

Brasília, DF | Outubro de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 857

Palivizumabe para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças prematuras com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias

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

Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

CMTS/DGITS/ SECTICS /MS

Ana Carolina de Freitas Lopes

Karine Medeiros Amaral

Thaís Conceição Borges

Perspectiva do paciente

CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barro

Análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião recebidas por meio da Consulta Pública

CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Andrea Brígida de Souza

Revisão

Priscila Gebrim Louly - CGATS/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

Marco Legal

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 análise da Comissão deve ser baseada em 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. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.

Em seu art. 19-R, a legislação prevê 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.

A Conitec é composta por 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, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. 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: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - 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.

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 a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de 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.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem 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 população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na 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.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

TABELA

Tabela 1- Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	19
Tabela 2. Resultados do estudo de Tavsü e col (2014)	25
Tabela 3. Valores de utilidade inseridos no modelo.....	34
Tabela 4. Valor das variáveis relacionadas ao custo.....	36
Tabela 5. Custo-efetividade incremental com o uso de palivizumabe em prematuros com IG de 29 a 31 semanas e seis dias.....	37
Tabela 6. Market share estimado em cinco anos	39
Tabela 7. Estimativa epidemiológica do número de crianças elegíveis	40
Tabela 8. População elegível para calcular o impacto orçamentário	40
Tabela 9. Estimativa do peso médio de crianças com idade cronológica de zero a seis meses ..	41
Tabela 10. Estimativa da quantidade de frascos necessárias de palivizumabe, 2024, sem desperdício de dose	43
Tabela 11. Estimativa da quantidade de frascos necessárias de palivizumabe, 2024 a 2028, de acordo com cenário	44
Tabela 12. Custos e probabilidades.....	44
Tabela 13. Estimativa do impacto orçamentário, cenário referência, sem ampliação de uso de palivizumabe	45
Tabela 14. Estimativa do impacto orçamentário, cenário alternativo 1, com palivizumabe, sem desperdício de doses	45
Tabela 15. Estimativa do impacto orçamentário, cenário alternativo 2, com palivizumabe, com compartilhamento de doses	46
Tabela 16. Estimativa do impacto orçamentário, cenário alternativo 3, com palivizumabe, com 100% de desperdício de doses remanescentes	47
Tabela 17. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 36/2023 conforme perfil do participante	56
Tabela 18. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 36/2023, via formulário técnico científico	56
Tabela 19. Estimativa do impacto orçamentário com palivizumabe, sem desperdício de doses.	59
Tabela 20. Estimativa do impacto orçamentário com palivizumabe, com compartilhamento de doses.	59
Tabela 21. Estimativa do impacto orçamentário com palivizumabe, com 100% de desperdício de doses.	60
Tabela 22. Caracterização geral dos respondentes (pessoas físicas) que participaram com contribuições de experiência e opinião na Consulta Pública nº 36/2023.	62
Tabela 23. Dados dos estudos que analisaram o uso de palivizumabe após incorporação	68

QUADRO

Quadro 1. Período de sazonalidade do VSR por região no Brasil (2022)	16
Quadro 2. Ficha com a descrição da tecnologia.....	18
Quadro 3. Acrônimo PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) e tipo de estudo)	21
Quadro 4. Acrônimo PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) e tipo de estudo)	21
Quadro 5. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.	23
Quadro 6. Avaliação da certeza na evidência com a abordagem GRADE	29
Quadro 7. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	31

Quadro 8. Estimativa da quantidade de aplicações por criança nascida entre agosto de 2023 e julho de 2024, com idade cronológica até seis meses, na região Nordeste.	42
Quadro 9. Medicamentos potenciais para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em crianças prematuras com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias nos primeiros seis meses de vida.	50
Quadro 10. Argumentos favoráveis à incorporação do palivizumabe para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças prematuras com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias no SUS, presentes nas contribuições de experiência e opinião da CP nº 36/2023.	62
Quadro 11. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 36/2023 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos /dificuldades relativas à tecnologia avaliada.	63
Quadro 12. Efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos de tecnologias utilizadas para o tratamento de infecção por VSR segundo as contribuições de experiência e opinião da CP nº 36/2023.	65

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos, conduzida pelo demandante.	23
Figura 2. Avaliação do risco de viés.	27
Figura 3. Resultados da comparação entre palivizumabe e placebo sobre redução na taxa de hospitalização causada pelo VSR, análise do demandante.	27
Figura 4. Resultados da comparação entre palivizumabe e placebo ou nenhuma intervenção sobre redução na taxa de hospitalização causada pelo VSR, análise da Secretaria Executiva.	28
Figura 5. Estrutura do modelo.	33
Figura 6. Diagrama de tornado.	37
Figura 7. Gráfico de dispersão e curva de aceitabilidade.	38
Figura 8- Mapa temático das contribuições de experiência e opinião referentes à Consulta Pública nº 36/2023 - Palivizumabe para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças prematuras com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias.	67

Sumário

Sumário.....	8
1. Apresentação.....	9
2. Conflitos de interesse	9
3. Resumo executivo.....	10
4. Introdução	15
5. Ficha técnica da tecnologia	18
6. Evidências clínicas.....	21
7. Evidências econômicas.....	31
8. Recomendações de outras agências de ATS	48
9. Monitoramento do horizonte tecnológico	49
10. Perspectiva do paciente	51
11. Considerações finais.....	53
12. Recomendação preliminar da Conitec	54
13. Contribuições da consulta pública	55
14. Evidências clínicas adicionais – estudos observacionais.....	67
15. Recomendação final da Conitec	69
16. Decisão	69
O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE -SUBSTITUTO DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:.....	69
17. Referências.....	70
18. Anexos.....	74

1. Apresentação

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em janeiro de 2023 pela empresa AstraZeneca do Brasil sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do palivizumabe na prevenção da infecção grave pelo vírus sincicial respiratório em crianças até seis meses de idade, nascidas prematuras com idade gestacional entre 29 a 31 semanas e seis dias, visando avaliar ampliação de uso no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. Conflitos de interesse

A autora declara não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. Resumo executivo

Tecnologia: Palivizumabe

Indicação: Prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças prematuras com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias.

Demandante: AstraZeneca do Brasil.

Introdução: O vírus sincicial respiratório (VSR) é um dos principais agentes etiológicos das infecções que acometem o trato respiratório inferior entre lactentes e crianças menores de 2 anos de idade. Durante os períodos de sazonalidade é responsável por até 75% das bronquiolites e 40% das pneumonias. Lactentes com menos de seis meses de idade, em especial, os prematuros, crianças com doença pulmonar crônica da prematuridade e cardiopatas, compõem a população de maior risco para desenvolver infecção respiratória grave, necessitando de internação por desconforto respiratório agudo em 10% a 15% dos casos. Em dados atuais obtidos no período de temperaturas mais baixas nos Estados Unidos (novembro de 2022 a fevereiro de 2023), a taxa global de hospitalização associada ao VSR, teve um pico de 65,3 hospitalizações por 100.000 indivíduos na faixa etária de zero a quatro anos, com maior incidência na faixa de zero a seis meses (255 por 100 mil indivíduos). Não há terapêutica específica que possa reduzir o tempo de infecção ou resolver os sintomas. O tratamento estabelecido é de suporte.

Histórico de recomendação da Conitec: Em 2012, a pedido da Justiça Federal da 4ª região (seção judiciária do Rio Grande do Sul), palivizumabe foi analisado e incorporado para uso no SUS para a prevenção da infecção pelo VSR em crianças com IG $\leq$ 28 semanas e crianças com idade cronológica até 2 anos, com doença pulmonar crônica, ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada.

Pergunta: O uso de palivizumabe para prevenção da doença respiratória grave causada pelo VSR é seguro e eficaz em crianças com IG entre 29 e 31 semanas e idade cronológica até seis meses?

Evidências clínicas: O demandante realizou as buscas na literatura utilizando as seguintes bases de dados: MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, biblioteca Cochrane, Scopus e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), o que resultou na inclusão de três publicações. O estudo IMPact-RSV foi um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, com resultados publicados em 1998. Incluiu 1.502 participantes com idade gestacional (IG) $\leq$ 35 semanas e idade cronológica $\leq$ 6 meses, ou idade cronológica $\leq$ 24 meses com diagnóstico clínico de displasia broncopulmonar necessitando de tratamento médico contínuo e teve por objetivo avaliar a segurança e eficácia da administração mensal de palivizumabe como profilaxia da infecção grave causada pelo VSR em crianças com alto risco. Este é o mesmo estudo que embasou a decisão de incorporação em 2012. Para esta demanda, foram analisados os dados do subgrupo com IG entre 29 e 31 semanas, publicados por Notario e col. (2014). A redução no risco relativo de hospitalização foi 64,5%

(IC 95% -64,0 a 95,4) em comparação ao placebo. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação aos eventos adversos. Ocorreram cinco mortes no grupo placebo (1,0%) e quatro mortes no grupo palivizumabe (0,4%), porém não foram consideradas relacionadas ao medicamento. Adicionalmente, foram analisados os dados do estudo de Tavsü e col. (2014), o qual foi um ensaio clínico conduzido na Turquia com 83 participantes. O risco de hospitalização no grupo que não recebeu nenhuma intervenção foi 3,86 (IC 95% 1,47 a 10,13) maior que no grupo que recebeu palivizumabe. O estudo IMpact-RSV foi considerado com baixo risco de viés, e o estudo de Tavsü foi julgado com algumas preocupações. A certeza da evidência para o desfecho hospitalização, foi considerada alta pelo demandante, e moderada, pela Secretaria Executiva.

Avaliação econômica: O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade, adotando modelo de árvore de decisão, com horizonte temporal de 6 anos para considerar o período de sequelas pós infecção. Os desfechos utilizados foram asma, anos de vida ajustados pela qualidade e morte. A profilaxia com palivizumabe resultou em efetividade incremental de 0,06 QALY, com uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 81.238,95/QALY. Na análise determinística, o risco de morte por todas as causas e a quantidade de frascos utilizados por paciente, foram as variáveis que mais impactaram no modelo. Na análise probabilística, 83,6% das simulações resultaram em valor de ICER inferior ao limiar de R\$ 120 mil. Palivizumabe resultaria em benefício em anos de vida com qualidade a uma razão de custo-efetividade incremental dentro dos limiares estabelecidos pela Conitec. O modelo foi elaborado com dados de população heterogênea, incluindo crianças com comorbidades, e no caso dos dados de utilidade e custos da asma, foram empregados dados de adultos, o que pode ter resultado em valores superestimados. Na estrutura do modelo, a mortalidade por todas as causas foi inserida antes da hospitalização, e isso gerou incertezas. No ramo terminal da árvore não há mortes após hospitalização, há apenas sequelas, que no caso, foi considerada a asma. Não está claro se o demandante não inseriu as probabilidades de morte após hospitalização por falta de informação ou porque assumiu a premissa de que não ocorrem mortes nesta fase do modelo.

Análise de impacto orçamentário: Para a análise foram estimadas 14.304 crianças elegíveis em 2024 e 12.294 em 2028. O impacto orçamentário no cenário referência (sem ampliação de uso de palivizumabe), seria de aproximadamente R\$ 23,1 milhões em cinco anos. Nos cenários alternativos que consistiu da incorporação de palivizumabe e situações sem desperdício de dose, com compartilhamento e com desperdício de 100% das doses remanescentes, o impacto orçamentário incremental em cinco anos seria de aproximadamente R\$ 165; R\$ 202 e R\$ 291 milhões, respectivamente. A Secretaria Executiva considerou que o *market share* pode estar subestimado, visto que o medicamento já está incorporado e requer alguns ajustes, caso ocorra ampliação de uso.

Experiências internacionais: No Reino Unido, o palivizumabe foi incorporado pelo sistema de saúde a partir de análises conduzidas por comitês de vacinação. Não há publicação de ATS conduzida pelo NICE. O CADTH recomendou em 2007 o uso de palivizumabe para crianças em alto risco, ou nascidas com IG $\leq$ 32 semanas. Na Austrália, o PBAC rejeitou a inclusão do medicamento em 2005, com a justificativa de que o benefício clínico era insuficiente para justificar o custo global. Em 2019, o IECS publicou informe de resposta rápida no qual considerou que não havia informação suficiente para uma decisão definitiva, apesar de considerarem que havia elementos favorecendo a incorporação. Na Nova Zelândia, a PHARMAC recomendou o uso do medicamento em 2021.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas 2 tecnologias potenciais para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças prematuras com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias nos primeiros seis meses de vida (nirsevimabe e clesrovimabe). Ambas as tecnologias são moduladores da proteína F do vírus sincicial respiratório, de dose única. Apenas o nirsevimabe está registrado, na União Europeia.

Perspectiva do paciente: Foi aberta chamada pública nº 05/2023 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente durante o período de 13/02/2023 a 26/02/2023 e sete pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente foi definida a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos. No seu relato, a participante, que é mãe de uma criança que nasceu com 28 semanas e 3 dias de gestação, ressaltou que o uso do palivizumabe foi fundamental para evitar internações do seu filho nos primeiros anos de vida, assim como outros agravos em decorrência da sua condição de prematuridade.

Considerações finais: Trata-se de uma demanda para ampliação de uso. Os resultados de eficácia são incertos para o subgrupo da demanda. Não há dados de segurança para o subgrupo de interesse. Na avaliação econômica, o medicamento mostrou-se custo-efetivo, porém há limitações a considerar na conclusão. O demandante aplicou um *market-share* conservador, variando de 30% a 70%, em três cenários: sem desperdício de doses remanescentes, com desperdício e com compartilhamento de doses remanescentes por meio de gestão de agendamento.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, reunidos na 119ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 31 de maio de 2023, sem nenhuma declaração de conflito de interesse com o tema, deliberaram por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à ampliação de uso de palivizumabe para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças prematuras com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias. O comitê considerou que o *market share* deveria refletir uma maior difusão da tecnologia no SUS e que há margem para redução no preço proposto para a tecnologia, visto que a mesma já está incorporada.

Consulta pública: A consulta pública nº 36/2023 foi realizada entre os dias 23/08/2023 e 11/09/2023, e foram recebidos 1.024 formulários. Nas contribuições de experiência e opinião, foram recebidos 429 formulários, sendo 428 considerados válidos. Nas 595 contribuições recebidas via formulário técnico-científico, 593 participantes discordaram da recomendação preliminar de não ampliar a faixa de prematuridade para uso de palivizumabe. Todos os participantes que preencheram o formulário de experiência e opinião posicionaram-se favoravelmente à ampliação de uso do palivizumabe no SUS. Entre os argumentos foram destacadas a prevenção de infecções em bebês prematuros, a redução de hospitalizações, a proteção à saúde de crianças prematuras, a redução de morbimortalidade neonatal e a diminuição de custos assistenciais com tratamentos de infecções pelo VSR. Entre os efeitos positivos da tecnologia avaliada, foram apontadas a proteção contra o VSR, a prevenção de infecções pelo vírus em suas formas graves e a redução de internações. Por outro lado, a dificuldade de acesso associada ao alto custo do medicamento avaliado, entraves burocráticos e restrição de cobertura, bem como a quantidade de doses necessárias, foram referidos como os principais efeitos negativos e dificuldades. No que diz respeito à experiência com outras tecnologias, os participantes apontaram não haver outras tecnologias para prevenção de infecções pelo VSR. A empresa demandante participou da consulta pública e submeteu anexo onde reiterou os dados de eficácia, reduziu o preço do medicamento, e atualizou o *market share* no impacto orçamentário.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 123ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de outubro de 2023, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram por unanimidade, recomendar a não ampliação de uso de palivizumabe para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças prematuras com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias, no SUS. Na consulta pública o demandante e detentor do registro da tecnologia propôs um novo preço para as apresentações de 1 ml (R\$ 2.355,65) e 0,5 ml (R\$ 1.177,81), ofertando um desconto de 12% sobre o preço inicial, o qual representa o valor da última compra do Ministério da Saúde, realizada em agosto de 2022. A razão de custo-efetividade ficou em R\$ 71.309,25, o que representou uma redução de aproximadamente R\$ 10.000,00 em relação ao valor apresentado inicialmente (R\$ 81.238,95). Com a atualização do *market share*, visando refletir uma maior difusão da tecnologia no SUS, iniciando em 50% no primeiro ano, 60% no segundo ano, e 70% nos anos subsequentes, o impacto orçamentário incremental em 5 anos seria de aproximadamente R\$ 329,9 milhões. A recomendação final considerou a escassez de dados de efetividade após a incorporação de palivizumabe em 2012, que pudessem sustentar a ampliação de uso, acrescido do impacto orçamentário e questões de implementação apontadas por especialista e alguns membros do Comitê. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 854/2023.

Decisão: não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o palivizumabe para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças prematuras com idade gestacional de 29 a 31 semanas e

seis dias, publicada no Diário Oficial da União nº 215, seção 1, página 79, em 9 de novembro de 2023.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED	R\$ 5.978,30 (PMVG 0%)
Preço final proposto para incorporação	R\$ 2.355,65 (desconto de 12% ¹) apresentação de 100 mg/ml, frasco de 1 ml.
Custo do ciclo de prevenção, por criança	R\$ 11.778,25 ²
RCEI final	R\$ 71.309,25/ QALY
População estimada	14.304 no 1º ano e 12.294 no 5º ano
Impacto Orçamentário³	R\$ 31.763.671,38 a R\$ 54.690.451,74 no 1º ano R\$ 187.607.058,38 a R\$ 329.908.769,44 em 5 anos

¹ Desconto em relação ao valor negociado na última compra realizada pelo Ministério da Saúde em agosto de 2022.

² Considerando uma criança com peso < 7 kg e que receberá 5 doses, sendo um frasco por aplicação (doses remanescente não serão utilizadas em outra criança).

³ Os valores variam conforme cenário (sem desperdício de doses, com compartilhamento de doses, com desperdício de doses remanescentes).

4. Introdução

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O vírus sincicial respiratório (VSR) é um dos principais agentes etiológicos das infecções que acometem o trato respiratório inferior entre lactentes e crianças menores de 2 anos de idade. Durante os períodos de sazonalidade é responsável por até 75% das bronquiolites e 40% das pneumonias [1].

A modulação imune é um dos mecanismos proposto para o VSR causar asma posteriormente. Já foi demonstrado que o vírus pode alterar a resposta imune intermediada por citocinas, aumentando a sensibilização a aeroalérgenos, induzindo assim, o desenvolvimento de um fenótipo de asma crônica [2].

Em um estudo de coorte de base populacional do Reino Unido, verificou-se associação entre a bronquiolite causada pelo VSR e o desenvolvimento de sibilo e asma nas mais de 14 mil crianças analisadas [3]

Lactentes com menos de seis meses de idade, em especial, os prematuros, crianças com doença pulmonar crônica da prematuridade e cardiopatas, compõem a população de maior risco para desenvolver infecção respiratória grave, necessitando de internação por desconforto respiratório agudo em 10% a 15% dos casos [4].

Dentre os fatores de risco associados com um risco aumentado de VSR estão: nascimento prematuro, idade cronológica abaixo de 6 meses durante o período de maior circulação do vírus, baixo peso ao nascimento, doença pulmonar crônica, e doença cardíaca congênita [5, 6].

A transmissão se dá pelo contato, através da membrana mucosa dos olhos, boca ou nariz, com secreções respiratórias de pessoas infectadas ou com superfícies e objetos contaminados [7].

Li e col. [8] estimaram que em 2019, globalmente ocorreram 29,7 milhões de episódios de infecção respiratória associados ao VSR em crianças com idade entre 0 e 60 meses, sendo que um em cada cinco episódios ocorreram em crianças com menos de 6 meses. No mesmo período, foram estimadas globalmente 3,2 milhões hospitalizações e 21.100 mortes associadas ao VSR na mesma faixa etária. Entre as crianças com idade inferior a 6 meses, a mortalidade associada ao VSR correspondeu a 19% de todas as causas de morte.

Em dados obtidos no período de temperaturas mais baixas nos Estados Unidos (novembro de 2022 a fevereiro de 2023), observou-se que a taxa global de hospitalização associada ao VSR, teve um pico de 65,3 hospitalizações por 100.000 indivíduos na faixa etária de zero a quatro anos, com maior incidência na faixa de zero a seis meses (255 por 100 mil indivíduos)[9].

4.2 Diagnóstico

O diagnóstico da bronquiolite associada ao VSR é baseado nos sinais e sintomas da doença, não havendo indicação rotineira do uso de testes específicos para detecção viral [7].

4.3 Tratamento recomendado

Não há terapêutica específica que possa reduzir o tempo de infecção ou eliminar o vírus. O tratamento estabelecido é de suporte, a nível domiciliar ou hospitalar, a depender da gravidade do quadro, para controle dos sintomas [7].

4.4 Sazonalidade

O VSR possui caráter sazonal com predominância nos períodos de outono e inverno. No Brasil, a sazonalidade tem variação conforme a região, conforme descrito no **Quadro 1** [10].

Quadro 1. Período de sazonalidade do VSR por região no Brasil (2022)

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

4.5 Recomendação prévia da Conitec e Protocolo de uso

Em 2012, a pedido da Justiça Federal da 4ª região (seção judiciária do Rio Grande do Sul), palivizumabe foi analisado para incorporação e uso no SUS. Durante a 7ª reunião ordinária da Conitec foi recomendada a incorporação do medicamento para a prevenção da infecção pelo VSR em crianças com IG $\leq$ 28 semanas e crianças com idade cronológica até 2 anos, com doença pulmonar crônica, ou doença cardíaca congênita

com repercussão hemodinâmica demonstrada. A incorporação ficou condicionada a:

- ✓ Elaboração do protocolo de uso do medicamento por parte do Ministério da Saúde; e
- ✓ Redução do preço do medicamento.

Em novembro de 2012, por meio da Portaria nº 53, o medicamento foi incorporado no SUS.

Em 2018, houve a publicação da atualização do protocolo de uso do palivizumabe para prevenção da infecção pelo VSR, por meio da Portaria Conjunta nº 23.

5. Ficha técnica da tecnologia

O medicamento desta demanda é o palivizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado com atividade neutralizante e inibitória de fusão contra o vírus sincicial respiratório (VSR). É um medicamento que confere imunização passiva contra o VSR, exercendo papel preventivo contra a doença grave causada pelo vírus. Informações adicionais estão no

Quadro 2.

Quadro 2. Ficha com a descrição da tecnologia

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Palivizumabe
Nome comercial	Synagis®
Apresentação	Solução injetável de 100 mg/mL em frasco-ampola contendo 0,5 mL ou 1,0 mL de solução
Detentor do registro	AstraZeneca do Brasil Ltda
Fabricante	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Indicação aprovada na Anvisa*	Prevenção de doença grave do trato respiratório inferior causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em pacientes pediátricos com alto risco para doença por VSR.
Indicação proposta	Uso em crianças prematuras nascidas com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias, com idade cronológica ≤ 6 meses
Posologia e Forma de Administração*	15 mg/kg de peso corporal, administrados uma vez por mês durante períodos de risco de VSR previstos na comunidade
Registro	1161802860013 1161802860021

Patente ¹	BR 1120170273039, depositado em 20/06/2016. Encontra-se em análise. De acordo com o Art. 40 da Lei nº 9279 de 1996, caso a patente seja concedida, ficará vigente por 20 anos, contados a partir da data de depósito.
Contraindicações*	É contraindicado o uso em adultos. Não deve ser utilizado em crianças com histórico de reação grave de hipersensibilidade ao palivizumabe, a outros componentes da formulação ou a outros anticorpos monoclonais humanizados.
Cuidados e precauções*	Reações alérgicas foram relatadas após a administração de palivizumabe, em alguns casos a reação foi fatal. Medicamentos para o tratamento de tais reações devem estar disponíveis para uso imediato. Deve ser administrado com cuidado a pacientes com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação.
Gravidez e lactação*	Não é indicado para uso adulto, não foram conduzidos estudos de reprodução animal. Categoria de risco C
Eventos adversos*	A maioria das reações adversas foi passageira e com gravidade leve a moderada. As reações adversas muito frequentes foram: rash e pirexia. Reação no local da injeção foi considerada comum.

*Mais informações disponíveis na bula do medicamento registrada na Anvisa. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>

5.1 Preço proposto para incorporação

O demandante propôs o valor descrito na Tabela 1.

Tabela 1- Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Medicamento	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 0% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
Synagis® (palivizumabe) frasco-ampola 1,0 mL	R\$ 2.676,88	R\$ 5.978,30	R\$ 2.145,00

¹ Preço apresentado pelo demandante (dossiê, página 9).

² Lista de preços de medicamentos publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em 04/2023- PMVG ICMS 0%, consulta realizada em 15/06/2023.

¹ Ministério da Economia. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). Disponível em: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>. Acessado em 29 de setembro de 2023.

³Menor valor em compras públicas realizadas nos últimos 18 meses pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde. Consulta realizada no Banco de Preços em Saúde, em 21/03/2023. Período consultado: 09/2021 a 03/2023.

6. Evidências clínicas

O objetivo desta parte do relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela empresa AstraZeneca do Brasil sobre eficácia e segurança do medicamento Synagis® (palivizumabe) para prevenção da infecção grave causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em crianças nascidas prematuras, com idade gestacional (IG) de 29 a 31 semanas e seis dias, e idade cronológica até 6 meses, visando avaliar a ampliação de uso no Sistema Único de Saúde (SUS).

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante elaborou a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, com base na estrutura PICO (**Quadro 3**).

Quadro 3. Acrônimo PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) e tipo de estudo

População	Crianças nascidas prematuras (IG 29 a 31 semanas e seis dias)
Intervenção	Palivizumabe
Comparador	Placebo, não intervenção ou cuidado padrão
Desfechos (Outcomes)	Eficácia e segurança
Tipo de estudo	Revisão sistemática com ou sem metanálise, ensaio clínico randomizado

Pergunta da pesquisa: O uso de palivizumabe para prevenção da doença respiratória grave causada pelo VSR é seguro e eficaz em crianças com IG entre 29 e 31 semanas e idade cronológica até seis meses?

A Secretaria Executiva estruturou o PICOT descrito no **Quadro 4** e analisou os estudos incluídos pelo demandante com base nesta informação. A escolha dos desfechos se baseou no relatório de incorporação da tecnologia, publicado em 2012 e na literatura científica.

Quadro 4. Acrônimo PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) e tipo de estudo

População	Crianças nascidas prematuras (IG 29 a 31 semanas e seis dias) e idade cronológica até seis meses
Intervenção	Palivizumabe
Comparador	Placebo, não intervenção ou cuidado padrão

Desfechos (Outcomes)	Primário: redução da hospitalização por VSR, mortalidade Secundário: eventos adversos
Tipo de estudo	Revisão sistemática com ou sem metanálise, ensaio clínico randomizado

Para seleção dos estudos, os seguintes critérios de inclusão e exclusão foram preconizados pelo demandante:

Critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados comparando palivizumabe com placebo, nenhuma intervenção ou cuidados padrão; revisões sistemáticas com ou sem metanálise. Estudos com crianças nascidas prematuras com IG entre 29 e 31 semanas e seis dias.

Critérios de exclusão: estudos observacionais, resumos de congresso e publicações preprint.

Inicialmente o demandante procedeu uma busca exploratória na base de dados da biblioteca Cochrane, onde identificou uma revisão sistemática publicada em outubro de 2021 [11]. Com base na estratégia de busca desta revisão, foram realizadas as buscas por estudos nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, biblioteca Cochrane, Scopus e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A estratégia de busca incluiu descritores, palavras-chave e termos MeSH, e foi adaptada para cada base (Anexo A). O demandante não informou a data em que a busca foi realizada, nem se aplicou algum tipo de restrição de data, idioma ou qualquer outro tipo de filtro. A Secretaria Executiva considerou a estratégia de busca adequada e em conformidade com as Diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde². A busca foi novamente realizada nas mesmas bases e se mostrou reprodutível, sem nenhum novo estudo a acrescentar neste relatório.

No processo de busca e seleção, foram recuperadas 301 publicações. Após eliminar as duplicadas, avaliar os critérios de inclusão e elegibilidade, e proceder a leitura do texto na íntegra, resultaram duas publicações que foram incluídas. A busca manual na lista de estudos excluídos da revisão sistemática da Cochrane resultou na identificação de uma terceira publicação com análise *post hoc* de subgrupos de participantes já incluídos em um dos estudos selecionados, totalizando assim três publicações para análise (Figura 1).

²Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

Para avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (ECR) o demandante utilizou a ferramenta *Risk of Bias tool for Randomized Controlled Trials* (RoB 2) desenvolvida pela Cochrane [12]. Foram analisados os desfechos risco de hospitalização por VSR, mortalidade e eventos adversos.

A certeza da evidência foi avaliada com a abordagem *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) [13].

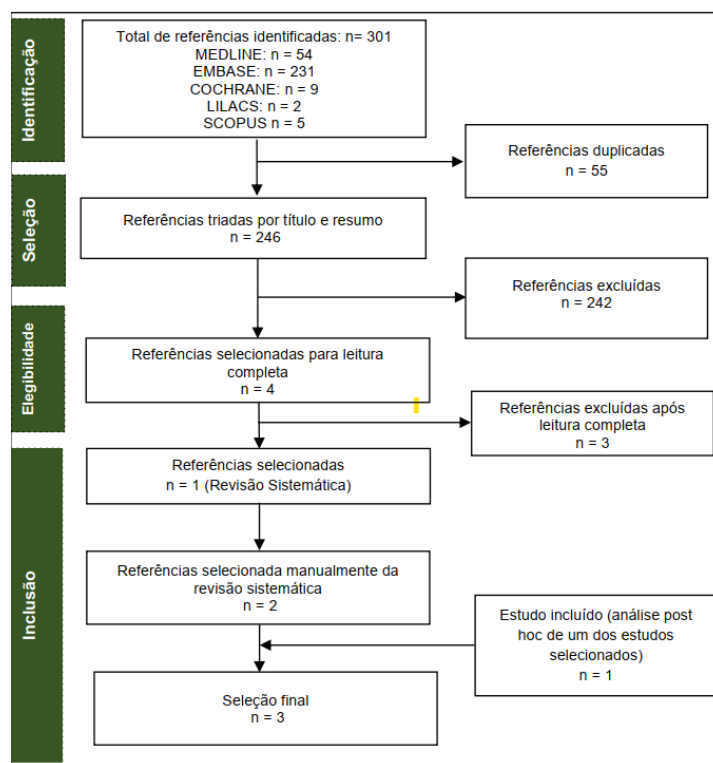


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos, conduzida pelo demandante.
Fonte: Dossiê do demandante, página 13 [14]

A Secretaria Executiva analisou os artigos apresentados pelo demandante e definiu quais de fato iriam compor a apresentação de dados neste relatório (Quadro 5. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante. Quadro 5).

Quadro 5. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
<i>The IMpact-RSV Study Group</i> , 1998 [15]	x	
Notario et al., 2014 [16]	x	
Tavsu et al., 2013 [17]	X	

6.2 Caracterização dos estudos incluídos

Foram incluídas três publicações referentes a dois ECRs: o estudo pivotal IMpact-RSV e o estudo de Tavsü e col.

The IMpact-RSV Study Group, 1998 [15]

Ensaio clínico fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico (139 centros), conduzido com 1.502 participantes dos Estados Unidos, Canadá e Reino Unido. Teve por objetivo avaliar a segurança e eficácia da administração mensal de palivizumabe como profilaxia de infecção grave causada pelo VSR em crianças com alto risco. Foram incluídas crianças com IG $\leq$ 35 semanas e idade cronológica $\leq$ 6 meses, ou idade cronológica $\leq$ 24 meses com diagnóstico clínico de displasia broncopulmonar necessitando de tratamento médico contínuo. Crianças com doença cardíaca congênita foram excluídas.

Os participantes foram randomizados para receber palivizumabe 15 mg/kg ou placebo, contendo a mesma formulação sem o princípio ativo. A administração intramuscular foi realizada a cada 30 dias, até o máximo de cinco doses.

Os participantes tinham idade cronológica (média; desvio padrão [DP]) de 6,0 meses (0,21) no grupo placebo *versus* 5,7 (0,15) no grupo intervenção, e idade gestacional média de 29 semanas em ambos os grupos.

IMpact-RSV – análises por subgrupo, Notario e col., 2014 [16]

Trata-se de uma análise *post hoc* de subgrupos com diferentes IG para entender a eficácia de palivizumabe em diferentes grupos de crianças prematuras sem displasia broncopulmonar. Esta análise foi incluída, pois apresenta resultados do grupo de interesse para esta demanda: IG entre 29 e 31 semanas. Dentre as 1.502 crianças incluídas no estudo completo, 724 integraram esta análise, representando participantes sem displasia broncopulmonar e idade cronológica $\leq$ 6 meses. No subgrupo com IG entre 29 e 31 semanas, um total de 81 crianças receberam placebo e 171 receberam palivizumabe. A idade média em cada grupo era de 3,1 e 3,2 meses (placebo vs. palivizumabe).

Tavsü e col., 2014 [17]

Ensaio clínico randomizado realizado na Turquia com o objetivo de avaliar taxas de hospitalização de crianças prematuras que receberam

profilaxia contra VSR e a influência sobre o crescimento e desenvolvimento delas. Foram incluídas crianças com idade cronológica < 12 meses com IG de 28 semanas, e crianças com idade cronológica < 6 meses e IG 29-32 semanas e que foram hospitalizadas na UTI. Foram excluídas as crianças com doença pulmonar crônica, doença cardíaca congênita ou outros problemas de saúde graves.

Apesar deste estudo não ter incluído especificamente a população de interesse para esta demanda, considerando que a IG média, em ambos os grupos ficou em torno de 29 semanas, com desvio padrão inferior a 32 semanas, a Secretaria Executiva optou por mantê-lo na análise.

Foram randomizados 83 participantes para receber palivizumabe ou nenhuma intervenção em duas temporadas de predominância do vírus (2009-2010 e 2010-2011). Os médicos responsáveis pelo seguimento e avaliação neurológica foram cegados.

6.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

Redução na taxa de hospitalização por VSR

A publicação do estudo IMpact-RSV foi incluída nesta análise, porém, para avaliação da evidência, somente a publicação de Notario e col. (2014), com os dados analisados por subgrupo, será considerada, por abranger especificamente a população de interesse para esta demanda.

Na análise *post hoc*, a redução no risco relativo (RRR) de hospitalização no subgrupo com IG 29-31 semanas, que é a população alvo desta demanda, foi de 64,5% (IC 95% -64,0 a 95,4). No dossiê submetido pelo demandante, foi apresentado o resultado do subgrupo com IG 29-32 semanas, no qual foi observado RRR com significância estatística (79,7 %; IC 95% 35,7 a 96,9; $p < 0,05$).

Por conta das incertezas identificadas na análise do ECR de Tavsü e col. (2014) em relação ao cálculo de OR, tais resultados não foram incluídos no relatório e serão apresentados somente os dados brutos (Tabela 2).

Tabela 2. Resultados do estudo de Tavsü e col (2014)

		Grupo intervenção N=39	Grupo controle N=41
1º ano	Infecção por VSR	11	24
	Hospitalização por VSR	0	10
2º ano	Infecção por VSR	14	22
	Hospitalização por VSR	0	10

Embora a redução na taxa de hospitalização seja um desfecho amplamente utilizado nas análises de efeito associadas ao palivizumabe, deve-se considerar que a decisão de hospitalizar uma criança com VSR é baseada em critérios subjetivos e pode variar tanto a nível mundial, quanto a nível regional. Embora a hospitalização por VSR reflita os casos mais graves da infecção, é preciso ter em mente os fatores externos que impactam na decisão de hospitalizar, como a disponibilidade de leitos [18].

6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos só foram analisados no estudo IMpact-RSV, porém não foram apresentados por subgrupo de idade gestacional. O número de crianças em que ocorreram foi similar entre os grupos placebo (10%) e palivizumabe (11%). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação aos eventos febre, irritabilidade, diarreia, rash cutâneo, aumento de uma ou ambas as transaminases hepáticas, vômito, tosse, rinite. Eventos adversos relacionados ao local de administração foram reportados no grupo placebo (1,8%) e no grupo palivizumabe (2,7%). Eritema foi o evento mais frequente (1,2% vs. 1,4% respectivamente).

Ocorreram cinco mortes no grupo placebo (1,0%) e quatro mortes no grupo palivizumabe (0,4%). Nenhuma das mortes foram consideradas relacionadas ao medicamento.

6.5 Avaliação do risco de viés

Na avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos, utilizando a ferramenta RoB 2, o demandante julgou os desfechos eventos adversos, mortalidade e hospitalização por VSR. No estudo IMpact-RSV o risco de viés global foi considerado baixo, e no estudo de Tavsü, foi julgado com “algumas preocupações”, pois o processo de randomização não foi explicado adequadamente, deixando incertezas quanto ao processo (Figura 2).

Na revisão da Secretaria Executiva não houve alteração nos julgamentos.

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
IMpact-RSV, 1998	Palivizumabe	Placebo	Eventos adversos	+	+	+	+	+	+
IMpact-RSV, 1998	Palivizumabe	Placebo	Mortalidade (todas as causas)	+	+	+	+	+	+
Tavsu, 2014	Palivizumabe	Placebo	Mortalidade (todas as causas)	!	+	+	+	+	!
IMpact-RSV, 1998	Palivizumabe	Placebo	Hospitalização pelo VSR	+	+	+	+	+	+
Tavsu, 2014	Palivizumabe	Placebo	Hospitalização pelo VSR	!	+	+	+	+	!

+	Baixo risco	D1	Processo de randomização
!	Algumas preocupações	D2	Desvios das intervenções pretendidas
-	Alto risco	D3	Dados perdidos do desfecho
		D4	Mensuração do desfecho
		D5	Seleção do resultado reportado

Figura 2. **Avaliação do risco de viés**
Fonte: Dossiê do demandante (pág. 16)

6.6 Certeza geral das evidências (GRADE)

A certeza sobre as evidências geradas foi avaliada com a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)[13]. Para esta avaliação, o demandante considerou apenas o desfecho hospitalização por VSR e calculou a estimativa de efeito (Odds ratio), utilizando o modelo de análise de efeitos aleatórios (Figura 3), com base nos resultados da análise *post hoc* de Notario e col. (IG 29-32 semanas) e do estudo de Tavsu e col. (IG 29 a 32 semanas). Com esta estimativa, baixo risco de viés, e nenhum outro motivo para reduzir a confiança na evidência nos demais critérios, o demandante considerou a confiança no resultado alta (

Anexo B).

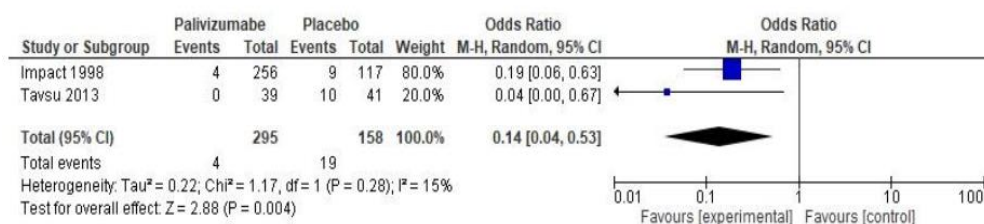


Figura 3. Resultados da comparação entre palivizumabe e placebo sobre redução na taxa de hospitalização causada pelo VSR, análise do demandante

Na análise do demandante foram incluídos os dados de participantes com IG que difere da população de interesse desta demanda. Para avaliação da certeza da evidência, a Secretaria Executiva considerou então, apenas os resultados do subgrupo com IG 29 a 31 semanas, do estudo de Notario e col (2014) e manteve Tavsu (2013) (Figura 4).

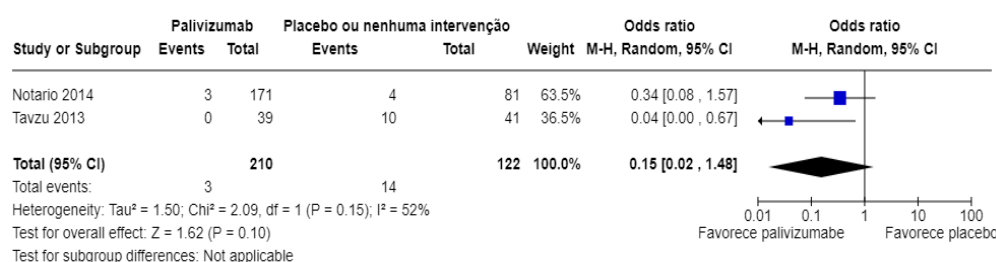


Figura 4. Resultados da comparação entre palivizumabe e placebo ou nenhuma intervenção sobre redução na taxa de hospitalização causada pelo VSR, análise da Secretaria Executiva

A inconsistência observada entre os resultados dos dois estudos pode ser decorrente da diferença nos tempos de avaliação dos desfechos. No estudo de Notario, o desfecho foi avaliado em até 150 dias após administração do medicamento. No estudo de Tavsu, o desfecho foi avaliado em dois períodos sequenciais, em dois anos.

Com base no critério "imprecisão", a Secretaria Executiva rebaixou a confiança no efeito (Quadro 6), e a certeza na evidência foi considerada baixa, pois há poucos eventos e o IC de ambos, efeito relativo e absoluto, incluem o benefício associado ao medicamento, mas também inclui a ausência do efeito protetor, ao cruzar a linha de nulidade, com valores atribuídos ao placebo.

Quadro 6. Avaliação da certeza na evidência com a abordagem GRADE

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	palivizumabe	placebo ou nenhuma intervenção	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	Muito grave ^a	nenhum	3/210 (1,4%)	14/122 (3,3%)	OR 0.15 (0.02 a 1.48)	28 a menos por 1.000 (de 32 menos a 15 mais)	⊕⊕○○ Baixa

IC: intervalo de confiança; OR: Odds ratio

a. O IC sobrepassa o efeito nulo. Existe o risco de ocorrer o evento (hospitalização) tanto com palivizumabe, quanto com placebo. O número pequeno de eventos pode ser o motivo para o amplo IC.

6.7 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A análise *post hoc* do estudo IMpact-RSV mostrou uma redução no risco relativo de 64,5% no subgrupo com IG 29 a 31 semanas, porém o IC gera incerteza ao variar de -64,0 a 95,4%.

Eventos adversos só foram analisados no estudo IMpact-RSV e os resultados não foram apresentados por subgrupo de IG, gerando incerteza sobre a característica dos eventos adversos no grupo de interesse para esta demanda. Independente disto, não houve diferença significativa na frequência de eventos entre os dois grupos (placebo e palivizumabe), e foram considerados leves ou moderados.

As nove mortes reportadas no estudo IMpact-RSV não foram consideradas relacionadas ao medicamento.

No estudo de Tavsü e col., apesar de não ter sido definido como desfecho a ser avaliado, os pesquisadores reportaram que não houve nenhuma morte durante os dois anos de acompanhamento dos participantes.

Com base nas evidências obtidas, parece haver probabilidade de existir efeito protetor com palivizumabe, porém com incerteza no subgrupo da demanda, decorrente do tamanho da amostra e número de eventos. No estudo pivotal mostrou-se seguro e bem tolerado em crianças prematuras com ou sem displasia broncopulmonar.

6.8 Evidências clínicas complementares

Na revisão da literatura, o demandante encontrou dois estudos observacionais em que os autores analisaram a associação entre a infecção pelo VSR e o desenvolvimento de asma e sibilo.

Como estes desfechos e tipo de estudo não estavam inicialmente previstos nos critérios de inclusão, e a estratégia de busca não foi estruturada para a recuperação de estudos observacionais, a Secretaria Executiva considerou que os dois estudos apresentados pelo demandante como evidência complementar, estaria sujeito a alto risco de viés no processo de seleção.

A Secretaria Executiva recebeu da Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde um estudo conduzido pelo Hospital Moinhos de Vento (RS), subsidiado pelo Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS-projeto 01553) para avaliação de efetividade pós incorporação de palivizumabe[19].

Foram analisados os dados de crianças atendidas em dois hospitais de Porto Alegre, registrados em prontuários, formando uma coorte retrospectiva. O grupo que recebeu palivizumabe no período de maio de 2014 a agosto de 2016, foi comparado com um grupo de crianças atendidas no período de maio de 2009 a agosto de 2016, constituindo o grupo controle.

Neste estudo foram incluídas as crianças que atendiam aos critérios de elegibilidade do protocolo de uso: 1) idade gestacional (IG) $\leq$ 28 semanas; 2) idade cronológica $<$ 2 anos com doença pulmonar crônica, resultante da prematuridade; 3) idade cronológica $<$ 2 anos com doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica.

Foram incluídas 129 crianças (69 no grupo palivizumabe, 60 no grupo controle). A maioria (70,5%) foi incluída com base na IG $\leq$ 28 semanas. Entre as crianças que receberam palivizumabe, 46 (66,7%) receberam todas as doses necessárias durante a temporada de VSR.

Entre as crianças que não receberam palivizumabe, 34 (56,7%) foram hospitalizadas no período analisado. Houve menos hospitalização no grupo que recebeu palivizumabe ($n=26$; 37,7%; $p = 0,024$). A *odds ratio* foi de 0,46 (IC 95% 0,23 a 0,94, $p=0,032$). A principal causa para hospitalização foi broncopneumonia (23,3%), bronquiolite (16,7%), bronquite (10%), bronquiolite causada pelo VSR (10%), e asma (8,3%).

A taxa de hospitalização por infecção no trato respiratório inferior (TRI) foi menor no grupo de crianças que recebeu palivizumabe ($n=15$; 21,7%) do que no grupo controle ($n=25$; 41,7%). A *odds ratio* foi de 0,39 (IC 95% 0,18 a 0,84, $p = 0,016$). A taxa de infecção respiratória causada pelo VSR foi de 3,2 por 100 indivíduo/ano (IC 95% 1,42 a 7,04).

A redução no risco relativo de hospitalização por diferentes causas ou infecção no TRI foi de 66% e 52%, respectivamente.

Os efeitos adversos registrados foram: apneia com cianose ($n=1$), febre baixa após administração da primeira dose ($n=1$) e rash cutâneo ($n=1$).

7. Evidências econômicas

7.1 Avaliação econômica

O demandante conduziu uma avaliação de custo-efetividade com base nas Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde [20] (Quadro 7).

Quadro 7. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários da Secretaria Executiva da Conitec
Tipo de estudo	Custo efetividade	Adequado
População do estudo e subgrupos	Crianças com IG entre 29 e 31 semanas e seis dias e idade cronológica $\leq$ seis meses	Adequado
Perspectiva da análise	SUS	Adequado
Alternativas comparadas	Não uso de profilaxia com palivizumabe	Adequado

Horizonte temporal	6 anos com asma	Adequado
Taxa de desconto anual	5%	Adequado
Desfechos de saúde utilizados	Sequela no aparelho respiratório (asma) Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) Morte	Adequado
Medidas da efetividade	Taxa de hospitalização (enfermaria ou UTI)	Adequado
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos diretos: internação e sequelas (asma)	Adequado
Taxa da conversão cambial	R\$ 5,12	O demandante inseriu no modelo o preço do medicamento obtido do último contrato de compra pelo DLOG (nº209/2022), no qual consta o valor em dólar com conversão para real baseado na taxa de 14/06/2022.
Método de modelagem	Árvore de decisão	Adequado
Pressupostos do modelo	Todos os pacientes que desenvolvem asma permanecem nesse estado até os seis anos de idade.	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Determinística (diagrama de Tornado) Probabilística (gráfico de dispersão)	Adequado

7.1.1 Estrutura do modelo e parâmetros clínicos

Um modelo de árvore de decisão (Figura 5) foi desenvolvido para refletir a trajetória clínica de crianças em alto risco de infecção por VSR grave que receberam ou não profilaxia com palivizumabe, e inserir a somatória dos custos e efetividade ao longo dos anos. No modelo foi considerado a internação em enfermaria ou UTI, e as consequências da infecção sobre o aparelho respiratório, principalmente a asma (sequela). O horizonte temporal foi de seis anos. O demandante assumiu a premissa de que as crianças que desenvolvem o quadro de asma permanecem assim até completar seis anos de idade.

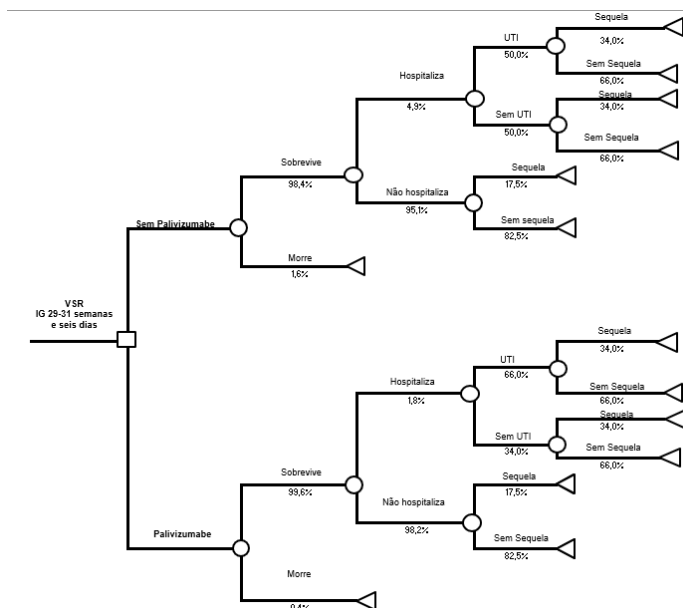


Figura 5. Estrutura do modelo.

7.1.2 População

A população investigada foi constituída de crianças prematuras nascidas com idade gestacional (IG) entre 29 e 31 semanas e seis dias com idade cronológica $\leq$ seis meses, sem alteração hemodinâmica ou broncodisplasia pulmonar.

7.1.3 Desfechos clínicos

Os desfechos clínicos utilizados foram as taxas de hospitalização em enfermaria e UTI, e o desenvolvimento de sequelas no aparelho respiratório, especificamente asma, com estimativa de permanecerem com sequelas até os seis anos de idade.

Com base nas análises *post hoc* [16] do estudo pivotal IMPact-RSV [15], na qual havia a incidência de internação por VSR em diferentes faixas de IG, o demandante calculou a probabilidade de internação em UTI, pois não localizou na literatura a proporção de pacientes em UTI para a população estabelecida na demanda. A Secretaria Executiva observou que este cálculo resultou em um risco aumentado de internação em UTI com o uso de palivizumabe (66,0%) comparado com o grupo sem intervenção (50,0%).

Os dados de mortalidade por todas as causas foram obtidos de uma revisão sistemática que incluiu resultados de crianças com IG entre 32-35 semanas e < 32 semanas [21], o qual corresponde aos dados dos

participantes no estudo pivotal Impact-RVS. O intervalo de confiança foi estimado pelo demandante.

A proporção de crianças que desenvolve asma foi obtida de um estudo de coorte com mais de 14 mil crianças britânicas que avaliou hospitalização por VSR em crianças com idade cronológica < 12 meses e que desenvolveram quadro de asma, atopia e sibilo [3].

7.1.4 Dados de utilidade

Para *input* do modelo foi selecionado um estudo que desenvolveu uma medida multi-atributo (*Pediatric Asthma Health Outcome Measure* [PAHOM]), para medir a qualidade de vida das crianças com asma através de estimativas diretas, como a escala visual analógica e o método *standard gamble* [22]. O estudo resultou em um valor de qualidade de vida intermediário em relação aos valores encontrados em outros estudos consultados pelo demandante, e por isso foi escolhido.

A utilidade de crianças que não desenvolveram sequelas foi baseada em um estudo que avaliou a utilidade global em participantes adultos, no Brasil, utilizando o instrumento EQ-5D-3L [23]. Na Tabela 3 estão os valores de utilidade inseridos no modelo.

Tabela 3. Valores de utilidade inseridos no modelo

Utilidade	Valor médio	Fonte
Criança com asma	0,69	Chiou, 2005 [22]
População brasileira geral	0,88	Santos, 2021 [23]

O desfecho principal foi apresentado como custo incremental por qualidade ajustada por anos de vida ganho (QALY).

7.1.5 Custos

Os dados de custos diretos médicos foram obtidos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Foram contabilizados os custos para o tratamento de suporte da infecção pelo VSR durante hospitalização e os custos para aquisição do medicamento palivizumabe. O custo real da assistência é

complementado com verba dos estados e municípios onde o estabelecimento está localizado. Os seguintes procedimentos foram adotados para obter os valores que representam o repasse financeiro federal para o estabelecimento de saúde, portanto, podem estar subestimados em relação ao custo real do atendimento da população alvo:

- 08.02.01.015-6 – diária de unidade de terapia intensiva em pediatria (R\$ 600,00)
- 03.03.14.014-3 – tratamento de outras infecções agudas das vias aéreas inferiores (R\$ 187,13). Esse valor foi utilizado para estimar o custo da diária de internação em enfermaria.

No SIGTAP existem três códigos para a diária de UTI em pediatria, conforme a tipologia na habilitação, com valores de R\$ 139,00 (UTI tipo I), R\$ 600,00 (UTI tipo II), R\$ 700,00 (UTI tipo III). Na descrição que consta no sistema, conceitualmente não há diferença entre os procedimentos, a diferença diz respeito a materiais, equipamentos e equipe multiprofissional, conforme preconizado na Portaria nº 895, de 31 de março de 2017³. Os valores de diária de unidade de terapia intensiva neonatal são os mesmos que na UTI em pediatria.

A média de dias de internação em enfermaria e UTI foi extraído de um estudo que utilizou uma base de dados americana com informações de crianças < 12 meses de idade com VSR, e subgrupo de participantes com IG ≤ 32 semanas [24]. O tempo médio de permanência na enfermaria foi de 4,9 dias (desvio padrão [DP] 3,4) e na UTI foi de 5,4 (DP 3,2). A Secretaria Executiva fez uma correção no tempo de permanência na enfermaria, informado pelo demandante como sendo 7,0 dias (DP 9,5), visto que esse dado se referia às crianças com doença pulmonar crônica. Esta correção pouco afetou o valor do custo final, sem modificar de modo relevante o ICER.

O custo de tratamento da asma foi obtido de um estudo que avaliou pacientes adultos com diagnóstico de asma leve, moderada ou grave, atendidos na emergência ou ambulatório de um hospital federal no estado de São Paulo [25]. O demandante aplicou os valores relativos à asma classificada no estudo como descontrolada, baseada nas características clínicas da doença, na qual o paciente apresenta:

- Sintomas mais de duas vezes na semana ou sintomas noturnos por duas noites consecutivas; ou

³ Portaria nº 895, de 31 de março de 2017. Institui o cuidado progressivo ao paciente crítico ou grave com os critérios de elegibilidade para admissão e alta, de classificação e de habilitação de leitos de terapia intensiva adulto, pediátrico, UCO, queimados e cuidados intermediários.

- Qualquer limitação das atividades; ou
- Necessidade de medicamento de resgate mais de duas vezes na semana.

Adicionalmente o paciente com asma descontrolada apresentava pontuação no Questionário de Controle da Asma acima de dois pontos.

O demandante assumiu a premissa de que, como a maior proporção de asma ocorreu nos pacientes internados por VSR, estes seriam mais vulneráveis.

Assim, na Tabela 4 estão as variáveis relacionadas aos custos inseridos no modelo.

Tabela 4. Valor das variáveis relacionadas ao custo

Parâmetro	Custo	Fonte
Diária de internação (enfermaria)	R\$ 187,13	SIGTAP
Diária de internação (UTI)	R\$ 600,00	SIGTAP
Tempo médio de internação na enfermaria	4,9 dias	Forbes 2010 [24]
Tempo médio de internação em UTI	5,4 dias	Forbes 2010 [24]
Custo da asma (total descontado; 6 anos)	R\$ 8.958,85	Planilha do demandante
Frasco de palivizumabe (1,0 mL)	R\$ 2.676,88	Contrato nº 209/2022, BPS/SIASG

SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM. BPS - Banco de Preços em Saúde. SIASG - Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais.

Custos e desfechos foram descontados em 5%, conforme recomendação das diretrizes metodológicas de avaliação econômica.

7.1.6 Análises de sensibilidade

Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros do modelo foram variados individualmente entre seus valores mínimos e máximos, baseados nos intervalos de confiança de 95%, descritos na literatura. Para os parâmetros em que não havia esse valor descrito, o demandante estabeleceu uma variação de $\pm 20\%$ do valor base. Os resultados foram apresentados na forma de um diagrama de tornado.

A análise de sensibilidade probabilística foi realizada utilizando a técnica de simulação de Monte Carlo. Foram escolhidas distribuições Gamma para custos; distribuições Beta para probabilidades, e estas foram parametrizadas pelo intervalo de confiança encontrado na literatura. Para o número de dias de internação foi utilizado a distribuição uniforme.

Os resultados foram apresentados na forma de um gráfico de dispersão e aceitabilidade, utilizando o limiar de custo-efetividade de R\$ 120.000/QALY, em atendimento à recomendação do documento do Ministério da Saúde para tecnologias utilizadas no tratamento de doenças que acometem crianças⁴.

7.1.7 Resultados da avaliação econômica

A análise realizada pelo demandante mostrou que a profilaxia com palivizumabe apresenta maior custo incremental, no valor de R\$ 4.993,42 e uma efetividade incremental de 0,06 QALY, na comparação com a coorte simulada, sem uso do medicamento. Com esses dados, a razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 81.238,95/QALY (Tabela 5).

Tabela 5. Custo-efetividade incremental com o uso de palivizumabe em prematuros com IG de 29 a 31 semanas e seis dias

	Custos (R\$)	QALY	Efetividade incremental	Custo incremental (R\$)	ICER (R\$/QALY)
Sem palivizumabe	1.735,21	4,43			
Com palivizumabe	6.728,63	4,49	0,06	4.993,42	81.238,95

7.1.8 Resultados das análises de sensibilidade

Na análise determinística, o risco de morte por todas as causas em crianças que não usam palivizumabe, e o número de frascos utilizados por paciente, foram as variáveis que mais impactaram o modelo (Figura 6).

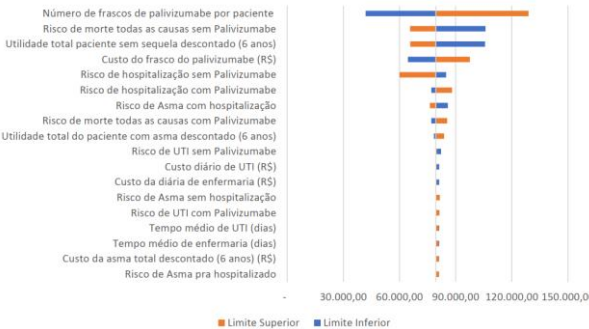


Figura 6. Diagrama de tornado

⁴ Brasil. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da Conitec no SUS. Brasília: 2022.

Na análise probabilística, 83,6% das simulações resultaram em valor de ICER inferior ao limiar informado pelo demandante (**Figura 7**). A média de valor de ICER para 1.000 simulações foi de R\$ 87.552,80.

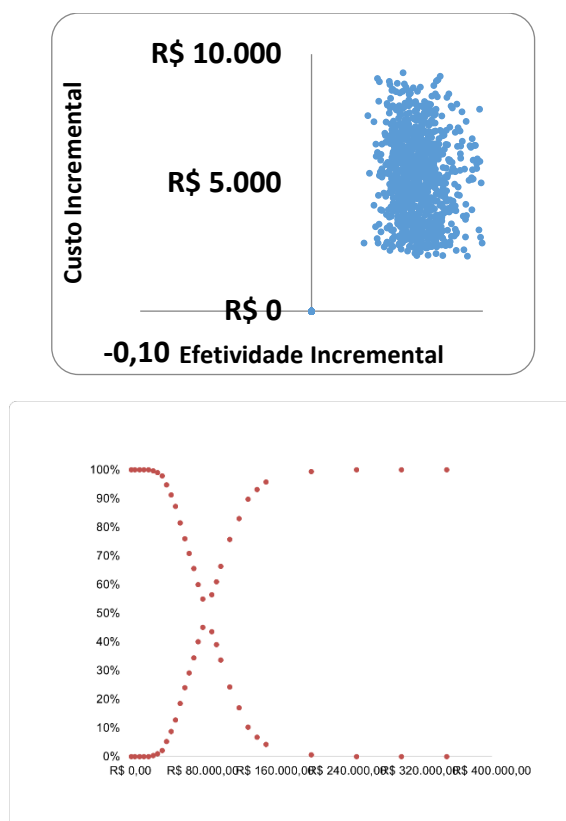


Figura 7. Gráfico de dispersão e curva de aceitabilidade

Os resultados apresentados pelo demandante mostram que a ampliação de uso do palivizumabe para a população com IG de 29 a 31 semanas e seis dias resultaria uma razão de custo-efetividade incremental aceitável para o SUS.

7.1.9 Limitações da avaliação econômica

O demandante buscou por informações na literatura científica para auxiliar na elaboração do modelo, porém, alguns dados foram mais difíceis e são menos representativos da população de interesse desta demanda. Isso deve ser considerado na leitura dos resultados.

A saber, o modelo foi elaborado com dados de população heterogênea, incluindo crianças com comorbidades, e no caso dos

dados de utilidade e custos da asma, foram empregados dados de adultos, o que pode resultar em valores superestimados.

Na estrutura do modelo, a mortalidade por todas as causas foi inserida antes da hospitalização, e isso gerou incertezas. No ramo terminal da árvore não há mortes após hospitalização, há apenas sequelas, que no caso, foi considerada a asma. Não está claro se o demandante não inseriu as probabilidades de morte após hospitalização por falta de informação ou porque assumiu a premissa de que não ocorrem mortes nesta fase do modelo. A Secretaria Executiva fez buscas por publicações de avaliações econômicas semelhantes, para compreender melhor o modelo sem probabilidade de morte após a hospitalização, porém, não localizou nenhum estudo para subsidiar o modelo do demandante.

7.2 Impacto orçamentário

Os custos do impacto orçamentário foram estimados com base no número de frascos de palivizumabe necessários para administração na população elegível. Para calcular a quantidade de frascos, foram considerados:

- ✓ Número de pacientes elegíveis;
- ✓ Peso médio;
- ✓ *Market-share*;
- ✓ Posologia;
- ✓ Volume e concentração por frasco;
- ✓ Sazonalidade do VSR.

Os custos evitados com o uso do medicamento foram estimados com base na redução no número de internações e redução de casos de asma após a internação pelo VSR.

O *market-share* foi estimado considerando a cobertura atual de uso de palivizumabe no SUS (70%), sendo aplicada a taxa inicial de 30%, com progressão anual de 10%, totalizando 70% em cinco anos (Tabela 6).

Tabela 6. Market share estimado em cinco anos

Ano	<i>Market-share</i>
2024	30%
2025	40%
2026	50%
2027	60%
2028	70%

7.2.1 População

A estimativa foi calculada com método epidemiológico (Tabela 7). A partir do número de nascidos vivos disponibilizado pelo Ministério da Saúde (MS) no Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC) com idade gestacional (IG) entre 28 e 31 semanas e seis dias, no ano de 2020. Esta é a faixa de IG disponibilizada no sistema. Foram excluídos os nascidos com IG < 29 semanas, e os nascidos com cardiopatia congênita (0,62%) ou displasia broncopulmonar (14%), pois já estão contemplados no protocolo atual de uso do palivizumabe do MS. Permanecendo assim, apenas os nascidos com IG entre 29 e 31 semanas e seis dias, sem as referidas comorbidades.

Deste montante, com base na taxa de mortalidade neonatal brasileira para prematuros, divulgada no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do MS, e média aritmética dos anos 2018 a 2020, foram excluídos 16,4% dos bebês.

Também foi aplicada a taxa anual de redução de crescimento populacional na faixa elegível (3,71%), calculada com base na média entre os anos 2018 e 2020 e projetada para os anos 2024 a 2028.

Tabela 7. Estimativa epidemiológica do número de crianças elegíveis

Parâmetro	Taxa	Quantidade (ano 2020)	Fonte
Nascidos vivos (NV) com IG 28 a 32 semanas	---	27.837	SINASC
Exclusão dos NV com IG < 29 semanas	16,2%	23.327	SINASC
NV com cardiopatia	0,62%	145	SINASC
NV com displasia broncopulmonar	14%	3.264	SINASC
Mortalidade neonatal brasileira (crianças com IG 29-31 semanas)	16,4%	3.265	SIM
Total de NV com IG 29-31 semanas	---	16.642	Calculado
Taxa anual de redução de crescimento populacional de NV com IG 29-31 semanas	3,71%	16.024	Calculado

NV – Nascido vivo. SINASC – Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos. SIM – Sistema de Informação sobre Mortalidade

Com base nos cálculos apresentados, a população elegível estimada para o período de 2024 a 2028 totalizou as quantidades informadas na Tabela 8.

Tabela 8. População elegível para calcular o impacto orçamentário

Ano	Total de nascidos vivos (IG 29-31 semanas)
2024	14.304
2025	13.773
2026	13.261
2027	12.768
2028	12.294

7.2.1.1 Peso médio

O peso médio foi estimado de acordo com a idade cronológica no momento da aplicação. Os pesos de zero a seis meses foram estimados pelo percentil 50 da curva de peso para crianças prematuras, da Organização Mundial da Saúde⁵ (Anexo CC,

⁵ University of Calgary. Curves equal the WHO growth standard at 50 weeks (boys and girls), 2013.

Anexo DD), pressupondo que haveria a mesma proporção de meninos e meninas. O peso inicial, em zero meses, foi estimado com base no peso de crianças com IG 30 semanas e progressivamente calculado com base nas curvas da OMS, resultando nos pesos médios descritos na Tabela 9.

Tabela 9. Estimativa do peso médio de crianças com idade cronológica de zero a seis meses

Idade cronológica (meses)	Peso (Kg) meninos	Peso (kg) meninas	Média (Kg)
0	1,4	1,3	1,4
1	2,3	2,1	2,2
2	3,2	3,0	3,1
3	4,0	3,8	3,9
4	5,0	4,6	4,8
5	5,8	5,4	5,6
6	7,9	7,3	7,6

7.2.2 Quantidade de frascos

Existem duas apresentações do medicamento palivizumabe registradas na Anvisa:

- Frasco-ampola contendo 100 mg/mL, frasco com 0,5 mL;
- Frasco-ampola contendo 100 mg/mL, frasco com 1,0 mL.

Para os cálculos da quantidade de frascos, foi utilizada a apresentação com 1,0 mL.

A posologia recomendada no protocolo de uso do MS, publicado em 2018, é de 15 mg/kg de peso corporal, administrado uma vez ao mês, totalizando, no máximo, cinco aplicações mensais consecutivas, durante o período de maior prevalência do VSR, informado na seção "sazonalidade". A primeira dose deve ser administrada um mês antes do início do período de sazonalidade.

O número total de doses variará, a depender do mês de início da aplicação, pois o medicamento não é aplicado fora do período de sazonalidade. Por exemplo, se uma criança nasce em maio e ela mora na região nordeste, cujo período de aplicação é de fevereiro a julho, ela receberá apenas três doses, correspondente aos meses de maio, junho e julho.

O número de doses mensais foi então calculado levando em conta a sazonalidade de cada região e o mês de nascimento da criança, visto que a demanda de ampliação contemplará crianças até os 6 meses de

idade cronológica. No **Quadro 8** consta a quantidade que seria administrada conforme o mês de nascimento da criança, considerando o período de aplicação preconizado no protocolo de uso do palivizumabe para região nordeste. Cada região aplicaria as doses em meses diferentes, porém, a quantidade total de doses por ano seria a mesma, independente da região.

Quadro 8. Estimativa da quantidade de aplicações por criança nascida entre agosto de 2023 e julho de 2024, com idade cronológica até seis meses, na região Nordeste.

		MÊS DE APLICAÇÃO NO NORDESTE							
		JAN	FEV	MAR	ABR	MAI	JUN	JUL	Total de aplicações ¹
MÊS DO NASCIMENTO	Ago/23		1						1
	Set/23		1	1					2
	Out/23		1	1	1				3
	Nov/23		1	1	1	1			4
	Dez/23		1	1	1	1	1		5
	Jan/24		1	1	1	1	1		5
	Fev/24		1	1	1	1	1		5
	Mar/24			1	1	1	1	1	5
	Abr/24				1	1	1	1	4
	Mai/24					1	1	1	3
	Jun/24						1	1	2
	Jul/24							1	1
Total									40

¹Quantidade máxima = 5

Com base na quantidade de crianças elegíveis no mês (total por ano/12 meses), *market share*, peso médio no momento da aplicação do medicamento, e dose calculada em 15 mg/Kg, foi estimado a quantidade de frascos de 100 mg/1,0 mL a serem utilizados para cada ano (2024 a 2028), desconsiderando o desperdício de doses. Na Tabela 10 estão as quantidades para o ano 2024.

Tabela 10. Estimativa da quantidade de frascos necessárias de palivizumabe, 2024, sem desperdício de dose

Mês de nascimento	Total de aplicações	Total de crianças elegíveis mensalmente	Market share	Total de crianças recebendo palivizumabe	Peso médio	Dose total (mg)	Total de frascos
Ago/23	1	1.192	30%	358	7,6	40.766	408
Set/23	2				6,6	70.805	708
Out/23	3				6,0	96.552	966

Nov/23	4		5,5	117.472	1175
Dez/23	5		5,0	133.966	1340
Jan/24	5		3,9	104.866	1049
Fev/24	5		3,1	82.069	821
Mar/24	5		3,1	82.069	821
Abr/24	4		2,6	56.322	563
Mai/24	3		2,2	35.402	354
Jun/24	2		1,8	18.908	189
Jul/24	1		1,4	7.241	72
				846.439	8.464

A quantidade de frascos também foi estimada em dois outros cenários (Tabela 11): com desperdício 100%, ou seja, cada criança faria uso de um ou dois frascos, descartando a sobra de medicamento; e com compartilhamento de frasco, onde a dose residual seria reaproveitada para imunizar outra criança. Conforme informado em material disponibilizado pelo MS em 2022⁶, o medicamento tem estabilidade de 3 horas, permitindo o fracionamento de doses com outras crianças durante este período.

Para o cenário de compartilhamento, o demandante utilizou dados de mundo real, obtidos de um estudo observacional reportado pela Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro⁷. Os autores relataram o consumo de 5.304 frascos para imunizar 1.567 crianças no ano 2014, com gerenciamento de agenda e compartilhamento de frasco. Sem o compartilhamento, o consumo seria de 7.561 frascos. O compartilhamento gerou uma redução de aproximadamente 70% no consumo total.

Tabela 11. Estimativa da quantidade de frascos necessárias de palivizumabe, 2024 a 2028, de acordo com cenário

Ano	Desperdício 0%	Compartilhamento de frasco	Desperdício 100%
2024	8.464	10.034	14.304
2025	10.867	13.204	18.823
2026	13.079	15.892	22.654
2027	15.111	18.362	26.175
2028	16.975	20.626	29.403

⁶ Brasil. Ministério da Saúde. Uso do anticorpo monoclonal palivizumabe durante a sazonalidade do vírus sincicial respiratório [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

⁷ Brasil. Conselho Federal de Farmácia. Experiências exitosas de farmacêuticos no SUS. Imunização contra o vírus sincicial respiratório: experiência do Estado do Rio de Janeiro na garantia do acesso e uso racional do anticorpo monoclonal. 2015; 3 (3): 58-65.

7.2.3 Custos

O demandante inseriu no impacto orçamentário as estimativas dos custos dos frascos de medicamento, da hospitalização em enfermaria ou UTI, e da ocorrência de asma após infecção pelo VSR, seguindo o mesmo racional adotado no modelo de custo-efetividade (Tabela 12).

Tabela 12. Custos e probabilidades

Parâmetro	Custo	Fonte
Custo da internação (enfermaria; 5 dias)	R\$ 935,65	SIGTAP; Forbes, 2010 [24]
Custo de internação (UTI; 5,4 dias)	R\$ 3.240,00	SIGTAP; Forbes, 2010 [24]
Custo anual tratamento asma	R\$ 1.681,16	Santos, 2007[25]
Frasco de palivizumabe (1,0 mL)	R\$ 2.676,88	Contrato nº 209/2022
Internação em enfermaria sem profilaxia	4,9%	Notario, 2014 [16]
Internação em enfermaria com palivizumabe	1,8%	Notario, 2014 [16]
Internação em UTI sem profilaxia	2,5%	Calculado
Internação em UTI com palivizumabe	1,2%	Calculado
Desenvolver asma, sem profilaxia	13,0%	Calculado
Desenvolver asma, com profilaxia	5,1%	Calculado
Desenvolver asma, crianças hospitalizadas	16,2%	Calculado

7.2.4 Resultados da análise de impacto orçamentário

Com base na estimativa da população elegível, custos com hospitalização e controle da asma, informados pelo demandante, o impacto orçamentário no cenário referência, sem ampliação de uso de palivizumabe, resultou em R\$ 23,1 milhões em cinco anos (

Tabela 133).

Tabela 13. Estimativa do impacto orçamentário, cenário referência, sem ampliação de uso de palivizumabe

Parâmetro	ANO					Total
	2024	2025	2026	2027	2028	
População elegível	14.304	13.773	13.261	12.768	12.294	
Interação em UTI	350	337	325	313	301	
Interação em enfermaria	701	675	650	626	602	
Evolução com asma	1.899	1.829	1.761	1.695	1.632	
Custo R\$	4.983.926,70	4.798.791,37	4.620.533,16	4.448.896,61	4.283.635,76	23.135.783,61

Nos cenários alternativos, incluindo o *market-share*, e considerando as situações sem desperdício de dose, com compartilhamento e com desperdício de 100% de doses remanescentes, o impacto orçamentário incremental, em cinco anos, foi estimado em aproximadamente R\$ 165 (Tabela 14); R\$ 202 (Tabela 15) e R\$ 291 milhões (Tabela 16), respectivamente.

Tabela 14. Estimativa do impacto orçamentário, cenário alternativo 1, com palivizumabe, sem desperdício de doses

Parâmetros	Ano					Total
	2024	2025	2026	2027	2028	
População elegível	14.304	13.773	13.261	12.768	12.294	
Interação em UTI	296	268	241	216	193	
Interação em Enfermaria	568	504	444	388	336	
Evolução com asma	1.553	1.385	1.227	1.078	939	
Custos (R\$)	26.761.145,31	32.756.486,81	38.269.489,97	43.327.716,41	47.957.345,65	189.072.184,15

Custos incrementais (R\$)	21.777.218,60	27.957.695,44	33.648.956,81	38.878.819,80	43.673.709,89	165.936.400,55
----------------------------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	----------------

Tabela 15. Estimativa do impacto orçamentário, cenário alternativo 2, com palivizumabe, com compartilhamento de doses

Ano						
Parâmetros	2024	2025	2026	2027	2028	Total
População elegível	14.304	13.773	13.261	12.768	12.294	
Internação em UTI	296	268	241	216	193	
Internação em Enfermaria	568	504	444	388	336	
Evolução com asma	1.553	1.385	1.227	1.078	939	
Custos (R\$)	30.963.271,36	39.013.279,80	45.799.958,91	52.028.602,64	57.731.304,40	225.536.417,11
Custos incrementais (R\$)	25.979.344,65	34.214.488,43	41.179.425,76	47.579.706,03	53.447.668,64	202.400.633,50

Tabela 16. Estimativa do impacto orçamentário, cenário alternativo 3, com palivizumabe, com 100% de desperdício de doses remanescentes
Ano

Parâmetros	2024	2025	2026	2027	2028	Total
População elegível	14.304	13.773	13.261	12.768	12.294	
Internação em UTI	296	268	241	216	193	
Internação em Enfermaria	568	504	444	388	336	
Evolução com asma	1.553	1.385	1.227	1.078	939	
Custos (R\$)	42.393.070,21	54.053.749,93	63.902.170,92	72.944.336,89	81.226.557,46	314.519.885,41
Custos incrementais (R\$)	37.409.143,50	49.254.958,57	59.281.637,76	68.495.440,28	76.942.921,70	291.384.101,80

7.2.5 Limitações da análise de impacto orçamentário

Considerando que o medicamento já está incorporado e já possui protocolo de uso publicado, é possível que, havendo a ampliação de uso, o *market share* ocorra de modo mais célere do que o estimado pelo demandante. Isso resultaria em valores superiores de impacto orçamentário. Para fins de exemplificação, se já no primeiro ano de ampliação o *market share* fosse de 50%, e a partir do terceiro ano alcançasse os 70% da população atendida no SUS, o impacto orçamentário incremental, em cinco anos, seria de aproximadamente R\$ 214; R\$ 261; e R\$ 376 milhões, nos cenários alternativos sem desperdício de dose, com compartilhamento e com desperdício de 100% das doses remanescentes.

8 Recomendações de outras agências de ATS

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

O NICE do Reino Unido, não tem documento publicado com sua análise e recomendação. No Reino Unido há recomendações publicadas em 2010 pelo *National Health Services (NHS)* com *The Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI)* para o uso profilático com palivizumabe para crianças prematuras em risco (doença cardíaca congênita, doença pulmonar crônica, anomalias congênitas e imunodeficiências) com idade cronológica até 9 meses e gestacional ≤ 34 semanas [26].

Como as crianças com doenças crônicas não foram elegíveis nesta demanda, não serão detalhadas as recomendações para esta população.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) e National Advisory Committee on Immunization (NACI)

Em junho de 2022 o comitê nacional de imunização do Canadá publicou as recomendações atualizadas de uso de palivizumabe para reduzir complicações da infecção pelo VSR em crianças [27]. O medicamento está aprovado para uso desde 1999 como parte do programa de acesso especial a produtos terapêuticos. Em 2007 a agência canadense que avalia tecnologias (CADTH) recomendou palivizumabe para crianças em alto risco, ou nascidas com IG ≤ 32 semanas [28].

Recomendações do NACI para crianças **sem** doença cardíaca congênita ou doença pulmonar crônica:

- Crianças com IG < 30 semanas e idade cronológica < 6 meses;
- Crianças com IG 30 a 32 semanas e seis dias e idade cronológica < 3 meses;
- Não usar palivizumabe em crianças que nasceram saudáveis com IG ≥ 33 semanas

Como as crianças com doenças crônicas não foram elegíveis nesta demanda, não serão descritas as recomendações para esta população.

Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)

Na Austrália, o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* rejeitou a submissão para inclusão de pavilizumabe na lista de medicamentos do

PBS⁸, do programa nacional de medicamentos do governo. A informação foi publicada em 2005 com a justificativa de que o benefício clínico foi insuficiente para justificar o custo global associado com o uso de palivizumabe. Os avaliadores consideraram que os dados do estudo IMPact poderiam estar desatualizados e com menos validade em função das melhorias no manejo neonatal desde a realização do estudo em 1996.

Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)

Em 2019 o IECS publicou o informe de resposta rápida nº 741 no qual avaliou palivizumabe na prevenção de infecções respiratórias causadas pelo VSR. A evidência foi considerada alta, demonstrando que o medicamento é efetivo na redução do número de hospitalizações em crianças prematuras com cardiopatia congênita, e o custo-efetividade, incerto. Para a eficácia, os autores consideraram duas revisões sistemáticas e dois estudos observacionais. A conclusão final foi de que a informação disponível não permitia uma recomendação definitiva, embora existam elementos que favoreçam a incorporação [29].

Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)

A agência da Nova Zelândia, responsável pelas decisões de quais medicamentos serão financiados pelo governo, autorizou em 2021 o uso de palivizumabe para prevenir doença grave causada pelo VSR em crianças com alto risco. O uso foi aprovado para crianças com idade cronológica < 12 meses, IG < 28 semanas, ou IG < 32 semanas e doença pulmonar crônica ou doença cardíaca hemodinamicamente significativa ⁹.

9 Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças prematuras com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias nos primeiros seis meses de vida. A busca foi realizada no dia 10 de janeiro de 2023, utilizando-se as seguintes estratégias:

⁸Informação disponível em: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2005-03/subsequent-decisions>

⁹Informação disponível em: <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/decision-2021-09-20-palivizumab/>

I. **CliniCalTrials:** Respiratory Syncytial Virus | Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Child | Phase 3, 4

II. **Cortellis:** Current Development Status (Indication (Respiratory syncytial virus infection) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical))

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 registrados no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se duas potenciais tecnologias para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças prematuras com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias nos primeiros seis meses de vida (**Quadro 9**).

Quadro 9. Medicamentos potenciais para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em crianças prematuras com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias nos primeiros seis meses de vida.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise
Clesrovimabe	Moduladores da proteína F do vírus sincicial respiratório	Intravenoso e intramuscular	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro
Nirsevimabe			Fase 3 ^{a, b}	Anvisa e FDA: Sem registro EMA: Registrado (2022)

Fontes: Cortellis™ da *Clarivate Analytics*; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em março de 2023.

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

^a Recrutando

^b Ativo, não recrutando

O clesrovimabe é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado que se liga à proteína de fusão de superfície do vírus sincicial respiratório (VSR), que está em desenvolvimento para a prevenção potencial da infecção por VSR em dose única para uso intravenoso ou intramuscular. Em novembro de 2021 foi iniciado um estudo de fase 3 (NCT04938830), multicêntrico,

randomizado, parcialmente cego, controlado por palivizumabe, para avaliar a segurança, eficácia e farmacocinética do clesrovimabe em bebês e crianças com risco aumentado de doença grave por VSR. Ainda não há resultados preliminares disponíveis. A previsão de término do estudo é abril de 2026¹⁰.

O nirsevimabe é um anticorpo monoclonal da imunoglobulina humana G1 kappa (IgG1 κ), totalmente recombinante que tem como alvo o complexo de pré-fusão F do VSR. Estudos de fase 3 estão em andamento com o nirsevimabe, com previsão de término a partir de março de 2023. O medicamento já foi aprovado em 31 de outubro de 2022 na União Europeia (EMA), indicado para a prevenção da doença do trato respiratório inferior por VSR em neonatos e lactentes durante a primeira temporada de VSR^{9,11}.

10 Perspectiva do paciente

Foi aberta chamada pública nº 05/2023 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente durante o período de 13/02/2023 a 26/02/2023 e sete pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente foi definida de forma consensual por parte do grupo de inscritos.

Durante a apreciação do tema, a representante titular relatou que seu filho nasceu prematuro, com 28 semanas e três dias de gestação, permanecendo 77 dias internado na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) neonatal. Apesar de ela saber sobre a possibilidade da prematuridade e de conseguir fazer uso de corticoides antes do parto, por ser um bebê prematuro, ele tinha uma grande vulnerabilidade pulmonar, além de baixo peso. No momento da alta hospitalar, foi indicado o palivizumabe para o próximo período do ano com maior número de casos e o seu filho fez uso do medicamento nos dois primeiros anos de vida (2018 e 2019).

Considerando a prematuridade e a vulnerabilidade pulmonar, a participante relatou que optou por não colocar o filho na creche no primeiro ano de vida. Quando completou dois anos, tentou fazer a sua inclusão, porém, ele teve dois episódios de bronquiolite e ela preferiu retirá-lo. Nessa época, o filho já havia completado o primeiro ciclo de palivizumabe e a participante pontuou que não houve complicações no seu quadro clínico, permanecendo em tratamento domiciliar, com acompanhamento do pediatra, sem nenhum agravamento, o que ela atribuiu ao uso e efetividade do medicamento.

Já com quase quatro anos, seu filho teve uma nova infecção viral e precisou ser internado, porém permaneceu poucos dias no hospital e não

¹⁰ www.cortellis.com/intelligence/home.do (acesso em janeiro de 2023).

www.clinicaltrials.gov (acesso em janeiro de 2023).

¹¹ www.ema.europa.eu/en/medicines (acesso em janeiro de 2023).

ocorreram complicações, mesmo precisando, naquele momento, de suporte de oxigênio. Além disso, o filho não ficou com nenhuma sequela.

A representante ainda ressaltou que, em geral, o filho teve uma boa aceitação ao medicamento, conseguiu fazer os ciclos de palivizumabe corretamente e que na sua cidade havia até agendamento prévio para a sua aplicação. O primeiro ciclo foi realizado por completo e, no segundo, o filho tomou quatro doses do medicamento, não ocorrendo nesse intervalo nenhuma internação.

Atualmente, seu filho está com cinco anos, não tem doença cardíaca de base, não ficou com nenhuma sequela pulmonar e, embora ele ainda tenha baixo peso e certa vulnerabilidade a doenças virais, a participante atribui essas questões à infância e a sua condição de prematuridade, já que o mesmo apresenta um bom desenvolvimento.

Sobre a importância do medicamento na vida do seu filho, a participante lembrou que ele permaneceu por um longo período no oxigênio quando nasceu, levando um tempo considerável para realizar a sua retirada total. Diante desse fato, a questão respiratória era muito importante para a família. Ainda com o filho internado, ela relatou que não tinha conhecimento sobre o palivizumabe e que por pouco ele não seria considerável elegível para fazer uso do mesmo, tendo em vista que no SUS o medicamento avaliado é disponibilizado para crianças que nasceram com idade gestacional até 28 semanas. Para a mãe, o medicamento foi fundamental e ela tem certeza de que se o seu filho não tivesse feito o uso nos seus primeiros anos de vida, ele teria precisado de internação ou ocorreria algum agravamento de sua condição em decorrência disso.

Uma integrante do comitê da Conitec questionou a participante se, quando o seu filho foi internado, foi identificado o Vírus Sincicial Respiratório (VSR) como agente causador ou se foi outro vírus. De acordo com a participante, a infecção não foi causada pelo VSR, mas também não conseguiram identificar qual foi o agente. Na época, chegaram até suspeitar de Covid-19, o que também foi descartado.

A participante também foi questionada se quando o filho estava internado, ela havia convivido com outras famílias cujos filhos não tiveram acesso ao palivizumabe e se, nesse grupo de crianças, ocorreu algum óbito. Em resposta, a participante pontuou que conviveu com outras famílias e que percebeu que as crianças que não estavam dentro da faixa etária para receber o medicamento precisavam de mais internações, com idas e vindas do hospital. Ainda de acordo com o seu relato, não houve óbitos neste grupo.

Finalizando a sua fala, a participante ressaltou que o acesso ao medicamento faz muita diferença quando consideradas as internações por bronquiolite nos primeiros anos de vida dos bebês prematuros.

O vídeo da 119ª reunião com as considerações da representante sobre este tema pode ser acessado aqui: https://www.youtube.com/watch?v=NSZqJeq_m3M&t=13361s

11 Considerações finais

Atualmente, Synagis é o único medicamento registrado e comercializado no Brasil com o princípio ativo de palivizumabe, com indicação para prevenção de doença grave do trato respiratório inferior causada pelo vírus sincicial respiratório em pacientes pediátricos com alto risco para infecção.

Em dezembro de 2018, o MS e o Instituto Butantan assinaram o termo de compromisso nº 6 com o objetivo de formalizar a Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) com fins de desenvolvimento, transferência e absorção de tecnologia do medicamento palivizumabe. Na atualização publicada em 03/2022, o processo estava em fase II, ou seja, fase de implementação e início do monitoramento.

Nas consultas às agências de ATS foi verificado que no Reino Unido, o palivizumabe foi incorporado pelo sistema de saúde a partir de análises conduzidas por comitês de vacinação, sem publicação de ATS conduzida pelo NICE. O CADTH recomendou em 2007 o uso de palivizumabe para crianças em alto risco, ou nascidas com IG $\leq$ 32 semanas. Na Austrália, o PBAC rejeitou a inclusão do medicamento em 2005, com a justificativa de que o benefício clínico era insuficiente para justificar o custo global. Em 2019 o IECS publicou informe de resposta rápida no qual considerou que não havia informação suficiente para uma decisão definitiva, apesar de considerarem que haviam elementos favorecendo a incorporação. Na Nova Zelândia, a PHARMAC recomendou o uso do medicamento em 2021.

Desde 2012, palivizumabe está incorporado no SUS para uso profilático da infecção causada pelo VSR em crianças com IG $\leq$ 28 semanas e seis dias, com idade cronológica até 12 meses, ou crianças com doença pulmonar crônica ou com doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica, com até 2 anos de idade. Na época, o medicamento já estava incorporado em alguns estados (São Paulo, Santa Catarina, Minas Gerais, Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro, e no município de Goiânia).

A busca por evidência resultou em dois ensaios clínicos randomizados, porém, apenas a análise *post hoc* de um deles constava resultados específicos para a população alvo desta demanda. O estudo apontou resultados favoráveis de redução na taxa de hospitalização por VSR, mas com intervalo de confiança gerando muita incerteza devido a sua amplitude e por cruzar a linha de nulidade. A segurança não foi avaliada na população específica desta demanda. No estudo IMPact-RSV, não foi observada diferenças significativas no perfil de eventos adversos.

Na avaliação econômica, a profilaxia com palivizumabe resultou em maior custo incremental no valor de R\$ 4.981,52 e efetividade incremental de 0,06 quando comparado à coorte simulada, sem profilaxia. Com isso, obteve-se uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 81.238,95/QALY. Na análise probabilística, 83,6% das simulações resultaram em valor de ICER inferior ao limiar de R\$ 120 mil. Palivizumabe resultaria em uma razão de custo-efetividade incremental dentro dos limiares estabelecidos pela Conitec.

Na estrutura do modelo, a mortalidade por todas as causas foi inserida antes da hospitalização, e isso gerou incertezas. A Secretaria Executiva fez buscas por publicações de avaliações econômicas semelhantes, para compreender melhor o modelo sem probabilidade de morte após a hospitalização, porém, não localizou nenhum estudo para subsidiar o modelo do demandante.

Na análise de impacto orçamentário, no cenário referência, sem uso de palivizumabe, a estimativa é de R\$ 23,1 milhões em cinco anos. No cenário alternativo, com a incorporação de palivizumabe, sem considerar o desperdício de doses, o impacto orçamentário seria de R\$ 165 milhões, com o compartilhamento de frascos para evitar o desperdício de doses, o valor seria de R\$ 202 milhões, e sem compartilhamento, com 100% de desperdício de doses, o valor seria de R\$ 291 milhões em cinco anos.

12 Recomendação preliminar da Conitec

Com base no preço ofertado pelo demandante, impacto orçamentário e algumas questões de custo-oportunidade, os membros presentes na 119ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 31/05/2023, sem nenhum conflito de interesse com o tema, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação de palivizumabe para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças prematuras com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias. O Plenário solicitou para a reunião pós consulta pública, o valor do impacto orçamentário com um *market share* variando de 50 a 90%.

13 Contribuições da consulta pública

A Consulta Pública nº 36/2023 foi realizada entre os dias 23/08/2023 e 11/09/2023. Foram recebidas 1.024 contribuições, sendo 595 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 429 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>

13.1 Contribuições técnico-científicas

Das 595 contribuições recebidas via formulário técnico-científico, 593 participantes discordaram da recomendação preliminar de não ampliar o uso do medicamento palivizumabe, e dois participantes concordaram com a recomendação preliminar.

Perfil dos participantes

Nas contribuições técnico-científicas, a maioria eram de profissionais de saúde (n=442). Também houve a participação de representante da empresa fabricante do medicamento (Tabela 17).

Tabela 17. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 36/2023 conforme perfil do participante

Característica	Total (%)
Pessoa física	
Profissional de saúde	442 (74,3)
Interessado no tema	57 (9,6)
Familiar, amigo, cuidador de paciente	71 (11,9)
Paciente	10 (1,7)
Pessoa jurídica	
Empresa	3 (0,5)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (0,2)
Instituição de saúde	0
Secretaria Estadual de Saúde	0
Sociedade médica	0
Organização da Sociedade Civil	11 (1,8)

Com relação às características demográficas, a cor branca predominou em 79%, e 57% eram da região sul do Brasil (Tabela 18).

Tabela 18. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 36/2023, via formulário técnico científico

Característica	Total (%)
Cor ou Etnia	
Amarelo	16 (3)
Branco	471 (79)
Indígena	0
Pardo	98(16)
Preto	10 (2)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	1
18 a 24 anos	10 (2)
25 a 39 anos	253 (46)
40 a 59 anos	230 (42)
60 anos ou mais	53 (10)
Regiões brasileiras	
Norte	76 (13)
Nordeste	128 (22)
Sul	334 (57)
Sudeste	44 (8)
Centro-oeste	0

Evidência Clínica

Os principais aspectos apontados pelos participantes versaram sobre o benefício na redução do número de internações e morbidades associadas ao vírus sincicial respiratório. Foram enviados alguns estudos por meio de anexos, no entanto, ou se tratavam dos mesmos estudos já incluídos no relatório, ou não eram elegíveis. Portanto, não houve nenhum acréscimo de dados de evidência clínica.

Contribuições dos profissionais de saúde, relacionadas ao benefício do medicamento:

- (1) "A incidência de VSR nos prematuros é elevada, bem como aumenta o tempo de internação hospitalar e o paciente pode desenvolver doença pulmonar crônica e ficar dependente de oxigênio. Isso se não for à óbito."
- (2) "A ampliação da faixa de idade gestacional para o uso do Palivizumabe pelo SUS irá reduzir o número de mortes por bronquiolite e também reduzir o número de internações desses bebês em UTI pediátrica no período da sazonalidade do VSR com redução do custo."
- (3) A infecção pelo VSR causa danos pulmonares irreparáveis nos prematuros, aumentando drasticamente custos com internação, além de alto risco de desenvolvimento de lesões pulmonares permanentes. Não existe tratamento, apenas prevenção.

Avaliação econômica

As manifestações dos profissionais e demais perfis de participantes pessoa física, não acrescentaram nenhum dado ou modificaram a avaliação previamente disponibilizada no relatório durante a consulta pública.

Análise de impacto orçamentário

As manifestações dos profissionais e demais perfis de participantes pessoa física, não acrescentaram nenhum dado ou modificaram a avaliação previamente disponibilizada no relatório durante a consulta pública.

Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Houve 593 contribuições submetidas via formulário técnico-científico discordando da recomendação preliminar de não ampliar o uso de palivizumabe na prevenção da infecção causada pelo vírus sincicial respiratório.

Dentre os principais motivos para os participantes discordarem da recomendação da Conitec, destaca-se a redução da internação e morbi-

mortalidade, na opinião dos profissionais, e na opinião de familiares e interessados no tema, o medicamento tem importância para sobrevivência das crianças prematuras.

Um dos dois participantes que concordaram com a recomendação da Conitec, manifestou que o medicamento não preenche os critérios de risco *versus* benefício, e que há novas estratégias com a mesma finalidade.

Contribuições de pessoas jurídicas

Foram recebidas quatro contribuições de pessoas jurídicas, sendo uma clínica de vacina, um hospital da rede EBSEH, uma empresa não identificada e a detentora do registro da tecnologia demandada. Todos discordaram da recomendação preliminar desfavorável à ampliação de uso.

Também houve a participação de 11 organizações da sociedade civil, a saber:

- ✓ Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia
- ✓ Sociedade Goiana de Pediatria
- ✓ Associação Brasileira de Imunizações
- ✓ Sociedade Brasileira de Pediatria

As demais não especificaram a razão social no formulário.

A empresa fabricante do medicamento manifestou-se via carta submetida como anexo ao formulário da consulta pública, na qual, reiterou os dados de eficácia, reduziu o preço do medicamento, e atualizou o *market share* no impacto orçamentário.

A respeito do preço do medicamento, a empresa propôs desconto de 12% sobre o valor apresentado na 119ª reunião da Conitec, realizada em 31 de maio de 2023. O valor anterior era de R\$ 2.678,88 por frasco ampola de 1 mL. O preço proposto na consulta pública foi de R\$ 2.355,65.

Com o preço do medicamento atualizado, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) ficou em R\$ 71.309,25, o que representa uma redução de aproximadamente R\$ 10.000,00 em relação ao valor apresentado inicialmente (R\$ 81.238,95).

Atendendo ao solicitado pelos membros do Comitê de Medicamentos, a empresa atualizou o *market share* para refletir uma maior difusão da tecnologia no SUS. Assim, a empresa propôs um *market share* iniciando em 50% no primeiro ano, 60% no segundo ano, e 70% nos anos subsequentes (Tabela 19, 20 e 21).

Tabela 19. Estimativa do impacto orçamentário com palivizumabe, sem desperdício de doses.

Parâmetros	Ano					Total
	2024	2025	2026	2027	2028	
População elegível	14.304	13.773	13.261	12.768	12.294	
Market share demandante	50%	60%	70%	70%	70%	
Custo incremental (R\$)	31.763.671,38	36.700.515,34	41.226.757,09	39.695.328,16	38.220.786,43	187.607.058,38

Tabela 20. Estimativa do impacto orçamentário com palivizumabe, com compartilhamento de doses.

Parâmetros	Ano					Total
	2024	2025	2026	2027	2028	
População elegível	14.304	13.773	13.261	12.768	12.294	
Market share demandante	50%	60%	70%	70%	70%	
Custo incremental (R\$)	37.926.778,07	44.959.466,66	50.504.277,49	48.628.221,34	46.821.854,06	228.840.597,62

Tabela 21. Estimativa do impacto orçamentário com palivizumabe, com 100% de desperdício de doses.

Ano						
Parâmetros	2024	2025	2026	2027	2028	Total
População elegível	14.304	13.773	13.261	12.768	12.294	
Market share demandante	50%	60%	70%	70%	70%	
Custo incremental (R\$)	54.690.451,74	64.812.850,15	72.806.161,03	70.101.668,39	67.497.638,13	329.908.769,44

A Secretaria Executiva também calculou o impacto orçamentário em um cenário de *market share* mais agressivo, conforme sugerido pelos membros do Comitê de Medicamentos, iniciando em 50% no primeiro ano, aumentando 10% ao ano até atingir 90% no quinto ano pós incorporação. O custo incremental no primeiro ano, considerando os três cenários (sem desperdício, com compartilhamento de doses e com desperdício), seria de aproximadamente (milhões) R\$ 31,7; R\$ 37,9; R\$ 54,7 respectivamente. Totalizando em cinco anos um custo incremental de aproximadamente (milhões) R\$ 204,2; R\$ 249,1; R\$ 359,2 em cada cenário respectivamente.

13.2. Contribuições sobre experiência ou opinião

Método de análise de dados qualitativos

Na análise de dados qualitativos de contribuições de experiência e opinião no contexto da Consulta Pública (CP) nº 36/2023, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do *Software* de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

Análise

Na Consulta Pública nº 36/2023, aberta pela Conitec entre 23/08/2023 e 11/09/2023, por meio de formulário eletrônico e autoaplicável, foram recebidas 429 contribuições de experiência e opinião e uma foi excluída por ser relativa a tema de outra consulta pública vigente no mesmo período. Desse modo, nas 428 contribuições de experiência e opinião válidas, houve participação de uma pessoa jurídica¹² (empresa) e 427 de pessoas físicas. Neste segmento, houve participação de profissionais de saúde (199; 46,6%), familiares, amigos ou cuidadores de pacientes (149; 34,9%); interessados no tema (70; 16,4%) e pacientes (9; 2,1%). Entre os participantes da consulta pública, a maior parte declarou-se mulher cisgênero (363; 85%), branca (319;

¹² Na consulta pública, sete participantes declararam contribuir como organização da sociedade civil, no entanto, em outros campos do formulário, seis informaram não representar pessoas jurídicas.

74,7%), com idade entre 25 e 39 anos (231; 54%) e residente na região Sudeste (212; 49,6%) (Tabela 22).

Tabela 22. Caracterização geral dos respondentes (pessoas físicas) que participaram com contribuições de experiência e opinião na Consulta Pública nº 36/2023.

		N (427)	%
Gênero	Mulher cisgênero	363	85,0
	Homem cisgênero	64	15,0
Faixa etária (em anos)	18 a 24	10	2,4
	25 a 39	231	54
	40 a 59	133	31,2
	60 ou mais	32	7,5
	Sem informação	21	4,9
Cor	Branca	319	74,7
	Preta	15	3,5
	Parda	83	19,4
	Amarela	10	2,4
Região brasileira	Norte	10	2,4
	Nordeste	49	11,5
	Sul	123	28,8
	Sudeste	212	49,6
	Centro-Oeste	33	7,7

Fonte: CP nº 36/2023 Conitec.

Nas contribuições de experiência e opinião, todos os participantes manifestaram-se favoravelmente à ampliação de uso da tecnologia avaliada e, portanto, discordaram da recomendação preliminar da Conitec. Entre os argumentos favoráveis à ampliação de uso do palivizumabe para prevenção da infecção pelo VSR em crianças prematuras com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias no SUS, destacaram-se os seguintes benefícios da tecnologia avaliada: 1) prevenção de infecções respiratórias em crianças prematuras; 2) redução de hospitalizações; 3) redução de mortalidade neonatal; 4) proteção à saúde do bebê prematuro; e 5) redução de custos assistenciais com tratamento (Quadro 10).

Quadro 10. Argumentos favoráveis à ampliação de uso do palivizumabe para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças prematuras com idade

gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias no SUS, presentes nas contribuições de experiência e opinião da CP nº 36/2023.

Argumentos favoráveis à ampliação de uso do palivizumabe no SUS	Trechos ilustrativos de contribuições
Prevenção de infecções respiratórias	"Conforme os estudos demonstram, o uso do palivizumabe é de extrema importância na prevenção de infecções pelo vírus sincicial respiratório , especialmente em prematuros. Sendo assim, deve ser ampliada a idade gestacional." (Profissional de saúde)
Redução de hospitalização	"Muitos bebês precisam dessa medicação, pouparia tantas internações no início da vida dos bebês caso tivessem acesso a essa medicação. " (Cuidado ou responsável)
Proteção à saúde	"Palivizumabe é uma medicação essencial na proteção contra o vírus sincicial respiratório , todas as crianças prematuras necessitam de maiores cuidados no pós alta, sendo uma proteção importante a adição desta medicação. " (Profissional de saúde)
Redução de morbimortalidade neonatal	"Previne a infecção pelo SRV e diminui a morbimortalidade em crianças, além de diminuir o número de bronquiolites que necessitam de internação" (Profissional de saúde)
Diminuição de custos assistenciais	"A ampliação da palivizumabe incorporada no SUS melhorará as condições de saúde dessas crianças e consequentemente reduzirá gastos com internações prolongadas e em UTI..I " (Profissional de saúde)

Fonte: CP Nº 36/2023 Conitec. Grifos do autor.

Sobre a experiência com a tecnologia avaliada, **aproximadamente 74,7% (319) dos participantes declararam ter tido experiência com o palivizumabe, sendo em sua maioria** profissionais de saúde. Entre os efeitos positivos da tecnologia avaliada, foram apontadas a proteção de prematuros contra o VSR, a prevenção de infecções pelo vírus e de suas formas graves e a redução de internações. Já a dificuldade de acesso associada ao alto custo do medicamento avaliado, entraves burocráticos e restrição de cobertura, bem como a duração do esquema terapêutico, foram destacados pelos participantes como principais efeitos negativos e dificuldades (Quadro 11).

Quadro 11. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 36/2023 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos /dificuldades relativas à tecnologia avaliada.

Efeitos	Categorias	Trechos ilustrativos de contribuições	
Efeitos positivos e facilidades	Proteção contra o VSR	"Meus filhos não tiveram doenças respiratórias como outras crianças prematuras que não fizeram uso." (Cuidador ou responsável) "Proteção da minha bebê prematura (28s) com a palivizumabe" (Cuidador ou responsável) "A longo prazo, protege crianças de infecção pelo VSR." (Profissional de saúde)	
	Prevenção de infecções por VSR	Prevenção de formas graves	"Imunização do paciente. Prevenindo infecção pelo VSR." (Profissional de saúde) "Redução da gravidade modos casos de bronquiolites nos recém-nascidos e lactentes." (Profissional de saúde)
	Redução de internações	"As crianças que receberam a medicação tiveram menos internação por infecção pelo VSR." (Profissional de saúde) "Redução de internação hospitalar e internação em unidade de tratamento intensivo." (Profissional de saúde)	
Efeitos negativos e dificuldades	Dificuldade de acesso	Alto custo	"Alto custo e pouco acessível" (Profissional de saúde) "Custo alto para aqueles que não são contemplados pela cobertura atual no SUS" (Profissional de saúde)
		Entraves burocráticos	"Muita burocracia para administração, inclusive em pacientes internados." (Profissional de saúde) "Foi muito burocrático conseguir a aprovação da Palivizumabe, pois minha filha nasceu de 30 semanas... sei que cada caso é um caso, mas ela só conseguiu a aprovação devido o histórico clínico dela e acho que todos os prematuros devem ter esse direito independente do seu histórico" (Cuidador ou responsável)
		Restrição de cobertura	"Não ter cobertura no sistema público e privado para prematuros nascidos com mais de 29 semanas de idade gestacional." (Profissional de saúde) "A dificuldade de não ser liberado pelo sus para determinado público-alvo." (Profissional de saúde)
	Quantidade de doses	"Necessidade [sic] de doses subsequentes pela meia vida curta" (Profissional de saúde) "Dificuldades: 5 doses do palivizumabe durante a sazonalidade. Temos que garantir a aplicação de todas as 5 doses." (Profissional de saúde)	

Fonte: CP Nº 36/2023 Conitec. Grifos do autor.

De acordo com os profissionais de saúde participantes da consulta pública, além do palivizumabe, não existem outras tecnologias disponíveis no Brasil para prevenção de infecção por VSR. Desse modo, foram mencionadas experiências com outras tecnologias para tratamento da infecção por VSR, com destaque para medicamentos (salbutamol, prednisona, dipropionato de beclometasona e propionato de fluticasona) e procedimentos (fisioterapia respiratória, oxigenoterapia e fluidoterapia). Na opinião dos respondentes, a melhora dos sintomas consiste no principal efeito positivo e facilidade associados a essas tecnologias utilizadas para o tratamento de infecções por VSR. De outro lado, o alto custo, a duração do tratamento e a baixa resposta terapêutica foram apontados como efeitos negativos e dificuldades (Quadro 12).

Quadro 12. Efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos de tecnologias utilizadas para o tratamento de infecção por VSR segundo as contribuições de experiência e opinião da CP nº 36/2023.

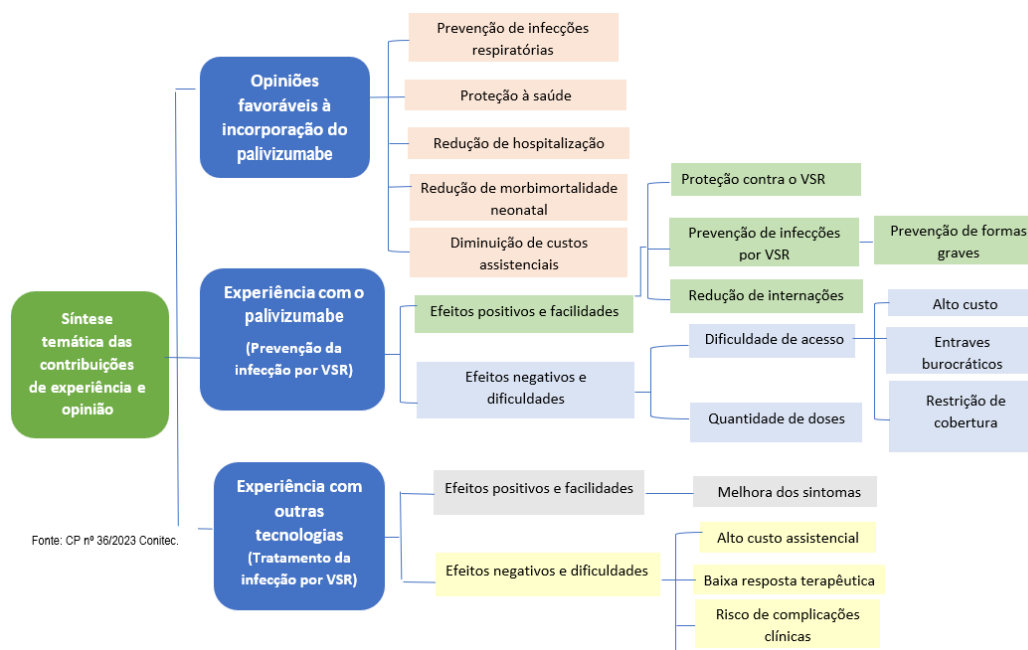
Efeitos	Categorias	Trechos ilustrativos de contribuições
Efeitos positivos e facilidades	Melhora dos sintomas	"Melhora parcial dos sintomas respiratórios." (Profissional de saúde) "o tratamento ajudou na melhoria do quadro da minha filha." (Cuidador ou responsável)
Efeitos negativos e dificuldades	Alto custo assistencial	"Tratamento de base, hidratação, oxigenação, corticoides inalatórios, broncodilatadores, cuidados em UTI e enfermaria, alto custo de internações e complicações clínicas ". (Profissional de saúde)
	Risco de complicações clínicas	
	Duração do tratamento	" O tratamento foi longo, por um prazo de 20 dias. Em 30 dias após a melhora do quadro, retornaram as medicações devido ao cansaço e novo quadro de bronquiolite. Sendo assim as medicações não curaram de imediato e hoje minha filha se encontra em quadro de bebê chidora, devido a broquiolite [sic] precoce". (Cuidador ou responsável)

	Baixa resposta terapêutica	"Baixa resposta à medicação." (Profissional de saúde) "Em alguns casos não há a melhora desejada, muitas vezes por infecção bacteriana secundária, comprometendo evolução clínica satisfatória." (Profissional de saúde)
--	----------------------------------	--

Fonte: CP nº 36/2023 Conitec. Grifos do autor.

Em linhas gerais, as contribuições de experiência e opinião abordaram argumentos favoráveis à ampliação de uso do palivizumabe para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças prematuras com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias no SUS, com destaque para a prevenção de infecções e proteção da saúde de prematuros, a redução de hospitalizações, assim como a diminuição de morbimortalidade neonatal e de custos assistenciais com tratamentos de infecções pelo VSR. Além disso, houve alusão a efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades do medicamento avaliado, tais como proteção contra o VSR, prevenção de formas graves da infecção viral e redução de internações; e dificuldade de acesso associada ao alto custo do medicamento avaliado, a entraves burocráticos e à restrição de cobertura, respectivamente (Figura 8).

Figura 8- Mapa temático das contribuições de experiência e opinião referentes à Consulta Pública nº 36/2023 - Palivizumabe para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças prematuras com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias.



14. Evidências clínicas adicionais – estudos observacionais

Durante o período da Consulta Pública, a Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde conduziu uma revisão da literatura em busca de estudos observacionais com população brasileira. A busca foi realizada em agosto de 2023 nas bases: Medline via PUBMED, LILACS, biblioteca brasileira digital de teses e dissertações, sem restrição de idioma ou limite de data.

Como resultado das buscas, foram incluídos cinco estudos, sendo três coortes prospectivas, uma retrospectiva e uma retroprospectiva. Os estudos analisaram dados das crianças das cidades de São Paulo, Belém, Curitiba, Porto Alegre e Botucatu. Apenas um estudo analisou os dados comparando com um grupo de crianças que não receberam palivizumabe.

Na tabela 23 são apresentados os principais resultados de cada estudo. O estudo de Batista et al. (2020) já foi previamente descrito na seção 6.8 deste relatório e por este motivo não consta na tabela.

Tabela 23. Dados dos estudos que analisaram o uso de palivizumabe após incorporação

DESFECHOS	Monteiro et al., 2008 (n = 198) ³⁰	Souza et al., 2019 (n=104) ³¹	Santos, 2021 (n=93) ³²	Giamberardino, 2021 (n=290) ³³
Local	Crie-Unifesp (São Paulo)	Hospital de Clínicas Gaspar Viana (Belém)	Crie-Unesp (Botucatu)	Unidade de Saúde Mãe Curitibana (Curitiba)
Critério de inclusão	Mesmo do protocolo	Mesmo do protocolo (cardiopatia congenita)	Mesmo do protocolo, exceto cardiopatia congenita	Mesmo do protocolo + ampliação para crianças prematuros entre 29 e 31 semanas
Desfechos				
Adesão ao PVZ	NR	100%	47(85%) e 65 (71%)	261 (90%)
Hospitalização devido ao VSR	8 (4,0%)	0 (0%)	9 (9,7%)	6 (2,1%)
Hospitalização em UTI - VSR	NR	NR	4 (4,3%)	NR
Mortalidade devido ao VSR	0 (0%)	NR	0 (0%)	NR

NR: não relatado, PVZ: palivizumabe, UTI: unidade de tratamento intensivo, VSR: vírus sinicial respiratório

Apenas três estudos reportaram dados a respeito de hospitalização, totalizando 581 crianças nas análises. A escassez de estudos de comparação, dificultou a conclusão sobre a efetividade do medicamento desde sua incorporação.

15.Recomendação final da Conitec

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 123ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de outubro de 2023, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram por unanimidade, recomendar a não ampliação de uso de palivizumabe para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças prematuras com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias no SUS. Na consulta pública o demandante e detentor do registro da tecnologia propôs um novo preço para as apresentações de 1 ml (R\$ 2.355,65) e 0,5 ml (R\$ 1.177,81), ofertando um desconto de 12% sobre o preço inicial, o qual representa o valor da última compra do Ministério da Saúde, realizada em agosto de 2022. A razão de custo-efetividade ficou em R\$ 71.309,25, o que representou uma redução de aproximadamente R\$ 10.000,00 em relação ao valor apresentado inicialmente (R\$ 81.238,95). Com a atualização do *market share*, visando refletir uma maior difusão da tecnologia no SUS, iniciando em 50% no primeiro ano, 60% no segundo ano, e 70% nos anos subsequentes, o impacto orçamentário incremental em 5 anos seria de aproximadamente R\$ 329,9 milhões. A decisão para recomendação final considerou a escassez de dados de efetividade após a incorporação de palivizumabe em 2012, que pudessem sustentar a ampliação de uso, acrescido do impacto orçamentário e questões de implementação apontadas por especialista e alguns membros do Comitê. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 854/2023.

16.Decisão

PORTARIA SECTICS/MS Nº 64, DE 9 DE NOVEMBRO DE 2023

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o palivizumabe para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças prematuras com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias.

Ref.: 25000.010701/2023-82

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE -SUBSTITUTO DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde SUS, o palivizumabe para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças prematuras com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

LEANDRO PINHEIRO SAFATLE

17. Referências

1. Wildenbeest, J.G., et al., The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*.
2. Wu, P. and T.V. Hartert, Evidence for a causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma. (1744-8336 (Electronic)).
3. Henderson, J., et al., Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: A longitudinal birth cohort study. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2005. 16(5): p. 386-392.
4. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria conjunta nº 23, de 3 de outubro de 2018. Aprova o protocolo de uso de palivizumabe para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório. 2018.
5. Figueras-Aloy J, M.P., Paes B, et al., Defining the risk and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among preterm infants without chronic lung disease or congenital heart disease. *Infect Dis Ther*, 2016. 5(4): p. 417-452.
6. Rossi GA, M.M., Arcangeletti MC, et al, Risk factors for severe RSV-induced lower respiratory tract infection over four consecutive epidemics. *Eur J Pediatr*, 2007. 116(12): p. 1267-1272.
7. Pediatria, S.B.d., Diretrizes para o manejo da infecção causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) - 2017. 2017.
8. Li, Y., et al., Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. (1474-547X (Electronic)).

9. Prevention., C.f.D.C.a. RSV-NET: respiratory syncytial virus hospitalization surveillance network. 2023 [cited 2023 Feb 22]; Available from: <https://www.cdc.gov/rsv/research/rsv-net/dashboard.html>.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Uso do anticorpo monoclonal palivizumabe durante a sazonalidade do vírus sincicial respiratório. 2022.
11. Garegnani, L., et al., Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021. 11(11): p. Cd013757.
12. Sterne JAC, et al., RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 2019. 366: p. 14898.
13. Guyatt, G., et al., GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2011. 64(4): p. 383-394.
14. AstraZeneca. Evidências científicas, estudo de avaliação econômica e análise de impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). 2023.
15. Group, T.I.-R.S., Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics*, 1998. 102(3): p. 531-537.
16. Notario G, et al., Respiratory syncytial virus-related hospitalization in premature infants without bronchopulmonary dysplasia: subgroup efficacy analysis of the IMPact-RSV trial by gestational age group. *Pediatric Health Med Ther*, 2014(5): p. 43-48.
17. Tavsui, I., et al., Palivizumab prophylaxis: does it have any influence on the growth and development of the infants? *Am J Perinatol*, 2014. 31(8): p. 667-72.
18. Simões, E.A.F., et al., Clinical Endpoints for Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis Trials in Infants and Children in High-income and Middle-income Countries. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2015. 34(10).
19. Batista, J.d.A.L., et al., A post-incorporation study on the use of palivizumab in the Brazilian public health system. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 2021: p. 63.
20. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2014, Brasília: Ministério da Saúde. 132.
21. Checchia, P.A., et al., Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with

palivizumab: A systematic literature review and meta-analysis. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2011. 12(5): p. 580-588.

22. Chiou, C.-F., et al., Development of the multi-attribute Pediatric Asthma Health Outcome Measure (PAHOM). *International Journal for Quality in Health Care*, 2005. 17(1): p. 23-30.

23. Santos, M., A.L. Monteiro, and B. Santos, EQ-5D Brazilian population norms. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2021. 19(1): p. 162.

24. Forbes, M.L., et al., Comparative costs of hospitalisation among infants at high risk for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection during the first year of life. *Journal of Medical Economics*, 2010. 13(1): p. 136-141.

25. Santos, L.A., et al., Direct costs of asthma in Brazil: a comparison between controlled and uncontrolled asthmatic patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2007. 40.

26. Department of Health & Social Care. Palivizumab passive immunisation against respiratory syncytial virus (RSV) in at risk pre-term infants. 2022.

27. Public Health Agency of Canada. Recommended use of palivizumab to reduce complications of respiratory syncytial virus infection in infants. 2022.

28. Dunfield L, M.-U.M., Palivizumab prophylaxis against respiratory syncytial virus [Technology report number 80]. 2007, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

29. Perelli L, C.M.S., Pichon-Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A, Coa A, Palivizumab para prevenir infecciones respiratorias bajas por virus sincicial respiratorio. Documento de evaluación de tecnologías sanitarias - Informe de respuesta rápida nº 741. 2019: Buenos Aires.

30. Monteiro AI, Bellei NC, Sousa AR, dos Santos AM, Weckx LY. Respiratory infections in children up to two years of age on prophylaxis with palivizumab. *Rev Paul Pediatr*. 2014 Jun;32(2):152-8. doi: 10.1590/0103-0582201432214813.

31. de Souza RP, Ribeiro ALR, de Menezes SAF, Machado LFA. Incidence of respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease undergoing immunoprophylaxis with palivizumab in Pará state, north region of Brazil. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):299. Published 2019 Aug 28. doi:10.1186/s12887-019-1681-6

32. Santos IDR. Avaliação da administração do Palivizumabe em pacientes prematuros no período neonatal e no seguimento ambulatorial no primeiro ano de vida. Dissertação (Mestrado Profissional Associado a Residência

Médica) - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Botucatu, p. 40. 2021.

33. Giamerardino HIG. Vírus sincicial respiratório: fatores associados à gravidade da doença e impacto da imunização passiva. 2021. Tese (Doutorado em Medicina Interna e Ciências da Saúde) - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná. Paraná, p. 110. 2021.

18. Anexos

Anexo A. Estratégias de busca

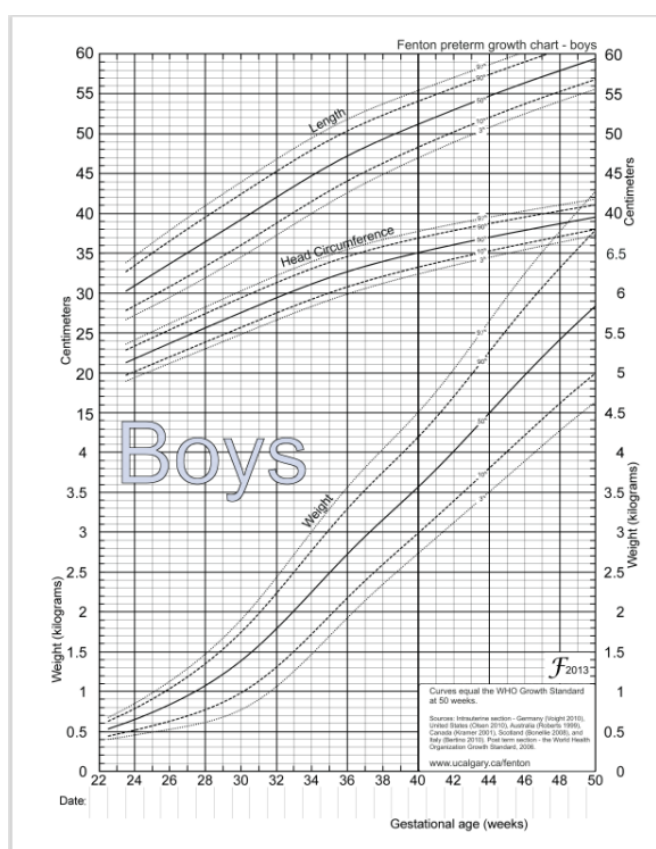
Base de Dados	Estratégia de Busca	Títulos
MEDLINE	(("respiratory syncytial virus infections"[Text Word] OR "respiratory syncytial virus"[Text Word] OR "rsv"[Text Word] OR "respiratory syncytial viruses"[Text Word] OR "respiratory syncytial virus human"[Text Word] OR "Bronchiolitis"[Text Word] OR "bronchiolit"[Text Word] OR "Pneumonia"[Text Word] OR "pneumon"[Text Word] OR "bronchopneumon"[Text Word] OR "pleuropneumon"[Text Word] OR "respiratory tract infections"[Text Word] OR "lower respiratory infection"[Text Word] OR "lower respiratory tract infection"[Text Word] OR "lrti"[Text Word]) AND ("Palivizumab"[Text Word] OR "Palivizumab"[Text Word] OR "synagis"[Text Word] OR "medi-493"[Text Word] OR "medi493"[Text Word] OR "medi-493"[Text Word]))	54
EMBASE	#1. 'respiratory syncytial virus infection'/exp #2. 'respiratory syncytial virus' OR rsv #3. 'bronchiolitis'/exp #4. bronchiolit*.ti,ab,kw #5. 'pneumonia'/exp #6. pneumon*.ti,ab,kw OR bronchopneumon*.ti,ab,kw OR pleuropneumon*.ti,ab,kw #7. 'respiratory tract infection'/exp #8. 'lower respiratory infection'.ti,ab,kw #9. 'lower respiratory tract infection'.ti,ab,kw OR lrti.ti,ab,kw #10. 'pneumovirus'/exp OR 'human respiratory syncytial virus'/exp #11. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 #12. 'palivizumab'/exp #13. palivizumab.ti,ab,kw #14. synagis.ti,ab,kw #15. 'medi-493'.ti,ab,kw #16. 'medi493'.ti,ab,kw #17. 'medi 493'.ab,kw #18. #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 #19. #11 AND #18	231
COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Respiratory Syncytial Virus Infections] explode all trees #2 ((respiratory syncytial virus* or rsv).ti,ab,kw #3 MeSH descriptor: [Respiratory Syncytial Viruses] explode all trees #4 MeSH descriptor: [Respiratory Syncytial Virus, Human] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Bronchiolitis] explode all trees #6 (bronchiolit*).ti,ab,kw #7 MeSH descriptor: [Bronchiolitis] explode all trees #8 ((pneumon* or bronchopneumon* or pleuropneumon*).ti,ab,kw #9 MeSH descriptor: [Respiratory Tract Infections] explode all trees #10 ((lower respiratory infection*).ti,ab,kw #11 ((lower respiratory tract infection* or lrti).ti,ab,kw 3308 #12 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 #13 MeSH descriptor: [Palivizumab] explode all trees #14 ((palivizumab).ti,ab,kw #15 (synagis).ti,ab,kw #16 (medi-493).ti,ab,kw #17 (medi493).ti,ab,kw #18 ("medi 493").ti,ab,kw #19 #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 #20 #12 AND #19	9
LILACS	(Respiratory Syncytial Virus Infections OR Infecciones por Virus Sincitial Respiratorio OR Infecções por Vírus Respiratório Sincial OR Bronchiolitis OR bronquiolitis OR Bronquiolite OR Bronchopneumonia OR Bronconeumonia OR Broncopneumonia OR Respiratory Tract Infections OR Infecciones del Sistema Respiratorio OR Infecções Respiratórias) AND (Palivizumab OR Synagis OR MEDI 493 OR MEDI-493 OR MEDI493)	2
SCOPUS	TITLE-ABS-KEY (("respiratory syncytial virus infection" OR bronchiolitis OR pneumonia OR "respiratory tract infections" OR "lower respiratory infection") AND (palivizumab OR synagis OR medi-493 OR medi 493 OR med493))	5

Anexo B. Avaliação global da qualidade da evidência com a abordagem GRADE

Avaliação							Nº de pacientes		Efeito		Confiabilidade	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Palivizumabe	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	4/295 (1.4%)	19/158 (12.0%)	OR 0.14 (0.04 para 0.53)	101 menos por 1.000 (de 115 menos para 53 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

CI: Intervalo de Confiança; OR: Odds ratio

Anexo C. Curva de peso para crianças do sexo masculino, prematuros



Anexo D. Curva de peso para crianças do sexo feminino, prematuros

