchidos pelo médico assistente. O formulário será avaliado e autorizado por enfermeiro (a) do setor responsável legal pela aplicação.
III - Crianças com displasia broncopulmonar (doença pulmonar crônica da prematuridade) menores de dois anos de idade que necessitaram tratamento de suporte prolongado (oxigênio inalatório, diuréticos, corticosteroide sistêmico ou inalatório contínuo) nos seis meses anteriores ao início da sazonalidade (Critério MS).
§ 2º Para o critério III deverá ser seguido o seguinte fluxo:
a - O paciente internado e estável que se enquadrar no critério de uso, no período de aplicação do Palivizumabe, deverá receber as doses necessárias durante a internação hospitalar. Para iniciar o medicamento, o médico assistente deverá preencher e assinar o Formulário de Solicitação do Palivizumabe e o Termo de Consentimento e encaminhar a farmácia hospitalar da unidade que fará a autorização. Neste caso não há necessidade de autorização prévia do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCBJA).
b - O paciente internado e estável que se enquadrar no critério de uso nos hospitais privados do DF e que não esteja coberto pela rede suplementar de saúde, deverá ter o Formulário de Solicitação do Palivizumabe e o Termo de Consentimento preenchidos e assinados pelo médico assistente, juntamente com relatório médico e prescrição atuais que comprovem os critérios de indicação supracitados. O responsável legal pelo paciente levará as documentações ao Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCBJA) para autorização. Após a autorização, o funcionário do hospital deverá se dirigir à farmácia do hospital de referência, conforme Art. 9º, portando isopor com gelox (gelo reciclado), para a retirada do medicamento. A autorização só é necessária para a retirada da primeira dose. Nas doses subsequentes, a unidade hospitalar deverá retirar o medicamento na farmácia de referência enquanto a criança estiver internada.
c - O(a) responsável legal pelo paciente em domicílio receberá o Formulário de Solicitação do Palivizumabe e o Termo de Consentimento preenchidos e assinados pelo médico assistente, juntamente com relatório médico e prescrição atuais, que comprovem os critérios de indicação supracitados, e será orientado a procurar o Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCBJA) para a autorização. Após a autorização, o (a) responsável legal deverá comparecer com esta documentação no local de referência da sua área de residência, conforme Art. 8º, para agendamento da aplicação.
d - Para o paciente que receber alta durante o período de sazonalidade e que ainda se enquadrar nos critérios de uso, o (a) responsável legal receberá o Formulário de Solicitação do Palivizumabe e o Termo de Consentimento na alta hospitalar, preenchido e assinado pelo médico assistente, e deverá ser encaminhado ao local de referência da sua área de residência, conforme Art. 8º, para agendamento da aplicação do Palivizumabe. Deverá constar no Formulário de Solicitação do Palivizumabe as datas das doses anteriores, caso tenha recebido.
IV - Crianças menores de dois anos de idade com cardiopatia congênita ou adquirida com quadro clínico de insuficiência cardíaca, hipoxemia e/ou hipertensão pulmonar significativos. Crianças portadoras de cardiopatias com discreta repercussão sendo estas: forame oval patente, comunicação interatrial pequena, comunicação interventricular pequena, persistência de canal arterial pequeno, estenose pulmonar ou aórtica de grau discreto e coarctação da aorta de grau pequeno NÃO necessitam realizar a profilaxia (Critério MS).
§ 3º Para o critério IV deverá ser seguido o seguinte fluxo:
a - O paciente internado e estável que se enquadrar no critério de uso, no período de aplicação do Palivizumabe, deverá receber as doses necessárias durante a internação hospitalar. Para iniciar o medicamento, o médico assistente deverá preencher e assinar o Formulário de Solicitação do Palivizumabe e o Termo de Consentimento e encaminhar a farmácia hospitalar da unidade que fará a autorização. Neste caso não há necessidade de autorização prévia do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCBJA) ou do Instituto de Cardiologia do DF (ICDF).
b - O paciente internado e estável que se enquadrar no critério de uso nos hospitais privados do DF e que não esteja coberto pela rede suplementar de saúde, deverá ter o Formulário de Solicitação do Palivizumabe e o Termo de Consentimento preenchidos e assinados pelo médico assistente, juntamente com relatório médico e prescrição atuais que comprovem os critérios de indicação supracitados. O responsável legal pelo paciente levará as documentações ao Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCBJA) ou no Instituto de Cardiologia do DF (secretaria da cardiologia pediátrica) para autorização. Após a autorização, o funcionário do hospital deverá se dirigir à farmácia do hospital de referência, conforme Art. 9º, portando isopor com gelox (gelo reciclado), para a retirada do medicamento. A autorização só é necessária para a retirada da primeira dose. Nas doses subsequentes, a unidade hospitalar deverá retirar o medicamento na farmácia de referência enquanto a criança estiver internada.
c - O(a) responsável legal pelo paciente em domicílio receberá o Formulário de Solicitação do Palivizumabe e o Termo de Consentimento preenchidos e assinados pelo médico assistente, juntamente com relatório médico e prescrição atuais, que comprovem os critérios de indicação supracitados, e será orientado a procurar o Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCBJA) ou o Instituto de Cardiologia do DF (secretaria da cardiologia pediátrica) para a autorização. Após a autorização, o (a) responsável legal deverá comparecer com esta documentação no local de referência da sua área de residência, conforme Art. 8º, para agendamento da aplicação.

d - Para o paciente que receber alta durante o período de sazonalidade e que ainda se enquadrar nos critérios de uso, o (a) responsável legal receberá o Formulário de Solicitação do Palivizumabe e o Termo de Consentimento na alta hospitalar, preenchido e assinado pelo médico assistente, e deverá ser encaminhado ao local de referência da sua área de residência, conforme Art. 8º, para agendamento da aplicação do Palivizumabe. Deverá constar no Formulário de Solicitação do Palivizumabe as datas das doses anteriores, caso tenha recebido.

Art. 6º A dose a ser administrada será na posologia de 15mg/kg, via intramuscular, de preferência na face anterolateral da coxa.

Art. 7º Cada criança poderá receber de 1 (uma) a 5 (cinco) doses do medicamento, no período de sazonalidade, a cada trinta dias. O número total de doses por criança dependerá do mês de início das aplicações, variando, assim de 1 a 5 doses.

§ 1º Criança nascida durante o período de sazonalidade poderá receber menos que 05 doses, uma vez que o medicamento não será fornecido e aplicado após o término da sazonalidade em nenhuma circunstância.

§ 2º Para agendamento da aplicação da dose, será considerado o mês de nascimento.

Art. 8º Definir o local para aplicação do medicamento para os pacientes em domicílio, de acordo com o local de residência do (a) usuário (a):

I. Usuário (a) s residentes do Distrito Federal serão atendidos nos hospitais:

a) Hospital da Criança de Brasília José de Alencar será referência para Região de Saúde Central (Asa Norte, Sudoeste/Octogonal, Lago Norte, Varjão, Cruzeiro; Asa Sul e Noroeste).

b) Hospital Regional do Guará será referência para Região de Saúde Centro Sul (Núcleo Bandeirante, Candangolândia, Park Way, Riacho Fundo, Riacho Fundo II, Estrutural, SIA e Guará);

c) Hospital Regional de Ceilândia será referência para Região de Saúde Oeste (Ceilândia e Brazlândia);

d) Hospital Regional do Gama será referência para Região de Saúde Sul (Gama e Santa Maria);

e) Hospital Regional de Taguatinga será referência para Região de Saúde Sudoeste (Taguatinga, Águas Claras, Vicente Pires Recanto das Emas e Samambaia);

f) Hospital Regional de Planaltina será referência para Região de Saúde Norte (Planaltina, Fercal, Sobradinho e Sobradinho II).

g) Hospital da Região Leste (Antigo Hospital Regional do Paranoá) será referência para a Região de Saúde Leste (Paranoá, Itapoá, São Sebastião, Jardim Botânico e Lago Sul)

II. Usuário (a) s residentes nos Municípios da Rede Integrada de Desenvolvimento Econômico do DF e nascidos em hospitais da SES-DF serão atendidos nos hospitais:

a) Hospital Regional de Planaltina: Planaltina de Goiás, Vila Boa, Cabeceiras, Água Fria e Formosa;

b) Hospital Regional do Gama: Cristalina, Luziânia, Cidade Ocidental, Novo Gama, Valparaíso;

c) Hospital Regional de Ceilândia: Águas Lindas, Padre Bernardo, Mimoso, Cocalzinho;

d) Hospital Regional de Taguatinga: Abadiânia, Alexânia, Corumbá, Pirenópolis, Santo Antônio do Descoberto;

e) Hospital Região Leste (Hospital Regional do Paranoá): Unai, Buritit, Cabeceira Grande.

Art. 9º Definir a farmácia hospitalar de referência para atendimento aos pacientes internados na rede privada, conforme relacionados abaixo:

I - Farmácia do Hospital Materno-Infantil de Brasília será referência para hospitais localizados nas regiões norte, central, centro sul, leste e sul.

II - Farmácia do Hospital Regional de Taguatinga será referência para hospitais das regiões sudoeste e oeste.

Art. 10. Esta Portaria entrará em vigor na data de sua publicação, revogando-se as disposições em contrário.

OSNEI OKUMOTO

Formulário de Solicitação Palivizumabe - ANEXO - I
http://www.saude.df.gov.br/wp-content/uploads/2018/03/Formul%C3%A1rio-de-Solicitac%C3%A7%C3%A3o-do-Palivizumabe-1.pdf

Termo de Consentimento Esclarecido - ANEXO - II
http://www.saude.df.gov.br/wp-content/uploads/2018/03/Termo-de-Consentimento-Palivizumabe-2020.pdf

FUNDAÇÃO HEMOCENTRO DE BRASÍLIA

INSTRUÇÃO Nº 17, DE 06 DE FEVEREIRO DE 2020

Dispõe sobre a atualização da Política de Gestão de Riscos da FUNDAÇÃO HEMOCENTRO DE BRASÍLIA e dá outras providências.

A DIRETORA PRESIDENTE DA FUNDAÇÃO HEMOCENTRO DE BRASÍLIA, no uso das atribuições que lhe confere o Inciso IV do Artigo 23 do Decreto nº 38.689, de 7 de dezembro de 2017, considerando a Norma ABNT NBR ISO 31000:2018, que estabelece princípios e diretrizes para a implantação da Gestão de Riscos; e Considerando o Decreto nº 39.736 de 28 de março de 2019, que dispõe sobre a Política de Governança Pública e Compliance no âmbito da Administração Direta, Autárquica e Fundacional do Poder Executivo do Distrito Federal, resolve:

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Art. 1º Atualizar a Política de Gestão de Riscos no âmbito da FUNDAÇÃO HEMOCENTRO DE BRASÍLIA, que compreende:

I - o objetivo;

II - os princípios;

III - as diretrizes;

IV - as responsabilidades;

V - o processo de gestão de riscos.

Art. 2º A Política de Gestão de Riscos tem como premissa o alinhamento ao parágrafo único do artigo nº 13 do Decreto nº39.736 de 28 de março de 2019 que versa sobre a Política de Governança e Compliance no âmbito do GDF.

DO OBJETIVO

Art. 3º A Política de Gestão de Riscos tem por objetivo estabelecer os princípios, as diretrizes, as responsabilidades e o processo de gestão de riscos na FUNDAÇÃO HEMOCENTRO DEBRASÍLIA, com vistas à ampliação e fortalecimento da análise de riscos como subsídio às tomadas de decisão, em conformidade com as boas práticas de governança adotadas no setor público.

Parágrafo único. A Política definida nesta instrução deverá ser observada por todas as áreas e níveis de atuação da FUNDAÇÃO HEMOCENTRO DE BRASÍLIA, sendo aplicável a seus respectivos processos de trabalho, projetos, atividades e ações.

Art. 4º A implementação da Gestão de Riscos visa promover:

I - a identificação de eventos em potencial que afetem a consecução dos objetivos institucionais;

II - o alinhamento do apetite ao risco com as estratégias adotadas;

III - o fortalecimento das decisões em resposta aos riscos;

IV - o aprimoramento dos controles internos institucionais.

DOS PRINCÍPIOS DE GESTÃO DE RISCOS

Art. 5º A gestão de riscos observará os seguintes princípios:

I - criar e proteger valores institucionais;

II - ser parte integrante dos processos organizacionais;

III - ser estruturada e abrangente;

IV - ser personalizada estando alinhada ao contexto e ao perfil de risco da instituição;

V - ser inclusiva envolvendo as partes interessadas;

VI - abordar explicitamente a incerteza;

VII - ser baseada nas melhores informações disponíveis;

VIII - considerar fatores humanos e culturais;

IX - ser dinâmica, interativa e capaz de reagir a mudanças;

X - facilitar a melhoria contínua da organização.

DAS DIRETRIZES DE GESTÃO DE RISCOS

Art. 6º Para fins desta Política considera-se:

I - Riscos: efeito da incerteza nos objetivos a serem atingidos pela instituição;

II - Gestão de Riscos: atividades coordenadas para dirigir e controlar uma organização no que diz respeito ao risco;

III - Estrutura de Gestão de Riscos: conjunto de elementos que fornecem os fundamentos e disposições organizacionais para conceber, implementar, monitorar, rever e melhorar continuamente a gestão do risco em toda a organização;

IV - Política de Gestão de Riscos: declaração das intenções e diretrizes gerais de uma organização relacionadas à gestão de riscos;

V - Atitude perante os Riscos: abordagem da organização para avaliar e, eventualmente, buscar,manter, assumir ou afastar-se do risco;

VI - Appetite a Risco: quantidade e tipo de riscos que uma organização está preparada para buscar, manter ou assumir;

VII - Aversão ao Risco: atitude de afastar-se de riscos;

VIII - Plano de Ação de Gestão de Riscos: esquematização das medidas a serem tomadas dentro de uma estrutura de gestão de riscos, especificando a abordagem, os componentes de gestão e os recursos a serem aplicados para gerenciar riscos;

IX - Proprietário do Risco: pessoa ou área com a responsabilidade e a autoridade para gerenciar o risco;

X - Processo de Gestão de Riscos: aplicação sistemática de políticas, procedimentos e práticas de gestão para as atividades de comunicação, consulta, estabelecimento do contexto e de identificação, análise, avaliação, tratamento, monitoramento e análise crítica dos riscos;

XI - Parte Interessada: pessoa ou organização que pode afetar, ser afetada, ou perceber-se afetada por uma decisão ou atividade;

XII - Processo de Avaliação de Riscos: processo global de identificação, análise e avaliação de riscos;

XIII - Fonte de Risco: elemento que, individualmente ou de modo combinado, tem o potencial para dar origem ao risco;

XIV - Evento: ocorrência ou mudança em um conjunto específico de circunstâncias;

XV - Consequência: resultado de um evento que afeta os objetivos;

XVI - Probabilidade: chance de algo acontecer;

XVII - Nível de Risco: magnitude de um risco expressa por meio da combinação das consequências e de suas probabilidades;

XVIII - Controle: medida que mantém e/ou modifica o risco;

XIX - Risco Negativo: é o efeito da incerteza que afeta negativamente o alcance dos objetivos.

XX - Risco Positivo: é o efeito da incerteza que potencializa o alcance dos objetivos.

XXI - Risco Residual: risco remanescente após o tratamento do risco;

XXII - Risco Inerente: risco ao qual se expõe face à inexistência de controles que alterem o impacto ou a probabilidade do evento;

XXIII-Tolerância ao Risco: é o nível de variação aceitável quanto à realização dos seus objetivos;

XXIV-Impacto: efeito resultante da ocorrência de evento relacionado a um risco.

Art. 7º A Política de Gestão de Riscos abrange as seguintes categorias de riscos:

I - Estratégicos: riscos decorrentes da falta de capacidade ou habilidade da Unidade em proteger-se ou adaptar-se às mudanças que possam interromper o alcance de objetivos e a execução da estratégia planejada;

II - De Conformidade: riscos decorrentes do órgão/entidade não ser capaz ou hábil para cumprir com as legislações aplicáveis ao seu negócio e não elaborar, divulgar e fazer cumprir suas normas e procedimentos internos;

III - Financeiros: riscos decorrentes da inadequada gestão de caixa, das aplicações de recursos em operações novas/desconhecidas e/ou complexas de alto risco;

IV - Operacionais: riscos decorrentes da inadequação ou falha dos processos internos, das pessoas ou de eventos externos;

V - Ambientais: riscos decorrentes da gestão inadequada de questões ambientais, como: emissão de poluentes, disposição de resíduos sólidos e outros;

VI - De Tecnologia da Informação: riscos decorrentes da inexistência, indisponibilidade ou inoperância de equipamentos e sistemas informatizados que prejudiquem ou impossibilitem o funcionamento ou a continuidade normal das atividades da instituição representado, também, por erros ou falhas nos sistemas informatizados ao registrar, monitorar e contabilizar corretamente transações ou posições;

VII - De Recursos Humanos: riscos decorrentes da falta de capacidade ou habilidade da instituição em gerir seus recursos humanos de forma alinhada aos objetivos estratégicos definidos;

VIII - De Integridade: riscos decorrentes da não aderência aos valores, princípios e normas éticas da instituição, principalmente àqueles ligados a fraudes e a atos de corrupção.

Art. 8º São elementos estruturantes da Gestão de Riscos da FUNDAÇÃO HEMOCENTRO DEBRASÍLIA a Política de Gestão de Riscos, o Comitê Interno de Governança, o Processo de Gestão de Riscos e o Controle Interno.

DAS RESPONSABILIDADES PELA GESTÃO DE RISCOS

Art. 9º São considerados responsáveis pelo gerenciamento dos riscos, em seus respectivos âmbitos e escopos de atuação:

I - o Comitê Interno de Governança - CIG; e

II - o Subcomitê de Gestão de Riscos, composto pelos membros a seguir:

a - Assessoria de Planejamento e Gestão;

b - Assessoria da Garantia da Qualidade;

c - Gerentes táticos (área finalística e suporte); e

d - Gerentes operacionais (gerentes de processos).

Art. 10. Compete ao Comitê Interno de Governança-CIG da FHB:

I - implementar e manter processos e mecanismos adequados à incorporação dos princípios e das diretrizes da governança previstos no Decreto 39.736,de 28 de março de 2019, entre eles a gestão de riscos;

II - decidir sobre os processos de trabalho institucionais que devem ter os riscos gerenciados e tratados com prioridade, considerando a dimensão dos prejuízos que possam causar no funcionamento do sistema e no cumprimento da missão institucional;

III-assegurar a existência, o monitoramento e a avaliação de um sistema efetivo de gestão de riscos;

IV - utilizar as informações resultantes desse sistema para apoiar seus processos decisórios e gerenciar riscos estratégicos;

V - delegar a implantação e a operação da gestão de riscos ao Subcomitê de Gestão de Riscos no âmbito da FHB;

VI - definir os níveis de risco aceitáveis na instituição;

VII - designar os gerentes táticos;

VIII-avaliar a atuação dos gerentes táticos e operacionais;

IX- orientar e avaliar o trabalho realizado pelo Subcomitê de Riscos;

X - aprovar o plano periódico de auditoria de controles.

Art. 11 Compete ao Subcomitê de Riscos

I - coordenar as atividades relacionadas ao Programa de Gestão de Riscos na FHB, nos âmbitos tático e operacional;



Governo do Distrito Federal
Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal
Subsecretaria de Atenção Integral à Saúde
Assessoria de Redes de Atenção à Saúde

Nota Técnica N.º 5/2024 - SES/SAIS/ARAS

Brasília-DF, 22 de janeiro de 2024.

Assunto: Nota Técnica Palivizumabe

1. DO CONTEXTO

Dentre os agentes etiológicos das infecções respiratórias agudas no primeiro ano de vida, está o vírus sincicial respiratório (VSR), levando a bronquiolites e pneumonias na infância.

1. Ainda no primeiro ano de vida, em torno de 50% das crianças são infectadas por este vírus e mais de 90% até os 2 anos de idade.
2. As taxas de hospitalização tendem a ser maiores em prematuros e nas crianças com malformações cardíacas. As crianças com Doença Pulmonar Crônica da Prematuridade (DPCP) apresentam maior probabilidade de serem acometidas pelas infecções graves causadas pelo VSR.
3. O VSR tem um caráter sazonal e, no Distrito Federal (DF), assim como na região Centro-Oeste, é considerado como o período de maior circulação os meses de março até julho. As populações de risco possuem uma maior morbidade em decorrência da imunidade não permanente, da existência de sorotipos diferentes e da ausência de anticorpos específicos.
4. O Palivizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado e há evidências científicas, bem como normativas no âmbito do Sistema Único de Saúde, relatando sua eficácia na prevenção das doenças graves, cujo agente etiológico é o VSR.

2. DO OBJETIVO

1. Este documento tem como objetivo principal apresentar os critérios para os elementos que serão observados nas unidades da SES-DF no encaminhamento das crianças para terapia imunoprolática com Palivizumabe no ano de 2024, promovendo a organização do processo de trabalho nas unidades da SES-DF envolvidas com esta atividade.
2. Os motivos que justificam o referido encaminhamento estão embasados na Portaria SES-DF Nº 78, de 05 de fevereiro de 2020 (DODF nº 28, páginas 3 e 4, de 10 de fevereiro de 2020), e na Portaria Conjunta SAS/MS e SCTIE/MS Nº 23, de 3 de outubro de 2018 (disponível na internet pelo endereço bit.ly/pali18) e visam também à organização.

3. DO PERÍODO DE FORNECIMENTO, DA POSOLOGIA E DA FORMA DE ADMINISTRAÇÃO

1. O período de fornecimento do Palivizumabe será de fevereiro a julho de 2024, sem prorrogação independentemente da idade do paciente.

2. Após a primeira dose, as doses subsequentes devem ser administradas com intervalo de trinta dias (até cinco doses, no máximo).
3. Cada criança poderá receber de 1 (uma) a 5 (cinco) doses do medicamento, no período de sazonalidade, a cada trinta dias. O número total de doses por criança dependerá do mês de início das aplicações, variando, assim de 1 a 5 doses. A criança nascida durante o período de sazonalidade poderá receber menos que 05 doses, uma vez que o medicamento não será fornecido e aplicado após o término da sazonalidade em nenhuma circunstância. Para agendamento da aplicação da dose, será considerado o mês de nascimento.
4. Para os recém-nascidos internados que se incluem nos critérios de uso, a administração de Palivizumabe poderá ser iniciada a partir de 7 dias de vida, de acordo com as condições clínicas apresentadas no período de internação.
5. A posologia é de 15 mg/kg, via intramuscular e de preferência na face anterolateral da coxa.

4. DO CONTEÚDO

1. O VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO afeta a maioria das crianças até os 2 anos de idade. A infecção por este vírus é considerada uma das causas mais importantes de infecção respiratória inferior, no período pós-neonatal 1. Cerca de 400.000 de bebês morrem, no mundo, por ano, com idades entre 28 dias e 1 ano, devido a Infecção Viral do trato Inferior. Entre as principais causas de infecção Viral do Trato Inferior está a infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR)
2. A taxa de hospitalização devido a infecção pelo VSR está sujeita a variações geográficas sazonais e locais, mas chega a ser de 19 para cada 1.000 crianças menores de 1 ano. Estimativas de letalidade global pelo VSR são 6,60 para cada 1000 crianças menores de 1 ano 3.
3. A infecção pelo VSR pode estar relacionada a vários fatores, incluindo o comprometimento da função cardiorrespiratória, insuficiência respiratória, distúrbios na ventilação-perfusão, cianose, desidratação, hipertensão pulmonar, dentre outros. Palivizumabe é a única imunoprofilaxia padrão, aprovada e regulamentada contra doenças graves, por infecção pelo VSR em bebês e crianças pequenas de alto risco, na ausência de uma vacina disponível 4. Taxas de mortalidade associadas com infecção por VSR são geralmente baixas em bebês previamente saudáveis (< 1% dos hospitalizados), mas aumenta significativamente em pacientes de alto risco 5.

5. DOS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Critério Ministério da Saúde (SES-DF é polo de aplicação)	Criança menor de dois anos de idade (1 ano, 11 meses e 29 dias) com displasia broncopulmonar (doença pulmonar crônica da prematuridade) Criança menor de dois anos de idade (1 ano, 11 meses e 29 dias) com cardiopatia congênita ou adquirida em tratamento para insuficiência cardíaca e/ou hipertensão pulmonar significativa. Criança menor de um ano de idade (até 11 meses e 29 dias), que nasceu prematuro com idade gestacional até 28 semanas e seis dias 7 .
Critério SES	Criança menor de 06 meses de idade, que nasceu prematuro com idade gestacional de 29 semanas até 31 semanas e 6 dias. A criança que entra no período da aplicação (Fevereiro) com menos de 6 meses fará 5 doses.

Crítérios de Exclusão	Criança com reação alérgica aos componentes da fórmula do produto.
------------------------------	--

6. CONDUCTA

- A primeira dose deve ser administrada no mês anterior ao início do período de sazonalidade do VSR, sendo que no DF o período de sazonalidade é de Março a Julho do ano corrente.
- O período de fornecimento do palivizumabe será de fevereiro a julho de cada ano, sem prorrogação independentemente da idade do paciente, e no período sazonal em todos os anos. Após a primeira dose, as doses subsequentes devem ser administradas com intervalo de trinta dias (até cinco doses, no máximo).
- O número total de doses por criança dependerá do mês de início das aplicações, variando, assim, de 1 a 5 doses. A criança nascida durante o período de sazonalidade poderá receber menos que 5 doses, uma vez que o medicamento não será fornecido e aplicado após o término da sazonalidade em nenhuma circunstância. Para agendamento da aplicação da dose será considerado o mês de nascimento (mês do aniversário).
- Para os recém-nascidos internados que se incluem nos critérios de uso, a administração de Palivizumabe poderá ser iniciada a partir de 7 dias de vida, de acordo com as condições clínicas apresentadas no período de internação.
- Para os pacientes que sejam omissos a este protocolo será considerada a decisão de inclusão pelos pediatras da ARAS/SAIS, em conjunto com a Referência Técnica Distrital de Pediatria, junto aos especialistas, de acordo com cada caso.

7. DA AUTORIZAÇÃO E LOCAIS DE APLICAÇÃO

AUTORIZAÇÃO DOS PACIENTES INTERNADOS:

Pacientes internados na Rede SES	O médico assistente deverá preencher e assinar o Formulário de Solicitação do Palivizumabe e o Termo de Consentimento, prescrever no prontuário eletrônico da SES e encaminhar o formulário e o termo de consentimento à farmácia hospitalar da unidade que fará a autorização e fornecimento do insumo. Para as doses seguintes, durante a internação, será necessário apenas a prescrição no prontuário eletrônico que deverá contar, obrigatoriamente, com o peso atualizado do paciente. Importante salientar que para o paciente internado no hospital ou acompanhado pelas equipes da atenção domiciliar não é necessária autorização externa para todos os critérios, sendo avaliado pela equipe da farmácia hospitalar que realizará a autorização. Na alta hospitalar, é de responsabilidade da UNIDADE DE INTERNAÇÃO fornecer cópia de toda a documentação (Formulário de Solicitação e Termo de
---	--

	Consentimento) e deve constar no formulário as datas de aplicações que foram realizadas na internação.
Pacientes externos da SES e internados na rede privada, ICTDF, HUB e IHBDF.	A autorização será realizada pela ARAS/SAIS, em conjunto com a Referência Técnica Distrital de Pediatria, na Administração Central da SES, por meio do e-mail: palivizumabe.sesdf@saude.df.gov.br. Relação dos documentos exigidos para a autorização: - formulário de solicitação; - termo de consentimento; - relatório com a descrição da indicação do medicamento; e - cópia do cartão SUS do paciente. No caso de paciente da Rede Privada de Saúde e com os critérios do MS, anexar juntamente com os documentos descritos acima, a negativa do convênio, pois conforme Nota Técnica nº 196/2017 da ANS, estes critérios estão na cobertura obrigatória na internação e a nível ambulatorial.

AUTORIZAÇÃO PARA O PACIENTE AMBULATORIAL:

Critério MINISTÉRIO DA SAÚDE	Criança menor de dois anos de idade (até 1 ano, 11 meses e 29 dias) portador de displasia broncopulmonar (doença pulmonar crônica da prematuridade)	Autorização no Hospital da Criança de Brasília (HCB) mediante formulário de solicitação, termo de consentimento e relatório médico (inicial e atual). Local de entrega de documentos para a Autorização no HCB: Protocolo Hospital da Criança de Brasília Recepção Bloco 1 Endereço: Área Especial (AENW) - Nº 03 Lote A Setor de Habitações Coletivas - Noroeste– SHCN. Telefone para informações: 3025-8355. Os pneumologistas pediátricos das Regiões de Saúde (que constam na lista da SES/SAIS/ARAS) estão autorizados a prescrever o medicamento, não sendo necessário aos pacientes nova autorização.
	Criança menor de dois anos de idade com cardiopatia congênita ou adquirida em tratamento para insuficiência cardíaca e/ou hipertensão pulmonar significativa.	Autorização no Hospital da Criança de Brasília (HCB) ou no Instituto de Cardiologia e Transplantes do Distrito Federal (ICTDF) mediante formulário de solicitação, termo de consentimento, relatório médico (inicial e atual) e exames.

		Os cardiologistas pediátricos das Regiões de Saúde (que constam na lista da SES/SAIS/ARAS) estão autorizados a prescrever o medicamento, não sendo necessário aos pacientes nova autorização. Local de entrega de documentos para a Autorização no HCB: Protocolo Geral Hospital da Criança de Brasília - Protocolo Hospital da Criança de Brasília - Recepção Bloco 1 Endereço: Área Especial (AENW) - Nº 03 Lote A - Setor de Habitações Coletivas - Noroeste– SHCN. Telefone para informações: 3025-8355. Local de entrega de documentos para a Autorização no ICTDF: Secretaria Médica Endereço: Estrada Parque Contorno do Bosque sem número, SHCES, Brasília. Prédio Anexo ao Hospital das Forças Armadas (HFA) Telefone para informações: 3403-5508
	Criança menor de um ano de idade (até 11 meses e 29 dias), que nasceu prematuro com idade gestacional até 28 semanas e seis dias.	Autorização nos locais de referência para aplicação mediante formulário de solicitação, termo de consentimento e relatório médico (Inicial e atual).

Critério SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL	Criança menor de 6 meses de idade, que nasceu prematuro com idade gestacional de 29 semanas até 31 semanas e seis dias.	Autorização nos locais de referência para aplicação mediante formulário de solicitação, termo de consentimento e relatório médico (Inicial e atual).
--	--	---

LOCAIS DE APLICAÇÃO AMBULATORIAL

Região de Saúde	Local

Região Central	• Hospital da Criança de Brasília José de Alencar é referência para Região de Saúde Central (Asa Norte, Sudoeste/Octogonal, Lago Norte, Lago Sul, Varjão, Cruzeiro; Asa Sul e Noroeste): Local de referência para entrega dos formulários para o Palivizumabe: Protocolo Geral Hospital da Criança de Brasília - Recepção Bloco 2 Endereço: Área Especial (AENW) - Nº 03 Lote A - Setor de Habitações Coletivas - Noroeste – SHCN. Telefone: 3025-8355 Local de Aplicação: Hospital da Criança de Brasília Endereço: Área Especial (AENW) - Nº 03 Lote A - Setor de Habitações Coletivas - Noroeste – SHCN. Telefone: 3025-8355
Região Centro-Sul	• Hospital Regional do Guará é referência para Região de Saúde Centro Sul (Núcleo Bandeirante, Candangolândia, Park Way, Riacho Fundo, Riacho Fundo I, Estrutural, SIA e Guará): Local de referência para entrega e orientações dos formulários para o Palivizumabe: Gerência de Enfermagem - 1º andar - Hospital Regional do Guará Telefone para informações: 3349-4976 E-mail: palivizumabehrgu@gmail.com Local de Aplicação: Ambulatório da DIRASE - Hospital Regional do Guará Endereço: QI O6, Lote C s/n, Área Especial, Guará, Brasília - DF. Telefone DIRASE(Assessoria): 3449-4932
Região Leste	• Hospital da Região Leste (Antigo Hospital Regional do Paranoá) referência para a Região de Saúde Leste (Paranoá, Itapoã, São Sebastião e Jardim Botânico) e RIDE: Unai, Buritis, Cabeceira Grande. Local de referência para entrega e orientações dos formulários para o Palivizumabe: Gerência Interna de Regulação - Hospital da Região Leste Endereço: Área especial, Quadra 2, Conjunto K, Lote 1. Paranoá, Brasília - DF - Portaria Administrativa

	Telefone para informações: 3449-5300 E-mail: palivizumabehrl@gmail.com Local de Aplicação: Maternidade do Hospital da Região Leste, 3º andar. Endereço: Área especial, Quadra 2, Conjunto K, Lote 1. Paranoá, Brasília - DF
Região Sudoeste	• Hospital Regional de Taguatinga referência para Região de Saúde Sudoeste (Taguatinga, Águas Claras, Vicente Pires, Arniqueira, Recanto das Emas e Samambaia): e RIDE: Abadiânia, Alexânia, Corumbá, Pirenópolis, Santo Antônio do Descoberto; Local de referência para entrega e orientações dos formulários para o Palivizumabe: Hospital Regional de Taguatinga Núcleo Hospitalar de Epidemiologia Telefone: 3449-6674 Local de Aplicação: Hospital Regional de Taguatinga Endereço: Setor C Norte Área Especial 24 - Taguatinga, Brasília - DF.
Região Sul	• Hospital Regional do Gama é referência para Região de Saúde Sul (Gama e Santa Maria): e RIDE : Cristalina, Luziânia, Cidade Ocidental, Novo Gama, Valparaíso; Local de referência para entrega e orientações dos formulários para o Palivizumabe: Sala de Vacinas Especiais do HRG - Hospital Regional do Gama Núcleo Hospitalar de Epidemiologia Telefone: 3449-7346 Local de Aplicação: Sala de Vacinas Especiais do HRG - Hospital Regional do Gama Endereço: Área Especial nº1, Setor Central, Gama, Brasília-DF. Núcleo de Vigilância Epidemiológica e Imunização Fone: 3449-7144

Região Norte	• Hospital Regional de Planaltina referência para Região de Saúde Norte (Planaltina, Fercal, Sobradinho e Sobradinho I) e RIDE (Planaltina de Goiás, Vila Boa, Cabeceiras, Água Fria e Formosa;) e RIDE : Planaltina de Goiás, Vila Boa, Cabeceiras, Água Fria e Formosa; Local de referência para entrega e orientações dos formulários para o Palivizumabe: Hospital Regional de Planaltina Núcleo Hospitalar Epidemiologia: Telefone: 3449-5824 Hospital Regional de Sobradinho Núcleo Hospitalar Epidemiologia: Telefone:3449-5636 Hospital Regional de Sobradinho Local de Aplicação: Hospital Regional de Planaltina Endereço: WL4 – Área Especial – Setor Hospitalar Planaltina, Brasília - DF. Hospital Regional de Sobradinho Endereço: Q 12 - Sobradinho, Brasília - DF.
Região Oeste	• Hospital Regional de Ceilândia é referência para Região de Saúde Oeste (Ceilândia, Sol Nascente/Por do Sol e Brazlândia) e RIDE (Águas Lindas, Padre Bernardo, Mimoso e Cocalzinho) Local de referência para entrega e orientações dos formulários para o Palivizumabe: Hospital Regional da Ceilândia Núcleo Hospitalar de Epidemiologia: 3449-6143 /3449-6253 Local de Aplicação: HRC - Hospital Regional da Ceilândia Endereço: QNM 27 Área Especial, Ceilândia, Brasília - DF.

8. APRESENTAÇÃO

O palivizumabe é comercializado no Brasil em caixa com frasco ampola de vidro incolor de 0,5 mL ou de 1 mL na forma de solução injetável. Cada 1 mL da solução contém 100 mg de palivizumabe.

O palivizumabe deve ser armazenado na embalagem original do produto, sob refrigeração, entre 2° a 8°C, não devendo ser congelado, mantendo-se assim próprio para o consumo, dentro do prazo de validade indicado pelo fabricante.

9. **ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO**

Deve ser administrado exclusivamente por via intramuscular (IM), utilizando técnica asséptica. A posologia recomendada de palivizumabe é 15 mg/kg de peso corporal, administrados uma vez por mês por no máximo 5 meses, durante a sazonalidade do VSR.

10. **INFORMAÇÕES GERAIS:**

Diretoria de Assistência Farmacêutica -DIASF Telefone: 3449-4084

Assessoria de Redes de Atenção à Saúde - ARAS/SESDF Telefone: 3449-4076

11. **BASE CIENTÍFICA**

1. Moreno-Espinosa S, Estrada-Ruelas I, Sánchez-Miranda Y, Flores-Arizmendi RA, Macías- Avilés HA, Ruiz-Gutiérrez HH, et al. Prevention of severe respiratory syncytial virus infection in the pediatric population in Mexico: Position of a group of experts. Boletín Médico del Hospital Infantil de México. 2020 May 1;77(3):100–11.
2. Wegzyn C, Lim, Toh K, Notario G, Biguenet S, Unnebrink K, et al. Safety and Effectiveness of Palivizumab in Children at High Risk of Serious Disease Due to Respiratory Syncytial Virus Infection: A Systematic Review.
3. Stein RT, Bont LJ, Zar H, Polack FP, Park C, Claxton A, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. Pediatric Pulmonology 52(4):556–69. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ppul.23570>
4. Sánchez Luna M, Manzoni P, Paes B, Baraldi E, Cossey V, Kugelman A, et al. Expert Consensus on Palivizumab use for Respiratory Syncytial Virus in Developed Countries. 2018;
5. Bernhard Resch; Paolo Manzoni; Marcello Lanari (2009). Severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants with neuromuscular diseases and immune deficiency syndromes. , 10(3), 0–153. doi:10.1016/j.prrv.2009.06.003
6. PORTARIA Nº 522, DE 13 DE MAIO DE 2013. Aprova o protocolo de uso do Palivizumabe.
7. PORTARIA Nº 39, DE 26 DE FEVEREIRO DE 2014. Dispõe sobre a aplicação e dispensação do fármaco Palivizumabe na prevenção do Vírus Sincicial Respiratório (VSR) nos serviços de saúde que integram a Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES/DF).
8. PORTARIA Nº 78, DE 05 DE FEVEREIRO DE 2020. Dispõe sobre os critérios de aplicação e fornecimento do fármaco Palivizumabe na prevenção do Vírus Sincicial Respiratório (VSR) nos serviços de saúde que integram a Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF).
9. Renato C. Impact of the 2014 American Academy of Pediatrics recommendation and of the resulting limited financial coverage by the Italian Medicines Agency for palivizumab prophylaxis on the RSV-

associated hospitalizations in preterm infants during the 2016-2017 epidemic season: a systemic review of seven Italian reports. *Italian Journal of Pediatrics*. 2019;1–9

10. Kusters MA, Verstegen RH, Gemen EF, de Vries E. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. *Clin Exp Immunol*. 2009 May;156(2):189-93. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.03890.x. Epub 2009 Jan 22. PMID: 19250275; PMCID: PMC2759463.
11. McGirr, A. A., Schwartz, K. L., Allen, U., Solomon, M., & Sander, B. (2017). The cost- effectiveness of palivizumab in infants with cystic fibrosis in the Canadian setting: A decision analysis model. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 13(3), 599–606.
<https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1235670>
12. González-Granado, L. I., Martín-Nalda, A., Alsina, L., Neth, O., Santamaría, M., & Soler- Palacín, P. (2022). Respiratory syncytial virus infections requiring hospitalization in patients with primary immunodeficiency. *Anales de Pediatría (English Edition)*.
- 10 Nanishi, E; Hoshina, T; Takada, H; Hara, Toshiro (2016). A nationwide survey of common viral infections in childhood among patients with primary immunodeficiency diseases. *Journal of Infection*, (), S0163445316302031–doi:10.1016/j.jinf.2016.07.018
11. Mejias, A., Garcia-Maurino, C., Rodriguez-Fernandez, R., Peeples, M. E., & Ramilo, O. (2017). Development and clinical applications of novel antibodies for prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection. *Vaccine*, 35(3), 496-502.
12. Protocolo de Uso Palivizumabe para prevenção da Infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório [Internet]. 2018. Available from: <http://conitec.gov.br>
13. DISTRITO FEDERAL Nota Informativa n.º 4/2022 - ORIENTAÇÕES GERAIS PALIVIZUMABE 2022 . SES/SAIS/ARAS Brasília-DF, 17 de fevereiro de 2022.
https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/0/Aviso_Palivizumabe_2023.pdf/597e79fa-f793-508a-206c-fa5ab25142a2?t=1678358616051
15. PREVENÇÃO das doenças respiratórias no outono-inverno. [cited 2022 May 10]; Available from: www.spsp.org.br
16. Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica, SECRETARIA DE CIÊNCIA. GESTÃO DO PALIVIZUMABE. Brasília ; 2018.



Documento assinado eletronicamente por **CAROLINA CÉSAR FERREIRA - Matr.1709332-5, Chefe da Assessoria de Redes de Atenção à Saúde substituto(a)**, em 23/01/2024, às 10:24, conforme art. 6º do Decreto nº 36.756, de 16 de setembro de 2015, publicado no Diário Oficial do Distrito Federal nº 180, quinta-feira, 17 de setembro de 2015.



Documento assinado eletronicamente por **LARA NUNES DE FREITAS CORREA - Matr.1675286-4, Subsecretário(a) de Atenção Integral à Saúde**, em 29/01/2024, às 11:27, conforme art. 6º do Decreto nº 36.756, de 16 de setembro de 2015, publicado no Diário Oficial do Distrito Federal nº 180, quinta-feira, 17 de setembro de 2015.



Documento assinado eletronicamente por **LUCIANO MORESCO AGRIZZI - Matr.1688993-2**,
Secretário(a) Adjunto(a) de Assistência à Saúde, em 29/01/2024, às 18:07, conforme art. 6º do
Decreto nº 36.756, de 16 de setembro de 2015, publicado no Diário Oficial do Distrito Federal nº
180, quinta-feira, 17 de setembro de 2015.



A autenticidade do documento pode ser conferida no site:
[http://sei.df.gov.br/sei/controlador_externo.php?](http://sei.df.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0)
[acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0](http://sei.df.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0)
verificador= **131737545** código CRC= **71CF4F54**.

"Brasília - Patrimônio Cultural da Humanidade"
SRTVN Quadra 701 Lote D, 1º e 2º andares, Ed. PO700 - Bairro Asa Norte - CEP 70719-040 - DF
Telefone(s):
Sítio - www.saude.df.gov.br

1

 Secretaria de Estado da Saúde – SES/MA Secretaria Adjunta da Política de Atenção Primária e Vigilância em Saúde - SAPAPVS	NOTA TÉCNICA Nº 001 / 2024 – SAPAPVS/SES/MA.		
	ÁREA EMITENTE: SUPERINTENDENCIA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO À SAÚDE DA CRIANÇA E ADOLESCENTE		
	NOTA TÉCNICA DE ATUALIZAÇÃO SOBRE ADMINISTRAÇÃO DO ANTICORPO PALIVIZUMABE NO ESTADO DO MARANHÃO		
	Data de emissão: 06/12/2023	Revisão: 01	Página 1 de 15

1. ASSUNTO:

Sistematizar todo o processo que envolve a solicitação, a distribuição, a dispensação e a administração do medicamento Palivizumabe como tratamento profilático das afecções respiratórias, cujo agente etiológico é o Vírus Sincicial Respiratório com ampliação do Critério 1.

2. INTERESSADOS:

Profissionais de saúde e gestores dos polos de administração do Palivizumabe no estado do Maranhão.

3. EMENTA:

O VSR é de alta contagiosidade e com grande potencial de disseminação hospitalar e 90% das crianças se infectam nos primeiros 2 anos de vida. O Palivizumabe foi aprovado pelo Food and Drugs Administration (FDA) em 1998, e em 2014 foi disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) quando o Ministério da Saúde publicou a Portaria de nº. 522 aprovando o protocolo para o uso clínico do Palivizumabe. No estado do Maranhão houve ampliação de 1 dos 3 critérios de administração, ficando sob responsabilidade dos polos o acompanhamento, solicitação e administração do mesmo.

4. RELATÓRIO / Fatos:

A imunoprofilaxia com Palivizumabe é caracterizada como investimento rentável e clinicamente eficaz para reduzir os riscos de infecção do trato respiratório inferior pelo VSR. Segundo Checchia et al. (2011), a administração mensal de Palivizumabe durante o período de sazonalidade resultou em uma diminuição de 45% a 55% nas taxas de hospitalização e o uso da profilaxia também foi associada a redução da mortalidade entre as crianças com critério para a utilização do medicamento. Acumulam-se evidências sugerindo que o uso do Palivizumabe em crianças reduz a incidência futura de episódios e dias de sibilância (BLANKEN et al., 2013; YOSHIHARA et al., 2013) neutralizante e inibitória contra o VSR, provocando imunização passiva, o diferenciando das vacinas (BRASIL, 2012; BRASIL, 2013), pois estas representam uma forma de imunização ativa, ou seja, estimulam a produção de anticorpos pelo próprio organismo. Portanto, o Palivizumabe possui ação passiva, isto é, inibitória para o VSR.

5. FUNDAMENTAÇÃO / Análise:

Em 2022, o Estado do Maranhão amplia os critérios para administração de Palivizumabe, ficando assim estabelecidos:

- A) Crianças menores de 1 ano de idade (até 11 meses e 29 dias) que nasceram com idade gestacional menor ou igual a 32 semanas e seis dias;
- B) Crianças menores de 2 anos de idade com doença pulmonar crônica da prematuridade (DPCP), definida pela dependência de oxigênio em prematuros a partir de 28 dias de vida acompanhada de alterações típicas na radiografia pulmonar ou dependência de oxigênio com 36 semanas de idade gestacional corrigida, em prematuro extremo;
- C) Crianças menores de 2 anos de idade com cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada. Incluem-se as cardiopatias cianóticas em uso de medicamentos para controlar insuficiência cardíaca congestiva e que precisarão de procedimento cirúrgico. Crianças com hipertensão pulmonar moderada a severa. Desta forma, todos os polos de administração do Palivizumabe no estado do Maranhão



Secretaria de Estado da Saúde – SES/MA
Secretaria Adjunta da Política de Atenção
Primária e Vigilância em Saúde - SAPAPVS

NOTA TÉCNICA Nº 001 / 2024 – SAPAPVS/SES/MA.

ÁREA EMITENTE:

SUPERINTENDENCIA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA
DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO À SAÚDE DA CRIANÇA E
ADOLESCENTE

NOTA TÉCNICA DE ATUALIZAÇÃO SOBRE ADMINISTRAÇÃO DO
ANTICORPO PALIVIZUMABE NO ESTADO DO MARANHÃO

Data de emissão: 06/12/2023

Revisão: 00

Página 2 de 15

deverão estar cientes e operacionalizando as ações de solicitação, administração, acompanhamento e registro em sistema das doses administradas.

OBSERVAÇÕES

- O Palivizumabe não está indicado em recém-nascidos e lactentes com doença cardíaca sem repercussão hemodinâmica (como, por exemplo, defeito do septo atrial tipo ostium secundum; defeito pequeno do septo ventricular; estenose pulmonar; estenose aórtica não complicada; coartação leve da artéria aorta; persistência do ducto arterial; criança com lesão cardíaca corrigida por cirurgia a não ser que continue precisando de medicamentos por insuficiência cardíaca; lactentes com cardiopatia leve, sem uso de medicamentos para esta doença);
- A administração de Palivizumabe deverá ser feita em crianças que preencham pelo menos um dos critérios de inclusão estabelecidos nesta Nota Técnica, inclusive para as que se encontram internadas, devendo neste caso ser administrado no ambiente hospitalar;
- recém-nascidos internados com indicação para receber o Palivizumabe, a aplicação poderá ser iniciada, a partir de 7 dias de vida, desde que observada a estabilidade clínica da criança;
- A criança poderá receber a dose inicial (intra-hospitalar) no período quinzenal que antecede a alta hospitalar.

6. DESCRIÇÃO DO PROCESSO:

Administração do Palivizumabe em Contexto Intra-hospitalar:

Para que a criança receba o Palivizumabe em contexto intra-hospitalar deve-se considerar a considerada. Em estabilidade clínica. Nestes casos, estabilidade clínica é definida nos casos em que:

- recém-nascido -nascido sem uso de drogas vasoativas para tratamento de choque séptico, cardiogênico ou hipovolêmico;
- sem uso de antibióticos ou outras drogas para tratamento de infecção grave;
- sem uso de parâmetros elevados de ventilação mecânica.

Contraindicações para Administração do Palivizumabe:

- ✓ O Palivizumabe não deve ser utilizado em crianças com histórico de reação anterior grave ao Palivizumabe ou a qualquer de seus excipientes ou a outros anticorpos monoclonais humanizados;
- ✓ Este medicamento é contraindicado a pacientes adultos e não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação.

Apresentação do Palivizumabe

No Brasil, o Palivizumabe é, atualmente, comercializado em caixa com frasco ampola de vidro incolor de 0,5 mL ou de 1 mL na forma de solução injetável ambas contendo a concentração de 100mg/mL. Não é necessário diluir a nova forma farmacêutica, pois a solução injetável é uma formulação pronta para uso que elimina a necessidade de reconstituição.

Conservação do Palivizumabe

Deve ser armazenado na embalagem original do produto sob refrigeração, entre +2º e +8ºC, não devendo ser congelado. Nestas condições o medicamento se mantém próprio para o consumo dentro do prazo de validade indicado pelo fabricante.

Posologia do Palivizumabe



Secretaria de Estado da Saúde – SES/MA
Secretaria Adjunta da Política de Atenção
Primária e Vigilância em Saúde - SAPAPVS

NOTA TÉCNICA Nº 001 / 2024 – SAPAPVS/SES/MA.

ÁREA EMITENTE:

SUPERINTENDENCIA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA
DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO À SAÚDE DA CRIANÇA E
ADOLESCENTE

NOTA TÉCNICA DE ATUALIZAÇÃO SOBRE ADMINISTRAÇÃO DO
ANTICORPO PALIVIZUMABE NO ESTADO DO MARANHÃO

Data de emissão: 06/12/2023

Revisão: 00

Página 3 de 15

A posologia recomendada de Palivizumabe é 15 mg/kg de peso corporal, uma vez por mês durante períodos de sazonalidade do VSR. O esquema para o Palivizumabe encontra-se expresso no Quadro Anexo 1.

Esquema Profilático do Palivizumabe

O esquema recomendado é de cinco (05) doses. A primeira dose deve ser administrada um mês antes do início do período de sazonalidade e as doses subsequentes administradas durante este período (PALIVIZUMABE, 2015). Cada criança poderá receber no máximo cinco (05) doses anuais do medicamento. Vale ressaltar que o número total de doses por criança dependerá do mês de início das aplicações, variando de 1 a 5 doses. Para crianças nascidas durante a sazonalidade do VSR, poderá ser necessário menos que 5 doses, uma vez que o medicamento não será aplicado fora desse intervalo de tempo.

Via e local de administração do Palivizumabe

O Palivizumabe deve ser administrado exclusivamente por via intramuscular (IM) por profissional capacitado, utilizando técnica asséptica. Quanto ao local de administração esta se dará no músculo ântero-lateral da coxa.

Período de Sazonalidade para Administração do Palivizumabe

Segundo recomendação do Ministério da Saúde (BRASIL, 2013) a primeira dose do Palivizumabe deve ser administrada 1 mês antes do início do período de sazonalidade que no Maranhão é de março a julho de cada ano. Assim, no Estado do Maranhão, o Palivizumabe deverá ser administrado, nas crianças que se enquadrem em um dos três critérios definidos nesta Nota Técnica, no período de 01 de fevereiro a 30 de julho.

Eventos Adversos à Administração do Palivizumabe

- a) Reações locais: dor no local, hematomas, abscessos, endurecimento do local da administração, diminuição da sensibilidade e dano tecidual (lesão de nervos), fibrose e perda de amplitude de movimentos articulares (CANÇADO; LOBO; FRIEDRICH, 2010; PORTELA; PIVA, 2011);
b) Rash (erupção cutânea) (PALIVIZUMABE, 2015);
c) Pirexia (PALIVIZUMABE, 2015); d) Anafilaxia (rara) (BRASIL, 2013).

Observação: Das reações citadas, a anafilaxia é a que mais necessita de ação imediata, dando importância para que a equipe de saúde preste os cuidados adequados e de qualidade. Com isso, toda criança, após receber o Palivizumabe, deve permanecer em observação, pois, a manifestação dos sinais é súbito e pode iniciar até no máximo 2 horas após a administração do palivizumabe. Dessa maneira, caso a criança apresente algum sinal ela ainda estará no serviço de saúde e poderá receber o suporte de cuidados adequados (PEREIRA et al., 2014).

Recomendações no Manejo do Palivizumabe

- ✓ Manter o Palivizumabe em temperatura entre +2 e +8;
- ✓ Não congelar;
- ✓ Primeira aplicação no mês anterior ao período de sazonalidade;
- ✓ Completar as 5 doses durante o período de sazonalidade;
- ✓ Doses superiores a 1,0 ml devem ser divididas em duas doses e aplicadas em grupos musculares distintos (uma em cada coxa);
- ✓ A criança deve permanecer no local da administração por até 2 horas para avaliar reações adversas.

Materiais e Equipamentos para o Manejo com Palivizumabe

- ✓ Termômetro de máxima e mínima com cabo extensor;
- ✓ Balança digital infantil;



Secretaria de Estado da Saúde – SES/MA
Secretaria Adjunta da Política de Atenção
Primária e Vigilância em Saúde - SAPAPVS

NOTA TÉCNICA Nº 001 / 2024 – SAPAPVS/SES/MA.

ÁREA EMITENTE:

SUPERINTENDENCIA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA
DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO À SAÚDE DA CRIANÇA E
ADOLESCENTE

NOTA TÉCNICA DE ATUALIZAÇÃO SOBRE ADMINISTRAÇÃO DO
ANTICORPO PALIVIZUMABE NO ESTADO DO MARANHÃO

Data de emissão: 06/12/2023

Revisão: 00

Página 4 de 15

- ✓ Medicamentos para uso em emergências;
- ✓ Material para uso em caso de choque anafilático;
- ✓ Caixa rígida para descarte de resíduo perfuro-cortantes;
- ✓ Caixa térmica;
- ✓ Termômetro clínico;
- ✓ Agulhas (20 x 5,5 e 25 x 7);
- ✓ Seringas de 1 mL descartáveis.

Competências

I - Da Gestão Estadual

- ✓ Organizar as redes de serviços;
- ✓ Instituir os Polos de Referência para Administração do Palivizumabe;
- ✓ Estabelecer fluxos de atendimento;
- ✓ Assegurar educação permanente no manejo do medicamento do palivizumabe e qualificação dos registros;
- ✓ Manter diálogo permanente com os Polos de Administração do Palivizumabe.

II - Da Gestão Local

- ✓ Disponibilizar espaço físico para funcionamento do Polo de Referência;
- ✓ Adequar espaço físico para funcionamento do Polo de Referência;
- ✓ Indicar profissionais para compor a Equipe do Polo (farmacêutico, enfermeiro e médico).

III - Da Equipe Local (Polo de Referência)

- ✓ Organizar rotina para administração do medicamento Palivizumabe durante o período de sazonalidade;
- ✓ Estabelecer fluxos de atendimento;
- ✓ Assegurar medidas de segurança e conservação do Palivizumabe;
- ✓ Estabelecer estratégias de seguimento das crianças que fizeram uso do Palivizumabe;
- ✓ Estabelecer vinculação da Atenção Primária em Saúde e Maternidades de modo a assegurar o acesso das crianças ao esquema de imunoprofilaxia com o Palivizumabe;
- ✓ Manter registro das crianças atendidas durante o ano com especificação dos seguintes dados: identificação da criança (nome, filiação, data de nascimento e idade gestacional); critério de inclusão da criança (A, B ou C); data em que recebeu a dose; dose administrada; idade quando da administração da primeira dose; idade corrigida nas crianças pré-termos; e município de residência da criança;
- ✓ Encaminhar, até o dia 30 de agosto de cada ano as seguintes informações: quantidade de doses administradas, critérios de cada dose atendida, quantidade de esquemas completos, quantidade de esquemas incompletos, datas de administração de cada dose, intercorrências na administração de cada dose. As informações deverão ser consolidadas em modelo de planilha e enviadas ao Departamento de Atenção à Saúde da Criança – DAsCA por meio do e-mail: dascases@saude.ma.gov.br

IV - Do Enfermeiro

Em todo o processo que envolve o manejo com o Palivizumabe, o enfermeiro é responsável na organização das ações e registro das informações. Estas atividades compreendem:

- a) conduzir o processo de educação permanente relativo às ações de manejo com o Palivizumabe;
- b) orientar os pais sobre os cuidados antes, durante e após a administração do Palivizumabe;
- c) manter arquivada em uma pasta ou equivalente com toda documentação da criança no Polo onde a mesma tenha recebido alguma das doses do esquema de Palivizumabe. Ressalta-se que essa pasta deve ser individualizada: uma para cada criança;



Secretaria de Estado da Saúde – SES/MA
Secretaria Adjunta da Política de Atenção
Primária e Vigilância em Saúde - SAPAPVS

NOTA TÉCNICA Nº 001 / 2024 – SAPAPVS/SES/MA.

ÁREA EMITENTE:

SUPERINTENDENCIA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA
DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO À SAÚDE DA CRIANÇA E
ADOLESCENTE

NOTA TÉCNICA DE ATUALIZAÇÃO SOBRE ADMINISTRAÇÃO DO
ANTICORPO PALIVIZUMABE NO ESTADO DO MARANHÃO

Data de emissão: 06/12/2023

Revisão: 00

Página 5 de 15

- d) zelar pelo registro e controle das doses;
- e) assegurar permanência da criança no local da administração para a vigilância de reações adversas e observação de possíveis reações adversas após a aplicação;
- f) coordenar as atividades de busca ativa de crianças que atendam aos critérios para receber o Palivizumabe assim como a continuidade e completude das doses;
- g) realizar atividades relativas à detecção, avaliação, notificação e prevenção dos efeitos adversos ou outros problemas relacionados ao uso do Palivizumabe.

V - Do Médico

Cabe ao médico, a prescrição, a orientação e a supervisão na administração do medicamento Palivizumabe, bem como a indicação do protocolo de acordo com os critérios estabelecidos nesta Nota Técnica. Este profissional assumirá a responsabilidade técnica tanto na indicação do esquema como na prescrição do palivizumabe. Esta prescrição poderá ser contestada pela equipe técnica do Dasca, nos casos em que a criança não atenda aos critérios definidos no Estado do Maranhão ou diante da falta de algum documento exigido e especificado no item 18 desta Nota Técnica. São competências do médico:

- a) avaliar a condição da criança para atender aos critérios de inclusão;
- b) emitir declaração médica da condição/diagnóstico da criança;
- c) prescrever a dose do Palivizumabe (prescritor);
- d) supervisionar a administração do Palivizumabe;
- e) assegurar atendimento diante dos casos de a criança apresentar alguma reação adversa.

VI – Do Farmacêutico

O medicamento Palivizumabe está inserido no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde e, no Estado do Maranhão sob a gestão da Assistência Farmacêutica, estando a distribuição sob responsabilidade da Central de Assistência Farmacêutica (CAF). Além da CAF, nos Hospitais e/ou Maternidades com Polo de Administração de Palivizumabe, a Farmácia Hospitalar assumirá a responsabilidade da solicitação, recebimento, armazenamento e dispensação. Na Atenção Primária em Saúde ou a nível ambulatorial, essa responsabilidade caberá aos Polos de Referência. Em ambos os contextos, o Farmacêutico tem papel preponderante tanto na gestão, distribuição como na operacionalização da administração do Palivizumabe. Cabe ao Farmacêutico:

- ✓ Integrar a equipe multidisciplinar e contribuir para eficácia e organização das ações que envolve o tratamento profilático do Vírus Sincicial Respiratório (VSR) no Estado do Maranhão;
- ✓ Contribuir no processo visando o cuidado seguro e a máxima otimização no uso do medicamento Palivizumabe;
- ✓ Articular serviços e profissionais de modo a otimizar as ações de distribuição, dispensação e administração do Palivizumabe;
- ✓ Registrar no Sistema Hórus todas as informações relativas aos dados das crianças, fluxo de distribuição e dispensação do Palivizumabe;
- ✓ Avaliar todos os processos de solicitação de uso de Palivizumabe e, em seguida deferir ou indeferir os referidos pedidos;
- ✓ Registrar a logística do Palivizumabe via Sistema Hórus;
- ✓ Controlar o estoque de Palivizumabe, por meio do sistema Hórus e em planilhas quando das doses administradas no Critério 1 ampliado;
- ✓ Executar a logística necessária para a distribuição do medicamento Palivizumabe;
- ✓ Calcular as doses necessárias de Palivizumabe de acordo com as solicitações dos Polos de Referência;
- ✓ Solicitar, receber e armazenar o medicamento conforme normas técnicas e sanitárias;



Secretaria de Estado da Saúde – SES/MA
Secretaria Adjunta da Política de Atenção
Primária e Vigilância em Saúde - SAPAPVS

NOTA TÉCNICA Nº 001 / 2024 – SAPAPVS/SES/MA.

ÁREA EMITENTE:

SUPERINTENDENCIA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA
DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO À SAÚDE DA CRIANÇA E
ADOLESCENTE

NOTA TÉCNICA DE ATUALIZAÇÃO SOBRE ADMINISTRAÇÃO DO
ANTICORPO PALIVIZUMABE NO ESTADO DO MARANHÃO

Data de emissão: 06/12/2023

Revisão: 00

Página 6 de 15

- ✓ Monitorar, em parceria com a Equipe do Polo, o cadastro das crianças, a quantidade de doses dispensadas e administradas assim como as eventuais perdas;
- ✓ Fazer controle quantitativo e qualitativo, por número do lote do medicamento para garantir sua rastreabilidade;
- ✓ Realizar atividade de educação em saúde de modo a fornecer orientação e suporte técnico aos polos de Referência para Administração do Palivizumabe;
- ✓ Assegurar condições adequadas de transporte e armazenamento do Palivizumabe;
- ✓ Enviar, após o período de sazonalidade, ao Departamento de Atenção à Saúde da Criança (DASCA) relatório de dispensação de doses do Palivizumabe no Estado do Maranhão;
- ✓ Assegurar a utilização do medicamento após aberto por no máximo 6 horas;
- ✓ Participar das atividades de farmacovigilância com registro das intercorrências clínicas e eventos adversos;
- ✓ Prevenir e/ou detectar erros/falhas no processo de dispensação, prescrição e administração do Palivizumabe.

Documentos Necessários para Solicitação de Palivizumabe

- ✓ Receituário médico com prescrição do Palivizumabe com assinatura, carimbo e data;
- ✓ Cópia do CPF e do documento de identificação (ou carteira de trabalho) do responsável pela criança;
- ✓ Cópia da certidão de nascimento da criança;
- ✓ Comprovante de residência;
- ✓ Cópia do cartão SUS da criança;
- ✓ Relatório de alta hospitalar da criança cujo nascimento tenha ocorrido com idade gestacional menor ou igual a 32 semanas e seis dias);
- ✓ Relatório médico com a descrição da doença pulmonar crônica da prematuridade e/ou exames complementares;
- ✓ Relatório médico com a descrição da cardiopatia, o grau de hipertensão pulmonar e os medicamentos utilizados para as crianças cardiopatas;
- ✓ Exames complementares no caso da criança com cardiopatia congênita (cópia do laudo da radiografia de tórax; cópia do laudo do ecocardiograma). Observação: a não apresentação de um destes documentos implicará na não dispensação da medicação. Cópia de todos estes documentos devem ser mantidos arquivados nos Polos para fins de comprovação e auditoria.

Sistematização e Organização da Imunoprofilaxia do Palivizumabe

Para o manejo da imunoprofilaxia com Palivizumabe no Estado do Maranhão, considerar as recomendações da Figura demonstrada no Anexo 2.

Fluxo para Dispensação do Palivizumabe

No Estado do Maranhão, a dispensação do medicamento Palivizumabe seguirá dois (02) fluxos diferentes.

Fluxo 1: diz respeito às crianças que atendam aos critérios definidos pelo Ministério da Saúde

(A: Crianças menores de 1 ano de idade (até 11 meses e 29 dias) que nasceram com idade gestacional menor ou igual a 28 semanas e seis dias;

(B: Crianças menores de 2 anos de idade com doença pulmonar crônica da prematuridade (DPCP), definida pela dependência de oxigênio em prematuros a partir de 28 dias de vida acompanhada de alterações típicas na radiografia pulmonar ou dependência de oxigênio com 36 semanas de idade gestacional corrigida, em prematuro extremo;

(C: Crianças menores de 2 anos de idade com cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada. Incluem-se as cardiopatias cianóticas em uso de medicamentos para controlar insuficiência cardíaca congestiva e que precisarão de procedimento cirúrgico. Crianças com



Secretaria de Estado da Saúde – SES/MA
Secretaria Adjunta da Política de Atenção
Primária e Vigilância em Saúde - SAPAPVS

NOTA TÉCNICA Nº 001 / 2024 – SAPAPVS/SES/MA.

ÁREA EMITENTE:

SUPERINTENDENCIA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA
DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO À SAÚDE DA CRIANÇA E
ADOLESCENTE

NOTA TÉCNICA DE ATUALIZAÇÃO SOBRE ADMINISTRAÇÃO DO
ANTICORPO PALIVIZUMABE NO ESTADO DO MARANHÃO

Data de emissão: 06/12/2023

Revisão: 00

Página 7 de 15

hipertensão pulmonar moderada a severa). Para dispensação do medicamento Palivizumabe para este grupo de crianças as informações (idade da criança, critério, peso e dose) deverão ser inseridas pelo Farmacêutico do Polo no Sistema Hórus. A solicitação é enviada à Central de Abastecimento Farmacêutico – CAF via Sistema Hórus e distribuída ao Polo, que recebe diretamente na CAF. Observação: a solicitação do Palivizumabe (Anexo 3) deve ser inserida no Sistema Hórus pelo menos 15 dias antes do início do período de sazonalidade do Estado do Maranhão, isto é, do dia 15 ao dia 31 de janeiro de cada ano.

Fluxo 2: diz respeito à ampliação do Critério A de 28 semanas e seis dias para 32 semanas e seis dias de idade gestacional (Anexo 4).

Observação: no caso das crianças que se inserem na ampliação do critério A a solicitação de palivizumabe não deve ser realizada pelo Sistema Hórus, e sim como definido no fluxo em Anexo 4.

Transporte dos frascos de Palivizumabe da CAF ao Polo

Para o transporte seguro do medicamento Palivizumabe da CAF ao Polo de Referência deverão ser asseguradas todas as condições de segurança e conservação. Para tanto, esse transporte será feito utilizando caixa térmica de poliuretano devido a sua resistência, durabilidade e facilidade de higienização. Sob nenhuma hipótese utilizar caixas danificadas, ou com paredes de espessura fina, já que estas não terão a resistência suficiente às atividades e não manterão a temperatura adequada. A capacidade da caixa térmica em litros (qualquer modelo) precisa ser adequada à quantidade de frascos do Palivizumabe a serem acondicionados, assim como a quantidade de bobinas a serem utilizadas para conservação.

Cuidados com a caixa térmica

- ✓ Verificar com frequência as condições da caixa, observando se existem rachaduras e/ou furos;
- ✓ Lavar a caixa com água e sabão neutro e secar cuidadosamente após o uso, mantendo-as abertas até que estejam completamente secas;
- ✓ Guardá-las abertas e em local ventilado.

Organização das Caixas Térmicas para Transporte

- ✓ Ambientar as bobinas em quantidade suficiente;
- ✓ Dispor as bobinas no fundo e nas paredes internas, formando uma barreira para reduzir a velocidade de troca de calor com o meio externo;
- ✓ Posicionar o sensor do termômetro no centro da caixa térmica, monitorando a temperatura até atingir o mínimo de +2°C para se certificar da adequada climatização no interior da caixa;
- ✓ Organizar os frascos no interior da caixa de maneira segura para que não fiquem soltos e, eventualmente, desloquem-se sofrendo impactos mecânicos durante o transporte;
- ✓ Posicionar o termômetro no centro da caixa depois de organizada, garantindo a medição precisa do interior da caixa;
- ✓ Lacrar a caixa com fita adesiva e identificá-las externamente como “Produto Termolábil”;
- ✓ Monitorar a temperatura da caixa ao longo do transporte;
- ✓ Transferir da caixa térmica para a geladeira específica assim que chegar ao Polo.

Polos para Administração de Palivizumabe no Estado do Maranhão

O Estado do Maranhão conta atualmente com onze (11) Polos para administração de Palivizumabe cuja descrição encontra-se no Anexo 5 desta Nota Técnica. O quadro com estes polos encontra-se organizado em três colunas: na primeira coluna a descrição do Serviço de Saúde; na segunda a Região de Saúde e na terceira os municípios que



Secretaria de Estado da Saúde – SES/MA
Secretaria Adjunta da Política de Atenção
Primária e Vigilância em Saúde - SAPAPVS

NOTA TÉCNICA Nº 001 / 2024 – SAPAPVS/SES/MA.

ÁREA EMITENTE:

SUPERINTENDENCIA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA
DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO À SAÚDE DA CRIANÇA E
ADOLESCENTE

NOTA TÉCNICA DE ATUALIZAÇÃO SOBRE ADMINISTRAÇÃO DO
ANTICORPO PALIVIZUMABE NO ESTADO DO MARANHÃO

Data de emissão: 06/12/2023

Revisão: 00

Página 8 de 15

serão atendidos em cada polo. Ressalta-se que anualmente será realizada análise da demanda destes polos, e, em virtude das mesmas poderão ocorrer mudanças na relação e localização dos mesmos.

7. CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS:

A administração do anticorpo Palivizumabe possui extrema relevância para a saúde da criança no estado do Maranhão, tendo os polos de administração papel crucial para a diminuição de infecções respiratórias associadas ao vírus no período de maior circulação. As ações contidas neste documento fundamentam e subsidiam os procedimentos e processos de trabalho, que juntos, poderão abarcar boas práticas e respaldar profissionais, gestores, unidades e famílias. A presente Nota Técnica tornar-se-á de conhecimento geral dos profissionais envolvidos a partir de sua publicação pela Secretaria de Estado da Saúde, passando a surtir efeitos técnicos e legais no manejo da imunoprofilaxia do Palivizumabe no Estado do Maranhão.

8. RELAÇÃO DE ANEXOS

ANEXO 1 – Quadro de Posologia e esquema do Palivizumabe

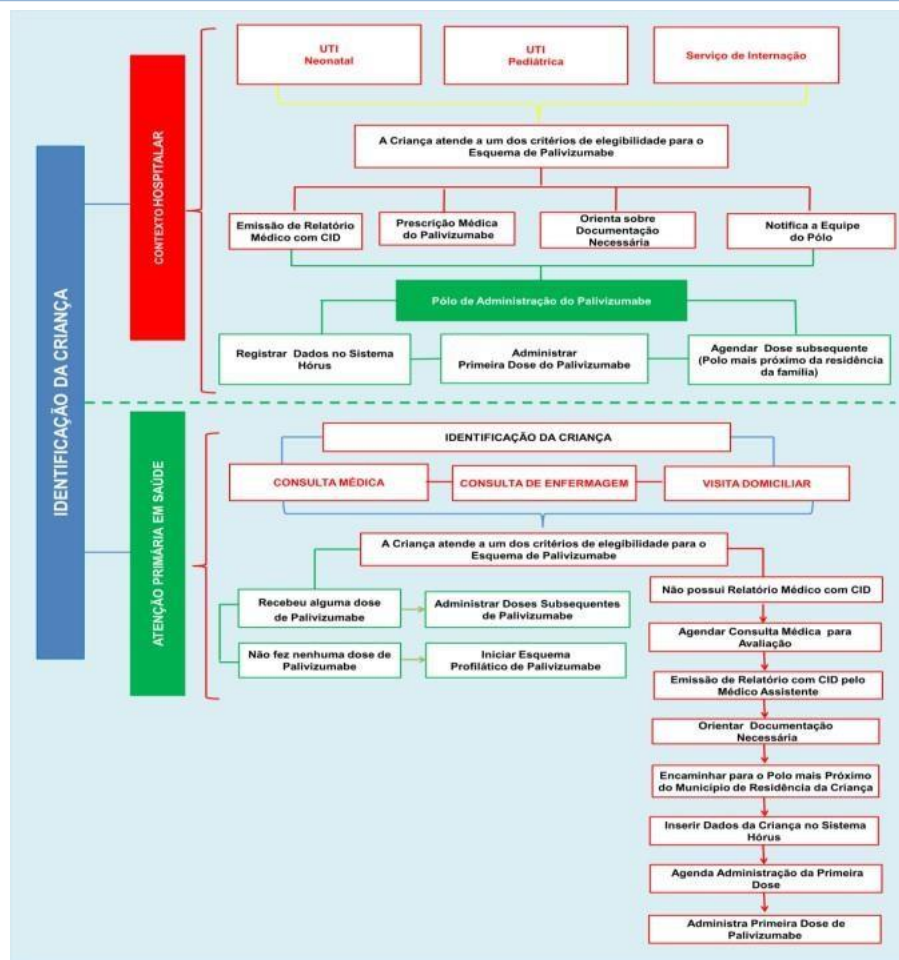
Quadro 1. Posologia e esquema do Palivizumabe

Dose	Número de doses	Intervalo entre as doses
✓ 15 mg/kg por mês ✓ Totalizando 75 mg/Kg com esquema completo de 5 doses	5 doses	30 dias Podendo variar entre 28 a 32 dias o período para aplicação das doses subsequentes
Cálculo da Dose: peso da criança em (kg) x 15 mg/kg ÷ 100 mg /ml de Palivizumabe		
Observação 1: A eficácia de doses inferiores a 15 mg/kg de Palivizumabe ou de doses administradas em intervalo inferior a um mês não foi estabelecida.		
Observação 2: Doses com volume superior a 1mL devem ser administrados em doses divididas (ABOTT, 2020), isto é, a dose será dividida em 2 doses e administradas em locais diferentes.		

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde, 2013.

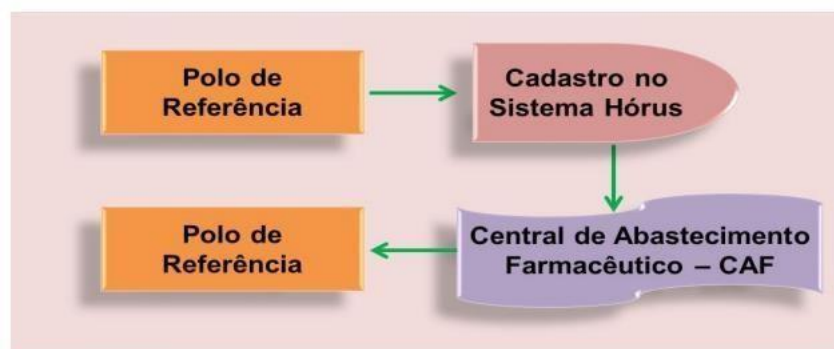
ANEXO 2- Sistematização das recomendações para Manejo da Imunoprofilaxia com Palivizumabe no Estado do Maranhão

Secretaria de Estado da Saúde – SES/MA Secretaria Adjunta da Política de Atenção Primária e Vigilância em Saúde - SAPAPVS	NOTA TÉCNICA Nº 003 / 2023 – SAPAPVS/SES/MA.		
	ÁREA EMITENTE: SUPERINTENDENCIA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO À SAÚDE DA CRIANÇA E ADOLESCENTE		
	NOTA TÉCNICA DE ATUALIZAÇÃO SOBRE ADMINISTRAÇÃO DO ANTICORPO PALIVIZUMABE NO ESTADO DO MARANHÃO (TÍTULO DA NOTA TÉCNICA)		
	Data de emissão: 06/12/2023	Revisão: 00	Página 9 de 15



Fonte: DASCA/SES

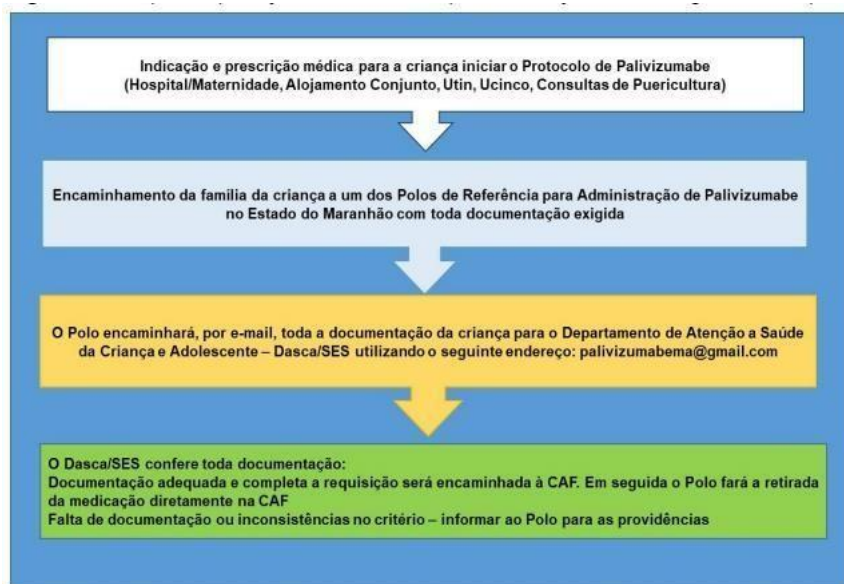
ANEXO 3- Fluxo de dispensação do Palivizumabe no Estado do Maranhão



Fonte: DASCA/SES

Secretaria de Estado da Saúde – SES/MA Secretaria Adjunta da Política de Atenção Primária e Vigilância em Saúde - SAPAPVS	NOTA TÉCNICA Nº 001 / 2024 – SAPAPVS/SES/MA.		
	ÁREA EMITENTE: SUPERINTENDENCIA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO À SAÚDE DA CRIANÇA E ADOLESCENTE		
	NOTA TÉCNICA DE ATUALIZAÇÃO SOBRE ADMINISTRAÇÃO DO ANTICORPO PALIVIZUMABE NO ESTADO DO MARANHÃO		
	Data de emissão: 06/12/2023	Revisão: 00	Página 10 de 15

ANEXO 4- Fluxo para dispensação do Palivizumabe para critério ampliado (32 semanas e 6 dias de idade gestacional)



Fonte: Dasa/SES, 2023

ANEXO 5- LISTAGEM DE POLOS DE ADMINISTRAÇÃO DO PALIVIZUMABE



Secretaria de Estado da Saúde – SES/MA
Secretaria Adjunta da Política de Atenção
Primária e Vigilância em Saúde - SAPAPVS

NOTA TÉCNICA Nº 001 / 2024 – SAPAPVS/SES/MA.

ÁREA EMITENTE:
SUPERINTENDENCIA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA
DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO À SAÚDE DA CRIANÇA E
ADOLESCENTE

NOTA TÉCNICA DE ATUALIZAÇÃO SOBRE ADMINISTRAÇÃO DO
ANTICORPO PALIVIZUMABE NO ESTADO DO MARANHÃO(TÍTULO
DA NOTA TÉCNICA)

Data de emissão: 06/12/2023 Revisão: 00 Página 11 de 15

POLOS DE APLICAÇÃO	REGIÕES DE SAÚDE	MUNICÍPIO DE RESIDÊNCIA
1. Macma 2. Hospital Juvêncio Matos 3. Hospital Universitário Materno-Infantil HUUFMA/São Luís	São Luís	Alcântara Paço do Lumiar Raposa São José de Ribamar São Luís Rosário
	Bacabal	Altamira do Maranhão Bacabal Bom Lugar Brejo de Areia Conceição do Lago-Açu Lago Verde Marajá do Sena Olho d'Água das Cunhãs Paulo Ramos São Luís Gonzaga do Maranhão Vitorino Freire
	Rosário	Axixá Bacabeira Icatu Morros Presidente Juscelino Cachoeira Grande Barreirinhas Humberto de Campos Primeira Cruz Santa Rita Santo Amaro do Maranhão
	Pinheiro	Apicum-Açu Bacuri Bequimão Cedral Central do Maranhão Cururupu Guimarães Mirinzal Pedro do Rosário Peri Mirim Pinheiro Porto Rico do Maranhão Presidente Sarney Santa Helena Serrano do Maranhão Turiáçu Turiândia



Secretaria de Estado da Saúde – SES/MA
Secretaria Adjunta da Política de Atenção
Primária e Vigilância em Saúde - SAPAPVS

NOTA TÉCNICA Nº 001 / 2024 – SAPAPVS/SES/MA.

ÁREA EMITENTE:

**SUPERINTENDENCIA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA
DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO À SAÚDE DA CRIANÇA E
ADOLESCENTE**

**NOTA TÉCNICA DE ATUALIZAÇÃO SOBRE ADMINISTRAÇÃO DO
ANTICORPO PALIVIZUMABE NO ESTADO DO MARANHÃO (TÍTULO
DA NOTA TÉCNICA)**

Data de emissão: 06/12/2023

Revisão: 00

Página 12 **de** 15

4. Hospital Regional Adélia Matos Fonseca - Itapecuru	Viana	Bacurituba Cajapió Cajari Matinha Olinda Nova do Maranhão Palmeirândia Penalva São Bento São João Batista São Vicente Ferrer Viana
	Chapadinha	Água Doce do Maranhão Anapurus Araiozes Brejo Chapadinha Magalhães de Almeida Mata Roma Milagres do Maranhão Paulino Neves Santa Quitéria do Maranhão Santana do Maranhão São Bernardo Tutóia
19. Hospital Municipal Carmosina Coutinho - Caxias	Caxias	Afonso Cunha Aldeias Altas Bunté Caxias Coelho Neto Duque Bacelar São João do Soter
	Timon	Matões Parnarama São Francisco do Maranhão Timon
20. Hospital Regional Tomás Martins	Santa Inês	Alto Alegre do Pindaré Bela Vista do Maranhão Bom Jardim Governador Newton Bello Igarapé do Meio Monção Pindaré-Mirim Pio XII Santa Inês Santa Luzia São João do Carú Satubinha Tufilândia
21. Hospital Regional de Santa Luzia do Paruá	Zé Doca	Amapá do Maranhão Araguanã Boa Vista do Gurupi Cândido Mendes Carutapera Centro do Guilherme Centro Novo do Maranhão Godofredo Viana Governador Nunes Freire Junco do Maranhão Luís Domingues



Secretaria de Estado da Saúde – SES/MA
Secretaria Adjunta da Política de Atenção
Primária e Vigilância em Saúde - SAPAPVS

NOTA TÉCNICA Nº 001 / 2024 – SAPAPVS/SES/MA.

ÁREA EMITENTE:

SUPERINTENDENCIA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA
DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO À SAÚDE DA CRIANÇA E
ADOLESCENTE

NOTA TÉCNICA DE ATUALIZAÇÃO SOBRE ADMINISTRAÇÃO DO ANTICORPO PALIVIZUMABE NO ESTADO DO MARANHÃO (TÍTULO DA NOTA TÉCNICA)

Data de emissão: 06/12/2023

Revisão: 00

Página 13 de 15

		Maracaçumé Maranhãozinho Nova Olinda do Maranhão Presidente Médici Santa Luzia do Paruá Zé Doca
22. Hospital Regional de Balsas	Balsas	Alto Parnaíba Balsas Formosa da Serra Negra Fortaleza dos Nogueiras Loreto Nova Colinas Riachão Sambaíba São Félix de Balsas São Raimundo das Mangabeiras Tasso Fragoso São Pedro dos Crentes Feira Nova do Maranhão
23. Hospital Regional Materno infantil de Imperatriz	Imperatriz	Amarante do Maranhão Buritirana Campestre do Maranhão Carolina Davinópolis Estreito Governador Edison Lobão Imperatriz João Lisboa Lajeado Novo Montes Altos Porto Franco Ribamar Fiquene São João do Paraíso Senador La Rocque Sítio Novo
	Açailândia	Açailândia Bom Jesus das Selvas Buriticupu Cidelândia Itinga do Maranhão São Francisco do Brejão São Pedro da Água Branca Vila Nova dos Martírios
	Barra do Corda	Arame Barra do Corda Fernando Falcão Grajau Itaipava do Grajau Jenipapo dos Vieiras
24. Maternidade Estadual Humberto Coutinho - Colinas	São João dos Patos	Barão de Grajau Benedito Leite Buriú Bravo Colinas Jatobá Lagoa do Mato Mirador Nova Iorque Parabano Passagem Franca
		Pastos Bons São Domingos do Azeitão São João dos Patos Sucupira do Norte Sucupira do Riachão
25. Hospital Macrorregional Mamede Trovão - Coroa	Presidente Dutra	Capinzal do Norte Dom Pedro Fortuna Gonçalves Dias Governador Archer Governador Eugênio Barros Governador Luiz Rocha Graça Aranha Joselândia Presidente Dutra Santa Filomena do Maranhão Santo Antônio dos Lopes São Domingos do Maranhão São José dos Basílios Senador Alexandre Costa Tuntum
	Pedreiras	Bernardo do Mearim Esperantinópolis Igarapé Grande Lago da Pedra Lago do Junco Lago dos Rodrigues Lagoa Grande do Maranhão Lima Campos Pedreiras Poção de Pedras São Raimundo do Doca Bezerra São Roberto Trizidela do Vale
	Codó	Alto Alegre do Maranhão Codó Coroa Peritoró São Mateus do Maranhão Timbiras



Secretaria de Estado da Saúde – SES/MA
Secretaria Adjunta da Política de Atenção
Primária e Vigilância em Saúde - SAPAPVS

NOTA TÉCNICA Nº 001 / 2024 – SAPAPVS/SES/MA.

ÁREA EMITENTE:

SUPERINTENDENCIA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA
DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO À SAÚDE DA CRIANÇA E
ADOLESCENTE

NOTA TÉCNICA DE ATUALIZAÇÃO SOBRE ADMINISTRAÇÃO DO
ANTICORPO PALIVIZUMABE NO ESTADO DO MARANHÃO (TÍTULO
DA NOTA TÉCNICA)

Data de emissão: 06/12/2023

Revisão: 00

Página 14 de 15

9. REFERÊNCIAS:

ABBOTT. Bula do Synagis – Palivizumabe. Disponível em: <file:///C:/Users/Georgina/Desktop/synagis%20-%20Bula%20ABBOT.pdf>. Acesso em 07 de janeiro de 2022.

BLANKEN MO, ROBERS MM, MOLENAAR JM, WINKLER-SEINSTRA P, MEIJERA, KIMPEN JL et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. N Engl J Med 2013;368:1791-9.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Palivizumabe para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 16, 2012. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Palivizumabe-VirusSincicial-final.pdf>. Acesso em 28 de janeiro de 2022.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo de uso do Palivizumabe. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF. 15 de maio de 2013. Seção 1. P 43; Disponível em:

http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfilgestor/assistencia-farmaceutica/palivizumabe_portaria_522_2013.pdf. Acesso em 2 de janeiro de 2022.

CANÇADO, RD.; LOBO, C.; FRIEDRICH, J. R. Tratamento da anemia ferropriva com ferro por via parenteral. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 32, p. 114-120, 2010.

CHECCHIA PA, NALYSNYK L, FERNANDES AW, MAHADEVIA PJ, XU Y, FAHRBACH K, WELLIVER RC. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and metaanalysis. Pediatr Crit Care Med. 2011 Sep;12(5):580-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21200358>. Acesso em 1 de janeiro de 2022.

PEREIRA, C. et al. Anafilaxia: abordagem clínica. Norma I da Direção-Geral de Saúde. 2014

PORTELA, J. L.; PIVA, J. P. Midazolam versus diazepam para tratamento de estado de mal epilético em emergência pediátrica. Scientia Medica (Porto Alegre), v. 21, n. 4, p. 184-190, 2011.

SYNAGIS® Palivizumabe. Farm. Resp.: Carlos E. A. Thomazini CRF-SP nº 24762, AbbVie Farmacêutica Ltda: &acessado em 16 set 2017;. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=197222015&pIdAnexo=2391030.

YOSHIHARA S, KUSUDA S, MOCHIZUKI H, OKADA K, NISHIMA S, SIMÕES EA; C-CREW Investigators. Effect of palivizumab prophylaxis on subsequent recurrent wheezing in preterm infants. Pediatrics 2013;132:811-8

9. VALIDAÇÃO DO DOCUMENTO:

Elaboração:	Validação:		Autorização para emissão:
Francisca Georgina Macedo de Sousa Técnica SECD	Dennyse Cristina Macedo Alves Chefe da Coordenação de Atenção	William Vieira Ferreira Superintendente de Atenção Primária em Saúde	Débora F. Campos Secretária Adjunta-SAPAPVS



Secretaria de Estado da Saúde – SES/MA
Secretaria Adjunta da Política de Atenção
Primária e Vigilância em Saúde - SAPAPVS

NOTA TÉCNICA Nº 001 / 2024 – SAPAPVS/SES/MA.

ÁREA EMITENTE:

SUPERINTENDENCIA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA
DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO À SAÚDE DA CRIANÇA E
ADOLESCENTE

NOTA TÉCNICA DE ATUALIZAÇÃO SOBRE ADMINISTRAÇÃO DO
ANTICORPO PALIVIZUMABE NO ESTADO DO MARANHÃO **(TÍTULO
DA NOTA TÉCNICA)**

Data de emissão: 06/12/2023

Revisão: 00

Página 15 de 15

/ 5 anexos (15 folhas)

Nota Técnica Conjunta SESA nº 05/2024

Assunto: Atualizar a Nota Técnica para a solicitação e fornecimento do medicamento Palivizumabe para o tratamento profilático do Vírus Sincicial Respiratório (VSR) no Sistema Único de Saúde (SUS).

Considerando a Portaria SCITIE/MS nº 53, de 30 de novembro de 2012, que incorporou o Palivizumabe no SUS;

Considerando a Nota Técnica Conjunta/MS nº 01/14, de março de 2014, que estabeleceu o fluxo para dispensação do Palivizumabe para tratamento do Vírus Sincicial Respiratório no SUS e definiu sua inserção no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica;

Considerando a Nota Técnica Conjunta/MS nº 05/15, de 09 de fevereiro de 2015, que estabeleceu a sazonalidade do Vírus Sincicial Respiratório no Brasil e ofereceu esclarecimentos referentes ao Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de uso do Palivizumabe;

Considerando a Nota Técnica da Agência Nacional de Saúde Suplementar nº 196/2017, que revisou o rol de procedimentos e Eventos em Saúde e incluiu a Terapia Imunoprofilática com Palivizumabe para o VSR obrigatória para todos os planos de saúde;

Considerando a Portaria Conjunta SAS e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS nº23, de 03 de outubro de 2018, que aprova o Protocolo de Uso do Palivizumabe para a Prevenção da Infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório;

Considerando a publicação “Uso do anticorpo monoclonal Palivizumabe durante a sazonalidade do Vírus Sincicial Respiratório – VSR”, do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, da

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde de 2022;

Considerando a Nota Técnica Conjunta/SESA nº 03/2023, que atualizou a forma de solicitação e o critério de exclusão para o fornecimento do medicamento e o sistema de notificação de eventos adversos;

A Secretaria de Estado da Saúde do Paraná elaborou a Nota Técnica Conjunta/SESA nº **05/2024**, para atualizar a solicitação e fornecimento do medicamento Palivizumabe para o tratamento profilático do Vírus Sincicial Respiratório (VSR) no Sistema Único de Saúde (SUS).

1. Período de Sazonalidade do VSR e Período de Aplicação do Palivizumabe

O período da sazonalidade do VSR no Paraná ocorre entre abril a agosto de cada ano.

Recomenda-se que a primeira dose do Palivizumabe seja administrada antes do início do período de sazonalidade de VSR, e as doses subsequentes mensais, assim a aplicação do medicamento deverá ser iniciada preferencialmente na **segunda quinzena de março**.

a. Cada criança poderá receber até **05 (cinco) doses anuais** do medicamento, a partir da **segunda quinzena de março**, com intervalo de 30 dias, conforme consta no quadro 01.

b. O medicamento **não será mais disponibilizado para a aplicação, a partir da segunda quinzena de agosto, considerando o período da sazonalidade**.

c. A prescrição do medicamento Palivizumabe é de inteira responsabilidade do médico assistente que acompanha a criança.

Quadro 01 – Quantidade máxima de doses de Palivizumabe liberado a depender da data de solicitação

Data de solicitação	Quantidade máxima de doses liberadas
Até 10/04/2024	5
De 11/04 até 10/05/2024	4
De 11/05 até 10/06/2024	3
De 11/06 até 10/07/2024	2
De 11/07/24 até 09/08/24	1

*Obs. A quantidade máxima de doses liberadas pode ser menor, a depender da idade da criança e critério de inclusão.

2. Critérios de inclusão:

2.1 Critérios previstos no Protocolo de uso do Palivizumabe para a Prevenção da Infecção pelo VSR publicado pelo Ministério da Saúde (MS):

- a. Crianças prematuras nascidas com idade gestacional menor ou igual a **28 semanas e 6 dias e com idade inferior a 1 ano (até 11m e 29 dias)** ou;
- b. Crianças portadoras de **doença pulmonar crônica da prematuridade/Displasia Broncopulmonar¹**, nascidas com **idade gestacional inferior a 37 semanas, até o segundo ano de vida.**

No segundo ano de vida é indicado para as crianças que preenchem critério de doença pulmonar crônica da prematuridade e continuam em uso de oxigênio, diurético, ou uso de corticóide durante os seis (06) últimos meses antes do início da segunda sazonalidade do VSR ou;

¹O diagnóstico de doença pulmonar crônica da prematuridade (displasia broncopulmonar) é definido pela presença de alterações típicas na radiografia pulmonar e pelo uso oxigênio desde o nascimento e com dependência aos 28 dias de vida em prematuros (<37 semanas ao nascimento), ou com 36 semanas de idade gestacional corrigida nos prematuros extremos (< 28 semanas ao nascimento).

c. Crianças portadoras de **cardiopatia congênita, com repercussão hemodinâmica demonstrada, independentemente da idade gestacional, até o segundo ano de vida².**

No segundo ano de vida é indicado para as crianças que permanecem com repercussão clínica da doença, com necessidade de uso de medicamentos específicos

2.2 Critério ampliado pela Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (SESA/PR):

Crianças prematuras nascidas no ano vigente (2024), com idade gestacional **entre 29 e 31 semanas e 6 dias.**

Em **recém-nascidos (RN) internados** que preenchem critério de uso (2.1 ou 2.2), a administração do Palivizumabe poderá ser **iniciada a partir de 7 dias de vida, desde que observada a estabilidade clínica do paciente.** O medicamento deverá ser indicado e prescrito por médico que atende o RN, administrado no ambiente hospitalar e respeitado o intervalo de doses subsequentes intra-hospitalar e pós-alta hospitalar.

Para indicação do Palivizumabe intra-hospitalar é considerada estabilidade clínica:

- RN sem uso de drogas vasoativas para tratamento de choque séptico, cardiogênico ou hipovolêmico;
- Sem uso de antibióticos ou outras drogas para tratamento de infecção grave e
- Sem uso de parâmetros elevados de ventilação mecânica.

2º seguinte grupo de crianças com cardiopatia não possui risco elevado de infecção por VSR e, portanto, não está indicada imunoprofilaxia: a) RN e lactentes com doença cardíaca sem repercussão hemodinâmica como exemplo: defeito de septo atrial tipo ostium secundum, defeito pequeno de septo ventricular, estenose da pulmonar, estenose aórtica não complicada, coarctação leve da artéria aorta, persistência do ducto arterial. b) Crianças com lesão cardíaca corrigida por cirurgia a não ser que continue precisando de medicamentos por insuficiência cardíaca. c) Lactentes com cardiopatia leve sem uso de medicamentos para esta doença.

3. Critério de Exclusão:

Crianças que atenderam algum dos critérios estabelecidos no item 2.1, mas possuem plano de saúde (rede de saúde suplementar).

Outras comorbidades que não as citadas nos itens 2.1 e 2.2

4. Documentos necessários para solicitação do Palivizumabe:

I. Cópia da Carteira de Saúde da Criança com a **página que consta os dados da criança e a idade gestacional ao nascimento**;

II. Cópia da Certidão de Nascimento (solicitação ambulatorial);

III. Cópia do Comprovante de Residência da mãe ou responsável legal;

IV. Cartão SUS da mãe (solicitação hospitalar) **ou** da criança (solicitação ambulatorial);

V. Formulário Específico do ano de 2024 – Formulário para Solicitação de Palivizumabe (Anexo I);

VI. Receituário Médico contendo posologia completa (conforme anexo II);

Adicionalmente para:

VII. Pacientes com cardiopatia congênita: anexar cópia laudo do exame de ecocardiograma recente (dos últimos 6 meses);

VIII. Pacientes com doença pulmonar crônica da prematuridade: anexar relatório do internamento da UTI, detalhando o número de dias em oxigenoterapia;

IX. Pacientes da rede suplementar de saúde: anexar carta de negativa do fornecimento da medicação pelo plano de saúde das crianças que possuem plano de saúde.

5. Fluxo para solicitação e cadastro de paciente

a) Solicitação

O medicamento deverá ser solicitado às Farmácias das Regionais de Saúde (RS) que abrangem o serviço hospitalar (caso a criança esteja internada) ou o município de residência da criança (caso dose ambulatorial), **no período de 05 de fevereiro a 09 de agosto de 2024.**

Solicitação ambulatorial: O responsável pelo paciente deverá entregar a documentação relacionada no item 4, na Farmácia da Regional de Saúde (RS) de, conforme fluxo descrito no Anexo III.

Solicitação hospitalar: O responsável pelo paciente ou funcionário do Serviço Hospitalar (Hospital com UTI Neonatal), entregará a documentação exigida no item 4 na Farmácia da RS onde está inserido o Serviço Hospitalar, conforme fluxo descrito no Anexo IV.

b) Cadastro

A Central de Abastecimento Farmacêutico (CAF) ou Farmácia da RS, a depender do fluxo da RS, realiza o cadastro da solicitação no Sistema de Gestão Hospitalar e Ambulatorial (GSUS) e anexa a documentação apresentada em um único arquivo no GSUS.

c) Avaliação Central

A solicitação é avaliada pelo Centro de Medicamentos do Paraná (CEMEPAR) com base nos documentos anexados no GSUS e critérios de inclusão estabelecidos no item 2, sendo o resultado da avaliação registrado no GSUS.

- Para crianças que atendem ao critério 2.1.a) será liberada quantidade de doses até completarem 1 ano de idade ou até o dia 15 de agosto, prevalecendo a data que ocorrer primeiro, de modo a respeitar o período sazonal.

- Para crianças que atendem aos critérios 2.1.b) ou 2.1.c) será liberada quantidade de doses até completarem 2 anos de idade ou até o dia 15 de agosto, prevalecendo a data que ocorrer primeiro, de modo a respeitar o período sazonal.
- Para crianças que atendem ao critério 2.2 será liberada quantidade de doses até dia 15 de agosto, de modo a respeitar o período sazonal.

d) Comunicação ao paciente/responsável

A Farmácia e/ou CAF consulta os processos avaliados no GSUS:

- **Se for indeferido**, informa o responsável pelo paciente ou ao Serviço Hospitalar;
- **Se for devolvido**, informa o responsável pelo paciente ou o Serviço Hospitalar para a complementação do processo;
- **Se for deferido**, comunica o Serviço Hospitalar para agendar a entrega do medicamento ou a Seção de Atenção Primária à Saúde (SCAPS) da RS de abrangência;

e) A Seção de Atenção Primária à Saúde:

A SCAPS da RS de origem do paciente articula o encaminhamento do paciente ao Polo de Aplicação, no caso de deferimento da solicitação ambulatorial.

6. Fluxo para distribuição

a. O CEMEPAR realizará a distribuição do medicamento Palivizumabe às Centrais de Abastecimento Farmacêutico (CAF) das RS onde estão inseridos os Polos de Aplicação e os Serviços Hospitalares, mediante solicitação da RS no GSUS.

b. A CAF da RS:

I. Registra a entrada do medicamento no GSUS;

II. Recebe, armazena e distribui o Palivizumabe, conforme solicitação do Polo de Aplicação ou Serviço Hospitalar, no prazo máximo de até 10 (dez) dias, a contar da data de solicitação;

III. Emite Guia de Remessa (GR) ao Polo de Aplicação ou ao Serviço Hospitalar, informando-os sobre a disponibilidade do medicamento.

IV. O Polo de Aplicação recebe o medicamento, armazena e registra entrada do medicamento no GSUS por meio da GR.

7. Fluxo para dispensação/aplicação

a. O Polo de Aplicação (Anexo V) do medicamento Palivizumabe deve possuir equipe profissional capacitada e estrutura física adequada: área para recepção, atendimento das crianças, preparação e aplicação do medicamento, ambiente e equipamento para o armazenamento do medicamento em temperatura entre 2° e 8° C.

b. Os Polos de Aplicação e os Hospitais que possuem UTI Neonatal deverão fazer contato com os responsáveis pela criança e elaborar um calendário para agendamento das aplicações das doses do medicamento, otimizando as doses e minimizando as perdas.

c. O polo de aplicação registra a dispensação no GSUS.

d. Todas as doses aplicadas do Palivizumabe (hospitalar ou ambulatorial) deverão ser registradas na Carteira de Saúde da Criança.

e. Recomenda-se orientar por escrito a aplicação da dose subsequente, que deverá ser feita com intervalo de 30 dias (mínimo de 25 dias e máximo de 35 dias), sem ultrapassar o período da sazonalidade do VSR.

f. Se houver ausência da criança na data agendada, o Polo de Aplicação deverá comunicar por e-mail à Farmácia da RS, que por meio da SCAPS da regional acionará a SCAPS do município de residência, para

realizar a busca ativa e agendar uma nova data com o Polo de aplicação, se possível.

g. Nos casos de aplicação intra-hospitalar:

- I. A RS deve registrar a dispensação no GSUS e fornecer o medicamento diretamente ao hospital;
- II. O Serviço Hospitalar deverá informar a CAF da RS, a qual forneceu o Palivizumabe, quando ocorrer alta hospitalar do paciente;
- III. A RS deve realizar a transferência do cadastro do paciente para o Polo de Aplicação referenciado, de acordo com o município de residência do paciente, para a aplicação das doses subsequentes (se houver);
- IV. No momento da alta, o hospital deverá orientar à família sobre as doses aplicadas de Palivizumabe, conforme registro na Carteira de Saúde da Criança, e sobre o agendamento/aplicação das doses subsequentes (se houver), o qual se dará por meio do contato telefônico do Polo de Aplicação.
- V. A família deverá ser orientada a providenciar o Cartão Nacional de Saúde (CNS) da criança para a atualização do cadastro no GSUS.

8. Apresentação e conservação do Palivizumabe

Este medicamento é disponibilizado nas apresentações de frasco-ampola com 0,5ml de solução injetável, equivalente a 50 mg de Palivizumabe e frasco-ampola com 1ml de solução injetável equivalente a 100mg de Palivizumabe, na concentração final de 100 mg/ml em ambas apresentações.

O Palivizumabe deve ser armazenado, na embalagem original do produto, sob refrigeração, entre 2° a 8°C, não devendo ser congelado, mantendo-se assim próprio para o consumo dentro do prazo de validade indicado pelo fabricante.

9. Posologia e Modo de Administração

A posologia do Palivizumabe é de 15mg/kg de peso corporal.

Deve ser administrado exclusivamente por via intramuscular (IM), utilizando técnica asséptica, preferencialmente na face anterolateral das coxas. O músculo glúteo não deve ser utilizado rotineiramente como local de administração devido ao risco de dano ao nervo ciático.

A injeção deve ser de, no máximo, 1 mL da solução injetável, e volume superior a 1 mL deve ser dividido e aplicado em diferentes grupos musculares, com injeções também de, no máximo, 1 mL por grupo. Para prevenir transmissão de doenças infecciosas, devem ser utilizadas seringas e agulhas descartáveis e de uso único, ou seja, não se reutilizando qualquer dos materiais utilizados na injeção.

Vale ressaltar que o número total de doses por criança dependerá do mês de início das aplicações, variando, assim, de 1 a 5 doses, não se aplicando após o período de sazonalidade do VSR.

10. Farmacovigilância

a. Os setores envolvidos no acompanhamento dos pacientes em terapia com Palivizumabe devem estabelecer seguimento de forma sistemática, contínua e documentada: registro de intercorrências clínicas, de internações, de interrupção de tratamento, de óbito e definição de rotina referente à avaliação da adesão ao tratamento preconizado.

b. Todos os profissionais da saúde envolvidos (farmacêuticos, enfermeiros, médicos e outros) que atuem em qualquer etapa do ciclo

deste medicamento: programação, armazenamento, distribuição, prescrição, dispensação, preparo e administração, deverão realizar ações de farmacovigilância que consistem nas atividades relativas à detecção, avaliação, notificação e prevenção dos efeitos adversos ou outros problemas relacionados ao uso do medicamento.

c. Por meio do seguimento farmacoterapêutico, deve-se identificar e avaliar os problemas/riscos relacionados à segurança e efetividade e notificar no Sistema de Notificações de Eventos Adversos relacionados a Medicamentos (VigiMed). Considerar os problemas listados a seguir:

- Eventos adversos por desvio da qualidade de medicamentos;
- Interações medicamentosas;
- Inefetividade terapêutica total ou parcial;
- Erros de medicação, potenciais e reais;
- Erros de preparação e administração do medicamento;
- Reações adversas a medicamentos (RAMs).

d. Reações adversas graves devem ser notificadas imediatamente após a identificação. As situações apresentadas a seguir são consideradas graves:

- Óbito;
- Ameaça à vida;
- Hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente;
- Incapacidade significativa ou persistente;
- Anomalia congênita;
- Evento clinicamente significativo (necessidade de intervenção médica, a fim de evitar óbito, risco à vida ou atendimento hospitalar).

e. Os eventos adversos descritos na bula do Palivizumabe devem ser notificados. As reações mais comuns são rash, pirexia (febre alta), reação no local da injeção, rinite, otite média, infecção respiratória. Também são

descritos urticária, trombocitopenia, convulsão, anafilaxia e choque anafilático.

f. A ferramenta utilizada para a notificação dos eventos adversos (EA) de medicamentos é o VigiMed e para notificação de queixas técnicas (QT) relacionadas a produtos de interesse da vigilância sanitária é o NOTIVISA, sistema informatizado na plataforma web. No caso do Palivizumabe, estas suspeitas devem ser notificadas na área relacionada a medicamento.

g. Os notificadores do VigiMed e NOTIVISA são os profissionais de saúde que devem se cadastrar no sistema, vinculados aos estabelecimentos em que atuam: CEMEPAR, farmácias públicas, polo de aplicação, hospitais públicos/privados e serviços municipais de saúde que realizam o acompanhamento do paciente.

Qualquer dúvida entrar em contato com a Divisão de Saúde da Criança e Adolescente (DVSCA/CORC/DAV/SESA/PR), no telefone (41) 3330-4570 ou e-mail crianca.adolescente@sesa.pr.gov.br.

Curitiba, 05 de fevereiro de 2024.

Margely de Souza Nunes
Diretora CEMEPAR

Maria Goretti David Lopes
Diretora de Atenção e Vigilância em Saúde

ANEXO I - FORMULÁRIO ESPECÍFICO

FORMULÁRIO PARA SOLICITAÇÃO DE PALIVIZUMABE – 2024			 PARANÁ GOVERNO DO ESTADO SECRETARIA DA SAÚDE
IDENTIFICAÇÃO DO ESTABELECIMENTO DE SAÚDE SOLICITANTE			
Nome do Estabelecimento:			
CNES:			
IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE			
Nome do Paciente:			
Data de Nascimento: ____/____/____	Idade Atual:	Sexo: () M () F	
Cartão Nacional de Saúde (CNS):		Peso Atual: _____ g	
Possui Plano de Saúde: () Não () Sim Se sim, qual o plano de Saúde: _____			
Nome da Mãe:			
Endereço:			
CEP:	Município:	UF:	
Telefone: ()	Celular: ()		
INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES			
Idade Gestacional por ocasião do nascimento: _____ semanas			
Peso de Nascimento: _____ g		Estatura de Nascimento: _____ cm	
Tipo de Parto: () Normal () Cesárea () Fórceps			
Atualmente, criança Internada () Sim () Não Se não, data da alta: ____/____/____			
Tempo de Oxigenoterapia: _____ dias			
Recebeu Dose intra-hospitalar de Palivizumabe?			
() Sim () Não Número de dose(s): _____ Data da última dose: ____/____/____			
JUSTIFICATIVA PARA O USO			
a) () Crianças prematuras nascidas com idade gestacional menor ou igual a 28 semanas e 6 dias e com idade inferior a 1 ano (até 11m e 29 dias)			
b) () Crianças prematuras nascidas com idade gestacional entre 29 e 31 semanas e 6 dias, nascidas a partir de janeiro do ano vigente da aplicação do medicamento			
c) () Crianças portadoras de Doença Pulmonar Crônica da Prematuridade, até o segundo ano de vida, com necessidade de tratamento durante os últimos 06 (seis) meses:			
Oxigênio: () Sim () Não Data do término do uso ____/____/____			
Medicamento em uso nos últimos 6 meses: _____			
d) () Crianças portadoras de Cardiopatia Congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada (anexar comprovação), até o segundo ano de vida.			
Tipo de Cardiopatia Congênita: _____			
Medicamentos em uso nos últimos 6 meses: _____			
IDENTIFICAÇÃO DO PRESCRITOR			
Médico Solicitante:		CRM:	
CNS:	Telefone: ()	Celular: ()	
Email: _____			
Data: ____/____/____	Assinatura e carimbo:		

ANEXO II – MODELO DE RECEITUÁRIO MÉDICO

NOME DO PACIENTE

Uso Intramuscular

- Palivizumabe ----- n° de doses

Aplicar xx (valor) mg ou 15mg/kg, intramuscular, 1 vez ao mês, com intervalo mínimo de 30 dias.

Local, data

Assinatura do Médico Responsável

Nome do Médico Responsável
CRM

ANEXO V

REGIONAL DE SAÚDE (RS)	POLOS DE APLICAÇÃO - 2024
1ª RS – Paranaguá	HOSPITAL REGIONAL DO LITORAL – PARANAGUÁ CNES 2687127
2ª RS – Metropolitana (exceto município de Curitiba)	HOSPITAL INFANTIL WALDEMAR MONASTIER - Campo Largo CNES 6426204
2ª RS - Metropolitana (município de Curitiba)	UMS MÃE CURITIBANA PSF – Curitiba CNES 3912698
3ª RS - Ponta Grossa	HOSPITAL REGIONAL CAMPOS GERAIS – Ponta Grossa CNES 6542341
4ª RS – Irati	SANTA CASA – Irati CNES 3316300
5ª RS – Guarapuava	INSTITUTO VIRMOND – Guarapuava CNES 2742047
6ª RS - União da Vitória	ASSOCIAÇÃO DE PROTEÇÃO À MATERNIDADE E À INFÂNCIA – União da Vitória CNES 2568373
7ª RS - Pato Branco	UNIDADE CENTRAL DE SAÚDE MÃE PATO BRANQUENSE – Pato Branco CNES 7400462
8ª RS - Francisco Beltrão	HOSPITAL REGIONAL DO SUDOESTE - Francisco Beltrão CNES 642434
9ª RS - Foz do Iguaçu	UNIDADE DE PRONTO ATENDIMENTO JOÃO SAMEK – Foz do Iguaçu CNES 5061989
10ª RS – Cascavel	CONSÓRCIO INTERMUNICIPAL DE SAÚDE DO OESTE DO PARANÁ (CISOP) – Cascavel CNES 2737469
11ª Regional Saúde Campo Mourão	HOSPITAL SANTA CASA DE MISERICÓRDIA – Campo Mourão CNES 0014109
12ª RS – Umuarama	CENTRO REGIONAL MÃE PARANAENSE – Umuarama CNES
13ª RS – Cianorte	SALA DE VACINAS SMS Cianorte CNES 9058567
14ª RS – Paranavaí	UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE DA FAMÍLIA PARQUE OURO BRANCO – Paranavaí CNES 9522085
15ª RS – Maringá	SALA DE VACINAS DA SECRETARIA MUNICIPAL - Maringá CNES 6975429
16ª RS – Apucarana	CENTRO INFANTIL SONHO DE CRIANÇA – Apucarana CNES 3000052
17ª RS – Londrina	CONSÓRCIO INTERMUNICIPAL DE SAÚDE DO MÉDIO PARANAPANEMA (CISMEPAR) – Londrina CNES 2577984
18ª RS - Cornélio Procopio	HOSPITAL REGIONAL DO NORTE PIONEIRO - Santo

REGIONAL DE SAÚDE (RS)	POLOS DE APLICAÇÃO - 2024
	Antônio da Platina CNES 3316300
19ª RS - Saúde Jacarezinho	HOSPITAL REGIONAL DO NORTE PIONEIRO - Santo Antônio da Platina CNES 3316300
20ª RS – Toledo	CONSÓRCIO INTERMUNICIPAL DE SAÚDE COSTA OESTE DO PARANÁ (CISCOPAR) – Toledo CNES 2800837
21ª RS - Telêmaco Borba	HOSPITAL REGIONAL CAMPOS GERAIS – Ponta Grossa CNES 6542341
22ª RS – Ivaiporã	HOSPITAL BOM JESUS – Ivaiporã CNES 2590727

ANEXO VI
CHECK LIST DOCUMENTAÇÃO

- () Formulário Específico – Formulário para Solicitação, Avaliação e Autorização de Palivizumabe (Anexo I)
- () Receituário Médico (conforme anexo V)
- () Cópia da Carteira de Saúde da Criança com a página que consta os dados da criança e a idade gestacional ao nascimento
- () Cópia do Comprovante de Residência e Cartão SUS da mãe (solicitação hospitalar) ou da criança (solicitação ambulatorial)
- () Cópia da Certidão de Nascimento (solicitação ambulatorial)
- () Carta de negativa do fornecimento da medicação pelo plano de saúde (rede de saúde suplementar), para as crianças que possuem plano de saúde

PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO - PV 003/2024.

Documento: **NT052024Palivizumabe.pdf.**

Assinatura Avançada realizada por: **Margely de Souza Nunes (XXX.900.009-XX)** em 06/02/2024 11:36, **Maria Goretti David Lopes (XXX.781.669-XX)** em 06/02/2024 14:34 Local: SESA/DAV/DIR.

Inserido ao documento **744.156** por: **Mariana Watanabe Ribeiro** em: 06/02/2024 09:16.



Documento assinado nos termos do Art. 38 do Decreto Estadual nº 7304/2021.

A autenticidade deste documento pode ser validada no endereço:
<https://www.eprotocolo.pr.gov.br/spiweb/validarDocumento> com o código:
4a94fb74df728eb6522abb6864b3a086.