



Brasília, DF | Novembro de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº

**Ampliação de uso do mepolizumabe para o tratamento de
pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica
grave refratária**

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Síntese de evidências

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE, UNIVERSIDADE DE SOROCABA - NATS/UNISO

Mariana Del Grossi Moura

Jéssica Cumpian Silva

Cristiane de Cassia Bergamaschi

Marcus Tolentino Silva

Silvio Barberato-Filho

Luciane Cruz Lopes

Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DA FIOCRUZ BRASÍLIA

(PROGRAMA DE EVIDÊNCIAS PARA POLÍTICAS E TECNOLOGIAS EM SAÚDE – PEPTS)

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE -

CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Tháís Conceição Borges

Ana Carolina de Freitas Lopes

Perspectiva do Paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrija Oliveira Almeida

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão

Daniel da Silva Pereira Curado - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Versão preliminar

Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

Lista de quadros

QUADRO 1. ETAPAS DE TRATAMENTO DA ASMA DE CRIANÇAS DE AO MENOS 6 ANOS DE IDADE, ADOLESCENTES E ADULTOS NO SUS.....	14
QUADRO 2. MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS NO SUS PARA O TRATAMENTO DA ASMA.	14
QUADRO 3. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA TECNOLOGIA.	15
QUADRO 4. PREÇO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.	17
QUADRO 5. CUSTOS DA TERAPIA DE MANUTENÇÃO CONSIDERADOS NA AVALIAÇÃO ECONÔMICA.	17
QUADRO 6. PERGUNTA PICO (PACIENTE, INTERVENÇÃO, COMPARAÇÃO E "OUTCOMES" [DESFECHO]) ESTRUTURADA.....	19
QUADRO 7. QUALIDADE DA EVIDÊNCIA, A PARTIR DA FERRAMENTA GRADE.	21
QUADRO 8. MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO PACIENTES COM IDADE ENTRE 6 E 17 ANOS COM ASMA EOSINOFÍLICA GRAVE REFRACTÁRIA.....	31

Lista de tabelas

TABELA 1. SUMÁRIO DOS CUSTOS E CONSEQUÊNCIAS DO CASO BASE.....	25
TABELA 2. CENÁRIOS COM ADOÇÃO DE OUTRAS REFERÊNCIAS DE PREÇO DO MEPOLIZUMABE.....	25
TABELA 3. CENÁRIOS COM ADOÇÃO DE OUTROS DESFECHOS DE CUSTO-EFETIVIDADE.	25
TABELA 4. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA AMPLIAÇÃO DE USO DO MEPOLIZUMABE EM PACIENTES COM ASMA GRAVE E IDADE ENTRE 6 E 17 ANOS.....	28
TABELA 4. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL AO TRATAMENTO COM MEPOLIZUMABE.	91
TABELA 5. DISTRIBUIÇÃO DE PACIENTES DE ACORDO COM OS TRATAMENTOS DISPONÍVEIS NO CENÁRIO ALTERNATIVO.	92
TABELA 6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA AMPLIAÇÃO DE USO DO MEPOLIZUMABE EM PACIENTES COM ASMA GRAVE E IDADE ENTRE 06 E 17 ANOS.....	92

Sumário

1. APRESENTAÇÃO.....	8
2. CONFLITOS DE INTERESSE	8
3. RESUMO EXECUTIVO	9
4. INTRODUÇÃO	12
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	12
4.2 Tratamento recomendado	13
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	15
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	19
6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia.....	20
6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	20
6.3 Qualidade geral das evidências (GRADE).....	20
6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	21
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	21
7.1 Avaliação econômica	21
7.2 Impacto orçamentário	26
8. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS	30
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	30
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	33
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	33
13. REFERÊNCIAS.....	35
ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS.....	38
ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA	67
ANEXO 3 - ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	86

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da ampliação de uso do mepolizumabe para o tratamento de pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade de Sorocaba (NATS-Uniso) e pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Fiocruz Brasília (Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias em Saúde – PEPTS), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de mepolizumabe, para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Mepolizumabe

Indicação: Pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, do Ministério da Saúde (SECTICS/MS).

Introdução: A asma afeta indivíduos de todas as idades e é a doença crônica mais comum entre as crianças. No Brasil, a condição é um dos problemas de saúde respiratória mais recorrentes e estima-se que 23,2% da população viva com a doença, representando aproximadamente 24% da população infantil. Mesmo com tratamento otimizado, cerca de 5-10% dos adultos e 2-5% das crianças apresentam sintomas persistentes, gerando altos custos em saúde com repetidas internações hospitalares devido às exacerbações, faltas no trabalho e na escola, além do prejuízo da qualidade de vida do paciente e familiares. A asma eosinofílica grave, na criança ou adolescente, é caracterizada pela presença de eosinófilos no sangue igual ou superior a 150 células/ μ L, e/ou eosinófilos detectados no escarro em uma proporção \geq 2%, juntamente com resultados positivos para testes específicos de IgE ou teste cutâneo de leitura imediata. O tratamento da asma deve ser individualizado, de acordo com a gravidade da doença e o controle dos sintomas. No Brasil, de acordo com a bula atualizada em 2023, o medicamento em questão é indicado como tratamento complementar de manutenção da asma eosinofílica grave em pacientes adultos e pediátricos a partir de 6 anos de idade, porém, conforme PCDT de asma, o uso do mepolizumabe atualmente está restrito a pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária, associado ao tratamento com Corticosteroides Inalatórios (CI) + broncodilatadores beta 2 (β 2) agonistas de longa duração (LABA) e com contagem de eosinófilos no sangue periférico \geq 300 células/ μ L.

Pergunta: Mepolizumabe é eficaz e seguro no tratamento da asma eosinofílica grave refratária em pacientes com idade entre 6 e 17 anos?

Evidências clínicas: No único ECR incluído, os participantes com idade entre 6 e 17 anos com diagnóstico de asma a pelo menos um ano, com propensão a exacerbações (definida como \geq 2 exacerbações no ano anterior e eosinófilos no sangue \geq 150 células/ μ L), foram randomizados e designados aleatoriamente para receber uma injeção subcutânea (SC) de mepolizumabe (6 a 11 anos: 40 mg; 12 a 17 anos: 100 mg), junto ao tratamento padrão (CI + LABA com ou sem corticosteroide oral), ou o tratamento padrão isolado, administrados uma vez a cada quatro semanas, por 52 semanas. Mepolizumabe demonstrou ser eficaz na redução do número de exacerbações de asma em comparação ao grupo sem mepolizumabe, ao longo de 52 semanas de tratamento (razão de taxa: 0,73; IC 95%: 0,56 a 0,96). O tempo até a primeira exacerbação da asma não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento (taxa de risco: 0,86; IC 95%: 0,63 a 1,18). Porcentagem menor de pacientes no grupo mepolizumabe apresentou melhora clínica moderada ou significativa por meio da avaliação global do paciente em comparação ao outro grupo; sendo essa diferença não estatisticamente significativa (razão de chances: 0,72; IC 95%: 0,42 a 1,24; $p=0,24$). Na avaliação feita por médicos, há relato de melhora clinicamente moderada ou significativa em uma proporção semelhante de pacientes, tanto no grupo que recebeu mepolizumabe quanto no grupo com tratamento padrão isolado, sem diferença significativa entre eles (razão de chances: 1,01; IC 95%: 0,62 a 1,64; $p=0,97$). Não houve diferenças entre os grupos para o VEF1% previsto que é uma medida da capacidade pulmonar que indica o volume expiratório forçado em 1 segundo e a relação VEF1:CVF (capacidade vital forçada) que compara o volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) com a CVF. O tratamento com mepolizumabe foi geralmente bem tolerado e o número de eventos adversos não apresentou diferença significativa entre os grupos, sendo 113 o número total de participantes que apresentaram eventos para grupo mepolizumabe e 94 para grupo comparador. De acordo com o GRADE, apenas a redução do número de exacerbações teve qualidade alta. Todos os outros desfechos foram categorizados como moderada qualidade.

Avaliação econômica: Foi construído um modelo de Markov em ciclos mensais com transições entre três estados de saúde centrais: sem exacerbação (ou seja, manutenção com sintomas diários sem piora de asma), com exacerbação (considerando três possíveis consequências mutuamente exclusivas de necessidade de um curso de corticoide oral, admissão em pronto-socorro ou hospitalização) e morte (considerando a morte relacionada à asma ou por outras causas). Adotou-se um horizonte de 12 anos, o qual incorpora toda a trajetória da população com 6 anos de idade até alcançarem seus 18 anos completos. Os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) foram adotados como desfecho primário e

como desfechos secundários os anos de vida ganhos, número de hospitalizações e exacerbações evitadas. Como caso base, observou-se uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 671.899,62 por QALY. Considerando o atual valor de reembolso no SUS pela apresentação de 100 mg de mepolizumabe (R\$) e a incerteza paramétrica conjunta do modelo, ao final do horizonte de análise, obteve-se uma RCEI mediana de R\$ 677.500,01 (IC de 95%: R\$ 456.774,08 a R\$ 1.028.406,19) por QALY. Ao considerar uma análise de cenários com a equivalência de desconto do preço aprovado pela CMED (PMVG 18%) apresentado em proposta prévia de recomendação na população adulta (R\$ 1.927,81 pela apresentação de 100 mg e R\$ 717,88 pela apresentação de 40 mg), obteve-se uma RCEI de R\$ 221.146,64 por QALY. Por sua vez, a menor RCEI foi obtida com o desfecho de exacerbação evitada (R\$ 143.991,78 por exacerbação evitada). As variáveis com maior impacto sobre os resultados foram a diferença de utilidade sem exacerbação na terapia padrão, o custo do mepolizumabe e a redução relativa da taxa de exacerbação nas crianças de 6 a 17 anos. Na análise da curva de aceitabilidade, observa-se que o uso do mepolizumabe alcança 80% de probabilidade de ser custo-efetivo a partir da disposição a pagar de aproximadamente R\$ 800 mil/QALY.

Análise de impacto orçamentário: A análise de impacto se restringiu ao escopo dos custos de aquisição da terapia com corticoides inalatórios (CI), corticoides orais (CO), beta-agonistas de longa duração (LABA) e mepolizumabe. A população de interesse foi estimada a partir da abordagem da demanda aferida, assumindo uma característica estática ao longo do horizonte de cinco anos. Após extração e tratamento de dados do Datasus, estimou-se que o número de pessoas com idade entre 6 e 17 anos que recebeu tratamento para asma por meio da estratégia do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) durante o ano de 2022 foi de 11.919 pessoas. Considerando a fração esperada de pessoas com asma grave e do fenótipo eosinofílico, estimou-se um número médio de 110 pacientes elegíveis ao uso do mepolizumabe. Como resultado, obteve-se no caso base uma estimativa de impacto orçamentário incremental de aproximadamente R\$ 1 milhão no primeiro ano, chegando a R\$ 5,5 milhões no quinto ano de ampliação de uso, somando um total de aproximadamente R\$ 16 milhões em todo o período de cinco anos. A análise de cenários, com variação da taxa de absorção dos pacientes em uso de mepolizumabe implicou uma variação de R\$ 8.165.964,84 a R\$ 19.865.349,46 do impacto incremental.

Recomendações internacionais: Na França e Alemanha, mepolizumabe foi adicionado como tratamento complementar para asma eosinofílica refratária grave em crianças e adolescentes com idade ≥ 6 a < 18 anos. No Reino Unido, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) ainda não emitiu avaliações sobre o uso do mepolizumabe nessa faixa etária, sendo, até o momento, aprovado apenas para adultos. No Canadá, embora a avaliação da eficácia do medicamento tenha sido satisfatória, encontra-se abaixo das alegações do fabricante e, portanto, não foi emitida decisão acerca de sua utilização nesse grupo de pacientes. Na Escócia, está em curso a revisão do uso de mepolizumabe como tratamento complementar da asma eosinofílica refratária grave para essa população.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificadas 4 tecnologias para o potencial tratamento de pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária. O dupilumabe é o único que está registrado nas Anvisa, EMA e FDA e o benralizumabe, registrado apenas no FDA, que atende parcialmente a população em análise (≥ 12 anos de idade). O depemoquimabe e dexpramopexol ainda estão em fase 3 de desenvolvimento.

Considerações finais: As evidências disponíveis sobre eficácia e segurança do mepolizumabe para o tratamento de pacientes entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária são baseadas em apenas um ECR. O uso de mepolizumabe adicionado à terapia padrão (CI+LABA) foi eficaz na redução do número de exacerbações da asma. Para os demais desfechos de eficácia, os resultados indicam melhora, porém a magnitude de efeito é baixa. Mepolizumabe apresenta um bom nível de segurança, com frequência de eventos adversos leves e moderados, semelhantes entre os grupos. As evidências analisadas dão suporte para a utilização do mepolizumabe (somado ao esquema terapêutico usual) para o tratamento de pacientes entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária.

Perspectiva do Paciente: A Chamada Pública nº 39/2023 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, durante o período de 11 a 23 de outubro de 2023, e 29 pessoas se inscreveram. Contudo, verificou-se que elas não atendiam às especificidades desta chamada e a Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento. No relato, a participante descreveu a melhora do estado de saúde do seu filho, a diminuição da ocorrência e da gravidade das crises de asma, a redução de internações, a

possibilidade de realização de atividades cotidianas sem cansaço e a não ocorrência de eventos adversos como principais benefícios do uso do mepolizumabe.

Recomendação preliminar da Conitec: O Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 124ª Reunião Ordinária, no dia 08 de novembro de 2023, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à ampliação de uso no SUS do mepolizumabe para o tratamento de pacientes entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária. Para essa recomendação, o Comitê considerou que, apesar de promover redução do número de exacerbações com necessidade de hospitalização, esse tamanho do efeito do mepolizumabe foi marginal. Além disso, o tratamento com mepolizumabe foi considerado oneroso, com um elevado impacto orçamentário estimado, e indicou não ser custo-efetivo, de acordo com o limiar de custo-efetividade atualmente adotado.

Versão preliminar

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

No Brasil, a asma é um dos problemas de saúde respiratória mais recorrentes e estima-se que 23,2% da população conviva com a doença, sendo aproximadamente 24% da população infantil (1). Atualmente, mesmo com a utilização do tratamento otimizado, cerca de 5-10% dos adultos e 2%-5% das crianças apresentam sintomas persistentes, gerando altos custos em saúde pública com repetidas internações hospitalares devido às exacerbações, faltas no trabalho e na escola, além do prejuízo da qualidade de vida do paciente e familiares (2-6).

A asma afeta indivíduos de todas as idades e, além disso, é a doença crônica mais comum entre as crianças. De acordo com a *Global Initiative for Asthma* – GINA, a asma é uma condição heterogênea caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. Os sintomas como falta de ar, aperto no peito, chiado e tosse são decorrentes da obstrução variável do fluxo aéreo, secundária à hiperresponsividade brônquica e à inflamação das vias aéreas (7,8). Os sintomas da asma podem variar em intensidade e frequência, e apesar dos cuidados disponíveis, ainda existe uma proporção significativa de pacientes com asma grave não controlada ou parcialmente controlada (9).

No ano de 2019, aproximadamente 262 milhões de pessoas enfrentaram os sintomas da asma; e cerca de 455.000 óbitos foram atribuídos a essa condição, sendo que a maioria das mortes ocorreu em países com níveis de renda considerados baixos ou médio-baixos, onde o diagnóstico e o tratamento constituem um desafio (10,11). No mesmo ano, cerca de 7,8% da população dos Estados Unidos foi diagnosticada com asma, sendo identificada como mais comum entre mulheres e crianças de 5 a 14 anos (12).

A patogênese da asma é um processo complexo que envolve interações entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. Atualmente, são descritos dois tipos: o Tipo 2 (T2) alto e o não T2 alto, sendo que o T2 alto engloba os fenótipos de asma grave eosinofílica alérgica e asma grave eosinofílica não alérgica. O endotipos não T2 alto compreende a asma não eosinofílica, a qual pode ser neutrofílica ou paucigranulocítica (7). A resposta inflamatória é iniciada pela exposição a alérgenos e irritantes que ativam células T Helper Tipo 2 (Th2) e desencadeiam uma resposta inflamatória nas vias aéreas, com a produção de citocinas como interleucina-4 (IL-4), IL-5 e IL-13, responsáveis pelo início e manutenção do processo inflamatório (13). Nesse contexto, a IL-5 desempenha um papel importante no desenvolvimento e migração dos eosinófilos para os pulmões, onde desencadeiam inflamação e contribuem para a hiperreatividade das vias aéreas. Tanto a IL-4 quanto a IL-13 interagem com um receptor específico chamado IL-4Ra, levando à produção de níveis elevados de imunoglobulina E (IgE) e substâncias que estão envolvidas na remodelação das vias aéreas. A IL-13 também afeta a produção de óxido nítrico nas vias respiratórias, aumenta a produção de muco e contribui para a hiperresponsividade das vias aéreas (14).

A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia define como portador de asma grave, o paciente que necessita utilizar Corticosteroide Inalatório (CI) em dose alta (budesonida $\geq 1.600 \mu\text{g}$ ou equivalente) associado a um segundo fármaco de controle — broncodilatadores beta 2 (β_2) agonistas de longa duração (LABA), antagonistas muscarínicos de longa duração (LAMA) e/ou antileucotrienos — ou corticosteroide oral (CO) $\geq 50\%$ dos dias, no ano anterior; para manter o controle da doença, ou que, apesar desse tratamento, permanece não controlada devido à sua gravidade intrínseca (15).

A asma eosinofílica grave alérgica tem início durante a infância ou adolescência e está vinculada a outras condições alérgicas, como rinite alérgica e eczema, assim como, um histórico familiar positivo para essas condições (1). Um elevado nível de eosinófilos, seja no soro sanguíneo ou no escarro induzido, foram identificados como biomarcadores para controle deficiente dos sintomas e maior risco de exacerbações da asma. Apesar de vários tratamentos imunobiológicos direcionados à via inflamatória T2 utilizarem diferentes limiares para contagem de eosinófilos no sangue, sabe-se que a contagem de eosinófilos $> 150 \text{ células/mm}^3$ pode ser caracterizada como sendo um fenótipo específico de doença mais grave (16).

Para diagnosticar adultos com asma eosinofílica grave refratária é requerida a presença de contagem de eosinófilos no sangue $\geq 300 \text{ células}/\mu\text{L}$, juntamente com 3 a 4 episódios graves de exacerbação que exigiram tratamento com corticosteroides sistêmicos. Na criança ou adolescente, para confirmar esse perfil, são considerados a presença de eosinófilos no sangue igual ou superior a $150 \text{ células}/\mu\text{L}$, e/ou eosinófilos detectados no escarro em uma proporção $\geq 2\%$, juntamente com resultados positivos para testes específicos de IgE ou teste cutâneo de leitura imediata (7).

O tratamento da asma deve ser individualizado, de acordo com a gravidade da doença e o controle dos sintomas. A avaliação do controle deve ser feita de maneira objetiva e periódica, utilizando instrumentos que avaliam o nível de controle nas últimas quatro semanas (13).

4.2 Tratamento recomendado

Os medicamentos para o tratamento da asma são divididos em medicamentos controladores e de alívio. Os medicamentos controladores são a base do tratamento da asma persistente e possuem atividade anti-inflamatória, como os CI, os CO, LABA e o imunobiológico anti-Ig. Os medicamentos de alívio são aqueles usados de acordo com a necessidade do paciente, atuando rapidamente no alívio dos sintomas e na reversão da broncoconstrição, sendo os broncodilatadores β_2 -agonistas de curta duração (SABA) os representantes desta classe (7).

A administração de medicamentos por via inalatória é sempre a preferida para o tratamento de manutenção e alívio, pois requer uma dose menor de medicamento, com maior efeito local e menos efeitos adversos sistêmicos (17).

Os CI desempenham papel fundamental na diminuição da inflamação e da hiperresponsividade brônquica, melhorando a capacidade pulmonar e minimizando o risco de exacerbações futuras (7).

Adicionalmente, estudos têm reafirmado que a combinação de CI e LABA é mais eficaz na gestão dos sintomas da asma, na minimização das exacerbações e na prevenção da deterioração rápida da função pulmonar em comparação com o uso isolado de CI (18-22). Quanto aos SABA, são indicados nas emergências, sempre associados a CI, para reversão rápida do broncoespasmo, em adultos e crianças, nas crises moderadas a graves e na prevenção do broncoespasmo induzido por exercício (7).

A gravidade da asma está relacionada à quantidade de medicamento necessária para que o paciente alcance e mantenha o controle da condição de forma individualizada. Dessa forma, a asma é classificada como leve nos pacientes que são controlados com as etapas I e II do tratamento; moderada quando o controle da doença requer medicamentos da etapa III; e grave quando os pacientes requerem medicamentos das etapas IV e V (Quadro 1). O Quadro 2 apresenta os medicamentos utilizados no tratamento da asma disponíveis no SUS (7).

Quadro 1. Etapas de tratamento da asma de crianças de ao menos 6 anos de idade, adolescentes e adultos no SUS.

Etapas	Tratamento preferencial
I (ASMA LEVE)	Dose baixa de CI + FORM de resgate Outra opção: CI + SABA de resgate, dose baixa de CI sempre que usar SABA
II (ASMA LEVE)	CI dose baixa diária + SABA de resgate ou CI dose baixa + FORM de resgate
III (ASMA MODERADA)	CI dose baixa diária + LABA dose fixa + SABA de resgate ou CI dose baixa + FORM de manutenção e resgate Outra opção: dose média de CI + SABA de resgate
IV (ASMA GRAVE)	CI dose média + LABA dose fixa + SABA de resgate ou CI dose média + FORM de manutenção + CI dose baixa + FORM de resgate Outra opção: CI dose alta
V (ASMA GRAVE)	CI dose alta + LABA Fenotipar: anti-IgE, caso de asma alérgica grave: associar omalizumabe Caso de asma eosinofílica grave em adultos: associar mepolizumabe Outra opção: adicionar CO em dose baixa

Legenda: CI: corticoide inalatório; SABA: broncodilatador β_2 -agonista de curta duração; FORM: formoterol; LABA: broncodilatador β_2 -agonista de longa duração; Anti-IgE: antiimunoglobulina E, CO: corticosteroide oral.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma – Ministério da Saúde (2023) (7).

Quadro 2. Medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento da asma.

Classe terapêutica	Medicamento
Corticosteroides Inalatórios (CI)	Beclometasona e budesonida
β_2 -agonistas de longa ação (LABA)	Formoterol e salmeterol
β_2 -agonistas inalatórios de curta ação (SABA)	Fenoterol e salbutamol

Corticosteroides orais (CO)	Prednisona e prednisolona
Associação CI + LABA	Formoterol + budesonida

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma – Ministério da Saúde (2023) (7).

Na Europa, mepolizumabe está aprovado para o tratamento de adultos, adolescentes e crianças ≥ 6 anos de idade com asma eosinofílica grave (24). Nos Estados Unidos, o medicamento foi aprovado pela primeira vez pela *Food and Drugs Administration* (FDA) em 2015, como um tratamento complementar de manutenção para pacientes com 12 anos de idade ou mais e asma grave que tinham um fenótipo eosinofílico (25). No Brasil, foi registrado pela Anvisa (26) em 2017 e de acordo com a bula atualizada em 2023 (23), o medicamento em questão é indicado como tratamento complementar de manutenção da asma eosinofílica grave em pacientes adultos e pediátricos a partir de 6 anos de idade. Adicionalmente, indicado como tratamento complementar aos corticosteroides em pacientes adultos com granulomatose eosinofílica com poliangeíte recidivante ou refratária; pacientes ≥ 12 anos de idade com síndrome hipereosinofílica ≥ 6 meses, sem causa não-hematológica secundária identificável; e como terapia complementar aos corticosteroides intranasais para o tratamento de pacientes adultos com rinossinusite crônica com pólipos nasais grave, para os quais a terapia com corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia não proporcionaram controle adequado da doença.

Conforme PCDT de asma (7), no Brasil, o uso do mepolizumabe atualmente está restrito a pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária, associado ao tratamento com CI + LABA e com contagem de eosinófilos no sangue periférico ≥ 300 células/ μL .

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O mepolizumabe é um anticorpo monoclonal que tem como alvo a IL-5, uma citocina eosinofiloepoiética. Em seu mecanismo de ação, mepolizumabe se liga à IL-5 impedindo-a de se ligar aos receptores específicos existentes nos basófilos e nos eosinófilos e dessa forma, reduz as contagens de eosinófilos. No Brasil, conforme registrado pela Anvisa, o medicamento mepolizumabe pode ser usado no tratamento de crianças (≥ 6 anos de idade), adolescentes e adultos (23).

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Mepolizumabe
Nome comercial	Nucala®

Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável. Apresentado em embalagem com 1 frasco-ampola contendo 100 mg ou 40 mg de mepolizumabe (100 mg/mL e 40mg/mL após a reconstituição, respectivamente)
Detentor do registro	GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Fabricante	GlaxoSmithKline
Indicação aprovada na Anvisa	É indicado como tratamento complementar de manutenção da asma eosinofílica grave em pacientes adultos e pediátricos a partir de 6 anos de idade. É também indicado como tratamento complementar aos corticosteroides em pacientes adultos com granulomatose eosinofílica com poliangite recidivante ou refratária; pacientes com 12 anos de idade ou mais com síndrome hipereosinofílica \geq 6 meses, sem causa não-hematológica secundária identificável; e pacientes adultos com rinosinusite crônica com pólipos nasais grave, para os quais a terapia com corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia não proporcionaram controle adequado da doença.
Indicação proposta	Tratamento da asma eosinofílica grave refratária em pacientes com idade entre 6 e 17 anos.
Posologia e Forma de Administração	Na asma eosinofílica grave, em adultos e adolescentes a partir de 12 anos, a dose recomendada é de 100 mg de mepolizumabe administradas por injeção subcutânea (SC) uma vez a cada 4 semanas. Em crianças com idade entre 6-11 anos, a dose recomendada é de 40 mg de mepolizumabe administradas por injeção SC uma vez a cada 4 semanas. A segurança e a eficácia do mepolizumabe não foram estabelecidas em crianças com idade inferior a 6 anos. <i>Duração do tratamento e ajustes de dose:</i> Por se tratar de medicamento indicado para uso no tratamento de manutenção de uma doença crônica, não existe um período definido de uso deste medicamento em bula. O tempo de utilização dependerá da resposta do paciente ao uso deste.
Patente	A patente PI 9510499-2 foi depositada em 22/12/1995, foi concedida e de acordo com a nova Lei de PI, a vigência da patente é de 20 anos contados a partir da data do depósito (27).

Fonte: Nucala® (mepolizumabe) [bula de medicamento]. Consultas [Internet]. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline; 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. Acesso em: agosto de 2023. (23)

Contraindicações: Nucala® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao mepolizumabe ou a qualquer um de seus excipientes. Nucala® não deve ser usado para tratar exacerbações agudas de asma. Podem ocorrer exacerbações ou eventos adversos relacionados à asma durante o tratamento com Nucala®. Os pacientes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso a asma permaneça descontrolada ou piore após o início do tratamento com mepolizumabe. Não se recomenda a descontinuação abrupta do uso de corticosteroides após o início da terapia com Nucala®. As reduções das doses de corticosteroides, se necessárias, devem ser graduais e realizadas sob supervisão médica.

Cuidados e Precauções: Mepolizumabe é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao princípio ativo ou a qualquer um de seus excipientes. O medicamento não deve ser usado para tratar exacerbações agudas de asma. Podem ocorrer exacerbações ou eventos adversos relacionados à asma durante o tratamento com o medicamento. Os pacientes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso a asma permaneça descontrolada ou piore após o início do tratamento com mepolizumabe. Não se recomenda a descontinuação abrupta do uso de corticosteroides após

o início da terapia com mepolizumabe. As reduções das doses de corticosteroides, se necessárias, devem ser graduais e realizadas sob supervisão médica.

Eventos adversos: Em adultos e adolescentes, estudos clínicos indicam que, em indivíduos com asma eosinofílica refratária grave, as reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento foram dores de cabeça, reações no local da injeção e dor nas costas. Além disso, algumas infecções podem ser observadas com o uso deste medicamento, como infecção do trato respiratório inferior, infecção do trato urinário e faringite. É possível também alguns distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino, como congestão nasal, problemas gastrointestinais e dor abdominal. Foram observadas inflamações dos tecidos cutâneos e subcutâneos, como eczema, afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e dor nas costas. Outras reações à administração foram: reações no local da injeção, pirexia, hipersensibilidade, erupção cutânea rubor e mialgia. Essas reações foram notificadas com frequência de <1% dos indivíduos que receberam 100 mg de mepolizumabe. Geralmente as reações no local da injeção ocorre principalmente no início do tratamento durante as três primeiras injeções e os eventos observados são: dor, eritema, inchaço, coceira e sensação de queimação.

5.1. Preço proposto para incorporação

Quadro 4. Preço da tecnologia proposta.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas ³	Preço ressarcido por meio do SIGTAP ⁴
Solução injetável com 100 mg de mepolizumabe (100 mg/mL)	R\$ 1.927,81	R\$ 7.680,53	R\$ 2.060,05	R\$ 4.756,28
Solução injetável com 40 mg de mepolizumabe (100 mg/mL)	R\$ 717,88	R\$ 2.860,08	Não disponível	Não disponível

1 Demanda interna: Não houve proposta de preços na atual demanda. Para fins de comparação, o valor apresentado se refere ao mesmo percentual desconto sobre o PMVG 18% proposto em avaliação prévia de mepolizumabe em pacientes adultos;

2 Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Consulta em 13/11/2023;

3 Média ponderada das compras administrativas de secretarias de saúde realizadas desde 01/01/2022. Consulta em 13/11/2023;

4 Medicamento do elenco do Grupo 1B do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), tendo seu valor de ressarcimento federal atualmente vigente de acordo com a produção do procedimento 06.04.84.002-0 - MEPOLIZUMABE 100 MG/ML SOLUÇÃO INJETÁVEL.

5.2. Custo do tratamento

O Quadro 2 apresenta a estimativa de custo unitário e anual da intervenção proposta e suas apresentações em comparação neste Relatório:

Quadro 5. Custos da terapia de manutenção considerados na avaliação econômica.

Medicamento	Posologia	Quantidade anual	Custo unitário	Custo anual	Fonte
-------------	-----------	------------------	----------------	-------------	-------

Formoterol + budesonida (frasco de 120 doses)	2 doses por dia	6	R\$ 92,37	R\$ 554,22	BPS, 2023
Mepolizumabe 40 mg	40 mg mensal	12	R\$ 2.860,08	R\$ 34.320,96	CMED, 2023
Mepolizumabe 100 mg	100 mg mensal	12	R\$ 4.756,28	R\$ 57.075,36	SIGTAP, 2023

Nota: BPS: Banco de Preços em Saúde (média ponderada das compras públicas dos últimos 18 meses, consulta em setembro de 2023); CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (consulta em novembro de 2023); SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (procedimento 06.04.84.002-0, consulta novembro de 2023). Fonte: Elaboração própria.

Versão preliminar

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A partir da busca nas bases Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane Library e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), buscou-se por evidências científicas sobre a eficácia/efetividade e segurança do mepolizumabe para o tratamento de pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária, considerando a seguinte pergunta de pesquisa: Mepolizumabe é eficaz e seguro no tratamento da asma eosinofílica grave refratária em pacientes com idade entre 6 e 17 anos?

Quadro 6. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) estruturada.

População	Pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária
Intervenção (tecnologia)	Tratamento padrão (CI + LABA com ou sem corticoide oral) + mepolizumabe
Comparador	Tratamento padrão (CI + LABA com ou sem corticoide oral) isolado
Desfechos (Outcomes)	Maior relevância: número de exacerbações graves de asma tratadas com corticosteroides sistêmicos, número de eventos adversos relatados e eventos adversos graves. Menor relevância: alterações na pontuação do Índice Composto de Gravidade da Asma (<i>Composite Asthma Severity Index - CASI</i>), tempo até a primeira exacerbação da asma, qualidade de vida mensurada pela avaliação global médico-paciente da resposta à terapia e função pulmonar (volume expiratório forçado VEF1% do previsto, VEF1/CVF ou medidas de oscilometria de impulso).
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas (seguidas ou não, de meta-análise), ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais comparativos.

Legenda: VEF1 – volume expiratório forçado em um segundo; CVF – capacidade vital forçada.

Os resultados foram coletados do estudo de Jackson e colaboradores (2022), tendo em vista que essa foi a única publicação que possuiu grupo comparador. Trata-se de um ECR, duplo-cego, fase 2, realizado em 9 centros médicos nos EUA, com o objetivo de determinar se o mepolizumabe reduziu o número de casos de exacerbações de asma em comparação ao grupo sem mepolizumabe, durante um período de 52 semanas, quando somados ao tratamento padrão (cuidados baseados em diretrizes) (24).

A pesquisa incluiu crianças e adolescentes com idades entre 6 e 17 anos, diagnosticadas com asma a pelo menos 1 ano, propensa a exacerbações (definida como ≥ 2 exacerbações no ano anterior) e eosinófilos no sangue ≥ 150 células/ μL . Os participantes foram randomizados e designados aleatoriamente para receber uma injeção subcutânea (SC) de mepolizumabe (6-11 anos: 40 mg; 12-17 anos: 100 mg) ou placebo, administrados 1 vez a cada 4 semanas por 52 semanas, além de cuidados baseados em diretrizes para tratamento da asma (24).

Os desfechos principais de eficácia e segurança foram: número de exacerbações graves de asma tratadas com corticosteroides sistêmicos e eventos adversos, respectivamente. Os desfechos secundários foram: tempo até a primeira exacerbação da asma, alterações na pontuação do Índice Composto de Gravidade da Asma (CASI), avaliação global

19

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

médico-paciente da resposta à terapia e função pulmonar (volume expiratório forçado [VEF] 1% do previsto, VEF1:CVF ou medidas de oscilometria de impulso) (24).

6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

No único ECR incluído (24), mepolizumabe demonstrou ser eficaz na redução do número de exacerbações de asma em comparação ao grupo sem mepolizumabe, ao longo de 52 semanas de tratamento. A razão de taxa de 0,73 (IC 95%: 0,56 a 0,96) sugere que o grupo tratado com mepolizumabe teve uma redução de aproximadamente 27% nas exacerbações de asma em comparação ao grupo sem mepolizumabe. Para os desfechos: alterações na pontuação do Índice Composto de Gravidade da Asma (*Composite Asthma Severity Index - CASI*), tempo até a primeira exacerbação de asma, avaliação global do paciente e do médico e função pulmonar, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos mepolizumabe adicionado a terapia padrão (CI+LABA) quando comparado ao tratamento padrão sem mepolizumabe (placebo).

6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Para os desfechos de segurança, o número de eventos adversos não apresentou diferença significativa entre os grupos. Essas evidências foram avaliadas e discutidas detalhadamente no parecer técnico-científico citado (Anexo 1).

6.3 Qualidade geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada por meio da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (28) (Quadro 5). A avaliação completa está disponível no Anexo 1.

Na avaliação da qualidade da evidência, proveniente do ECR incluído (24), foram classificados como desfecho crítico de eficácia (número de exacerbações graves de asma tratadas com corticosteroides sistêmicos) e segurança (eventos adversos); além dos desfechos importantes (alterações na pontuação do CASI, tempo até a primeira exacerbação da asma, avaliação global do paciente à terapia, avaliação global do médico à terapia e função pulmonar), sendo a qualidade das evidências classificadas como moderada e alta, conforme o Quadro 5.

Quadro 7. Qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

Desfechos	Certeza geral das evidências (GRADE)
Número de exacerbações graves de asma tratadas com corticosteroides sistêmicos	⊕⊕⊕⊕ Alta
Alterações na pontuação do CASI	⊕⊕⊕○ Moderada
Tempo até a primeira exacerbação da asma	⊕⊕⊕○ Moderada
Avaliação global do paciente à terapia	⊕⊕⊕○ Moderada
Avaliação global do médico à terapia	⊕⊕⊕○ Moderada
Função pulmonar (VEF1/CVF)	⊕⊕⊕○ Moderada
Número de eventos adversos (mepolizumabe vs placebo)	⊕⊕⊕○ Moderada

CASI: Composite Asthma Severity Index; VEF1: volume expiratório forçado em um segundo; CVF: capacidade vital forçada.

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

As evidências disponíveis indicam que os regimes com mepolizumabe (40mg ou 100 mg) são eficazes e superiores quando comparado ao placebo (tratamento padrão) no que diz respeito à taxa anual de exacerbações graves de asma em 52 semanas. Esse resultado é clinicamente relevante, porém com tamanho de efeito modesto (razão de taxas: 0,73; IC 95% [0,56; 0,96], $p=0,027$). Para os demais desfechos de eficácia e segurança, o regime com mepolizumabe é comparável ao esquema sem mepolizumabe.

Adicionalmente, o estudo sugere que mepolizumabe apresenta bom nível de segurança, com frequência de eventos adversos leves e moderados semelhantes entre os grupos. Quanto aos eventos adversos graves, também não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos; além disso, nenhum evento adverso com incapacidade ou morte foi relacionado ao uso da tecnologia.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

Foi realizada uma avaliação econômica tendo em vista a relação de custo-efetividade do mepolizumabe para o tratamento de pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária, na perspectiva do SUS. A seguir, são descritos os principais elementos e resultados do estudo, cujo detalhamento encontra-se disponível no Anexo 2 deste relatório.

Tipo de análise

O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (29), sendo adotado um modelo de análise de custo-utilidade.

População-alvo

Pacientes com idade entre 6 e 17 anos de idade com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com corticosteroide inalatório (CI) + beta 2-agonistas de longa duração (LABA).

Perspectiva de análise

Foi adotada a perspectiva do SUS.

Comparadores

Intervenção: mepolizumabe 40 mg ou 100 mg subcutâneo (SC) associado a CI + LABA

Comparador: CI + LABA

Horizonte temporal

O modelo considera um horizonte de 12 anos, contemplando a trajetória de indivíduos de 6 até 18 anos completos.

Medidas de efetividade

Desfecho primário: anos de vida ajustados pela qualidade (QALY).

Desfechos secundários: anos de vida ganhos (AVG), hospitalizações evitadas e exacerbações evitadas.

As características basais e desfechos clínicos do tratamento foram baseados principalmente nos resultados dos estudos clínicos MUPPITS-2 (24) e MENSA (30). Os dados de letalidade hospitalar foram baseados em dados do SUS, por meio de acesso aos registros de internações no Sistema de Informações Hospitalares (SIH).

Os dados de utilidade foram obtidos por coleta com o instrumento EQ5D nos estados de exacerbação e hospitalização e por meio de mapeamento do instrumento específico *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) para o EQ5D nos estados sem exacerbação (31).

Estimativa de custos

Foram considerados custos médicos diretos, incluindo os custos de aquisição de medicamentos, tratamento de exacerbações, admissões em pronto socorro e hospitalizações. Os custos mensais relacionados à aquisição de medicamentos (intervenção e comparadores) foram:

Intervenção:

- mepolizumabe 40 mg: R\$ 2.860,08¹
- mepolizumabe 100 mg: R\$ 4.756,28²

Comparadores:

- formoterol + budesonida: R\$ 46,19³

Moeda

Real (R\$) no ano de 2023.

Modelo escolhido

Trata-se de avaliação de custo-utilidade, com emprego de modelo de transição de estados de Markov com ciclos mensais considerando os estados de saúde sem exacerbação, com exacerbação (incluindo a necessidade corticoides orais, admissão em pronto socorro ou hospitalização) e morte (Figura 1).

¹ CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (consulta em novembro de 2023)

² SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (procedimento 06.04.84.002-0, consulta setembro de 2023)

³ BPS: Banco de Preços em Saúde (média ponderada das compras públicas dos últimos 18 meses, consulta em setembro de 2023).

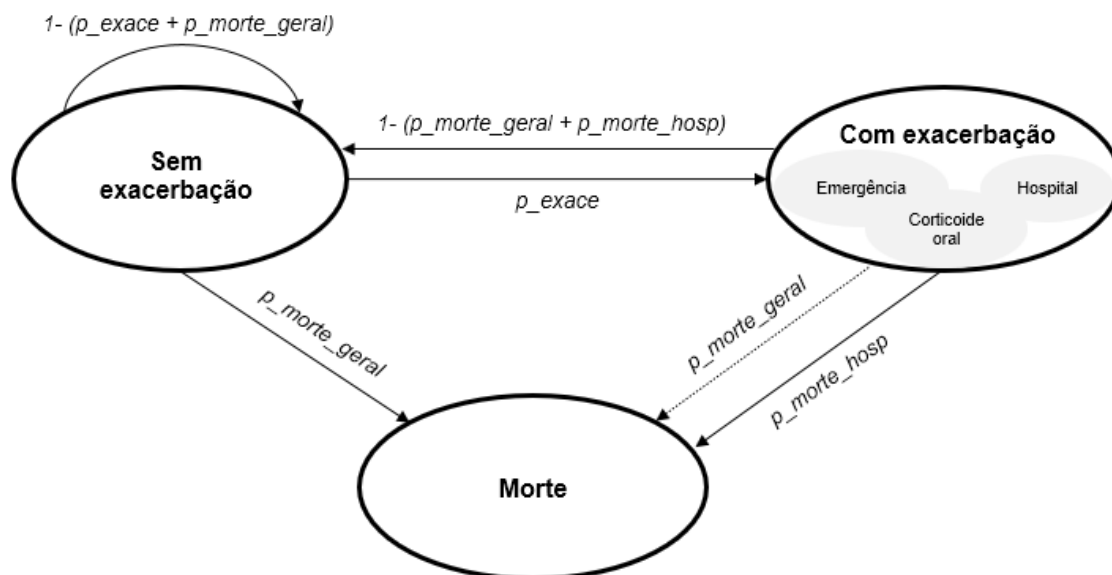


Figura 1. Representação dos estados de saúde e transições do modelo de Markov da asma grave eosinofílica não controlada.

Fonte: Elaboração própria

Pressupostos do modelo

Após a exacerbação, os indivíduos que sobrevivem se recuperam e retornam ao estado sem exacerbação; os indivíduos transitam em ciclos mensais (equivalente a quatro semanas); os indivíduos com exacerbação podem necessitar de tratamento com curso de corticoide oral, ida à emergência ou hospitalização; o risco adicional de morte só se aplica aos indivíduos que necessitam de hospitalização, todos os demais possuem o risco de morte geral; não foram consideradas diferenças de eventos clínicos entre os grupos de tratamento, exceto pelas taxas de exacerbações e hospitalizações; os pacientes que descontinuam o tratamento com mepolizumabe retornam ao tratamento com terapia padrão isolada.

Análise de sensibilidade

Análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA) foram consideradas com os parâmetros variados de acordo com distribuições estatísticas dentro de intervalo cujo valor máximo e mínimo correspondem aos intervalos de confiança de 95% das estimativas. As simulações de Monte Carlo foram conduzidas com iterações na linguagem *Visual Basic* (VBA).

Resultados

Como caso base, observou-se uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 671.899,62 por QALY (Tabela 1).

Tabela 1. Sumário dos custos e consequências do caso base.

Alternativa	Custo	Efetividade	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Sem mepolizumabe	R\$ 6.991,39	6,61			
Com mepolizumabe	R\$ 338.132,61	7,10	R\$ 331.141,22	0,49	R\$ 671.899,62

Nota: RCEI: Razão de custo-efetividade incremental

Ao considerar variações do valor médio de preço do mepolizumabe foi possível estimar uma RCEI entre R\$ 476.735,74 e R\$ 221.146,64 por QALY (Tabela 2).

Tabela 2. Cenários com adoção de outras referências de preço do mepolizumabe.

Desfecho	Valor obtido	RCEI
Preço praticado ¹	R\$ 2.060,05	R\$ 476.735,74/QALY
Proposta de desconto e fracionamento (100 mg) ²	R\$ 1.927,81	R\$ 249.400,93/QALY
Proposta de desconto em ambas as apresentações ³	R\$ 1.927,81 (100 mg) R\$ 717,88 (40 mg)	R\$ 221.146,64

1 Considera o valor médio de preço do mepolizumabe praticado em compras públicas pelas SES (R\$ 2.060,05).

2 Considera o preço proposto com desconto na apresentação de 100 mg e a possibilidade fracionamento de doses em crianças até 12 anos de idade.

3 Considera uma equivalência de desconto do preço aprovado pela CMED das propostas prévias de preço do mepolizumabe (R\$ 1.927,81 pela apresentação de 100 mg e R\$ 717,88 pela apresentação de 40 mg).

4 RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

Em relação aos desfechos alternativos, a Tabela 5 apresenta o resultado da RCEI na hipótese de adoção de outros desfechos de importância clínica além do QALY, onde pode ser destacado o valor de R\$ 141.651,34 por cada exacerbação evitada como o menor valor de RCEI obtido (Tabela 3).

Tabela 3. Cenários com adoção de outros desfechos de custo-efetividade.

Desfecho	Valor obtido	RCEI
Anos de vida ganhos (AVG)	0,04	R\$ 8.149.287,27
Hospitalizações evitadas	0,13	R\$ 2.505.456,98

Exacerbações evitadas

2,30

R\$ 143.991,78

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

Considerando a incerteza paramétrica do modelo, ao final do horizonte de análise, obteve-se uma RCEI mediana de R\$ 677.500,01 (IC de 95%: R\$ 456.774,08 a R\$ 1.028.406,19) por QALY. As variáveis com maior impacto sobre os resultados foram a diferença de utilidade sem exacerbação na terapia padrão, o custo do mepolizumabe e a redução relativa da taxa de exacerbação nas crianças de 6 a 17 anos.

Na análise da curva de aceitabilidade, observa-se que que uso do mepolizumabe alcança 80% de probabilidade de ser custo-efetivo a partir da disposição a pagar de aproximadamente R\$ 800 mil/QALY.

Limitações

O modelo elaborado parte de alguns pressupostos que precisam ser considerados na interpretação de seus resultados. Destes, destaca-se que o risco adicional de morte relacionada à asma só se aplica aos indivíduos que necessitam de hospitalização, todos os demais estados de saúde possuem o risco de morte geral da população brasileira de acordo com a idade. Uma limitação do plano de estudo diz respeito ao horizonte temporal restrito à faixa etária em análise em vez de um horizonte por toda a vida. Tal adoção pode subestimar o levantamento de custos e consequências, sendo, entretanto, coerente com o cenário de discussão da ampliação de uso. Por fim, o custo do mepolizumabe 40 mg se baseou na lista da CMED, dado não haver o registro de compras no BPS dessa apresentação.

7.2 Impacto orçamentário

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO) com o objetivo avaliar as consequências financeiras da ampliação do uso de mepolizumabe para o tratamento da asma grave em pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária, na perspectiva do SUS. A seguir, são resumidos os principais elementos e resultados do modelo, estando seu detalhamento disponível no Anexo 3 deste relatório.

Perspectiva de análise

Foi adotada a perspectiva do SUS, conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (32).

Horizonte temporal

O horizonte temporal foi de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do Ministério da Saúde (32).

Custos considerados

A análise de impacto se restringiu ao escopo dos custos de aquisição da terapia com corticoides inalatórios (CI), corticoides orais (CO), beta-agonistas de longa duração (LABA) e mepolizumabe. Em relação aos valores de aquisição, foram considerados os mesmos custos adotados na análise de custo-efetividade:

Intervenção:

- mepolizumabe 40 mg: R\$ R\$ 2.860,08⁴
- mepolizumabe 100 mg: R\$ 4.756,28⁵

Comparadores:

- formoterol + budesonida: R\$ 46,19⁶

População

Pacientes com idade entre 6 e 17 anos de idade com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com corticosteroide inalatório (CI) + beta 2-agonistas de longa duração (LABA).

A população de interesse foi estimada a partir da abordagem da demanda aferida, assumindo uma característica estática ao longo do horizonte de cinco anos. Após extração e tratamento de dados do Datasus, estimou-se que o número de pessoas com idade entre 6 e 17 anos que recebeu tratamento para asma por meio da estratégia do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) durante o ano de 2022 foi de 11.919 pessoas. Considerando a fração esperada de pessoas com asma grave e do fenótipo eosinofílico, estimou-se um número médio de 110 pacientes elegíveis ao uso do mepolizumabe.

Cenários e participação de mercado (*market-share*)

⁴ CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (consulta em novembro de 2023)

⁵ SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (procedimento 06.04.84.002-0, consulta setembro de 2023)

⁶ BPS: Banco de Preços em Saúde (média ponderada das compras públicas dos últimos 18 meses, consulta em setembro de 2023).

No caso base, o modelo adota como cenário de referência a distribuição de pacientes sem a possibilidade de uso de mepolizumabe ao longo de todos os cinco anos do horizonte de análise. Como cenário alternativo, o modelo projeta a difusão gradual do mepolizumabe entre os pacientes com asma grave, partindo de 20% até alcançar a estimativa de 100%, ao final de cinco anos.

Análise das incertezas

Foram conduzidas análises univariadas com os principais parâmetros de definição da população (proporção de asma grave e eosinofílica) e do custo do mepolizumabe. Dois cenários alternativos com metade da população já em uso do mepolizumabe no primeiro ano de ampliação de uso (alta absorção) e outro com apenas metade da população no último ano (baixa absorção) foram estimados.

Resultados

Como resultado, obteve-se no caso base uma estimativa de impacto orçamentário incremental de aproximadamente R\$ 1 milhão no primeiro ano, chegando a R\$ 5,5 milhões no quinto ano de ampliação de uso, somando um total de aproximadamente R\$ 16 milhões em todo o período de cinco anos (Tabela 3).

Tabela 4. Impacto orçamentário da ampliação de uso do mepolizumabe em pacientes com asma grave e idade entre 6 e 17 anos.

Período	Custo total		Custo incremental
	Cenário de Referência	Cenário Alternativo	
2024	R\$ 61.037,11	R\$ 1.147.599,42	R\$ 1.086.562,30
2025	R\$ 61.084,11	R\$ 2.235.882,03	R\$ 2.174.797,92
2026	R\$ 61.131,15	R\$ 3.325.839,91	R\$ 3.264.708,76
2027	R\$ 61.178,22	R\$ 4.417.475,00	R\$ 4.356.296,79
2028	R\$ 61.225,32	R\$ 5.510.789,24	R\$ 5.449.563,92
Total	R\$ 305.655,91	R\$ 16.637.585,60	R\$ 16.331.929,69

Fonte: Elaboração própria

A análise de cenários, com variação da taxa de absorção dos pacientes em uso de mepolizumabe implicou uma variação de R\$ 8.165.964,84 a R\$ 19.865.349,46 do impacto incremental em cinco anos.

Limitações

O custo do mepolizumabe 40 mg baseou-se na lista da CMED (PMVG 18%), dado não haver o registro de compras no BPS dessa apresentação. Ademais, ressalta-se que possíveis reduções de custos com hospitalizações e descontinuação de tratamento não foram consideradas neste modelo.

Versão preliminar

8. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS

Na França há um parecer positivo de mepolizumabe como tratamento adicional para asma eosinofílica refratária grave em crianças ≥ 6 anos e em adolescentes que cumpram os seguintes critérios: nível de eosinófilos no sangue $\geq 150/\mu\text{L}$ nos últimos 12 meses; e pelo menos dois episódios de exacerbação de asma que necessitaram de tratamento com corticosteroides orais (≥ 3 dias cada) nos últimos 12 meses, apesar do tratamento básico com uma combinação de altas doses de corticosteroides inalados e um broncodilatador de ação prolongada (LABA); ou tratamento com corticosteroides orais por pelo menos 6 meses nos últimos 12 meses (33).

Na Alemanha, em 2018, mepolizumabe foi aprovado para tratamento complementar da asma eosinofílica refratária grave em crianças e adolescentes com idade ≥ 6 a < 18 anos (34).

No Reino Unido, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) ainda não emitiu avaliações sobre o uso do mepolizumabe no tratamento de pacientes com asma eosinofílica grave refratária entre 6 e 17 anos, sendo aprovado apenas para adultos (35).

No Canadá, a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) avaliou a eficácia do medicamento como satisfatória, embora abaixo das alegações do fabricante. Portanto, ainda não emitiu uma decisão sobre o tratamento da asma eosinofílica grave refratária nessa faixa etária (36).

Na Escócia, está em curso uma revisão do uso do mepolizumabe como tratamento complementar da asma eosinofílica refratária grave para essa população (37).

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados *ClinicalTrials.gov* e *Cortellis™*, a fim de identificar tecnologias potenciais para o tratamento de pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária. A pesquisa foi realizada em 09 de outubro e atualizada em 30 de outubro de 2023, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (i) *ClinicalTrials: recruiting, not yet recruiting, active, not recruiting, completed, enrolling by invitation studies | Interventional studies | Asthma | Phase 3, 4 |*
- (ii) *Cortellis: current development status (Indication (Asthma); status (Launched or registered or pre-registration or phase 3 clinical); link to highest status)*

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no *ClinicalTrials* que testaram ou estão testando medicamentos resultantes da busca supracitada, além de tecnologias registradas nos últimos 5 anos para a indicação

clínica na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias. Foram desconsideradas as tecnologias constantes no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente para tratamento da asma.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram identificadas 4 tecnologias potenciais para o compor o esquema terapêutico da asma (Quadro 6).

Quadro 8. Medicamentos para o tratamento pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise
Benralizumabe	Antagonista do receptor IL-5	Subcutânea	Fase 3	FDA: Registrado (2019) ^a Anvisa e EMA: Sem registro
Depemoquimabe	Inibidor do receptor IL-5	Subcutânea	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro
Dexpramipexol	Agonista do receptor D3	Oral	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro
Dupilumabe	Antagonista dos receptores IL-4 e IL-13	Subcutânea	Fase 3	FDA: Registrado (2019) ^a Anvisa e EMA: Registrado (2022)

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 30/10/2023.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*;

^a Indicado para pacientes a partir de 12 anos de idade

O benralizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado antieosinófilo que se liga ao receptor alfa da interleucina-5 (38). Até a última atualização desta seção, esse medicamento possuía registro em todas as agências pesquisadas, contudo, para a população proposta, apenas o registro da FDA atende parcialmente, pois está indicado para o tratamento adicional de pacientes ≥ 12 anos de idade, portadores de asma eosinofílica grave (39-41). No entanto, o estudo de fase 3 NCT05692180 está recrutando pacientes com idade entre 6 e 18 anos para avaliar a eficácia e segurança do benralizumabe no tratamento da asma eosinofílica grave (42). O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), recomendam o uso do benralizumabe apenas em pacientes adultos e sob algumas condições (43,44).

O depemoquimabe é um anticorpo monoclonal de longa ação, anti-IL-5, que está em fase 3 de pesquisa clínica para o potencial tratamento de pacientes portadores de asma eosinofílica moderada a grave, pelo período de 6 meses (38). O estudo NCT04719832 está avaliando a eficácia e segurança do depemoquimabe em pacientes com idade ≥ 12

anos, portadores de asma eosinofílica grave, não controlada. A previsão de conclusão do estudo é para novembro de 2023 (42).

O dexpramipexol é um enantiômero R do pramipexol, que está em pesquisa para o potencial tratamento da asma eosinofílica (38). Em abril de 2023, foram iniciados os estudos de fase 3 (NCT05763121), randomizado, duplo cego, recrutando cerca de 1400 pacientes com idade ≥ 12 anos em vários centros de pesquisa, sendo 9 deles no Brasil, nos estados de São Paulo e Rio Grande do Sul. A previsão e conclusão desses estudos é a partir de 2023 (42).

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal humano, que se liga à subunidade alfa do receptor de interleucina-4, que inibe as IL-4 e IL-13 (38). Está registrado na Anvisa e EMA para crianças a partir de 6 anos de idade como tratamento de manutenção complementar para asma grave com inflamação do tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO (fração exalada de óxido nítrico) aumentada, que estão inadequadamente controlados com doses médias ou altas de corticosteroide inalatório associado a outro medicamento para tratamento de manutenção (40,41). O NICE recomenda a terapia de manutenção complementar com o dupilumabe como uma opção para o tratamento da asma grave com inflamação tipo 2 inadequadamente controlada em pessoas com 12 anos ou mais, apesar da terapia de manutenção com altas doses de corticosteroides inalados e outro tratamento de manutenção, mediante algumas condições. Dentre estas, a eosinofilia caracterizada pela contagem de eosinófilos no sangue de 150 células por microlitro ou mais e óxido nítrico exalado fracionado de 25 partes por bilhão ou mais, e teve pelo menos 4 ou mais exacerbações nos 12 meses anteriores; e mediante acordo comercial (45). A CADTH recomenda que o tratamento com dupilumabe só deve ser iniciado em pacientes com idade entre 6 e de 12 anos com asma grave com tipo 2 ou fenótipo eosinofílico mediante alguns critérios, dentre ele a diminuição do preço do medicamento (46).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O único ECR incluído dispõe de evidências que subsidiam o uso de mepolizumabe para o tratamento de pacientes entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária. Os desfechos analisados pelo estudo são desfechos críticos e importantes, que representaram melhora clínica e na função pulmonar, além da aplicação de questionários que avaliaram a resposta ao tratamento. Quando o mepolizumabe adicionado à terapia padrão (CI+LABA) foi comparada ao tratamento padrão sem mepolizumabe (controle), os resultados indicam haver um bom nível de segurança, com poucos efeitos adversos, e se associam à redução significativa do número de exacerbações.

Os principais eventos reportados foram reações no local da injeção, afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos, distúrbios gastrointestinais, mudanças nos valores laboratoriais ou sinais vitais e distúrbios do sistema nervoso como, dor de cabeça, tontura e síncope. Quanto aos eventos adversos graves, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos; além disso, nenhum EA com incapacidade ou morte foi relacionado ao uso da tecnologia.

Dessa forma, as evidências analisadas nesse relatório dão suporte para a utilização do mepolizumabe (somado ao esquema terapêutico usual) para o tratamento de pacientes entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária, com a confiança no efeito da maioria dos desfechos avaliados considerada moderada.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta a Chamada Pública nº 39/2023 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, durante o período de 11 a 23 de outubro de 2023, e 29 pessoas se inscreveram. Contudo, verificou-se que elas não atendiam às especificidades desta chamada e a Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento. A representante titular relatou a experiência do filho com o uso do mepolizumabe para o tratamento de asma grave. Ela informou que, com cerca de um mês e vinte dias de vida, a criança teve crise de bronquiolite e ficou hospitalizado por dez dias. Posteriormente, teve crises repetidas de pneumonia e foi diagnosticado com asma grave, passando a utilizar corticoides inalatórios e orais. Diante das crises e hospitalizações frequentes, iniciou a terapia com omalizumabe e a manteve durante dois anos. Entretanto, segundo a participante, não obstante a diminuição das crises, houve manutenção do cansaço a pequenos esforços e da necessidade de internações hospitalares durante as exacerbações. Assim, ela informou que, em 2023, o seu filho começou o tratamento com mepolizumabe na rede privada e, há sete meses, tem apresentado melhora significativa nos sintomas, principalmente, no que diz respeito ao cansaço a pequenos esforços e à diminuição da quantidade e da gravidade das crises. De acordo com a representante titular, o medicamento é administrado uma vez por mês por via subcutânea e, como principais benefícios da tecnologia, ela destacou a melhora do estado de saúde do seu filho e a possibilidade de realização de atividades cotidianas sem cansaço, tais como subir ladeira, correr, jogar bola e andar de bicicleta. Além disso, ressaltou a diminuição das crises de asma e das internações, bem como a não ocorrência de eventos adversos. Por fim, ressaltou que, no caso do seu filho, o uso do mepolizumabe é combinado a outros medicamentos para a condição de saúde. O vídeo da 124ª Reunião pode ser acessado em: <https://youtu.be/OSq3L2ZCOJg?t=1804>

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, o Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 124ª Reunião Ordinária, no dia 08 de novembro de 2023, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à ampliação de uso no SUS do mepolizumabe para o tratamento de pacientes entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária.

Para essa recomendação, o Comitê considerou que, apesar de promover redução do número de exacerbações com necessidade de hospitalização, por meio da evidência clínica apresentada, esse tamanho do efeito tende a ser

superestimado àquele que teria no mundo real, sendo o benefício marginal. Além disso, o tratamento com mepolizumabe foi considerado oneroso, com um elevado impacto orçamentário estimado, e indicou não ser custo-efetivo, de acordo com o limiar de custo-efetividade atualmente adotado.

Versão preliminar

13. REFERÊNCIAS

1. Matsunaga NY, Ribeiro MAGdO, Saad IAB, Morcillo AM, Ribeiro JD, Toro AADC. Evaluation of quality of life according to asthma control and asthma severity in children and adolescents. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2015;41:502-8.
2. Sheehan WJ, Phipatanakul W. Difficult to control asthma: epidemiology and its link with environmental factors. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2015;15(5):397.
3. O'Neill S, Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven R, Mansur AH, et al. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: an economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax*. 2015;70(4):376-8.
4. Settignano RA, Kreindler JL, Chung Y, Tkacz J. Evaluating direct costs and productivity losses of patients with asthma receiving GINA 4/5 therapy in the United States. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2019;123(6):564-72. e3.
5. de Llano LP, Martínez-Moragón E, Moral VP, Alonso AT, Sánchez CA, Callejas FJ, et al. Unmet therapeutic goals and potential treatable traits in a population of patients with severe uncontrolled asthma in Spain. *ENEAS study*. *Respiratory Medicine*. 2019;151:49-54.
6. Coverstone A, Bacharier LB, Fitzpatrick AM. Severe asthma in school-age children: evaluation and phenotypic advances. *Current allergy and asthma reports*. 2015;15:1-10.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. 2023.
8. GINA committee et al. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2022 Update. Global Initiative for Asthma: Fontana, WI, USA. 2022:225.
9. The Global Asthma Report. *Int J Tuberc Lung Dis* 2022;26:1-102
10. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10258):1204-22.
11. Who. Disponível em: <https://www.who.int>. Acesso em agosto 2023.
12. Statista Research Department M, 2022. Disponível em: <https://www.statista.com/topics/1356/asthma/>. Acesso em agosto 2023.
13. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. IV Diretrizes brasileiras para o manejo da asma. *J bras pneumol*. 2006;32(Suppl 7):S447-S74.
14. Chung KF. Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma. *The Lancet*. 2015;386(9998):1086-96.
15. Carvalho-Pinto RMD, Cançado JED, Pizzichini MMM, Fiterman J, Rubin AS, Cerci Neto A, et al. Recomendações para o manejo da asma grave da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia-2021. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2021;47:e20210273.
16. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2002;360(9347):1715-21.
17. Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RMD, Cançado JED, Rubin AS, Cerci Neto A, Cardoso AP, et al. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2020;46:e20190307.
18. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *The Lancet*. 1994;344(8917):219-24.

19. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(8):836-44.
20. Bateman ED, Busse W, Pedersen SE, Bousquet J, Huang S, Zhou X, et al. Global Initiative for Asthma 2016–derived asthma control with fluticasone propionate and salmeterol: A Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) study reanalysis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2019;123(1):57-63. e2.
21. Stempel DA, Szeffler SJ, Pedersen S, Zeiger RS, Yeakey AM, Lee LA, et al. Safety of adding salmeterol to fluticasone propionate in children with asthma. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(9):840-9.
22. Peters SP, Bleecker ER, Canonica GW, Park YB, Ramirez R, Hollis S, et al. Serious asthma events with budesonide plus formoterol vs. budesonide alone. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(9):850-60.
23. Nucala® (mepolizumbe) [bula de medicamento]. Consultas [Internet]. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline; 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. Acesso em: agosto de 2023.
24. Jackson DJ, Bacharier LB, Gergen PJ, Gagalis L, Calatroni A, Wellford S, et al. Mepolizumab for urban children with exacerbation-prone eosinophilic asthma in the USA (MUPPITS-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *The Lancet*. 2022;400(10351):502-11.
25. U.S. Food and Drug Administration. Consultas [Internet]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-nucala>. Acesso em: agosto de 2023.
26. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Consultas [Internet]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos-e-hemoderivados>. Acesso em: agosto de 2023.
27. Ministério da Economia. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). Disponível em: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>. Acessado em 1 de novembro de 2023.
28. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336(7650):924-6.
29. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
30. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2014;371:1198–207. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1403290>.
31. Lloyd A, Price D, Brown R. The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. *Primary Care Respiratory Journal* [Internet]. 2007;16:22–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/pcrj200702>.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretriz Metodológica de análise de impacto orçamentário: manual para o sistema de saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>>.
33. Haute Autorité de Santé. HAS. NUCALA (mépolizumab) - Asthme sévère à éosinophiles pour les enfants de 6 ans et plus et les adolescents. Disponível em: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3380395/en/nucala-mepolizumab-asthme-severe-a-eosinophiles-pour-les-enfants-de-6-ans-et-plus-et-les-adolescents. Acesso em: outubro 2023.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss. G-BA. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mepolizumab (neues Anwendungsgebiet: Asthma bronchiale, ≥ 6 bis < 18 Jahre). Disponível em: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/397/#beschluesse>. Acesso em: outubro 2023.

35. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Mepolizumab for treating severe eosinophilic asthma. Technology appraisal guidance [TA431]. NICE. 2021. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta671>. Acesso em: outubro de 2023.
36. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). No CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation - MEPOLIZUMAB (NUCALA — GLAXOSMITHKLINE INC.). CADTH. 2019. Disponível em: [sf0593-nucala-cdec-rec-march-29-19.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/sf0593-nucala-cdec-rec-march-29-19.pdf) (cadth.ca). Acesso em: outubro de 2023.
37. Scottish Medicines Consortium. Consultas [Internet]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/mepolizumab-nucala-abbreviated-smc2139/>. Acesso em: outubro de 2023.
38. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 30 de outubro de 2023. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>
39. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 30 de outubro de 2023. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
40. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. 30 de outubro de 2023. Disponível em: www.fda.gov
41. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 30 de outubro de 2023. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
42. Página Inicial do Cortellis. Acessado em 30 de outubro de 2023. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
43. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Acessado em 30 de outubro de 2023. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta565/chapter/1-Recommendations>
44. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Acessado em 30 de outubro de 2023. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/sf0592-fasenra-cdec-rec-march-29-19.pdf>.
45. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Acessado em 30 de outubro de 2023. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta751/chapter/1-Recommendations>
46. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Acessado em 30 de outubro de 2023. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/attachments/2021-06/CADTH_reimbursement_recommendation_dupilumab_%28dupixent%29_1.pdf

ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico Científico

Mepolizumabe para o tratamento de pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária

Versão preliminar

Outubro de 2023

Versão preliminar

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação do mepolizumabe para o tratamento de pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). O presente Parecer Técnico-Científico foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade de Sorocaba (NATS-Uniso), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do mepolizumabe para a indicação proposta, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

Versão preliminar

3. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: Mepolizumabe é eficaz e seguro no tratamento da asma eosinofílica grave refratária em pacientes com idade entre 6 e 17 anos?

População-alvo: Pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária

Tecnologia: Tratamento padrão (CI + LABA com ou sem corticoide oral) + mepolizumabe

Comparador: Tratamento padrão (CI + LABA com ou sem corticoide oral) isolado

Processo de busca e análise de evidências científicas: Foram realizadas buscas nas bases de dados Cochrane Library, MEDLINE (via PubMed), Embase e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram identificadas 3957 publicações e após a retirada das duplicatas, 3568 estudos foram triados por título e resumo. Destes, oito foram selecionados para leitura de texto completo e apenas um ensaio clínico randomizado (ECR) foi incluído. O risco de viés foi avaliado por meio da ferramenta *Risk of Bias* (RoB) 2.0 e a qualidade da evidência foi verificada com base no sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Síntese das evidências: No único ECR incluído, os participantes com idade entre 6 e 17 anos com diagnóstico de asma a pelo menos um ano, com propensão a exacerbações (definida como ≥ 2 exacerbações no ano anterior e eosinófilos no sangue ≥ 150 células/ μL), foram randomizados e designados aleatoriamente para receber uma injeção subcutânea (SC) de mepolizumabe (6-11 anos: 40 mg; 12-17 anos: 100 mg), junto ao tratamento padrão (CI + LABA com ou sem corticoide oral), ou o tratamento padrão (CI + LABA com ou sem corticoide oral) isolado, administrados uma vez a cada quatro semanas por 52 semanas. O mepolizumabe demonstrou ser eficaz na redução do número de exacerbações de asma em comparação ao grupo sem mepolizumabe ao longo de 52 semanas de tratamento. A razão de taxa de 0,73 sugere que o grupo tratado com mepolizumabe teve uma redução de aproximadamente 27% nas exacerbações de asma em comparação ao tratamento padrão isolado. Nos escores do índice composto de gravidade da asma (*Composite Asthma Severity Index - CASI*), a pontuação composta mínima foi 0 enquanto a máxima foi 20. Quanto maior a pontuação, mais sintomas alérgicos o paciente apresenta. Embora ambos os grupos tenham mostrado melhora nos sintomas de asma ao longo do estudo, não houve diferença significativa entre eles. O tempo até a primeira exacerbação da asma não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento. A taxa de risco de 0,86 sugere que o grupo tratado com mepolizumabe apresentou risco 14% menor de experimentar a primeira exacerbação da asma em comparação ao grupo sem mepolizumabe, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa. Porcentagem menor de pacientes no grupo mepolizumabe apresentou melhora clínica moderada ou significativa por meio da avaliação global do paciente em comparação ao outro grupo; essa diferença não foi estatisticamente significativa (razão de chances: 0,72; IC 95%: 0,42 - 1,24; $p=0,24$). Na avaliação feita por médicos, há relato de melhora clinicamente moderada ou significativa em uma proporção semelhante de pacientes, tanto no grupo que recebeu mepolizumabe quanto no grupo com tratamento padrão isolado, sem diferença significativa entre eles (razão de chances: 1,01; IC 95% 0,62 - 1,64; $p=0,97$). Não houve diferenças entre os grupos para o VEF1% previsto que é uma medida da capacidade pulmonar que indica o volume expiratório forçado em um segundo e a relação VEF1:CVF que compara o volume expiratório forçado em um segundo (VEF1) com a capacidade vital forçada (CVF). O tratamento com mepolizumabe foi geralmente bem tolerado e o número de eventos adversos não apresentou diferença significativa entre os grupos.

Qualidade da evidência (GRADE):

Número de exacerbações graves de asma	<input checked="" type="checkbox"/>	Alta	<input type="checkbox"/>	Moderada	<input type="checkbox"/>	Baixa	<input type="checkbox"/>	Muito baixa
Alterações da pontuação do CASI	<input type="checkbox"/>	Alta	<input checked="" type="checkbox"/>	Moderada	<input type="checkbox"/>	Baixa	<input type="checkbox"/>	Muito baixa
Tempo até a primeira exacerbação	<input type="checkbox"/>	Alta	<input checked="" type="checkbox"/>	Moderada	<input type="checkbox"/>	Baixa	<input type="checkbox"/>	Muito baixa
Avaliação global do paciente	<input type="checkbox"/>	Alta	<input checked="" type="checkbox"/>	Moderada	<input type="checkbox"/>	Baixa	<input type="checkbox"/>	Muito baixa
Avaliação global do médico	<input type="checkbox"/>	Alta	<input checked="" type="checkbox"/>	Moderada	<input type="checkbox"/>	Baixa	<input type="checkbox"/>	Muito baixa
Função pulmonar	<input type="checkbox"/>	Alta	<input checked="" type="checkbox"/>	Moderada	<input type="checkbox"/>	Baixa	<input type="checkbox"/>	Muito baixa
Número de eventos adversos	<input type="checkbox"/>	Alta	<input checked="" type="checkbox"/>	Moderada	<input type="checkbox"/>	Baixa	<input type="checkbox"/>	Muito baixa

4. CONTEXTO

4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança do medicamento mepolizumabe para o tratamento de pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária, visando avaliar sua ampliação de uso no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A asma afeta indivíduos de todas as idades e é a doença crônica mais comum entre as crianças. No Brasil, a asma é um dos problemas de saúde respiratória mais recorrentes e estima-se que 23,2% da população viva com a doença, sendo aproximadamente 24% da população infantil (1). Mesmo com tratamento otimizado, cerca de 5-10% dos adultos e 2%-5% das crianças apresentam sintomas persistentes, gerando altos custos em saúde com repetidas internações hospitalares devido às exacerbações, faltas no trabalho e na escola, além do prejuízo da qualidade de vida do paciente e familiares (2-6).

No Brasil, conforme registrado na Anvisa, mepolizumabe pode ser usado no tratamento de crianças (≥ 6 anos de idade), adolescentes e adultos. No entanto, o PCDT de Asma contempla apenas o uso de mepolizumabe no tratamento de pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária (7). Sendo assim, foi solicitada a elaboração de estudo de avaliação da tecnologia para pacientes entre 6 e 17 anos de idade com asma eosinofílica grave refratária, por meio do Ofício Nº 35/2023/CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS, constante no processo SEI Nº 25000.081136/2023-38.

5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

Pergunta: Mepolizumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária?

Quadro 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) estruturada.

População	Pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária
Intervenção (tecnologia)	Tratamento padrão (CI + LABA com ou sem corticoide oral) + mepolizumabe
Comparador	Tratamento padrão (CI + LABA com ou sem corticoide oral) isolado

Desfechos (Outcomes)	<p>Maior relevância: número de exacerbações graves de asma tratadas com corticosteroides sistêmicos, número de eventos adversos relatados e eventos adversos graves.</p> <p>Menor relevância: alterações na pontuação do Índice Composto de Gravidade da Asma (<i>Composite Asthma Severity Index - CASI</i>), tempo até a primeira exacerbação da asma, qualidade de vida mensurada pela avaliação global médico-paciente da resposta à terapia e função pulmonar (volume expiratório forçado VEF1% do previsto, VEF1/CVF ou medidas de oscilometria de impulso).</p>
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas (seguidas ou não, de meta-análise), ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais comparativos.

Legenda: VEF1 – volume expiratório forçado em um segundo; CVF – capacidade vital forçada.

É importante destacar que o tratamento padrão para a asma é composto por CI + LABA com ou sem corticoide oral, conforme descrito no PCDT (7). Por isso, em relação à intervenção, a análise focou no mepolizumabe considerando que o tratamento padrão pode ser semelhante entre o grupo intervenção e o grupo comparador.

5.1 População

Segundo a *Global Initiative for Asthma* – GINA, a asma é uma condição heterogênea caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. Os sintomas como falta de ar, aperto no peito, chiado e tosse são decorrentes da obstrução variável do fluxo aéreo, secundária à hiperresponsividade brônquica e à inflamação das vias aéreas (8). Os sintomas da asma podem variar em intensidade e frequência, e apesar dos cuidados disponíveis, ainda existe uma proporção significativa de pacientes com asma grave não controlada ou parcialmente controlada (9).

A asma afeta indivíduos de todas as idades e é a doença crônica mais comum entre as crianças. No ano de 2019, aproximadamente 262 milhões de pessoas enfrentaram os sintomas da asma; e cerca de 455.000 óbitos foram atribuídos a essa condição, sendo que a maioria das mortes ocorreu em países com níveis de renda considerados baixos ou médio-baixos, onde o diagnóstico e o tratamento constituem um desafio (10,11).

Em 2019, cerca de 7,8% da população dos Estados Unidos foi diagnosticada com asma, sendo identificada como mais comum entre mulheres e crianças de 5 a 14 anos (12). No Brasil, a condição é um dos problemas de saúde respiratória mais recorrentes e estima-se que 23,2% da população viva com a doença (13), representando aproximadamente 24% da população infantil (14).

Mesmo com tratamento otimizado, cerca de 5-10% dos casos de asma apresentam sintomas persistentes, gerando altos custos em saúde com repetidas internações hospitalares devido às exacerbações, faltas no trabalho, além do prejuízo da qualidade de vida do paciente e familiares (2-5). Na população infantil, essa porcentagem corresponde a 2-5% das crianças acometidas com asma (6).

A patogênese da asma é um processo complexo que envolve interações entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. Atualmente, são descritos dois endotipos: o Tipo 2 (T2) alto e o não T2 alto, sendo que o T2 alto engloba os fenótipos de asma grave eosinofílica alérgica e asma grave eosinofílica não alérgica. O endotipos não T2 alto compreende a asma não eosinofílica, a qual pode ser neutrofílica ou paucigranulocítica (7).

A resposta inflamatória é iniciada pela exposição a alérgenos e irritantes que ativam células T Helper Tipo 2 (Th2) e desencadeiam uma resposta inflamatória nas vias aéreas, com a produção de citocinas como interleucina-4 (IL-4), IL-5 e IL-13, responsáveis pelo início e manutenção do processo inflamatório (15). Nesse contexto, a IL-5 desempenha um papel importante no desenvolvimento e migração dos eosinófilos para os pulmões, onde desencadeiam inflamação e contribuem para a hiperreatividade das vias aéreas. Tanto a IL-4 quanto a IL-13 interagem com um receptor específico chamado IL-4Ra, levando à produção de níveis elevados de imunoglobulina E (IgE) e substâncias que estão envolvidas na remodelação das vias aéreas. A IL-13 também afeta a produção de óxido nítrico nas vias respiratórias, aumenta a produção de muco e contribui para a hiperresponsividade das vias aéreas (16).

A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia define como portador de asma grave o paciente que necessita utilizar corticoide inalatório (CI) em dose alta (budesonida $\geq 1.600 \mu\text{g}$ ou equivalente) associado a um segundo fármaco de controle — broncodilatadores beta 2 (β_2) agonistas de longa duração (LABA), antagonistas muscarínicos de longa duração (LAMA) e/ou antileucotrienos — ou corticoide oral (CO) $\geq 50\%$ dos dias, no ano anterior; para manter o controle da doença, ou que, apesar desse tratamento, permanece não controlada devido à sua gravidade intrínseca (17).

A asma eosinofílica grave alérgica tem início durante a infância ou adolescência e está vinculada a outras condições alérgicas, como rinite alérgica e eczema, assim como, um histórico familiar positivo para essas condições (1). Um elevado nível de eosinófilos, seja no soro sanguíneo ou no escarro induzido, foram identificados como biomarcadores para controle deficiente dos sintomas e maior risco de exacerbações da asma. Apesar de vários tratamentos imunobiológicos direcionados à via inflamatória T2 utilizarem diferentes limiares para contagem de eosinófilos no sangue, sabe-se que a contagem de eosinófilos $> 150 \text{ células}/\text{mm}^3$ pode ser caracterizada como sendo um fenótipo específico de doença mais grave (18).

O estudo BRAEOS, transversal e multicêntrico, com uma população representativa de várias regiões do Brasil, caracterizou a população de pacientes com asma grave no Brasil, revelando alta prevalência de pacientes eosinofílicos, sendo 40% da amostra tendo como ponto de corte a contagem de eosinófilos no sangue $> 300 \text{ células}/\text{mm}^3$ e 73% tendo como ponto de corte a contagem de eosinófilos no sangue $> 150 \text{ células}/\text{mm}^3$, apresentando grande sobreposição entre os fenótipos eosinofílico e alérgico (19).

O diagnóstico da asma é clínico e segue a identificação de padrões característicos de sintomas respiratórios e limitação reversível e variável do fluxo aéreo expiratório, conforme quadro a seguir.



Versão preliminar

Quadro 2. Critérios diagnósticos para asma em adultos, adolescentes e crianças de 6 a 11 anos.

Fator diagnóstico	Critérios para o diagnóstico de asma
Histórico de sintomas respiratórios	
Sibilância, falta de ar, aperto no peito e tosse (os termos podem variar entre as culturas e idades)	<ul style="list-style-type: none"> Mais do que um tipo de sintoma respiratório (em adultos, tosse isolada raramente é devida a asma) Sintomas mudam ao longo do tempo e variam em intensidade Sintomas são frequentemente piores à noite ou ao acordar Sintomas são frequentemente desencadeados por exercício, riso, alérgenos, ar frio Sintomas frequentemente surgem ou pioram com infecções respiratórias
Confirmação de limitação variável do fluxo aéreo expiratório	
Demonstração de variabilidade excessiva do fluxo aéreo expiratório (por um ou mais dos testes abaixo) e limitação do fluxo aéreo expiratório*	Quanto maiores as variações e quanto mais frequentes elas ocorrem, maior a confiabilidade no diagnóstico Ao se detectar redução do VEF1, confirmar se a relação VEF1/CVF está também reduzida (<0,75-0,80 em adultos e <0,90 em crianças)
Teste de reversibilidade ao broncodilatador (BD)* - maior sensibilidade se BD suspenso antes do teste: ≥4 horas para BD de curta ação e ≥15 horas para BD de longa ação	Adultos: aumento no VEF1 de >12% e >200 mL em relação ao valor basal, 10–15 minutos após 200–400 mcg de salbutamol ou fenoterol – maior confiança se aumento >15% e >400 mL. Crianças: aumento no VEF1 acima de 12% do valor previsto
Varição excessiva no PEF medido duas vezes ao dia durante duas semanas* Aumento significativo da função pulmonar após quatro semanas de tratamento anti-inflamatório	Adultos: variabilidade diária diurna do PFE >10%**. Crianças: variabilidade diária diurna do PFE >13%** Adultos: aumento no VEF1 >12% e >200 mL (ou >20%) no PFE [†] em relação ao valor basal após quatro semanas de tratamento, na ausência de infecções respiratórias
Teste de broncoprovocação com exercício*	Adultos: queda no VEF1 >10% e >200 mL do valor basal. Crianças: queda no VEF1 >12% do valor previsto, ou >15% no PFE
Teste de broncoprovocação positivo – geralmente realizado apenas em adultos	Queda no VEF1 ≥20% do valor basal com doses-padrão de metacolina ou histamina ou ≥15% com hiperventilação, solução salina ou manitol
Varição \ excessiva entre consultas* - menos confiável	Adultos: variação no VEF1 >12% e >200 mL entre consultas, na ausência de infecção respiratória. Crianças: variação no VEF1 >12% ou >15% no PFE entre consultas (pode incluir medidas durante infecções respiratórias)

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma – Ministério da Saúde (2023) (7); GINA. Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). 2022 (8).

Legenda: VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo; *Esses testes podem ser repetidos durante sintomas ou cedo da manhã; **Adaptado de *Global Initiative for Asthma*, 2019 (1); PFE = Pico de fluxo expiratório.

Para diagnosticar adultos com asma eosinofílica grave refratária é requerida a presença de contagem de eosinófilos no sangue ≥ 300 células/ μL , juntamente com 3 a 4 episódios graves de exacerbação que exigiram tratamento com corticosteroides sistêmicos. Na criança ou adolescente, para confirmar esse perfil, são considerados a presença de eosinófilos no sangue igual ou superior a 150 células/ μL , e/ou eosinófilos detectados no escarro em uma proporção $\geq 2\%$, juntamente com resultados positivos para testes específicos de IgE ou teste cutâneo de leitura imediata (7).

O tratamento da asma deve ser individualizado, de acordo com a gravidade da doença e o controle dos sintomas. A avaliação do controle deve ser feita de maneira objetiva e periódica, utilizando instrumentos que avaliam o nível de controle nas últimas quatro semanas (Quadro 3).

Quadro 3. Definição de controle da asma por diferentes instrumentos.

Instrumento	Asma controlada	Asma parcialmente controlada	Asma não controlada
GINA			
- Sintomas diurnos > 2 vezes por semana - Despertares noturnos por asma - Medicação de resgate > 2 vezes por semana - Limitação das atividades por asma	Nenhum item	1-2 itens	3-4 itens
ACQ-7			
- Número de despertares noturnos/noite - Intensidade dos sintomas Limitação das atividades por asma - Intensidade da dispneia sibilância (quanto tempo) - Medicação de resgate VEF1 pré-broncodilatador	≤ 0,75	0,75 a < 1,5	≥ 1,5
ACT			
- Limitação das atividades por asma - Dispneia - Despertares noturnos por asma - Medicação de resgate - Autoavaliação do controle da asma	≥ 20	15-19	< 15

Fonte: Pizzichini et al., 2020. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – 2020 (17).

Legenda: GINA: Global Initiative for Asthma; ACQ-7: Asthma Control Questionnaire com 7 itens – escore 0-7 por item; ACT: Asthma Control Test – escore 0-5 por item.

Obs: O ACQ pode ser usado sem espirometria; nesse caso, é referido como ACQ-6. Caso seja usado sem espirometria ou medicamento de resgate, é referido como ACQ-5.

Os medicamentos para o tratamento da asma são divididos em medicamentos controladores e de alívio. Os medicamentos controladores são a base do tratamento da asma persistente e possuem atividade anti-inflamatória, como os CI, os corticoides orais (CO), LABA e o imunobiológico anti-Ig. Os medicamentos de alívio são aqueles usados de acordo com a necessidade do paciente, atuando rapidamente no alívio dos sintomas e na reversão da broncoconstrição, sendo os broncodilatadores β_2 -agonistas de curta duração (SABA) os representantes desta classe (7).

A administração de medicamentos por via inalatória é sempre a preferida para o tratamento de manutenção e alívio, pois requer uma dose menor de medicamento, com maior efeito local e menos efeitos adversos sistêmicos (20). Os CI desempenham papel fundamental na diminuição da inflamação e da hiperresponsividade brônquica, melhorando a capacidade pulmonar e minimizando o risco de exacerbações futuras (7).

Adicionalmente, estudos têm reafirmado que a combinação de CI e LABA é mais eficaz na gestão dos sintomas da asma, na minimização das exacerbações e na prevenção da deterioração rápida da função pulmonar em comparação com o uso isolado de CI (21-25). Quanto aos SABA, são indicados nas emergências sempre associados a CI, para reversão rápida do broncoespasmo, em adultos e crianças, nas crises moderadas a graves e na prevenção do broncoespasmo induzido por exercício (7).

A gravidade da asma está relacionada à quantidade de medicamento necessária para que o paciente alcance e mantenha o controle da condição de forma individualizada. Dessa forma, a asma é classificada como leve nos pacientes que são controlados com as etapas I e II do tratamento; moderada quando o controle da doença requer medicamentos

da etapa III; e grave quando os pacientes requerem medicamentos das etapas IV e V (Quadro 4). O Quadro 5 apresenta os medicamentos utilizados no tratamento da asma disponíveis no SUS (7).

Quadro 4. Etapas de tratamento da asma de crianças de ao menos 6 anos de idade, adolescentes e adultos no SUS.

Etapas	Tratamento preferencial
I (ASMA LEVE)	Dose baixa de CI + FORM de resgate Outra opção: CI + SABA de resgate, dose baixa de CI sempre que usar SABA
II (ASMA LEVE)	CI dose baixa diária + SABA de resgate ou CI dose baixa + FORM de resgate
III (ASMA MODERADA)	CI dose baixa diária + LABA dose fixa + SABA de resgate ou CI dose baixa + FORM de manutenção e resgate Outra opção: dose média de CI + SABA de resgate
IV (ASMA GRAVE)	CI dose média + LABA dose fixa + SABA de resgate ou CI dose média + FORM de manutenção + CI dose baixa + FORM de resgate Outra opção: CI dose alta
V (ASMA GRAVE)	CI dose alta + LABA Fenotipar: anti-IgE, caso de asma alérgica grave: associar omalizumabe Caso de asma eosinofílica grave em adultos: associar mepolizumabe Outra opção: adicionar CO em dose baixa

Legenda: CI: corticoide inalatório; SABA: broncodilatador β_2 -agonista de curta duração; FORM: formoterol; LABA: broncodilatador β_2 -agonista de longa duração; Anti-IgE: antiimunoglobulina E, CO: corticosteroide oral.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma – Ministério da Saúde (2023) (7).

Quadro 5. Medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento da asma.

Classe terapêutica	Medicamento
Corticosteroides Inalatórios (CI)	Beclometasona e budesonida
β_2 -agonistas de longa ação (LABA)	Formoterol e salmeterol
β_2 -agonistas inalatórios de curta ação (SABA)	Fenoterol e salbutamol
Corticosteroides orais (CO)	Prednisona e prednisolona
Associação CI + LABA	Formoterol + budesonida

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma – Ministério da Saúde (2023) (7).

5.2 Intervenção

Mepolizumabe é um anticorpo monoclonal que têm como alvo a IL-5, uma citocina eosinofílica. Em seu mecanismo de ação, mepolizumabe se liga à IL-5 impedindo-a de se ligar aos receptores específicos existentes nos basófilos e nos eosinófilos e dessa forma, reduz as contagens de eosinófilos (26).

Na Europa, mepolizumabe está aprovado para o tratamento de adultos, adolescentes e crianças ≥ 6 anos de idade com asma eosinofílica grave (27). Nos Estados Unidos, o medicamento foi aprovado pela primeira vez pela *Food and Drugs*

Administration (FDA) em 2015, como um tratamento complementar de manutenção para pacientes com 12 anos de idade ou mais e asma grave que tinham um fenótipo eosinofílico (28).

No Brasil, foi registrado pela Anvisa (29) em 2017 e de acordo com a bula atualizada em 2023 (26), o medicamento em questão é indicado como tratamento complementar de manutenção da asma eosinofílica grave em pacientes adultos e pediátricos a partir de 6 anos de idade. Adicionalmente, indicado como tratamento complementar aos corticosteroides em pacientes adultos com granulomatose eosinofílica com poliangite recidivante ou refratária; pacientes com ≥ 12 anos de idade com síndrome hipereosinofílica por ≥ 6 meses, sem causa não-hematológica secundária identificável; e como terapia complementar aos corticosteroides intranasais para o tratamento de pacientes adultos com rinossinusite crônica com pólipos nasais grave, para os quais a terapia com corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia não proporcionaram controle adequado da doença.

Conforme PCDT de asma (7), no Brasil, o uso do mepolizumabe atualmente está restrito a pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária, associado ao tratamento com CI + LABA e com contagem de eosinófilos no sangue periférico ≥ 300 células/ μL .

Ficha técnica

Quadro 6. Ficha técnica do mepolizumabe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Mepolizumabe
Nome comercial	Nucala®
Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável. Apresentado em embalagem com 1 frasco-ampola contendo 100 mg ou 40 mg de mepolizumabe (100 mg/mL e 40mg/mL após a reconstituição, respectivamente)
Detentor do registro	GlaxoSmithkline Brasil Ltda
Fabricante	GlaxoSmithKline
Indicação aprovada pela Anvisa	É indicado como tratamento complementar de manutenção da asma eosinofílica grave em pacientes adultos e pediátricos a partir de 6 anos de idade. É também indicado como tratamento complementar aos corticosteroides em pacientes adultos com granulomatose eosinofílica com poliangite recidivante ou refratária; pacientes com 12 anos de idade ou mais com síndrome hipereosinofílica por ≥ 6 meses, sem causa não-hematológica secundária identificável; e pacientes adultos com rinossinusite crônica com pólipos nasais grave, para os quais a terapia com corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia não proporcionaram controle adequado da doença.
Indicação proposta	Tratamento da asma eosinofílica grave refratária em pacientes com idade entre 6 e 17 anos.
Posologia e forma de administração	Na asma eosinofílica grave, em adultos e adolescentes a partir de 12 anos, a dose recomendada é de 100 mg de mepolizumabe administradas por injeção subcutânea (SC) uma vez a cada 4 semanas. Em crianças com idade entre 6-11 anos, a dose recomendada é de 40 mg de mepolizumabe administradas por injeção SC uma vez a cada 4 semanas. A segurança e a eficácia do mepolizumabe não foram estabelecidas em crianças com idade inferior a 6 anos (26).

	<i>Duração do tratamento e ajustes de dose:</i> Por se tratar de medicamento indicado para uso no tratamento de manutenção de uma doença crônica, não existe um período definido de uso deste medicamento em bula. O tempo de utilização dependerá da resposta do paciente ao uso deste (26).
Eventos adversos	Em adultos e adolescentes, estudos clínicos indicam que, em indivíduos com asma eosinofílica refratária grave, as reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento foram dores de cabeça, reações no local da injeção e dor nas costas (26).

Eventos adversos: Além dos eventos mais comuns citados no Quadro 6, algumas infecções podem ser observadas com o uso deste medicamento, como infecção do trato respiratório inferior, infecção do trato urinário e faringite. É possível também alguns distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino, como congestão nasal, problemas gastrointestinais e dor abdominal. Foram observadas inflamações dos tecidos cutâneos e subcutâneos, como eczema, afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e dor nas costas (26). Outras reações à administração foram: reações no local da injeção, piroxia, hipersensibilidade, erupção cutânea rubor e mialgia. Essas reações foram notificadas com frequência de <1% dos indivíduos que receberam 100 mg de mepolizumabe (26). Geralmente as reações no local da injeção ocorre principalmente no início do tratamento durante as três primeiras injeções e os eventos observados são: dor, eritema, inchaço, coceira e sensação de queimação (26).

Contraindicações e precauções: Mepolizumabe é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao princípio ativo ou a qualquer um de seus excipientes. O medicamento não deve ser usado para tratar exacerbações agudas de asma. Podem ocorrer exacerbações ou eventos adversos relacionados à asma durante o tratamento com o medicamento. Os pacientes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso a asma permaneça descontrolada ou piore após o início do tratamento com mepolizumabe. Não se recomenda a descontinuação abrupta do uso de corticosteroides após o início da terapia com mepolizumabe. As reduções das doses de corticosteroides, se necessárias, devem ser graduais e realizadas sob supervisão médica (26).

5.3 Comparador

O comparador avaliado neste PTC é o regime de base otimizado padrão (CI + LABA com ou sem corticoide oral) isolado considerado eficaz e fortemente recomendado para inclusão em todos os regimes de tratamento, salvo contraindicação (7).

5.4 Desfechos

Maior relevância: número de exacerbações graves de asma tratadas com corticosteroides sistêmicos e número de eventos adversos relatados e eventos adversos graves.

Menor relevância: alterações na pontuação do Índice Composto de Gravidade da Asma (Composite Asthma Severity Index – CASI), tempo até a primeira exacerbação da asma, qualidade de vida mensurada pela avaliação global médico-paciente da resposta à terapia e função pulmonar (volume expiratório forçado VEF1% do previsto, VEF1/CVF ou medidas de oscilometria de impulso).

5.5 Tipos de estudo

Revisões sistemáticas (seguidas ou não, de meta-análise), ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais comparativos.

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

6.1 Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada, em 22 de agosto de 2023, uma busca nas plataformas: Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane Library e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde). O Quadro 7 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas.

Quadro 7. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (PubMed)	((mepolizumab OR Bosatria OR SB-240563 OR SB240563 OR Nucala) AND (Child[mh] OR Child*[tiab] OR Adolescent[mh] OR Adolescent*[tiab] OR Infant[mh] OR Infant*[tiab] OR Teen*[tiab] OR Youth[tiab] OR Pediatrics[mh] OR Pediatric*[tiab] OR Paediatric*[tiab])) AND (("Asthma"[Mesh] OR asthmas OR (Bronchial Asthma)) OR ((Pulmonary Eosinophilias) OR (Eosiniphilia Pulmonary) OR (Simple Pulmonary Eosiniphilia) OR (Simple Pulmonary Eosinophilias) OR (Loeffler Syndrome) OR (Tropical Eosinophilic Pneumonia) OR (Eosinophilic Pneumonias Tropical) OR (Tropical Eosinophilic Pneumonias) OR (Pneumonia Eosinophilic) OR (Eosinophilic Pneumonias)))	134
EMBASE	('asthma'/exp OR 'asthma' OR 'asthma bronchiale'/exp OR 'asthma bronchiale' OR 'asthma pulmonale'/exp OR 'asthma pulmonale' OR 'asthma, bronchial'/exp OR 'asthma, bronchial' OR 'asthmatic'/exp OR 'asthmatic' OR 'asthmatic subject'/exp OR 'asthmatic subject' OR 'bronchial asthma'/exp OR 'bronchial asthma' OR 'bronchus asthma'/exp OR 'bronchus asthma' OR 'childhood asthma'/exp OR 'childhood asthma' OR 'chronic asthma'/exp OR 'chronic asthma') AND ('mepolizumab'/exp OR nucala) AND [embase]/lim	3.811

The Cochrane Library	#1= MESH descriptor: [Asthma] explode all tree #2= ("mepolizumab" OR bosatria OR nucala) #3= #1 AND #2	6
LILACS	((mepolizumab) AND (asthma) AND (Child OR Adolescent OR Infant OR Pediatrics OR Child* OR Adolescent* OR Teen* OR Youth OR Pediatric* OR Paediatric*))	6
Total		3.957

Fonte: elaboração própria.

6.2 Seleção de estudos

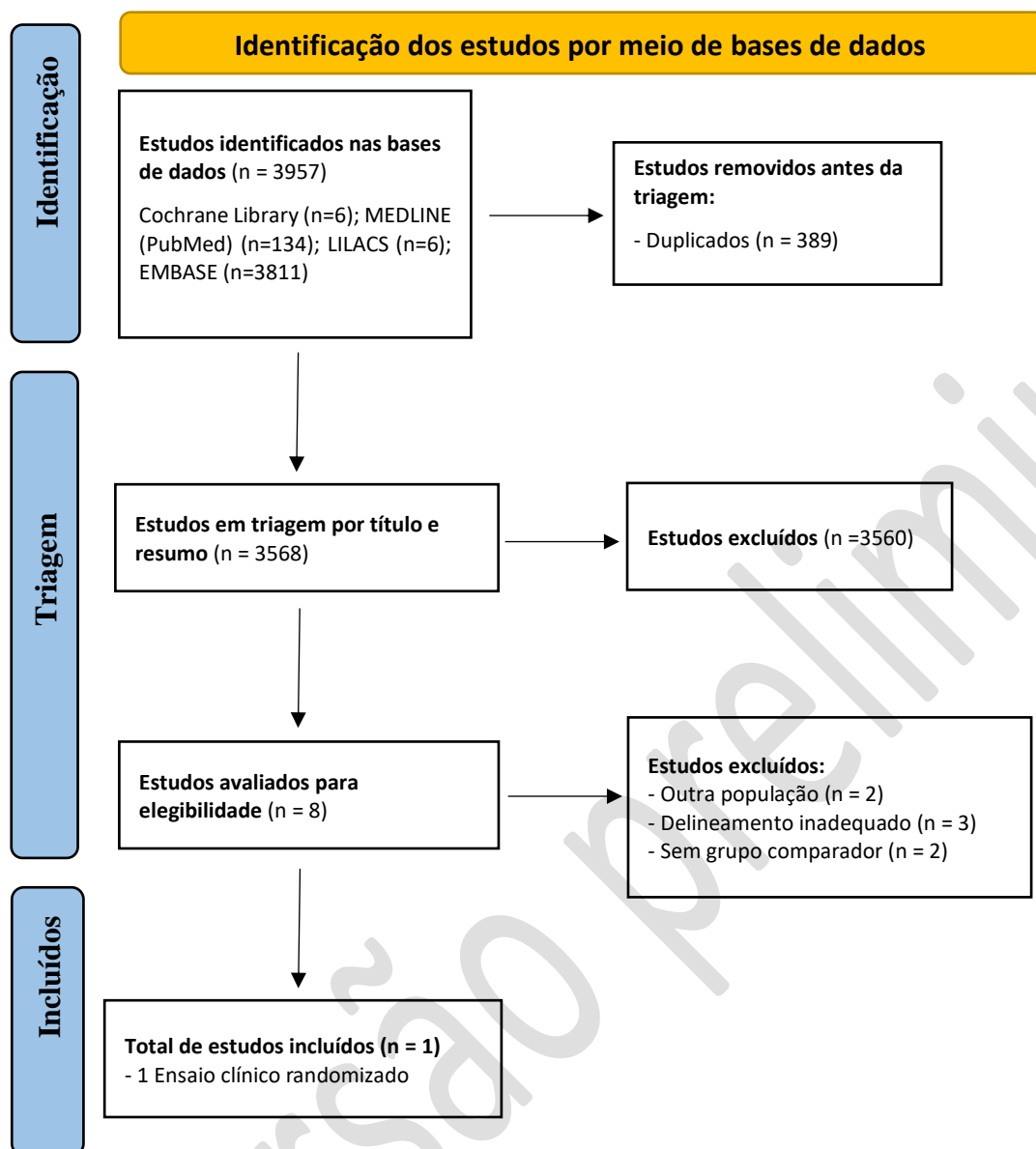
Os artigos foram triados e selecionados por um pesquisador e aqueles identificados como sendo de relevância para a elaboração deste PTC foram incluídos no texto. Em caso de dúvida, um segundo revisor foi consultado.

Critérios de inclusão: foram consideradas elegíveis publicações dos tipos: revisão sistemática (com ou sem meta-análise), ensaio clínico randomizado (ECR) e estudos observacionais comparativos, sem restrição de data de publicação e linguagem, que avaliaram o uso do mepolizumabe no tratamento de pacientes entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária.

Critérios de exclusão: não foram considerados na seleção, estudos pré-clínicos, revisões narrativas, estudos observacionais sem grupo comparador, estudos transversais, análises exploratórias, estudos de caso, séries de casos, resumos de congressos, relatórios breves (*brief report*), cartas ao editor, teses e dissertações.

A Figura 1 apresenta o fluxograma completo de todas as etapas da seleção de estudos.

Figura 1. Fluxograma das etapas da seleção de estudos.



Nota: MEDLINE (MEDlars onLINE); LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde).

6.3 Caracterização dos estudos selecionados

No Quadro 8, são apresentadas as características dos estudos selecionados para a análise conduzida neste PTC.

Quadro 8. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada.

Autor, ano	Delineamento do estudo	Local	População	Número de participantes	Tecnologia avaliada vs comparador	Dosagem/ frequência/ duração
Jackson et al., 2022 (30)	Ensaio clínico randomizado	Estados Unidos	Pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma propensa a exacerbações e eosinófilos no sangue ≥ 150 células/ μL	290	Mepolizumabe vs placebo (somados ao tratamento padrão)	Mepolizumabe (6-11 anos: 40 mg; 12-17 anos: 100 mg) ou placebo, por via subcutânea, 1 vez a cada 4 semanas por 52 semanas

Fonte: elaboração própria.

Os resultados foram coletados do estudo de Jackson e colaboradores (2022) (30), tendo em vista que essa foi a única publicação que possuiu grupo comparador. Trata-se de um ECR, duplo-cego, fase 2, realizado em 9 centros médicos nos EUA, com o objetivo de determinar se o mepolizumabe reduziu o número de casos de exacerbações de asma em comparação ao grupo sem mepolizumabe, durante um período de 52 semanas, quando somados ao tratamento padrão (cuidados baseados em diretrizes) (31).

A pesquisa incluiu crianças e adolescentes com idades entre 6 e 17 anos, diagnosticadas com asma a pelo menos 1 ano, propensa a exacerbações (definida como ≥ 2 exacerbações no ano anterior) e eosinófilos no sangue ≥ 150 células/ μL . Os participantes foram randomizados e designados aleatoriamente para receber uma injeção subcutânea (SC) de mepolizumabe (6-11 anos: 40 mg; 12-17 anos: 100 mg) ou placebo, administrados 1 vez a cada 4 semanas por 52 semanas, além de cuidados baseados em diretrizes para tratamento da asma.

Os desfechos principais de eficácia e segurança foram: número de exacerbações graves de asma tratadas com corticosteroides sistêmicos e eventos adversos, respectivamente.

Os desfechos secundários foram: tempo até a primeira exacerbação da asma, alterações na pontuação do Índice Composto de Gravidade da Asma (CASI), avaliação global médico-paciente da resposta à terapia e função pulmonar (volume expiratório forçado [VEF] 1% do previsto, VEF1:CVF ou medidas de oscilometria de impulso).

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

7.1 Análise de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados

Para a análise de risco de viés do ECR incluído, foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias (RoB) 2.0* (32), que considera os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas

(*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou incerto. Assim, o estudo Jackson e colaboradores (2022) (30) apresentou risco de viés baixo para os desfechos avaliados (Figura 2).

Figura 2. Risco de viés do ensaio clínico incluído (RoB 2.0).

Estudo	Experimental	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Overall			
Jackson et al., 2022	Mepolizumabe	Placebo	Número de exacerbações graves	+	+	+	+	+	+	+	+	Baixo risco
Jackson et al., 2022	Mepolizumabe	Placebo	Número de eventos adversos	+	+	+	+	+	+	+	+	Alguns preocupações
Jackson et al., 2022	Mepolizumabe	Placebo	Alterações na pontuação do CASI	+	+	+	+	+	+	+	+	Alto risco
Jackson et al., 2022	Mepolizumabe	Placebo	Tempo até a primeira exacerbação	+	+	+	+	+	+	+	+	
Jackson et al., 2022	Mepolizumabe	Placebo	Avaliação global do médico	+	+	+	+	+	+	+	+	
Jackson et al., 2022	Mepolizumabe	Placebo	Avaliação global do paciente	+	+	+	+	+	+	+	+	
Jackson et al., 2022	Mepolizumabe	Placebo	Função pulmonar (VEF1/CVF)	+	+	+	+	+	+	+	+	

D1	Processo de randomização
D2	Desvios das intervenções pretendidas
D3	Dados incompletos
D4	Mensuração dos resultados
D5	Relato seletivo de resultados

Legenda: CASI - Índice Composto de Gravidade da Asma (*Composite Asthma Severity Index*); VEF1 - volume expiratório forçado em um segundo; CVF - capacidade vital forçada.

8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

Número de exacerbações graves de asma tratadas com corticosteroides sistêmicos

As exacerbações foram definidas como a necessidade de prescrição de um curso de corticosteroide sistêmico (prednisolona ou metilprednisolona pelo menos 20 mg/dia ou dexametasona 10 mg/dia, por 3 ou 5 dias consecutivos) ou hospitalização por asma. O mepolizumabe demonstrou ser eficaz na redução do número de exacerbações de asma em comparação ao grupo sem mepolizumabe ao longo de 52 semanas de tratamento (Quadro 9). A razão de taxa de 0,73 sugere que o grupo tratado com mepolizumabe teve uma redução de aproximadamente 27% nas exacerbações de asma em comparação ao grupo sem mepolizumabe.

Quadro 9. Análise estatística: número de exacerbações durante o tratamento.

GRUPO	COM MEPOLIZUMABE	SEM MEPOLIZUMABE
Número de participantes	146	144
Média (IC 95%)	0,96 (1,08–1,57)	1,30 (0,78–1,17)
Erro padrão	0,10	0,13

Razão de taxa (IC 95%)	0,73 (IC 95%: 0,56–0,96)
P valor	0,027

Legenda: IC – intervalo de confiança

Alterações na pontuação do Índice Composto de Gravidade da Asma

Os escores do índice composto de gravidade da asma (*Composite Asthma Severity Index - CASI*) incluíram cinco domínios: sintomas diurnos e uso de albuterol, sintomas noturnos e uso de albuterol, tratamento controlador, medidas de função pulmonar e exacerbações. A pontuação composta mínima foi 0 enquanto a máxima foi 20. Quanto maior a pontuação, mais sintomas alérgicos o paciente apresenta. Embora ambos os grupos tenham mostrado melhoria nos sintomas de asma ao longo do estudo, não houve diferença significativa entre eles (Quadro 10).

Quadro 10. Análise estatística: Índice composto de gravidade da asma.

GRUPO	Média (erro padrão)	
	COM MEPOLIZUMABE	SEM MEPOLIZUMABE
Número total de participantes	146	144
12 semanas	6,17 (0,20)	6,45 (0,20)
24 semanas	5,94 (0,23)	6,01 (0,23)
36 semanas	5,48 (0,22)	5,99 (0,23)
48 semanas	5,16 (0,22)	5,23 (0,22)
52 semanas	5,03 (0,23)	5,00 (0,23)

Tempo até a primeira exacerbação da asma

O tempo até à primeira exacerbação da asma não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento. A taxa de risco de 0,86 sugere que o grupo tratado com mepolizumabe apresentou um risco 14% menor de experimentar a primeira exacerbação da asma em comparação ao grupo placebo, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa (Quadro 11).

Quadro 11. Análise estatística: Tempo até a primeira exacerbação da asma

GRUPO	COM MEPOLIZUMABE	SEM MEPOLIZUMABE
Número de participantes	146	144
Mediana (intervalo completo, mínimo - máximo)	241 (1 - 380)	224 (1 - 378)
Razão de taxa (IC 95%)	0,86 (0,63 - 1,18)	
P valor	0,36	

Legenda: IC – intervalo de confiança



Versão preliminar

Avaliação global do paciente e do médico da resposta à terapia

A ferramenta de avaliação global do paciente e do médico foi utilizada para avaliar a qualidade de vida dos participantes durante o tratamento. O questionário possui perguntas para o paciente e para o médico avaliarem como a qualidade de vida dos participantes mudou ao longo do tratamento. Dessa forma, existem sete opções possíveis que variam de significativamente pior a significativamente melhor.

Embora uma porcentagem menor de pacientes no grupo mepolizumabe tenha relatado melhora clínica moderada ou significativa por meio da avaliação global do paciente em comparação ao grupo placebo, essa diferença não foi estatisticamente significativa (razão de chances: 0,72; IC 95%: 0,42 - 1,24; $p=0,24$) (Quadro 12).

Quadro 12. Análise estatística: avaliação global do paciente à terapia.

GRUPO	Número de participantes (%)	
	COM MEPOLIZUMABE	SEM MEPOLIZUMABE
Número total de participantes	129	124
Melhora significativa	82 (63,6)	87 (70,2)
Melhora moderada	27 (20,9)	23 (18,5)
Ligeira melhora	11 (8,5)	12 (9,7)
Sem mudanças	7 (5,4)	2 (1,6)
Ligeira piora	2 (1,6)	0 (0,0)
Piora moderada	0 (0,0)	0 (0,0)
Piora significativa	0 (0,0)	0 (0,0)

Na avaliação feita por médicos, há relato de melhora clinicamente moderada ou significativa em uma proporção semelhante de pacientes, tanto no grupo que recebeu mepolizumabe quanto no grupo placebo, sem diferença significativa entre eles (razão de chances: 1,01; IC 95% 0,62 - 1,64; $p=0,97$) (Quadro 13).

Quadro 13. Análise estatística: avaliação global do médico à terapia.

GRUPO	Número de participantes (%)	
	COM MEPOLIZUMABE	SEM MEPOLIZUMABE
Número total de participantes	129	122
Melhora significativa	58 (45,0)	54 (44,3)
Melhora moderada	27 (20,9)	33 (27,0)
Ligeira melhora	22 (17,1)	17 (13,9)
Sem mudanças	20 (15,5)	17 (13,9)
Ligeira piora	1 (0,8)	1 (0,8)
Piora moderada	0 (0,0)	0 (0,0)
Piora significativa	1 (0,8)	0 (0,0)

Função pulmonar

O VEF1% previsto é uma medida da capacidade pulmonar que indica o volume expiratório forçado em um segundo, já a relação VEF1:CVF compara o volume expiratório forçado em um segundo (VEF1) com a capacidade vital forçada (CVF). A oscilometria de impulso é uma técnica de medição que avalia a resistência das vias aéreas e outras propriedades das vias respiratórias, sendo a porcentagem do VEF1 previsto considerado para essa medida. Não houve diferenças entre os grupos para VEF1:CVF (Quadro 14) ou VEF1% previsto (Quadro 15).

Quadro 14. Análise estatística: Função pulmonar (VEF1/CVF).

GRUPO	Média (erro padrão)	
	COM MEPOLIZUMABE	SEM MEPOLIZUMABE
Número total de participantes	146	144
VEF/CVF - 12 semanas	0,747 (0,007)	0,752 (0,007)
VEF/CVF - 24 semanas	0,755 (0,007)	0,766 (0,007)
VEF/CVF - 36 semanas	0,758 (0,008)	0,747 (0,008)
VEF/CVF - 48 semanas	0,755 (0,008)	0,742 (0,008)
VEF/CVF - 52 semanas	0,761 (0,008)	0,763 (0,008)

Quadro 15. Análise estatística: Função pulmonar (VEF1%).

GRUPO	Média (erro padrão)	
	COM MEPOLIZUMABE	SEM MEPOLIZUMABE
Número total de participantes	146	144
FEV1 - 12 semanas	91,9 (1,27)	92,3 (1,27)
FEV1 - 24 semanas	90,8 (1,46)	94,2 (1,49)
FEV1 - 36 semanas	91,5 (1,45)	89,9 (1,46)
FEV1 - 48 semanas	90,4 (1,46)	89,8 (1,48)
FEV1 - 52 semanas	90,9 (1,45)	93,5 (1,43)

Eventos adversos

O número de eventos adversos não apresentou diferença significativa entre os grupos. O Quadro 16 apresenta o número de eventos adversos conforme a gravidade.

Quadro 16. Análise estatística: número de eventos adversos (EA) durante o tratamento, de acordo com a gravidade.

GRUPO	Número de participantes (%)	
	COM MEPOLIZUMABE	SEM MEPOLIZUMABE

Número total de participantes	113	94
EA leve	47 (41,6)	39 (41,5)
EA moderado	58 (51,3)	51 (54,3)
EA grave e indesejável	8 (7,1)	3 (3,2)
EA com risco de vida ou incapacitante	0 (0,0)	1 (1,1)
EA com morte	0 (0,0)	0 (0,0)

O tratamento com mepolizumabe foi geralmente bem tolerado e não houve diferença significativa entre os grupos, embora a aplicação do mepolizumabe tenha apresentado maiores taxas de reações no local da injeção e de afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos (Quadro 17).

Quadro 17. Análise estatística: eventos adversos (EA) durante o tratamento, de acordo com a gravidade.

GRUPO	COM MEPOLIZUMABE	SEM MEPOLIZUMABE
	N afetados/N total (%)	N afetados/N total (%)
Qualquer evento adverso emergente ao tratamento	42/146 (29)	16/144 (11)
Reações no local da injeção	19/146 (13)	7/144 (5)
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	10/146 (7)	1/144 (<1)
Distúrbios gastrointestinais	7/146 (5)	3/144 (2)
Mudanças nos valores laboratoriais ou sinais vitais	5/146 (3)	3/144 (2)
Distúrbios do sistema nervoso (por exemplo, dor de cabeça, tontura e síncope)	7/146 (5)	0/144 (0)

Informações adicionais

Para complementar as informações apresentadas neste PTC, inserimos dados adicionais de dois estudos observacionais sem grupo comparador. O primeiro estudo (33) (NCT02377427), avaliou a segurança e eficácia do medicamento mepolizumabe em crianças de 6 a 11 anos com diagnóstico de asma grave com fenótipo eosinofílico (contagem de eosinófilos no sangue ≥ 150 células/mL na triagem ou ≥ 300 células/mL no ano anterior), que receberam uma dose de mepolizumabe 40 mg (<40 kg) ou 100 mg (>40 kg), durante 52 semanas. Os desfechos deste estudo foram: a) incidência de eventos adversos; b) imunogenicidade; c) eosinófilos sanguíneos absolutos com contagens de células por microlitro e d) taxas de exacerbação e questionário de controle da asma na infância. Neste estudo, 30 crianças receberam mepolizumabe, não sendo observados EAs graves relacionado ao tratamento e nenhum EAs fatais. Adicionalmente, não foram identificados nenhum anticorpo, antidrogas ou respostas de anticorpos neutralizantes. É importante ressaltar que, quando comparado com os valores basais anteriores, ao utilizar o mepolizumabe, as crianças apresentaram redução da contagem de eosinófilos no sangue e melhor controle da asma. Portanto, os resultados deste estudo sugerem que há

segurança no tratamento com mepolizumabe; e quando avaliada a relação de risco e benefício, observou-se benefícios do tratamento em crianças com asma grave e fenótipo eosinofílico.

Outro estudo (34) (NCT02377427) teve como objetivo principal caracterizar a farmacocinética e farmacodinâmica do mepolizumabe após administração subcutânea em crianças de 6 a 11 anos de idade com asma eosinofílica grave, partindo da hipótese de que são comparáveis aos adultos. Este estudo incluiu crianças com asma eosinofílica grave com contagem de eosinófilos no sangue ≥ 150 células/ μL na triagem ou ≥ 300 células/ μL (< 12 meses de triagem) e ≥ 2 exacerbações no ano anterior. A dosagem de mepolizumabe foi de acordo com o peso corporal: para crianças com até 40 kg foi administrado 40 mg do medicamento ($n=26$) e para crianças acima de 40 kg a administração foi de 100 mg ($n=10$), administrados a cada 4 semanas durante 12 semanas. Na semana 12 de tratamento, os eosinófilos no sangue foram reduzidos em 89% e 83% em relação ao valor basal para 42 e 55 células/ μL , respectivamente. O mepolizumabe foi bem tolerado pelas crianças e não foram observados sinais preocupantes em relação a segurança do medicamento em comparação com estudos anteriores em adultos e adolescentes. No geral, o medicamento proporcionou reduções acentuadas na contagem de eosinófilos no sangue semelhantes aos adultos e demonstrou um perfil clínico positivo. Os principais eventos adversos foram: reações no local da injeção (mepolizumabe: 13% vs placebo: 5%), afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos (mepolizumabe: 7% vs placebo: $< 1\%$), distúrbios gastrointestinais (mepolizumabe: 5% vs placebo: 2%), mudanças nos valores laboratoriais ou sinais vitais (mepolizumabe: 3% vs placebo: 2%), distúrbios do sistema nervoso, por exemplo, dor de cabeça, tontura e síncope (mepolizumabe: 5% vs placebo: 0%).

Adicionalmente, o estudo MENSA (NCT01691521) analisou o efeito do uso de 100 mg de mepolizumabe a cada 4 semanas em amostra de 576 pacientes com asma grave eosinofílica refratária com idade entre 12 e 76 anos. Ao final de 32 semanas de acompanhamento, o uso de mepolizumabe subcutâneo reduziu em 53% (IC 95%: 36 a 65%) a taxa anual de exacerbações (35).

9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)* (36). Na avaliação da qualidade da evidência, proveniente do estudo de Jackson e colaboradores (2022) (30), foram classificados os desfechos de eficácia e segurança, sendo a qualidade das evidências classificadas como alta ou moderada (Quadro 18). Desta forma, há forte confiança de que o efeito observado esteja próximo ao verdadeiro efeito da intervenção para o número de exacerbações graves de asma ou de que há confiança moderada no efeito para os demais desfechos avaliados.

Quadro 18. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

Avaliação da qualidade							Resultados	Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Número de exacerbações graves de asma tratadas com corticosteroides sistêmicos (mepolizumabe vs placebo)									
1	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave ^a	Não grave	Não grave	Nenhuma	Razão de taxa = 0,73 (IC 95%= 0,56 a 0,96)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Alterações na pontuação do CASI (mepolizumabe vs placebo)									
1	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave ^a	Não grave	Grave ^b	Nenhuma	Média (erro padrão) mepolizumabe vs placebo 12 semanas = 6,17 (0,20) vs 6,45 (0,20) 24 semanas = 5,94 (0,23) vs 6,01 (0,23) 36 semanas = 5,48 (0,22) vs 5,99 (0,23) 48 semanas = 5,16 (0,22) vs 5,23 (0,22) 52 semanas = 5,03 (0,23) vs 5,00 (0,23)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Tempo até a primeira exacerbação da asma (mepolizumabe vs placebo)									
1	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave ^a	Não grave	Grave ^b	Nenhuma	Razão de taxa = 0,86 (IC 95%= 0,63 a 1,18)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Avaliação global do paciente à terapia (mepolizumabe vs placebo)									
1	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave ^a	Não grave	Grave ^b	Nenhuma	Razão de chances = 0,72 (IC 95% = 0,42 a -1,24; p=0,24)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Avaliação global do médico à terapia (mepolizumabe vs placebo)									
1	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave ^a	Não grave	Grave ^b	Nenhuma	Razão de chances = 1,01 (IC 95%= 0,62 para 1,64; p=0,97)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Função pulmonar (VEF1/CVF) (mepolizumabe vs placebo)									
1	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave ^a	Não grave	Grave ^b	Nenhuma	Média (erro padrão) mepolizumabe vs placebo 12 semanas = 0,74 (0,007) vs 0,752 (0,007) 24 semanas = 0,755 (0,007) vs 0,766 (0,007) 36 semanas = 0,758 (0,008) vs 0,747 (0,008) 48 semanas = 0,755 (0,008) vs 0,742 (0,008) 52 semanas = 0,761 (0,008) vs 0,763 (0,008)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE

Avaliação da qualidade							Resultados	Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Número de eventos adversos (mepolizumabe vs placebo)

1	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave ^a	Não grave	Grave ^b	Nenhuma	% Intervenção vs placebo ED leve = 41,6 vs 41,5 ED moderado = 51,3 vs 54,3 ED grave = 7,1 vs 3,2 ED com risco de vida = 0,0 vs 1,1 ED com morte = 0,0 vs 0,0	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
---	----------------------------	-----------	------------------------	-----------	--------------------	---------	--	------------------	---------

Legenda: ^a: apenas 1 estudo; IC: intervalo de confiança; CASI: Composite Asthma Severity Index; VEF1: volume expiratório forçado em um segundo; CVF: capacidade vital forçada; ^b: rebaixamento de 1 nível devido a imprecisão grave

Versão preliminar

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências disponíveis sobre eficácia e segurança do mepolizumabe para o tratamento de pacientes entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária, são baseadas em apenas um ECR, visto que, os dois estudos observacionais recuperados não possuem grupo comparador e foram considerados apenas para informações adicionais.

Os desfechos analisados pelo estudo são desfechos críticos e importantes, que representaram uma melhora clínica e na função pulmonar, além da aplicação de questionários que avaliaram a resposta ao tratamento. Quando o mepolizumabe adicionado a terapia padrão (CI+LABA) foi comparada ao tratamento padrão sem mepolizumabe (controle), houve melhora no grupo mepolizumabe em todos os desfechos avaliados, sendo que apenas a redução nas exacerbações apresentou significância estatística.

Adicionalmente, o estudo sugere que mepolizumabe apresenta um bom nível de segurança, com frequência de EA leves e moderados, semelhantes entre os grupos. Os principais eventos reportados foram reações no local da injeção, afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos, distúrbios gastrointestinais, mudanças nos valores laboratoriais ou sinais vitais e distúrbios do sistema nervoso como, dor de cabeça, tontura e síncope. Quanto aos eventos adversos graves, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos; além disso, nenhum EA com incapacidade ou morte foi relacionado ao uso da tecnologia.

Dessa forma, as evidências analisadas nesse PTC dão suporte para a utilização do mepolizumabe (somado ao esquema terapêutico usual) para o tratamento de pacientes entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária. No entanto, a confiança no efeito da maioria dos desfechos avaliados foi considerada moderada.

11. REFERÊNCIAS

1. Matsunaga NY, Ribeiro MAGdO, Saad IAB, Morcillo AM, Ribeiro JD, Toro AADC. Evaluation of quality of life according to asthma control and asthma severity in children and adolescents. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2015;41:502-8.
2. Sheehan WJ, Phipatanakul W. Difficult to control asthma: epidemiology and its link with environmental factors. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2015;15(5):397.
3. O'Neill S, Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven R, Mansur AH, et al. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: an economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax*. 2015;70(4):376-8.
4. Settipane RA, Kreindler JL, Chung Y, Tkacz J. Evaluating direct costs and productivity losses of patients with asthma receiving GINA 4/5 therapy in the United States. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2019;123(6):564-72. e3.
5. de Llano LP, Martínez-Moragón E, Moral VP, Alonso AT, Sánchez CA, Callejas FJ, et al. Unmet therapeutic goals and potential treatable traits in a population of patients with severe uncontrolled asthma in Spain. ENEAS study. *Respiratory Medicine*. 2019;151:49-54.
6. Coverstone A, Bacharier LB, Fitzpatrick AM. Severe asthma in school-age children: evaluation and phenotypic advances. *Current allergy and asthma reports*. 2015;15:1-10.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. 2023.
8. GINA committee et al. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2022 Update. Global Initiative for Asthma: Fontana, WI, USA. 2022:225.
9. The Global Asthma Report. *Int J Tuberc Lung Dis* 2022;26:1-102
10. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10258):1204-22.
11. Who. Disponível em: <https://www.who.int>. Acesso em agosto 2023.
12. Statista Research Department M, 2022. Disponível em: <https://www.statista.com/topics/1356/asthma/>. Acesso em agosto 2023.
13. Ministério da saúde. Disponível em: <https://www.gov.br>. Acesso em agosto 2023
14. Matsunaga NY, Ribeiro MAGdO, Saad IAB, Morcillo AM, Ribeiro JD, Toro AADC. 15. Evaluation of quality of life according to asthma control and asthma severity in children and adolescents. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2015;41:502-8.
15. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. IV Diretrizes brasileiras para o manejo da asma. *J bras pneumol*. 2006;32(Suppl 7):S447-S74.
16. Chung KF. Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma. *The Lancet*. 2015;386(9998):1086-96.
17. Carvalho-Pinto RMD, Cançado JED, Pizzichini MMM, Fiterman J, Rubin AS, Cerci Neto A, et al. Recomendações para o manejo da asma grave da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia-2021. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2021;47:e20210273.
18. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2002;360(9347):1715-21.
19. Athanzio R, Stelmach R, Antila M, Souza-Machado A, Arruda LK, Cerci Neto A, et al. Prevalência do fenótipo eosinofílico em pacientes com asma grave no Brasil: o estudo BRAEOS. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2022;48.

20. Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RMd, Cançado JED, Rubin AS, Cerci Neto A, Cardoso AP, et al. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2020;46:e20190307.
21. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *The Lancet*. 1994;344(8917):219-24.
22. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(8):836-44.
23. Bateman ED, Busse W, Pedersen SE, Bousquet J, Huang S, Zhou X, et al. Global Initiative for Asthma 2016–derived asthma control with fluticasone propionate and salmeterol: A Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) study reanalysis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2019;123(1):57-63. e2.
24. Stempel DA, Szeffler SJ, Pedersen S, Zeiger RS, Yeakey AM, Lee LA, et al. Safety of adding salmeterol to fluticasone propionate in children with asthma. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(9):840-9.
25. Peters SP, Bleecker ER, Canonica GW, Park YB, Ramirez R, Hollis S, et al. Serious asthma events with budesonide plus formoterol vs. budesonide alone. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(9):850-60.
26. Nucala® (mepolizumbe) [bula de medicamento]. Consultas [Internet]. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline; 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. Acesso em: agosto de 2023.
27. European Medicines Agency. EMA. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_en.pdf. Acesso em: agosto de 2023.
28. U.S. Food and Drug Administration. Consultas [Internet]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-nucala>. Acesso em: agosto de 2023.
29. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Consultas [Internet]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos-e-hemoderivados>. Acesso em: agosto de 2023.
30. Jackson DJ, Bacharier LB, Gergen PJ, Gagalis L, Calatroni A, Wellford S, et al. Mepolizumab for urban children with exacerbation-prone eosinophilic asthma in the USA (MUPPITS-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *The Lancet*. 2022;400(10351):502-11.
31. Kercksmar CM, Sorkness CA, Calatroni A, Gergen PJ, Bloomberg GR, Gruchalla RS, et al. A computerized decision support tool to implement asthma guidelines for children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(5):1760-8.
32. Sterne JA, 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*. 2019;366.
33. GUPTA, Atul et al. Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;144(5):1336-1342.
34. GUPTA, Atul et al. Subcutaneous mepolizumab in children aged 6 to 11 years with severe eosinophilic asthma. *Pediatric Pulmonology*. 2019; 54(12):1957-1967.
35. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2014;371:1198–207. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1403290>.
36. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336(7650):924-6.

ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-Efetividade

Mepolizumabe para o tratamento de pacientes entre 6 e 17 anos de idade com asma eosinofílica grave refratária

Outubro de 2023



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

1. APRESENTAÇÃO

Esta avaliação econômica, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS), foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação e Tecnologias em Saúde do Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz Brasília (PEPTS/Fiocruz Brasília), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, tendo como objetivo avaliar a relação de custo-efetividade do mepolizumabe para o tratamento de pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-efetividade incremental do mepolizumabe 40 mg ou 100 mg subcutâneo (SC) associado a corticosteroide inalatório (CI) e beta 2-agonistas de longa duração (LABA) comparado ao tratamento com CI e LABA, para pacientes com asma eosinofílica grave refratária de 6 a 17 anos de idade.

O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde [1]. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report* [2] (Quadro 1).

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Antecedentes e objetivos	A atualização de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Asma foi aprovada na 118ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de maio de 2023. Na ocasião, tendo em vista as contribuições recebidas no retorno da Consulta Pública nº 04/2023 e as ponderações do Comitê de PCDT, foi solicitada a avaliação da ampliação de uso de mepolizumabe para pacientes pediátricos. Nesse sentido, o presente estudo avaliou os custos e consequências da ampliação de uso do mepolizumabe para o tratamento de pacientes de 6 a 17 anos com asma eosinofílica grave refratária.
População-alvo	Pacientes com idade entre 6 e 17 anos de idade com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com corticosteroide inalatório (CI) + beta 2-agonistas de longa duração (LABA)
Perspectiva de análise	Foi adotada a perspectiva do SUS.
Comparadores	Intervenção: mepolizumabe 40 mg ou 100 mg subcutâneo (SC) associado a CI + LABA Comparador: CI + LABA
Horizonte temporal	O modelo considera um horizonte de 12 anos, contemplando a trajetória de indivíduos de 6 até 18 anos completos.
Taxa de desconto	Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5%.
Medidas de efetividade	Desfecho primário: anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) Desfechos secundários: anos de vida ganhos (AVG), hospitalizações evitadas e exacerbações evitadas. As características basais e desfechos clínicos do tratamento foram baseados principalmente nos resultados dos estudos clínicos MUPPITS-2 e MENSA. Os dados de letalidade hospitalar foram baseados em dados do SUS. Os dados de utilidade foram obtidos por coleta com o instrumento EQ5D nos estados de exacerbação e hospitalização e por meio de mapeamento do instrumento específico <i>St George's Respiratory Questionnaire</i> (SGRQ) para o EQ5D nos estados sem exacerbação.
Estimativa de custos	Foram considerados custos médicos diretos, incluindo os custos de aquisição de medicamentos, tratamento de exacerbações, admissões em pronto socorro e hospitalizações. Os custos mensais relacionados à aquisição de medicamentos (intervenção e comparadores) foram: Intervenção: <ul style="list-style-type: none">• mepolizumabe 40 mg: R\$ 2.763,24¹• mepolizumabe 100 mg: R\$ 4.756,28² Comparadores: <ul style="list-style-type: none">• formoterol + budesonida: R\$ 46,19³

Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	<p>Trata-se de avaliação de custo-utilidade, com emprego de modelo de transição de estados de Markov com ciclos mensais considerando os estados de saúde sem exacerbação, com exacerbação (incluindo a necessidade corticoides orais, admissão em pronto socorro ou hospitalização) e morte.</p> <p>Pressupostos do modelo: após a exacerbação, os indivíduos que sobrevivem se recuperam e retornam ao estado sem exacerbação; os indivíduos transitam em ciclos mensais (equivalente a 4 semanas); os indivíduos com exacerbação podem necessitar de tratamento com curso de corticoide oral, ida à emergência ou hospitalização; o risco adicional de morte só se aplica aos indivíduos que necessitam de hospitalização, todos os demais possuem o risco de morte geral; não foram consideradas diferenças de eventos clínicos entre os grupos de tratamento, exceto pelas taxas de exacerbações e hospitalizações; os pacientes que descontinuem o tratamento com mepolizumabe retornam ao tratamento com terapia padrão isolada.</p>
Análise de sensibilidade	Análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA) foram consideradas com os parâmetros variados de acordo com distribuições estatísticas dentro de intervalo cujo valor máximo e mínimo correspondem aos intervalos de confiança de 95% das estimativas. As simulações de Monte Carlos foram conduzidas com iterações na linguagem Visual Basic (VBA).

Notas: ¹CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (consulta em setembro de 2023); ²SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (procedimento 06.04.84.002-0, consulta setembro de 2023); ³BPS: Banco de Preços em Saúde (média ponderada das compras públicas dos últimos 18 meses, consulta em setembro de 2023).

Fonte: Elaboração própria

4. MÉTODOS

4.1 Caracterização dos estudos selecionados

O modelo considerou em seu caso base a população de crianças e adolescentes, com idade entre 6 e 17 anos, diagnosticadas com asma grave não controlada e evidência de inflamação eosinofílica. Tal indicação reflete a solicitação de ampliação de uso do tratamento com mepolizumabe no SUS, atualmente restrito a adultos com as mesmas características [6]. Consistente com as evidências clínicas disponíveis, o modelo caracteriza a ausência de controle (refratariedade) pela ocorrência de exacerbações (ou seja, quadros temporários de piora da asma), definidas pela necessidade de cuidados adicionais, como a indicação de um curso de corticoide oral de curta duração, admissões em pronto-socorro ou hospitalização [3,4].

4.2 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

4.3 Comparadores

Como estratégia de referência, foi considerada a manutenção da terapia padrão, ou seja, o uso combinado de corticosteroides inalatórios (CI) e agonistas beta-2 adrenérgicos de ação prolongada (LABA) e a possibilidade de tratamento das exacerbações com cursos de corticoide oral e intervenções com admissão em pronto-socorro e hospitalização, de acordo com as diretrizes clínicas vigentes [7].

A estratégia alternativa foi o tratamento complementar com mepolizumabe no tratamento de manutenção com LABA + CI. No caso de exacerbações, são igualmente previstas as possibilidades de cursos de corticoide oral e intervenções com admissão em pronto-socorro e hospitalização. Tais indicações constam em bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)[8].

4.4 Horizonte temporal

Diante do caráter crônico da asma e da disponibilidade do tratamento na população com 18 anos ou mais no SUS, foi adotado o horizonte temporal de 12 anos neste modelo – o qual incorpora toda a trajetória da população com 6 anos de idade até seus 18 anos completos.

4.5 Taxa de desconto

De acordo com as Diretrizes Metodológicas vigentes [1], foi adotada uma taxa anual de desconto de 5% para os custos e consequências.

4.6 Desfechos de saúde

O desfecho primário compreendeu os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY).

Os desfechos secundários foram os anos de vida ganhos (AVG), hospitalizações evitadas e exacerbações evitadas.

4.7 Estimativa de recursos e custos

Os custos relevantes em cada alternativa de tratamento foram levantados na moeda brasileira (R\$) e em valores correntes de 2023. Para tanto, foram consideradas fontes oficiais de informação sobre compras públicas e valores de ressarcimento de procedimentos no SUS. Os valores estimados e suas respectivas fontes são detalhados a seguir, de acordo com cada componente de custo.

Manutenção

Consistente com a análise prévia no contexto brasileiro [6], como tratamento de manutenção, tanto no grupo da terapia padrão quanto no grupo com mepolizumabe, considerou-se o custo de aquisição de duas doses diárias de CI, adotando-se o composto de formoterol + budesonida (frasco de 120 doses de 6 mcg + 200 mcg) como referência, dado seu maior número de registro de compras públicas no Banco de Preços em Saúde (BPS)⁷. Nos indivíduos em uso de mepolizumabe, foi acrescentado ao custo de manutenção o custo de uma dose mensal de 40 mg de mepolizumabe em pacientes com menos de 12 anos de idade e de 100 mg em pacientes com 12 anos ou mais, conforme indicado em bula [8].

O valor referente à apresentação de 100 mg de mepolizumabe foi baseado no ressarcimento de R\$ 4.756,28 atualmente vigente nas dispensações por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) em consulta ao Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP), procedimento 06.04.84.002-0. Em relação à apresentação de 40 mg, não estando incorporada ao SUS e não havendo registros recentes de compras públicas em consulta ao BPS, considerou-se o valor de PMVG (com aplicação de 18% de ICMS) de R\$ 2.763,24, atualmente aprovado pela lista de preços medicamento da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED/Anvisa), conforme lista publicada em setembro de 2023. Um resumo dos custos do tratamento de manutenção é apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Custos da terapia de manutenção considerados na avaliação econômica.

Medicamento	Posologia	Quantidade anual	Custo unitário	Custo anual	Fonte
Formoterol + budesonida (frasco de 120 doses)	2 doses por dia	6	R\$ 92,37	R\$ 554,22	BPS, 2023 ¹
Mepolizumabe 40 mg	40 mg mensal	12	R\$ 2.860,08	R\$ 34.320,96	CMED, 2023 ²
Mepolizumabe 100 mg	100 mg mensal	12	R\$ 4.756,28	R\$ 57.075,36	SIGTAP, 2023 ³

Notas: ¹BPS: Banco de Preços em Saúde (média ponderada das compras públicas dos últimos 18 meses, consulta em setembro de 2023). ²CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (consulta em novembro de 2023); ³SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (procedimento 06.04.84.002-0, consulta setembro de 2023).

Fonte: Elaboração própria

⁷ Disponível em: <<http://bps.saude.gov.br/>>. Acesso em setembro de 2023.

Exacerbações

Durante os períodos de exacerbação, foram agregados aos custos de manutenção os custos das ações de cuidado conforme a necessidade de corticoides orais (CO), admissão em pronto socorro ou hospitalização. Segundo o PCDT de asma vigente, quando necessário, deve-se iniciar um curso de corticoide oral na dose de 30-40 mg ao dia por um período de 7-10 dias [7]. Tal recomendação é consistente com as diretrizes clínicas de sociedades médicas, onde é citada uma dose de no máximo 40-50 mg/dia por 5-7 dias nos pacientes sem melhora do controle da asma [9].

Assim, atendendo à população-alvo deste modelo (faixa etária de 6 a 17 anos de idade), considerou-se como tratamento padrão um curso com a dose média diária de 40 mg de prednisona durante um período de sete dias como tratamento padrão do curso de corticoide oral em casos de exacerbação.

Quanto à admissão em pronto-socorro e hospitalização, foram consultados os registros de atendimentos por asma do Sistema de Informações Hospitalares (SIH)⁸ no ano de 2022. Com base nos registros de 14.870 admissões em emergência e 63.888 hospitalizações, foram identificados os valores médios de reembolso de R\$ 431,27 (IC de 95%: R\$ 427,96 a R\$ 434,57) e R\$ 736,26 (IC de 95%: R\$ 726,04 a R\$ 746,48). Considerando-se que os valores do SIGTAP se referem ao reembolso federal das despesas, foi aplicado no modelo um fator de correção destes valores de modo a refletir a contrapartida dos demais entes e da unidade de saúde. Embora o fator de correção de 2,15 adotado no modelo reflita os resultados de um estudo de microcusteio de procedimentos hospitalares na cardiologia [10], ressalta-se que tal estimativa é consistente com os percentuais gerais de contrapartida municipal e estadual nos procedimentos da Atenção curativa em regime de internação e Atenção curativa em regime de hospital dia [11].

4.8 Eficácia

Exacerbações e hospitalizações

Como principal elemento de efetividade, as taxas de exacerbações foram provenientes de dois estudos clínicos que lidaram com amostras representativas da população-alvo do modelo. O estudo MENSA, publicado por Ortega et al. (2014)[4], analisou o efeito do uso de 100 mg de mepolizumabe a cada quatro semanas em amostra de 576 pacientes com asma grave eosinofílica refratária com idade entre 12 e 76 anos. Ao final de 32 semanas de acompanhamento, o uso de mepolizumabe subcutâneo reduziu em 53% (IC de 95%: 36% a 65%) a taxa anual de exacerbações. Posteriormente, o estudo MUPPITS-2, publicado Jackson et al. (2022)[3], incluiu 290 crianças e adolescentes com idade entre 6 e 17 anos de idade, tendo como protocolo a dose 40 mg a cada quatro semanas em crianças com idade menor que 12 anos e a dose

⁸ Disponível em: < <https://datasus.saude.gov.br/>>, acesso em setembro de 2023.

de 100 mg na população com 12 anos ou mais. Seus resultados de redução relativa da taxa anual de exacerbação também foram estatisticamente significativos, apesar de menor magnitude: 27% (IC de 95%: 4% a 44%).

Desta forma, consistente com a faixa etária e regimes de dose do mepolizumabe, o presente modelo adota como caso base o efeito relativo do estudo de Jackson et al. (2022)[3]. Ademais, considerou-se um cenário alternativo adotando a estimativa de efeito relativo de Ortega et al. (2014)[4] na população com 12 anos ou mais. As probabilidades mensais de exacerbações foram obtidas a partir das taxas anuais publicadas nos respectivos estudos com uso da conversão exponencial proposta por Briggs et al. (2011)[12]:

$$p = 1 - \exp\{-rt\} \quad (1)$$

Na hipótese de ocorrência de exacerbações, a probabilidade de que estas fossem tratadas com um curso de corticoide oral, admissão em pronto-socorro ou hospitalização baseou-se nos dados relatados pelo estudo de Ortega et al. (2014)[4].

De acordo com as evidências disponíveis, o perfil de segurança do uso de mepolizumabe não esteve associado a diferenças clinicamente significativas até o momento, sendo os efeitos adversos mais comuns (incidência $\geq 5\%$) brandos incluindo cefaleia, reação no local da injeção, lombalgia e fadiga [13]. Da mesma forma, a taxa de descontinuação do tratamento tem sido baixa, com estimativa aproximada de 3% ao ano[14]. Assim, não foram consideradas no modelo a ocorrência de eventos clínicos além das taxas de exacerbações e hospitalizações. Todavia, o modelo prevê uma probabilidade de descontinuação de 3% ao ano do tratamento com mepolizumabe [14]. Neste caso, os indivíduos retornam ao tratamento padrão com a terapia isolada assumindo os mesmos dados de custo e efetividade deste tratamento.

Os dados completos de custo e efetividade, incluindo sua fonte, variações e distribuições adotadas nas análises de sensibilidade estão descritos na Tabela 2.

Sobrevida

Em concordância com modelos prévios [14,15], o risco adicional de morte relacionada à asma foi considerado apenas nos casos de exacerbações com hospitalização. Nos demais estados de saúde sem hospitalização, adotou-se a taxa de mortalidade geral da população brasileira de acordo com a idade conforme os dados da tábua de vida do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) disponibilizados no Apêndice A deste Relatório.

Para tanto, as probabilidades de morte anuais também foram transformadas para mensais, por meio da conversão exponencial [12]. Nos casos de hospitalização, foram considerados os dados brasileiros de letalidade hospitalar de acordo

com a idade em internações de crianças e adolescentes com asma durante o período de 2016 a 2019, publicados por Fonseca (2021) [16]. O estudo apresenta uma letalidade média 9,79% durante o período citado, variando de acordo com a idade de 0 a 17 anos.

Utilidade

Os dados de utilidade durante os períodos sem exacerbações em cada grupo de tratamento foram obtidos do estudo clínico de Ortega, 2014 [4], por meio do algoritmo proposto por Sullivan et al. (2016)[17] – o qual permite o mapeamento dos valores da escala específica de asma *St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)* para os valores do instrumento genérico EQ5D.

Quanto aos períodos de exacerbação, o modelo assume os mesmos valores de utilidade independente do tratamento adotado. Para tanto, foram adotados os valores de utilidade de pacientes em exacerbação com e sem necessidade de hospitalização obtidos por Lloyd et al. (2007)[5] em uma clínica do Reino Unido. Buscando aproximar tais dados ao contexto local, estes valores foram aproximados aos valores de utilidade da população brasileira, publicados por Santos et al. (2021)[18], por meio de suas diferenças relativas.

Tabela 2. Principais dados de efetividade e custos considerados no modelo.

Descrição do parâmetro	Caso base	Mínimo	Máximo	Distribuição	Fonte
Taxa anual de exacerbação (idade: 6 a 11 anos)	1,30	1,08	1,57	Gama	Jackson, 2022[3]
Taxa anual de exacerbação (idade: 12 anos ou mais)	1,74	1,40	2,08	Gama	Ortega, 2014[4]
Admissão em emergência após exacerbação (%)	0,0575	0,0715	0,0481	Beta	Ortega, 2014[4]
Hospitalização após exacerbação (%)	0,0575	0,0715	0,0481	Beta	Ortega, 2014[4]
Probabilidade anual de descontinuação do mepolizumabe	0,0300	0,0163	0,0437	Beta	Abott, 2023[14]
Redução relativa da taxa de exacerbação (idade: 6 a 17 anos)	0,7300	0,5600	0,9600	Lognormal	Jackson, 2022[3]
Utilidade sem exacerbação	0,8280	0,8588	0,8872	Beta	Ortega, 2014[4]
Utilidade com exacerbação (sem hospitalização)	0,5591	0,4087	0,7095	Beta	Loyd, 2007[5]; Santos, 2021[18]
Utilidade com exacerbação (com hospitalização)	0,3237	0,3041	0,3433	Beta	Loyd, 2007[5]; Santos, 2021[18]
Diferença de utilidade sem exacerbação na terapia padrão	0,0590	0,0330	0,0820	Beta	Ortega, 2014[4]
Custo de formoterol + budesonida (frasco de 120 doses)	R\$ 92,37	R\$ 73,90	R\$ 110,84	Gama	BPS, 2023
Custo do mepolizumabe (frasco de 100 mg)	R\$ 4.756,28	R\$ 3.805,02	R\$ 5.707,54	Gama	SIGTAP, 2023
Custo do mepolizumabe (frasco de 40mg)	R\$ 2.860,08	R\$ 2.288,06	R\$ 3.432,10	Gama	CMED, 2023
Custo de prednisona (comprimido de 20mg)	R\$ 0,15	R\$ 0,12	R\$ 0,18	Gama	BPS, 2023
Custo médio da admissão em emergência	R\$ 431,27	R\$ 427,96	R\$ 434,57	Gama	SIH, 2022
Custo médio da hospitalização	R\$ 736,26	R\$ 726,04	R\$ 746,48	Gama	SIH, 2022
Fator de correção (tabela SIGTAP)	2,80	2,64	2,96	Gama	Pressuposto
Taxa de desconto anual (custos e consequências)	0,05	0,00	0,10	Não se aplica	Brasil, 2014[1]

Nota: BPS: Banco de Preços em Saúde; SIH: Sistema de Informações Hospitalares; SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

4.9 Pressupostos

Os principais pressupostos do modelo foram os seguintes:

- Após a exacerbação, os indivíduos que sobrevivem se recuperam e retornam ao estado sem exacerbação, mantendo o tratamento com mepolizumabe ou terapia padrão isolada;
- Os ciclos de quatro semanas foram considerados como equivalentes a ciclos mensais;
- Os indivíduos com exacerbação são tratados com a necessidade de um curso de corticoide oral, ou uma ida à emergência ou hospitalização;
- O risco adicional de morte relacionada à asma só se aplica aos indivíduos que necessitam de hospitalização, todos os demais possuem o risco de morte geral da população brasileira de acordo com a idade;
- Não foram consideradas diferenças de eventos clínicos entre os grupos de tratamento, exceto pelas taxas de exacerbações e hospitalizações;
- Os pacientes que descontinuam o tratamento com mepolizumabe retornam ao tratamento com terapia padrão isolada.

4.10 Modelo econômico

Para a construção do modelo, foram identificados na literatura modelos previamente validados, sendo selecionados como referência os modelos publicados pelo organismo independente *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER)[15], no contexto dos Estados Unidos, e uma versão recente do modelo adaptada ao contexto do Chile [14]. Apesar de não terem sido identificados modelos que lidassem com a população pediátrica, ambos os modelos citados compartilham de uma estrutura generalizável ao contexto pediátrico, sendo então adaptados para a presente análise.

O modelo escolhido considera a abordagem de análise de custo-utilidade, onde a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi calculada considerando os custos absorvidos em cada braço e o desfecho em anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), sendo a efetividade estimada em termos de sobrevivida e qualidade de vida (utilidades). Todavia, para fins de comparação e discussão, foram também considerados cenários alternativos considerando os desfechos de exacerbações e hospitalizações evitadas.

Como apresentado em sua estrutura (Figura 1), foi adotado um modelo de transição de estados de Markov em uma coorte hipotética de 1.000 indivíduos, com três estados de saúde centrais: sem exacerbação (ou seja, manutenção com sintomas diários sem piora de asma), com exacerbação (considerando três possíveis consequências mutuamente exclusivas de necessidade de um curso de corticoide oral, admissão em pronto-socorro ou hospitalização) e morte (considerando a morte relacionada à asma ou por outras causas).

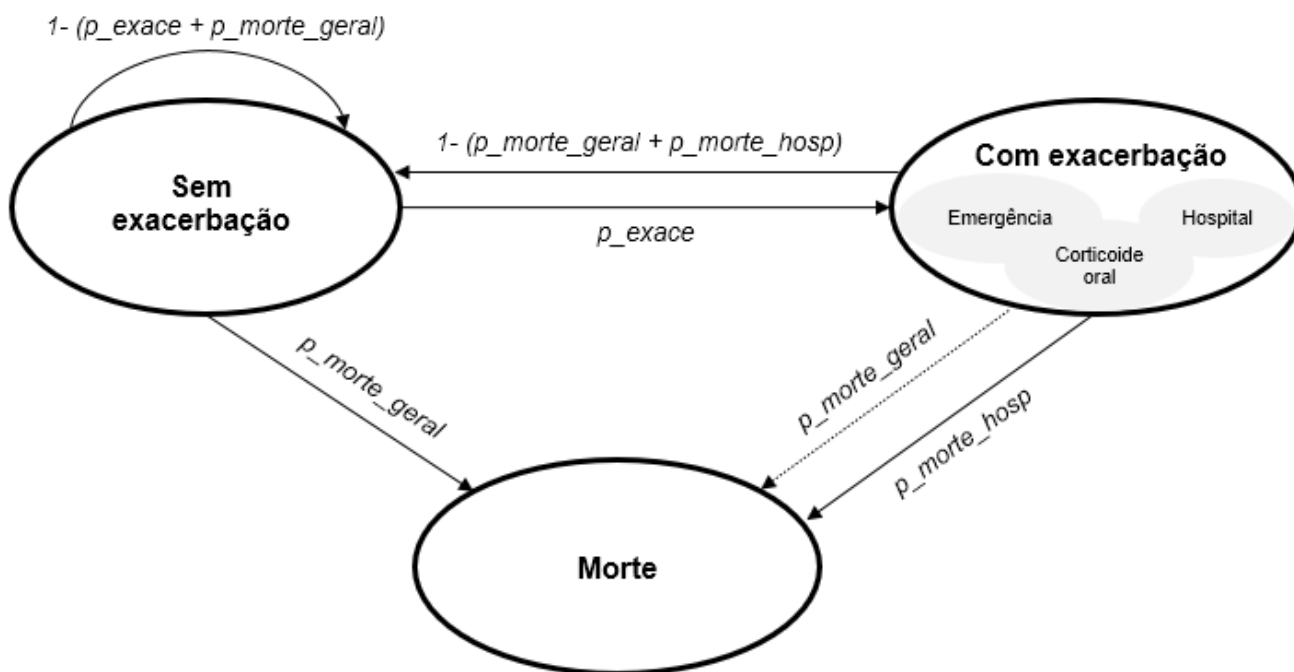


Figura 2. Representação dos estados de saúde e transições do modelo de Markov da asma grave eosinofílica não controlada.

Fonte: Elaboração própria.

Consistente com a estrutura dos modelos prévios [14,15], a morte relacionada à asma é considerada apenas na hipótese de hospitalização, sendo as demais mortes incluídas no escopo de mortes da população geral. Dentro do horizonte de 12 anos, o modelo considera a trajetória dos pacientes em ciclos mensais (quatro semanas), buscando retratar a rotina dos tratamentos e a evolução dos períodos de exacerção. Após a transição para estado de exacerção, os indivíduos sobreviventes retornam ao estado sem exacerção com sua terapia de manutenção, não havendo restrição quanto à possibilidade de uma nova transição para o estado de exacerção.

A construção do modelo e sua análise foram conduzidas com auxílio do software Microsoft Excel®.

4.11 Análise de sensibilidade

Considerando a amplitude de valores, seus intervalos de confiança e distribuições de probabilidade descritos na Tabela 2, foram conduzidas análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas. Na ausência de estimativas de imprecisão, uma variação de $\pm 20\%$ da estimativa pontual foi adotada. Dadas as incertezas sobre os desfechos alternativos

de efetividade e as fontes alternativas de preço das apresentações do mepolizumabe, foram construídos cenários alternativos de análise para comparação com o caso base.

5. RESULTADOS

Caso base

Ao considerar os custos e consequências do uso de mepolizumabe em pacientes com idade entre 6 e 17 anos de idade com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com CI + LABA, obteve-se uma RCEI de R\$ 671.899,62 por cada ano adicional de vida justado pela qualidade (QALY) (Tabela 3).

Tabela 3. Sumário dos custos e consequências do caso base.

Alternativa	Custo	Efetividade	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Sem mepolizumabe	R\$ 6.991,39	6,61			
Com mepolizumabe	R\$ 338.132,61	7,10	R\$ 331.141,22	0,49	R\$ 671.899,62

Nota: RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

Mesmo adotando um limiar alternativo de custo-efetividade de R\$ 120.000,00 (aproximadamente 3 vezes o valor de referência), o uso do mepolizumabe na população estudada só se tornaria custo-efetivo com uma redução de aproximadamente 80% de seu valor atual de reembolso (de R\$ 4.756,28 para R\$ 930,93). Ao considerar o valor médio de preço do mepolizumabe praticado em compras públicas pelas SES (R\$ 2.060,05), obteve-se uma RCEI de R\$ 476.735,74. Por sua vez, ao considerar o preço proposto com desconto na apresentação de 100 mg e a possibilidade de fracionamento de doses em crianças até 12 anos de idade, obteve-se uma RCEI de R\$ 249.400,93. Por fim, ao considerar uma equivalência de desconto do preço aprovado pela CMED das propostas prévias de preço do mepolizumabe (R\$ 1.927,81 pela apresentação de 100 mg e R\$ 717,88 pela apresentação de 40 mg), obteve-se uma RCEI de R\$ 221.146,64 (Tabela 4).

Tabela 4. Cenários com adoção de outros desfechos de custo-efetividade.

Desfecho	Valor obtido	RCEI
Preço praticado	R\$ 2.060,05	R\$ 476.735,74/QALY
Proposta de desconto e fracionamento (100 mg)	R\$ 1.927,81	R\$ 249.400,93/QALY

Proposta de desconto em ambas as apresentações

R\$ 1.927,81 (100 mg)

R\$ 221.146,64

R\$ 717,88 (40 mg)

Nota: RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

Em relação aos desfechos alternativos, a Tabela 5 apresenta o resultado da RCEI na hipótese de adoção de outros desfechos de importância clínica além do QALY, onde pode ser destacado o valor de R\$ 141.651,34 por cada exacerbação evitada como o menor valor de RCEI obtido.

Tabela 5. Cenários com adoção de outros desfechos de custo-efetividade.

Desfecho	Valor obtido	RCEI
Anos de vida ganhos (AVG)	0,04	R\$ 8.149.287,27
Hospitalizações evitadas	0,13	R\$ 2.505.456,98
Exacerbações evitadas	2,30	R\$ 143.991,78

Nota: RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

Adicionalmente, em um cenário alternativo com uso dos dados de redução relativa publicados por Ortega, 2014[4], observou-se uma RCEI de R\$ 623.173,32/QALY.

Análises de sensibilidade

Conforme demonstrado no Gráfico de Tornado (Figura 2), as variáveis com maior impacto sobre os resultados foram a diferença de utilidade sem exacerbação na terapia padrão (0,033 a 0,082), o custo do mepolizumabe (R\$ 3.805,02 a R\$ 5.707,54) e a redução relativa da taxa de exacerbação nas crianças de 6 a 17 anos (4% a 44%). Tais incertezas implicaram uma variação de R\$ 508.858,65 a R\$ 1.053.459,85, não alterando, portanto, as conclusões sobre a baixa probabilidade de custo-efetividade da estratégia. Entretanto, destaca-se que o impacto da variação do valor de reembolso do mepolizumabe deve ser considerado na perspectiva de discussão de cenários de negociação de preço para ampliação de uso, dado que não existe de fato incerteza paramétrica em relação ao seu valor esperado de reembolso pelo SIGTAP.

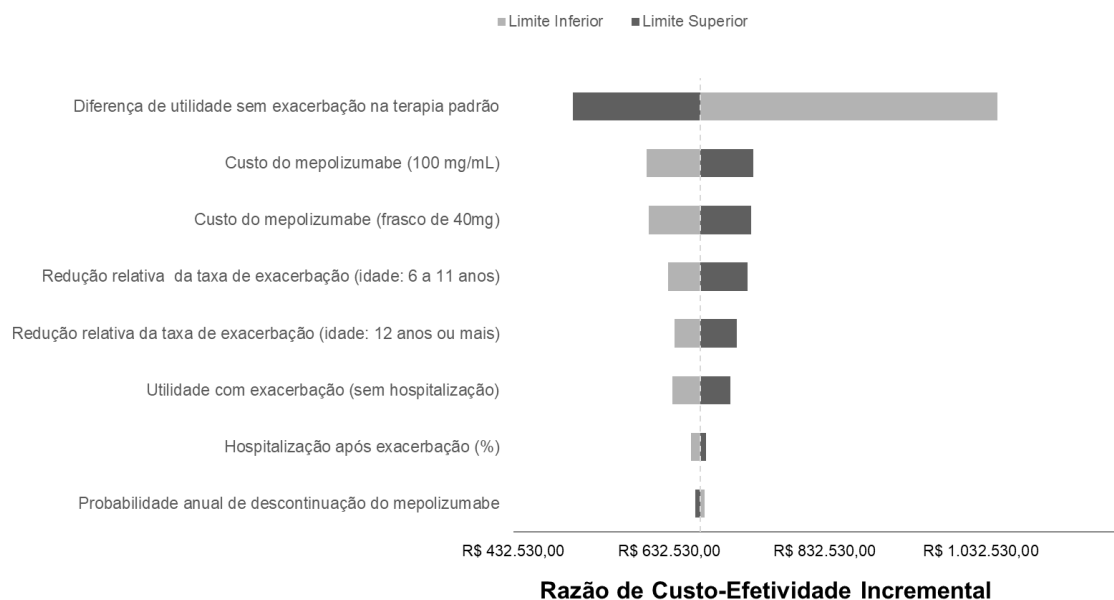


Figura 2. Análise de sensibilidade unidirecional com gráfico de tornado.

Fonte: Elaboração própria

Após conduzidas 1.000 simulações de Monte Carlo, assumindo os dados e distribuições descritos na Tabela 2, obteve-se uma RCEI mediana de R\$ 677.500,01 (IC de 95%: R\$ 456.774,08 a R\$ 1.028.406,19) por QALY. Em todos os cenários simulados, os resultados se concentram no quadrante I e acima da linha de R\$ 120.000,00, indicando uma probabilidade nula de que a estratégia seja custo-efetiva a um limiar de aproximadamente 3 vezes o valor de referência adotado pela Conitec (Figura 3).

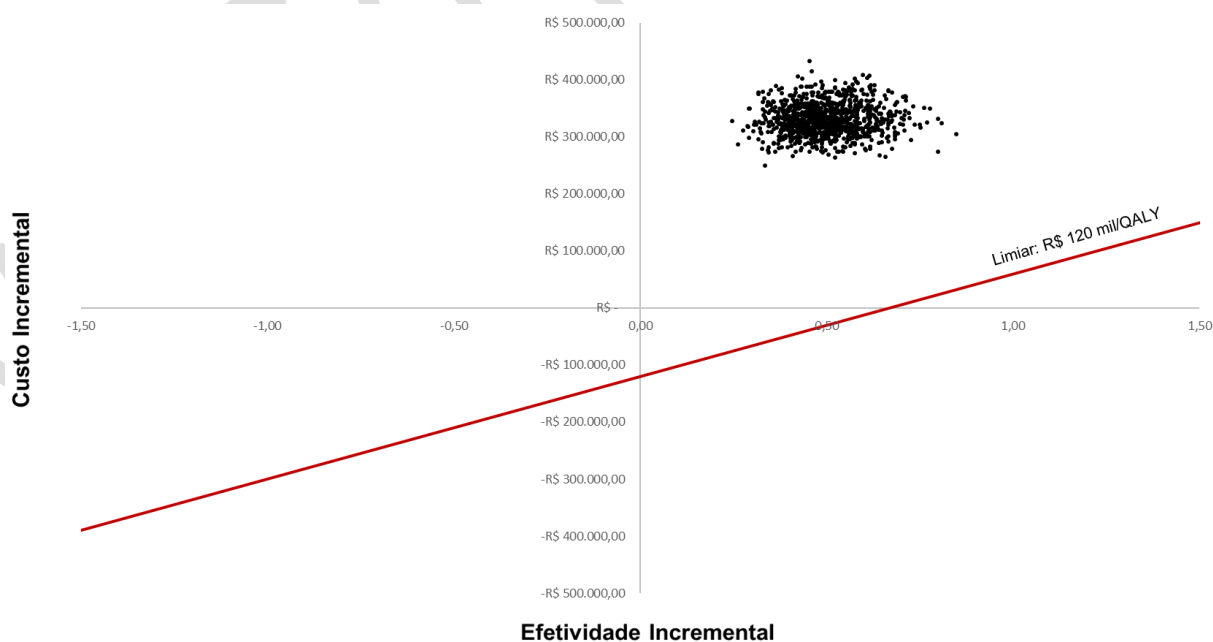


Figura 3. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo. Fonte: Elaboração própria.

No gráfico da curva de aceitabilidade (Figura 4), é possível observar que uso do mepolizumabe alcança 80% de probabilidade de ser custo-efetivo, ou seja, com baixa incerteza paramétrica, a partir da disposição a pagar de aproximadamente R\$ 800 mil/QALY.

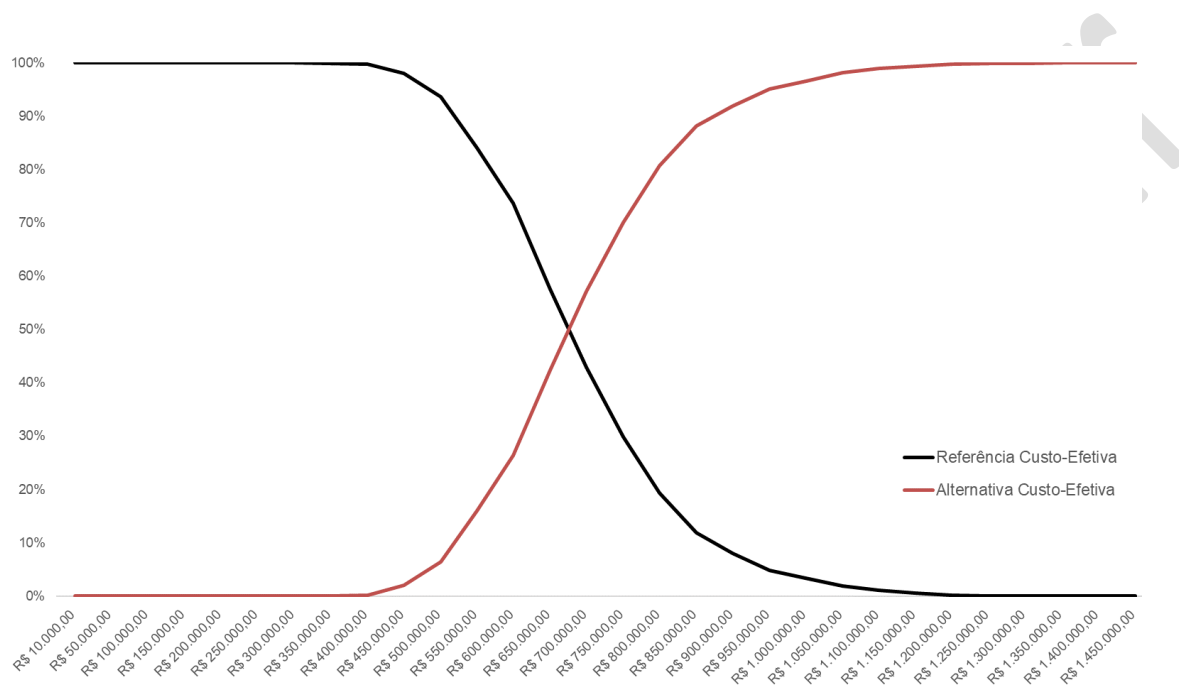


Figura 4. Gráfico de curva de aceitabilidade conforme disposição a pagar após com 1000 simulações de Monte Carlo. Fonte: Elaboração própria.

Na hipótese de prática do mesmo valor de desconto proposto na análise prévia de recomendação da Conitec na população adulta, as simulações apontam uma RCEI mediana de R\$ 222.970,84 (IC de 95%: R\$ 151.519,53 a R\$ 350.129,70).

6. LIMITAÇÕES

O modelo elaborado parte de alguns pressupostos que precisam ser considerados na interpretação de seus resultados. Destes, destaca-se que o risco adicional de morte relacionada à asma só se aplica aos indivíduos que necessitam de hospitalização. Todos os demais estados de saúde possuem o risco de morte geral da população brasileira de acordo com a idade. Uma limitação do plano de estudo diz respeito ao horizonte temporal restrito à faixa etária em análise em vez de um horizonte por toda a vida. Tal adoção pode subestimar o levantamento de custos e consequências,

sendo, entretanto, coerente com o cenário de discussão da ampliação de uso. Por fim, o custo do mepolizumabe 40 mg se baseou na lista da CMED, dado não haver o registro de compras no BPS dessa apresentação.

7. CONCLUSÕES

Com base nos resultados do modelo de decisão aqui apresentado, apesar da disponibilidade de evidências de efetividade e segurança, a adoção do uso de mepolizumabe em pacientes com idade entre 6 e 17 anos de idade com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com CI + LABA resultou em uma RCEI de R\$ 671.899,62 por QALY, não se apresentando como uma alternativa custo-efetiva para os padrões do SUS. Destaca-se que o tratamento só se tornaria custo-efetivo em cenários de redução de aproximadamente 80% do valor de reembolso atualmente adotado no SUS.

8. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
2. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
3. Jackson DJ, Bacharier LB, Gergen PJ, Gagalis L, Calatroni A, Wellford S, et al. Mepolizumab for urban children with exacerbation-prone eosinophilic asthma in the USA (MUPPITS-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *The Lancet* [Internet]. 2022;400:502–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673622011989>
4. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2014;371:1198–207. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1403290>
5. Lloyd A, Price D, Brown R. The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. *Primary Care Respiratory Journal* [Internet]. 2007;16:22–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/pcrj200702>.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Benralizumabe e mepolizumabe no tratamento da asma eosinofílica grave refratária em pacientes com idade de 18 anos ou mais. Relatório de Recomendação nº 613. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria conjunta nº 14, de 24 de agosto de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. DOU. Brasília; 2021. p. 1–105.
8. GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Nucala® Pó liofilizado 100 mg. Bula – Profissional de Saúde. 2023. p. 43.

9. de Carvalho-Pinto¹ RM, Delfini Cançado² JE, Menezes Pizzichini³ MM, Fiterman⁴ J, Sperb Rubin⁵ 6, Adalberto, Cerci Neto⁷ 8, Alcindo, et al. 2021 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of severe asthma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2021;e20210273.
10. Titinger DP, Lisboa LAF, Matrangolo BLR, Dallan LRP, Dallan LAO, Trindade EM, et al. Cardiac Surgery Costs According to the Preoperative Risk in the Brazilian Public Health System. *Arq Bras Cardiol*. 2015;
11. Brasil. Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. Brasília: Fundação Oswaldo Cruz; 2018.
12. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford: Oxford University Press; 2011.
13. Ullmann N, Peri F, Florio O, Porcaro F, Profeti E, Onofri A, et al. Severe Pediatric Asthma Therapy: Mepolizumab. *Front Pediatr* [Internet]. 2022;10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.920066/full>
14. Abbott T, Balmaceda C, Zamorano P, Giglio A, Espinoza M. Cost-Effectiveness of Mepolizumab Add-On in the Treatment of Severe Eosinophilic Asthma in Chile. *Value Health Reg Issues* [Internet]. 2023;35:69–77. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212109923000079>
15. Whittington MD, McQueen RB, Ollendorf DA, Tice JA, Chapman RH, Pearson SD, et al. Assessing the value of mepolizumab for severe eosinophilic asthma: a cost-effectiveness analysis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* [Internet]. 2017;118:220–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1081120616312674>
16. Fonseca LG de A, Florêncio RB, Lima INDF, Peroni Gualdi L. Time trend of Brazilian hospital admissions and deaths due to asthma among children and teenagers, 1998–2019. Plavec D, editor. *PLoS One* [Internet]. 2021;16:e0248472. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0248472>
17. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Campbell JD, Globe G, Bender B, Magid DJ. Measurement of utility in asthma: evidence indicating that generic instruments may miss clinically important changes. *Quality of Life Research* [Internet]. 2016;25:3017–26. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11136-016-1357-8>
18. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2021;19:162. Available from: <https://hql.o.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-021-01671-6>

Apêndice A – Tábua de mortalidade de acordo com a idade no Brasil, 2021

Tábua de vida brasileira					
Idade	Morte anual	Morte mensal	Idade	Morte anual	Morte mensal
0	1,120%	0,094%	41	0,244%	0,020%
1	0,078%	0,007%	42	0,261%	0,022%
2	0,050%	0,004%	43	0,281%	0,023%
3	0,037%	0,003%	44	0,303%	0,025%
4	0,031%	0,003%	45	0,327%	0,027%
5	0,026%	0,002%	46	0,354%	0,030%
6	0,023%	0,002%	47	0,381%	0,032%
7	0,021%	0,002%	48	0,411%	0,034%
8	0,020%	0,002%	49	0,443%	0,037%
9	0,020%	0,002%	50	0,477%	0,040%
10	0,020%	0,002%	51	0,514%	0,043%
11	0,022%	0,002%	52	0,553%	0,046%
12	0,025%	0,002%	53	0,595%	0,050%
13	0,030%	0,003%	54	0,639%	0,053%
14	0,039%	0,003%	55	0,688%	0,057%
15	0,065%	0,005%	56	0,740%	0,062%
16	0,081%	0,007%	57	0,795%	0,067%
17	0,096%	0,008%	58	0,854%	0,071%
18	0,107%	0,009%	59	0,917%	0,077%
19	0,115%	0,010%	60	0,986%	0,083%
20	0,124%	0,010%	61	1,062%	0,089%
21	0,132%	0,011%	62	1,145%	0,096%
22	0,138%	0,012%	63	1,237%	0,104%
23	0,140%	0,012%	64	1,339%	0,112%
24	0,140%	0,012%	65	1,448%	0,121%
25	0,139%	0,012%	66	1,568%	0,132%
26	0,138%	0,012%	67	1,705%	0,143%
27	0,138%	0,012%	68	1,860%	0,156%
28	0,140%	0,012%	69	2,033%	0,171%
29	0,144%	0,012%	70	2,221%	0,187%
30	0,148%	0,012%	71	2,422%	0,204%
31	0,152%	0,013%	72	2,643%	0,223%
32	0,157%	0,013%	73	2,887%	0,244%
33	0,163%	0,014%	74	3,153%	0,267%
34	0,169%	0,014%	75	3,439%	0,291%
35	0,176%	0,015%	76	3,747%	0,318%
36	0,184%	0,015%	77	4,083%	0,347%
37	0,194%	0,016%	78	4,454%	0,379%
38	0,204%	0,017%	79	4,861%	0,414%
39	0,216%	0,018%	100	100,000%	100,000%
40	0,229%	0,019%			

Fonte: IBGE, 2021, disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>

ANEXO 3 - ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise de Impacto Orçamentário

Mepolizumabe para o tratamento de pacientes entre 6 e 17 anos de idade com asma eosinofílica grave refratária

Versão preliminar

Outubro de 2023

Versão preliminar

1. APRESENTAÇÃO

Esta análise de impacto orçamentário, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS), foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação e Tecnologias em Saúde do Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz Brasília (PEPTS/Fiocruz Brasília), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, tendo como objetivo avaliar as consequências financeiras da ampliação do uso de mepolizumabe para o tratamento da asma grave em pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

Versão preliminar

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário com a simulação da ampliação de uso do mepolizumabe no SUS, para o tratamento de pacientes entre 6 e 17 anos de idade.

4. MÉTODOS

4.1 Perspectiva

A análise do impacto orçamentário (AIO) adotou a perspectiva do SUS, conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde [1].

4.2 Horizonte temporal

O horizonte temporal foi de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do Ministério da Saúde [1].

4.3 Custos de tratamento

Os custos relevantes em cada alternativas de tratamento foram levantados na moeda brasileira (R\$) e em valores correntes de 2023. Para tanto, foram consideradas fontes oficiais de informação sobre compras públicas e valores de ressarcimento de procedimentos no SUS. Os valores estimados e suas fontes são detalhados nos itens seguintes, de acordo com cada componente de custo.

Alinhado ao contexto brasileiro [2], como tratamento de manutenção, tanto no grupo da terapia padrão quanto no grupo com mepolizumabe, considerou-se o custo de aquisição de duas doses diárias de CI, adotando-se o composto de formoterol + budesonida (frasco de 120 doses de 6 mcg + 200 mcg) como referência, dado seu maior número de registro de compras públicas no Banco de Preços em Saúde (BPS)⁹. Nos indivíduos em uso de mepolizumabe, foi acrescentado ao custo de manutenção o custo de uma dose mensal de 40 mg de mepolizumabe em pacientes com menos de 12 anos de idade e de 100 mg em pacientes com 12 anos ou mais, conforme indicado em bula [3].

O valor referente à apresentação de 100 mg de mepolizumabe foi baseado no ressarcimento de R\$ 4.756,28 atualmente vigente nas dispensações por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) em

⁹ Disponível em: < <https://datasus.saude.gov.br/>>, acesso em setembro de 2023.

consulta ao Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP), procedimento 06.04.84.002-0. Em relação à apresentação de 40 mg, não estando incorporada ao SUS e não havendo registros recentes de compras públicas em consulta ao BPS, considerou-se o valor de PMVG (com aplicação de 18% de ICMS) de R\$ 2.860,08, atualmente aprovado pela lista de preços medicamento da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED/Anvisa), conforme lista publicada em setembro de 2023. Um resumo dos custos do tratamento de manutenção é apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Custos da terapia de manutenção considerados na avaliação econômica.

Medicamento	Posologia	Quantidade anual	Custo unitário	Custo anual	Fonte
Formoterol + budesonida (frasco de 120 doses)	2 doses por dia	6	R\$ 92,37	R\$ 554,22	BPS, 2023 ¹
Mepolizumabe 40 mg	40 mg mensal	12	R\$ 2860,08	R\$ 34.320,96	CMED, 2023 ²
Mepolizumabe 100 mg	100 mg mensal	12	R\$ 4.756,28	R\$ 57.075,36	SIGTAP, 2023 ³

Notas: ¹BPS: Banco de Preços em Saúde (média ponderada das compras públicas dos últimos 18 meses, consulta em setembro de 2023). ²CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (consulta em novembro de 2023); ³SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (procedimento 06.04.84.002-0, consulta setembro de 2023).

Fonte: Elaboração própria

4.4 População

Consistente com análise prévia na Conitec[2], a população de interesse para o uso de mepolizumabe foi estimada a partir da abordagem da demanda aferida, assumindo uma característica estática ao longo do horizonte de cinco anos. Para tanto, considerando a política de acesso a medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) por meio de Autorizações de Procedimentos Ambulatoriais (APAC), foi possível estimar o número de pessoas em tratamento de asma no SUS com medicamentos do CEAF a partir dos dados de produção de APAC disseminados pelo Datasus.

Aplicando-se o filtro de diagnóstico de asma (CID10: J45) e idade entre 6 e 17 anos na tabulação de dados com o software Tabwin, obteve-se a extração inicial de dados, que foi consolidada em um arquivo dbc e posteriormente tratada com a linguagem R (Apêndice A). Segundo os dados obtidos, o número de pessoas com idade entre 6 e 17 anos que recebeu tratamentos para asma via CEAF durante o ano de 2022 foi de 11.919 pessoas (Figura 1).

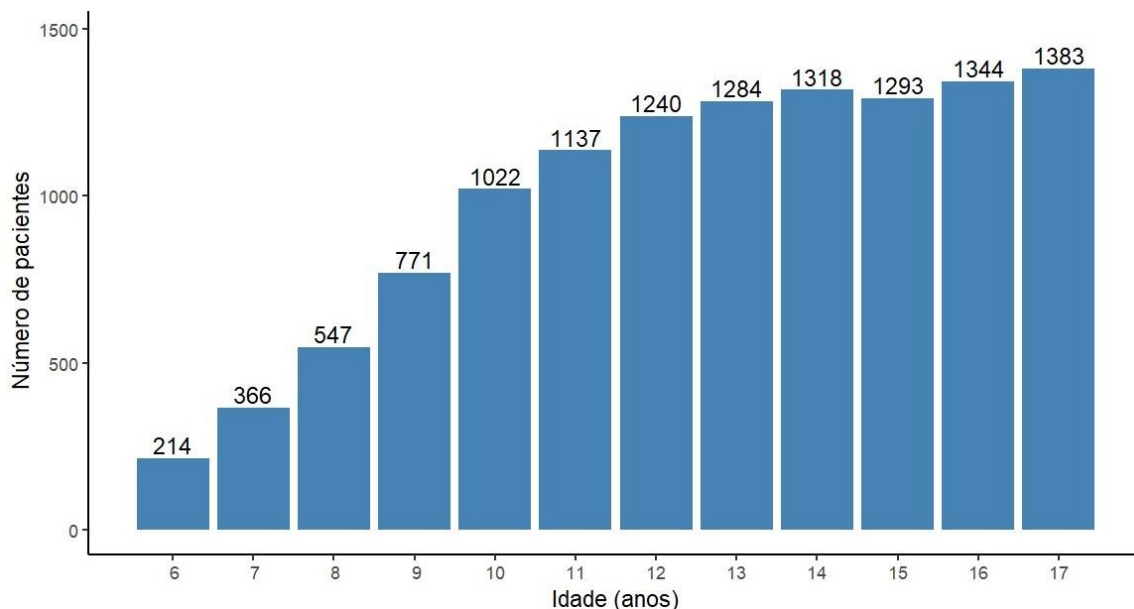


Figura 1. Pessoas com asma atendidas pelo componente especializado da assistência farmacêutica em 2022.

Fonte: SIA/SUS (2023).

Também consistente com análise prévia da Conitec [2], aplicou-se sobre a população identificada a proporção de asma grave de 3,9% [4] e de asma eosinofílica de 24% [5] para obtenção da população elegível ao tratamento com mepolizumabe, alcançando-se aproximadamente 110 pessoas por ano (Tabela 2).

Tabela 5. Estimativa da população elegível ao tratamento com mepolizumabe.

População	2024	2025	2026	2027	2028
Pessoas com asma no CEAF (idade entre 6 e 17 anos) ¹	11919	11928	11937	11947	11956
Pessoas com asma grave (3,8%) ²	459	459	460	460	460
Fenótipo eosinofílico (24%) ³	110	110	110	110	110

Nota: CEAF: Componente Especializado da Assistência Farmacêutica;

¹ SIA/SUS; ²Rosa, 2009[4]; ³Comberiati, 2019[5].

Fonte: Elaboração própria

4.5 Cenários e participação de mercado (market-share)

Como cenário de referência, o modelo adota a distribuição de pacientes sem a possibilidade de uso de mepolizumabe ao longo de todos os cinco anos do horizonte de análise. Como cenário alternativo, o modelo projeta a

difusão gradual do mepolizumabe entre os pacientes com asma grave, partindo de 20% até alcançar a estimativa de 100%, ao final de cinco anos (Tabela 3).

Tabela 6. Distribuição de pacientes de acordo com os tratamentos disponíveis no cenário alternativo.

Ano	Pessoas em tratamento (n)		Total
	Mepolizumabe + CI+LABA	CI+LABA	
2024	22	88	110
2025	44	66	110
2026	66	44	110
2027	88	22	110
2028	110	0	110

Fonte: Elaboração Própria.

Dados retrospectivos obtidos em contextos de outros países dão suporte à adoção de uma tendência de aumento progressivo do uso de mepolizumabe ao longo dos anos, sendo também coerente já se adotar a proporção inicial de 20% [6].

4.6 Análise das incertezas

Como abordagem de análise das incertezas, foram conduzidas análises univariadas com os principais parâmetros de definição da população (proporção de asma grave e eosinofílica) e do custo do mepolizumabe. Dois cenários alternativos com metade da população já em uso do mepolizumabe no primeiro ano de ampliação de uso (alta absorção) e outro com apenas metade da população no último ano (baixa absorção) foram estimados.

5. RESULTADOS

Como resultado, obteve-se no caso base uma estimativa de impacto orçamentário incremental de aproximadamente R\$ 2 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 9 milhões no quinto ano de ampliação de uso, somando um total de aproximadamente R\$ 27 milhões em todo o período (Tabela 4).

Tabela 7. Impacto orçamentário da ampliação de uso do mepolizumabe em pacientes com asma grave e idade entre 06 e 17 anos.

Período	Custo total		Custo incremental
	Cenário de Referência	Cenário Alternativo	
2024	R\$ 61.037,11	R\$ 1.147.599,42	R\$ 1.086.562,30
2025	R\$ 61.084,11	R\$ 2.235.882,03	R\$ 2.174.797,92
2026	R\$ 61.131,15	R\$ 3.325.839,91	R\$ 3.264.708,76
2027	R\$ 61.178,22	R\$ 4.417.475,00	R\$ 4.356.296,79

2028	R\$ 61.225,32	R\$ 5.510.789,24	R\$ 5.449.563,92
Total	R\$ 305.655,91	R\$ 16.637.585,60	R\$ 16.331.929,69

Fonte: Elaboração própria.

A análise de cenários, com variação da taxa de absorção dos pacientes em uso de mepolizumabe implicou uma variação de R\$ 8.165.964,84 a R\$ 19.865.349,46 do impacto incremental (Figura 2).

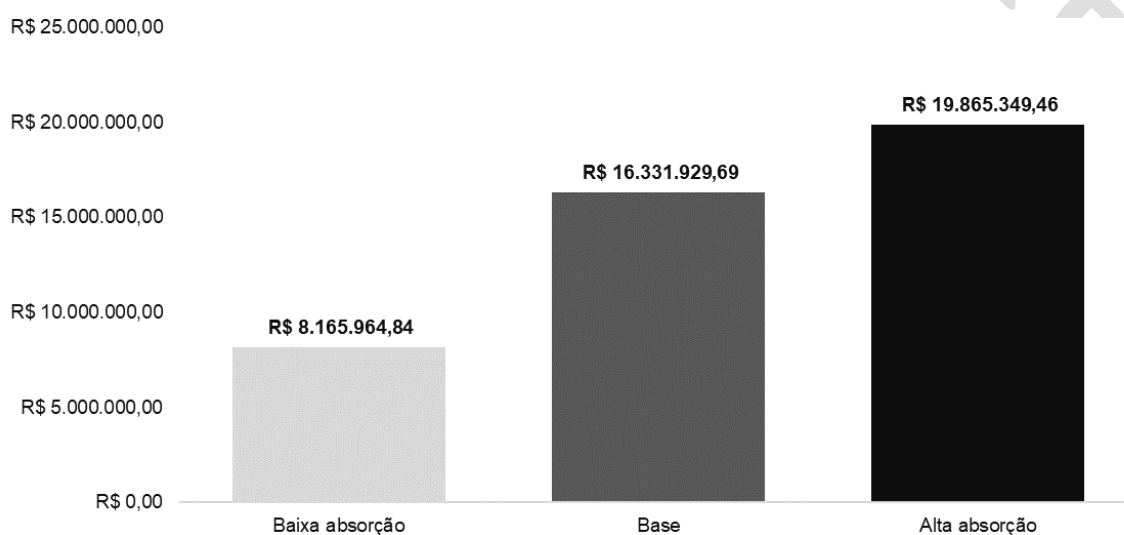


Figura 2. Análise de cenários de acordo com a taxa de absorção.

Fonte: Elaboração própria

Com base nos resultados da análise de sensibilidade, a proporção de pacientes com asma grave foi o principal parâmetro de impacto nos resultados, sendo responsável por uma amplitude de variação de R\$ 27.573.387,78 do impacto incremental em cinco anos (Figura 3). Entretanto, destaca-se que o impacto da variação do valor de reembolso do mepolizumabe deve ser considerado na perspectiva de discussão de cenários de negociação de preço para ampliação de uso, dado que não existe de fato incerteza paramétrica em relação ao seu valor esperado de reembolso pelo SIGTAP.

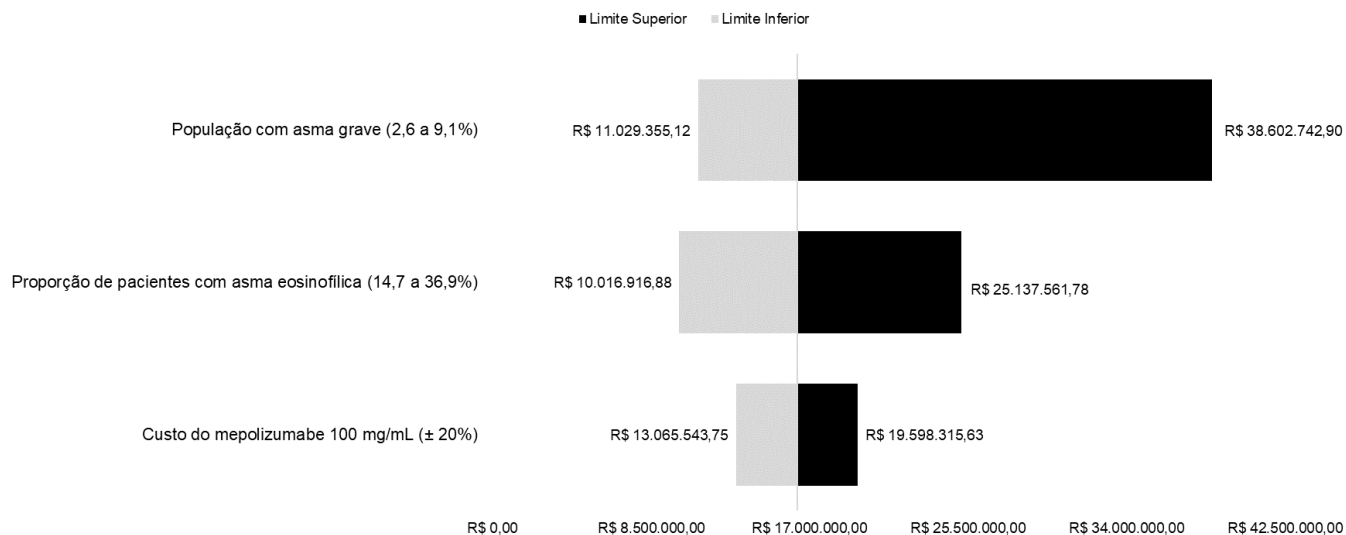


Figura 3. Análise de sensibilidade univariada do impacto orçamentário.

Fonte: Elaboração própria

6. LIMITAÇÕES

O custo do mepolizumabe 40 mg baseou-se na lista da CMED (PMVG 18%), dado não haver o registro de compras no BPS dessa apresentação. Ademais, ressalta-se que possíveis reduções de custos com hospitalizações e descontinuação de tratamento não foram consideradas neste modelo.

7. CONCLUSÕES

A ampliação de cobertura do mepolizumabe para pacientes com asma grave eosinofílica com idade entre 6 e 17 anos pode implicar um impacto total de aproximadamente R\$ 16 milhões em cinco anos. O principal parâmetro de variação desta estimativa foi a proporção de pacientes com quadros graves (2,6% a 9,1%), responsável por uma variação de R\$ 11.029.355,12 a R\$ 38.602.742,90 no impacto incremental em cinco anos.

8. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretriz Metodológica de análise de impacto orçamentário: manual para o sistema de saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>>.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Benralizumabe e mepolizumabe no tratamento da asma eosinofílica

grave refratária em pacientes com idade de 18 anos ou mais. Relatório de Recomendação nº 613. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.

3. GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Nucala® Pó liofilizado 100 mg. Bula – Profissional de Saúde. 2023. p. 43.

4. Rosa AM, Ignotti E, Hacon S de S, Castro HA de. Prevalência de asma em escolares e adolescentes em um município na região da Amazônia brasileira. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2009;35:7–13.

5. Athanzio¹ R, Stelmach¹ R, Antila² M, Souza-Machado³ A, Arruda^{4a} LK, Cerci Neto⁵ A, et al. Prevalence of the eosinophilic phenotype among severe asthma patients in Brazil: the BRAEOS study. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2022;e20210367.

6. Sada KE, Suzuki T, Joksaite S, Ju S, Mu G, Logie J, et al. AB1633 Prevalence trend of EGPA and annual changes in oral corticosteroid use by patients with EGPA following mepolizumab availability Japan. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:2050.2-2051.

Versão preliminar

Apêndice A – Código em R para estimativa da população

```
# Script para manipulação de dados de APAC
# Última atualização em: 05/10/2023 (ivanzricardo@gmail.com)

# INICIO
#instalar e chamar os pacotes
install.packages("tidyverse")
install.packages("read.dbc")
install.packages("microdatasus")

library(tidyverse)
library(read.dbc)
library(microdatasus)

#leitura dos dados
dados = read.dbc("db_asma_2022.dbc")#dbc gerado no Tabwin com a seleção de apacs com códigos da CID-10
correspondente

#agrupamento por idade
pacientes = dados %>%
  group_by(AP_CNСПCN) %>%
  summarise(idade = max(as.numeric(as.character(AP_NUIDADE))))

pacientes.idade = pacientes %>%
  group_by(idade) %>%
  summarise(pacientes = n_distinct(AP_CNСПCN))%>%
  write_csv2("tabela_asma_2022.csv")#agrupa o número de pacientes por idade

#visualização dos dados
pacientes.idade = pacientes.idade %>%
  filter(idade < 18 & idade > 5)

ggplot(data=pacientes.idade, aes(x=idade, y= pacientes)) +
  geom_bar(stat="identity", fill="steelblue")+
  ggtitle("Número de pacientes com asma no CEAF entre 06 e 17 anos de idade
  em 2022")+
  geom_text(aes(label=paste(round(pacientes,2))), vjust=-0.25)+
  theme(plot.title = element_text(hjust=0.5))+
  labs(x = "Idades (anos)", y = "Número de pacientes")+
  scale_x_discrete(name = "Idade (anos)",
    limits=c(6:17))+
  ylim(0, 1500)#gráfico do número de pacientes por idade
```




MINISTÉRIO DA
SAÚDE

GOVERNO FEDERAL



UNIÃO E RECONSTRUÇÃO

DISQUE SAÚDE **136**