Brasília, DF | Março de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO Nº 886

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

2024 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 e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial 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
NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE, UNIVERSIDADE DE SOROCABA - NATS/UNISO
Mariana Del Grossi Moura
Cristiane de Cassia Bergamaschi
Silvio Barberato-Filho
Jéssica Cumpian Silva
Marcus Tolentino Silva
Luciane Cruz Lopes

Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário
PROGRAMA DE EVIDÊNCIAS PARA POLÍTICAS E TECNOLOGIAS EM SAÚDE/
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ BRASÍLIA - PEPTS/Fiocruz Brasília
Erica Tatiane da Silva
Ivan Ricardo Zimmermann

Monitoramento do Horizonte Tecnológico
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SECTICS/MS
Thaís Conceição Borges
Ana Carolina de Freitas Lopes

Perspectiva do Paciente
COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS
Andrija Oliveira Almeida
Andrea Brígida de Souza
Aérica de Figueiredo Pereira Meneses
Melina Sampaio de Ramos Barros

Análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião recebidas por meio da Consulta Pública
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA (ISC-UFBA)
Chaiane dos Santos
Mônica de Oliveira Nunes de Torrenté
Jorge Alberto Bernstein Iriart
Fábio de Souza Chagas
Martín Mezza
Marcos Pereira Santos
Tainã Queiroz Santos
Maurice de Torrenté
Sara Mota

Revisão
Daniel da Silva Pereira Curado - CGATS/DGITS/SECTICS/MS
Wallace Breno Barbosa - 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
Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

MARCO LEGAL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação dos estados de saúde e transições do modelo de Markov da asma grave eosinofílica não controlada. 21
Figura 2. Tecnologias citadas na Consulta Pública nº 55/2023. 50

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Etapas de tratamento da asma de crianças de ao menos 6 anos de idade, adolescentes e adultos no SUS. 13
Quadro 2. Medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento da asma. 13
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia 14
Quadro 4. Preço da tecnologia proposta. 16
Quadro 5. Custos da terapia de manutenção considerados na avaliação econômica. 16
Quadro 6. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) estruturada. 17
Quadro 7. Qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE. 18
Quadro 8. Medicamentos para o tratamento pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária. 27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Sumário dos custos e consequências do caso base. 22
Tabela 2. Cenários com adoção de outras referências de preço do mepolizumabe. 22
Tabela 3. Cenários com adoção de outros desfechos de custo-efetividade 23
Tabela 4. Impacto orçamentário da ampliação de uso do mepolizumabe em pacientes com asma grave e idade entre 6 e 17 anos. 25
Tabela 5. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 55/2023, de acordo com a origem. 31
Tabela 6. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 55/2023, no formulário técnico-científico. 32
Tabela 7. Sumário dos custos e consequências do caso base com atualização de preços. 39
Tabela 8. Impacto orçamentário da incorporação do mepolizumabe em pacientes com asma grave e idade entre 06 e 17 anos com atualização de preços. 40
Tabela 9 - Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 55/2023 - Ampliação de uso do mepolizumabe para o tratamento de pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária, janeiro de 2024, Brasil, (n=137) 42

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO 6
2. CONFLITO DE INTERESSES 6
3. RESUMO EXECUTIVO 7
4. INTRODUÇÃO 11
   4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença 11
   4.2 Tratamento recomendado 12
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA 14
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS 16
   6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia 17
   6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia 18
   6.3 Qualidade geral das evidências (GRADE) 18
   6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis 19
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS 19
   7.1 Avaliação econômica 19
   7.2 Impacto orçamentário 23
8. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS 26
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO 26
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS 28
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE 29
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC 29
13. CONSULTA PÚBLICA 30
   13.1 Contribuições técnico-científicas 31
   13.2 Contribuições sobre experiência ou opinião 41
14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC 52
15. DECISÃO 53
16. REFERÊNCIAS 54

ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS 57
ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA 83
ANEXO 3 - ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO 101

1. APRESENTAÇÃO

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

2. CONFLITO DE INTERESSES

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Mepolizumabe

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

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

Introdução: A asma afeta indivíduos de todas as idades e é a doença crônica mais comum entre as crianças. No Brasil, a condição é um dos problemas de saúde respiratória mais recorrentes e estima-se que 23,2% da população viva com a doença, representando aproximadamente 24% da população infantil. Mesmo com tratamento otimizado, cerca de 5-10% dos adultos e 2-5% das crianças apresentam sintomas persistentes, gerando altos custos em saúde com repetidas internações hospitalares devido às exacerbações, faltas no trabalho e na escola, além do prejuízo da qualidade de vida do paciente e familiares. A asma eosinofílica grave, na criança ou adolescente, é caracterizada pela presença de eosinófilos no sangue igual ou superior a 150 células/µL, e/ou eosinófilos detectados no escarro em uma proporção ≥ 2%, juntamente com resultados positivos para testes específicos de IgE ou teste cutâneo de leitura imediata. O tratamento da asma deve ser individualizado, de acordo com a gravidade da doença e o controle dos sintomas. No Brasil, de acordo com a bula atualizada em 2023, o medicamento em questão é indicado como tratamento complementar de manutenção da asma eosinofílica grave em pacientes adultos e pediátricos a partir de 6 anos de idade, porém, conforme PCDT de asma, o uso do mepolizumabe atualmente está restrito a pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária, associado ao tratamento com Corticosteroides Inalatórios (CI) + broncodilatadores beta 2 (ß2) agonistas de longa duração (LABA) e com contagem de eosinófilos no sangue periférico ≥ 300 células/µL.

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

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

Avaliação econômica: Foi construído um modelo de Markov em ciclos mensais com transições entre três estados de saúde centrais: sem exacerbação (ou seja, manutenção com sintomas diários sem piora de asma), com exacerbação (considerando três possíveis consequências mutuamente exclusivas de necessidade de um curso de corticoide oral, admissão em pronto-socorro ou hospitalização) e morte (considerando a morte relacionada à asma ou por outras causas). Adotou-se um horizonte de 12 anos, o qual incorpora toda a trajetória da população com 6 anos de idade até alcançarem seus 18 anos completos. Os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) foram adotados como desfecho primário e como desfechos secundários os anos de vida ganhos, número de hospitalizações e exacerbações evitadas. Como caso base, observou-se uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R$ 671.899,62 por QALY. Considerando o atual valor de reembolso no SUS pela apresentação de 100 mg de mepolizumabe e a incerteza paramétrica conjunta do modelo, ao final do horizonte de análise, obteve-se uma RCEI mediana de R$ 677.500,01 (IC 95%: R$ 456.774,08 a R$ 1.028.406,19) por QALY. Ao considerar uma análise de cenários com a equivalência de desconto do preço aprovado pela CMED (PMVG 18%) apresentado em proposta prévia de recomendação na população adulta (R$ 1.927,81 pela apresentação de 100 mg e R$ 717,88 pela apresentação de 40 mg), obteve-se uma RCEI de R$ 221.146,64 por QALY. Por sua vez, a menor RCEI foi obtida com o desfecho de exacerbação evitada (R$ 143.991,78). As variáveis com maior impacto sobre os resultados foram a diferença de utilidade sem exacerbação na terapia padrão, o custo do mepolizumabe e a redução relativa da taxa de exacerbação nas crianças de 6 a 17 anos. Na análise da curva de aceitabilidade, observa-se que o uso do mepolizumabe alcança 80% de probabilidade de ser custo-efetivo a partir da disposição a pagar de aproximadamente R$ 800 mil/QALY.

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

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

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

Considerações finais: As evidências disponíveis sobre eficácia e segurança do mepolizumabe para o tratamento de pacientes entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária são baseadas em apenas um ECR. O uso de mepolizumabe adicionado à terapia padrão (CI+LABA) foi eficaz na redução do número de exacerbações da asma. Para os

demais desfechos de eficácia, os resultados indicam melhora, porém a magnitude de efeito é baixa. Mepolizumabe apresenta um bom nível de segurança, com frequência de eventos adversos leves e moderados, semelhantes entre os grupos. As evidências analisadas dão suporte para a utilização do mepolizumabe (somado ao esquema terapêutico usual) para o tratamento de pacientes entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária. Em relação aos aspectos de custo-efetividade, a adição de mepolizumabe ao tratamento com CI + LABA resultou em uma RCEI de R$ 677.500,01 (IC 95%: R$ 456.774,08 a R$ 1.028.406,19), não se apresentando como uma alternativa custo-efetiva para os padrões do SUS. Destaca-se que o tratamento só se tornaria custo-efetivo em cenários de redução de aproximadamente 79% do preço de aquisição atualmente proposto para o mepolizumabe. A ampliação de cobertura do mepolizumabe para pacientes com asma grave eosinofílica com idade entre 6 e 17 anos pode implicar um impacto incremental total de aproximadamente R$ 16 milhões em cinco anos, com uma variação de R$ 8.165.964,84 a R$ 19.865.349,46.

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

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

Consulta pública: A Consulta Pública (CP) nº 55 foi realizada entre os dias 26 de dezembro de 2023 e 15 de janeiro de 2024, recebendo o total de 138 contribuições sobre experiência ou opinião. Uma das contribuições era direcionada à outra consulta pública, sendo desconsiderada na análise. Todas as contribuições foram submetidas à análise de conteúdo temática. Os participantes com experiência no uso do mepolizumabe relataram a efetividade da tecnologia em avaliação na redução das internações hospitalares e nos episódios de exacerbações da asma. A melhora da qualidade de vida é mencionada como um dos benefícios do uso do medicamento que representa, para os respondentes, uma opção para os pacientes que não respondem às demais terapêuticas disponíveis no SUS. A principal dificuldade de acesso é referente ao alto custo do medicamento. No total, foram recebidas 68 contribuições via formulário técnico-científico. Todas foram favoráveis à incorporação da tecnologia em análise no SUS, em desacordo com a recomendação inicial da Conitec. Destas, 29 apresentaram comentários sobre evidências clínicas e nove incluíram anexos. No entanto, não foram encontradas evidências novas que pudessem ser incorporadas ao Relatório. Os assuntos mais citados em evidências clínicas foram: redução do número de exacerbações, melhora dos sintomas, melhora da qualidade de vida, diminuição do número de internações e baixo número de eventos adversos. A maioria das contribuições relacionadas ao aspecto econômico discutiu a importância dos custos diretos e indiretos associados à asma, os quais foram, em sua maioria considerados no modelo de custo-efetividade. Foram recebidas 17 contribuições adicionais além dos aspectos citados, incluindo comentários gerais que reiteravam o que foi abordado nas evidências clínicas e na avaliação econômica. Sobre a recomendação preliminar da Conitec, todas as opiniões foram favoráveis à incorporação e os principais argumentos foram: o benefício de se incorporar mepolizumabe para o tratamento de pacientes entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária, reduzindo exacerbações e perda progressiva da função pulmonar; melhorando a qualidade de vida dos pacientes com

diminuição de hospitalizações, ansiedade e sofrimento emocional; evitando faltas recorrentes às escolas e diminuindo os efeitos adversos decorrentes do uso crônico de corticosteroides orais.

Nova proposta de preço: O demandante enviou uma contribuição durante a CP nº 55 com proposta de preço para ambas as apresentações, contemplando um desconto de aproximadamente 70% (R$ 776,60) na apresentação de 40 mg de mepolizumabe em relação ao valor utilizado na apreciação preliminar (R$ 2.860,08). Ao considerar os preços propostos, o modelo de custo-efetividade sugere uma RCEI de R$ 228.881,89/QALY em vez da RCEI inicial de R$ 671.899,62/QALY. Quanto ao impacto orçamentário, os novos preços teriam um impacto incremental de R$ 6.138.093,60 em cinco anos, comparado ao valor de R$ 16.331.929,69 inicialmente estimado.

Recomendação final da Conitec: O Comitê de Medicamentos, em sua 127ª Reunião Ordinária, no dia 6 de março de 2024, deliberou, por unanimidade, recomendar a incorporação do mepolizumabe para o tratamento de pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Considerou-se que houve elementos suficientes para modificar a interpretação inicial em relação aos aspectos de custo-efetividade, impacto orçamentário e implementação da tecnologia. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 883/2024.

Decisão: incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o mepolizumabe para o tratamento de pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União nº 77, seção 1, página 177, em 22 de abril de 2024.

Compêndio econômico:

Compêndio Econômico	
Preço CMED*	Apresentação de 40 mg: R$ 2.860,08 (PMVG 18%) Apresentação de 100 mg: R$ 6.089,54 (PMVG 18%)
Preço final proposto para incorporação	Apresentação de 40 mg: R$ 776,60 por compra local Apresentação de 100 mg: R$ 1.941,51 por compra local
Desconto sobre o preço CMED*	Apresentação de 40 mg: 72,8% sobre o valor (PMVG 18%) Apresentação de 100 mg: 68,1% sobre o valor (PMVG 18%)
Custo de tratamento por paciente*	Custo anual com a apresentação de 40 mg: R$ 9.319,20 Custo anual com a apresentação de 100 mg: R$ 23.298,12
RCEI final**	R$ 216.922,61 por QALY
População estimada**	22 no 1º ano e 110 no 5º ano
Impacto orçamentário**	R$ 408.367,00 no 1º ano e R$ 6.138.093,60 em 5 anos

* Dados consultados em 14/03/2024; **Dados referentes à nova proposta comercial apresentada em contribuição do fabricante na Consulta Pública nº 55.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

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

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

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

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

produção de óxido nítrico nas vias respiratórias, aumenta a produção de muco e contribui para a hiperresponsividade das vias aéreas (14).

A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia define como portador de asma grave, o paciente que necessita utilizar Corticosteroide Inalatório (CI) em dose alta (budesonida ≥ 1.600 µg ou equivalente) associado a um segundo fármaco de controle — broncodilatadores beta 2 (ß2) agonistas de longa duração (LABA), antagonistas muscarínicos de longa duração (LAMA) e/ou antileucotrienos — ou corticosteroide oral (CO) ≥ 50% dos dias, no ano anterior; para manter o controle da doença, ou que, apesar desse tratamento, permanece não controlada devido à sua gravidade intrínseca (15).

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

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

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

4.2 Tratamento recomendado

Os medicamentos para o tratamento da asma são divididos em medicamentos controladores e de alívio. Os medicamentos controladores são a base do tratamento da asma persistente e possuem atividade anti-inflamatória, como os CI, os CO, LABA e o imunobiológico anti-Ig. Os medicamentos de alívio são aqueles usados de acordo com a necessidade do paciente, atuando rapidamente no alívio dos sintomas e na reversão da broncoconstrição, sendo os broncodilatadores ß2-agonistas de curta duração (SABA) os representantes desta classe (7).

A administração de medicamentos por via inalatória é sempre a preferida para o tratamento de manutenção e alívio, pois requer uma dose menor de medicamento, com maior efeito local e menos efeitos adversos sistêmicos (17). Os CI desempenham papel fundamental na diminuição da inflamação e da hiperresponsividade brônquica, melhorando a capacidade pulmonar e minimizando o risco de exacerbações futuras (7).

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

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

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

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

Legenda: CI: corticoide inalatório; SABA: broncodilatador ß2–agonista de curta duração; FORM: formoterol; LABA: broncodilatador ß2–agonista de longa duração; Anti-IgE: antiimunoglobulina E, CO: corticosteroide oral.
Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma – Ministério da Saúde (2023) (7).

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

Classe terapêutica	Medicamento
Corticosteroides Inalatórios (CI)	Beclometasona e budesonida
ß2-agonistas de longa ação (LABA)	Formoterol e salmeterol
ß2-agonistas inalatórios de curta ação (SABA)	Fenoterol e salbutamol

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

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

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

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

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

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

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Mepolizumabe
Nome comercial	Nucala®
Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável. Apresentado em embalagem com 1 frasco-ampola contendo 100 mg ou 40 mg de mepolizumabe (100 mg/mL e 40mg/mL após a reconstituição, respectivamente)
Detentor do registro	GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

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

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

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

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

Eventos adversos: Em adultos e adolescentes, estudos clínicos indicam que, em indivíduos com asma eosinofílica refratária grave, as reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento foram dores de cabeça, reações no local da injeção e dor nas costas. Além disso, algumas infecções podem ser observadas com o uso deste medicamento, como infecção do trato respiratório inferior, infecção do trato urinário e faringite. É possível também alguns distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino, como congestão nasal, problemas gastrointestinais e dor

abdominal. Foram observadas inflamações dos tecidos cutâneos e subcutâneos, como eczema, afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e dor nas costas. Outras reações à administração foram: reações no local da injeção, pirexia, hipersensibilidade, erupção cutânea rubor e mialgia. Essas reações foram notificadas com frequência de <1% dos indivíduos que receberam 100 mg de mepolizumabe. Geralmente as reações no local da injeção ocorre principalmente no início do tratamento durante as três primeiras injeções e os eventos observados são: dor, eritema, inchaço, coceira e sensação de queimação.

5.1. Preço proposto para incorporação

Quadro 4. Preço da tecnologia proposta.

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

1 Demanda interna: Não houve proposta de preços na atual demanda. Para fins de comparação, o valor apresentado se refere ao mesmo percentual desconto sobre o PMVG 18% proposto em avaliação prévia de mepolizumabe em pacientes adultos;
2 Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Consulta em 13/11/2023;
3 Média ponderada das compras administrativas de secretarias de saúde realizadas desde 01/01/2022. Consulta em 13/11/2023;
4 Medicamento do elenco do Grupo 1B do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), tendo seu valor de ressarcimento federal atualmente vigente de acordo com a produção do procedimento 06.04.84.002-0 - MEPOLIZUMABE 100 MG/ML SOLUÇÃO INJETÁVEL.

5.2. Custo do tratamento

O Quadro 5 apresenta a estimativa de custo unitário e anual da intervenção proposta e suas apresentações em comparação neste Relatório:

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

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

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

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A partir da busca nas bases Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane Library e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), buscou-se por evidências científicas sobre a eficácia/efetividade e segurança do

mepolizumabe para o tratamento de pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária, considerando a seguinte pergunta de pesquisa: Mepolizumabe é eficaz e seguro no tratamento da asma eosinofílica grave refratária em pacientes com idade entre 6 e 17 anos?

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

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

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

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

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

Os desfechos principais de eficácia e segurança foram: número de exacerbações graves de asma tratadas com corticosteroides sistêmicos e eventos adversos, respectivamente. Os desfechos secundários foram: tempo até a primeira exacerbação da asma, alterações na pontuação do Índice Composto de Gravidade da Asma (CASI), avaliação global médico-paciente da resposta à terapia e função pulmonar (volume expiratório forçado [VEF] 1% do previsto, VEF1:CVF ou medidas de oscilometria de impulso) (24).

6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

No único ECR incluído (24), mepolizumabe demonstrou ser eficaz na redução do número de exacerbações de asma em comparação ao grupo sem mepolizumabe, ao longo de 52 semanas de tratamento. A razão de taxa de 0,73 (IC

95%: 0,56 a 0,96) sugere que o grupo tratado com mepolizumabe teve uma redução de aproximadamente 27% nas exacerbações de asma em comparação ao grupo sem mepolizumabe. Para os desfechos: alterações na pontuação do Índice Composto de Gravidade da Asma (*Composite Asthma Severity Index - CASI*), tempo até a primeira exacerbação de asma, avaliação global do paciente e do médico e função pulmonar, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos mepolizumabe adicionado a terapia padrão (CI+LABA) quando comparado ao tratamento padrão sem mepolizumabe (placebo).

6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

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

6.3 Qualidade geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada por meio da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (28) (Quadro 7). A avaliação completa está disponível no Anexo 1.

Na avaliação da qualidade da evidência, proveniente do ECR incluído (24), foram classificados como desfecho crítico de eficácia (número de exacerbações graves de asma tratadas com corticosteroides sistêmicos) e segurança (eventos adversos); além dos desfechos importantes (alterações na pontuação do CASI, tempo até a primeira exacerbação da asma, avaliação global do paciente à terapia, avaliação global do médico à terapia e função pulmonar), sendo a qualidade das evidências classificadas como moderada e alta, conforme o Quadro 7.

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

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

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

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

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

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

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

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

Tipo de análise

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

População-alvo

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

Perspectiva de análise

Foi adotada a perspectiva do SUS.

Comparadores

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

Comparador: CI + LABA

Horizonte temporal

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

Medidas de efetividade

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

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

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

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

Estimativa de custos

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

Intervenção:

- mepolizumabe 40 mg: R$ 2.860,08[1]
- mepolizumabe 100 mg: R$ 4.756,28[2]

Comparadores:

- formoterol + budesonida: R$ 46,19[3]

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

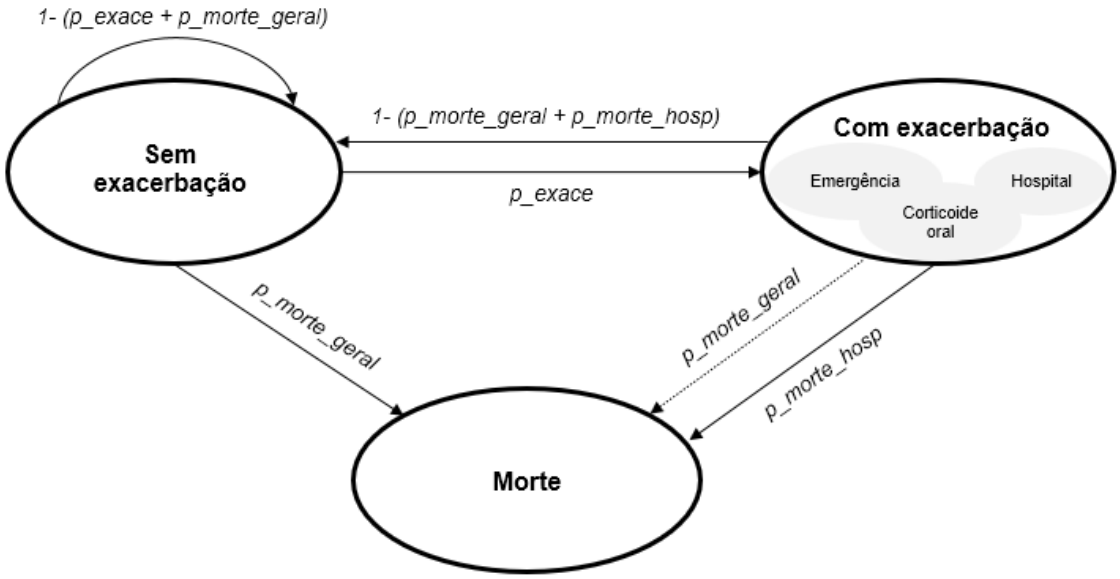
Ressalta-se que em sua apreciação inicial na Conitec, o valor até então vigente na lista CMED da apresentação de mepolizumabe de 40 mg era de R$ 2.763,24, o qual foi posteriormente atualizado para o valor de R$ 2.860,08 vigente em novembro de 2023

Moeda

Real (R$) no ano de 2023.

Modelo escolhido

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



Fonte: Elaboração própria

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

Pressupostos do modelo

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

Análise de sensibilidade

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

Resultados

Em sua apreciação inicial na reunião ordinária da Conitec, o valor até então vigente na lista CMED da apresentação de mepolizumabe de 40 mg (R$ 2.763,24) resultava em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R$ 660.778,21 por QALY. Com a atualização de preços em novembro de 2023, a RCEI foi então atualizada para o valor de R$ 671.899,62 por QALY (Tabela 1).

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

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

Nota: RCEI: Razão de custo-efetividade incremental

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

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

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

1 Considera o valor médio de preço do mepolizumabe praticado em compras públicas pelas SES (R$ 2.060,05).
2 Considera o preço proposto com desconto na apresentação de 100 mg e a possibilidade fracionamento de doses em crianças até 12 anos de idade.
3 Considera uma equivalência de desconto do preço aprovado pela CMED das propostas prévias de preço do mepolizumabe (R$ 1.927,81 pela apresentação de 100 mg e R$ 717,88 pela apresentação de 40 mg).
4 RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

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

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

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

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

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

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

Limitações

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

7.2 Impacto orçamentário

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

Perspectiva de análise

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

Horizonte temporal

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

Custos considerados

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

Intervenção:

- mepolizumabe 40 mg: R$ R$ 2.860,08[4]
- mepolizumabe 100 mg: R$ 4.756,28[5]

Comparadores:

- formoterol + budesonida: R$ 46,19[6]

Ressalta-se que em sua apreciação inicial na Conitec, o valor até então vigente na lista CMED da apresentação de mepolizumabe de 40 mg era de R$ 2.763,24, o qual foi posteriormente atualizado para o valor de R$ 2.860,08 vigente em novembro de 2023.

População

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

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

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

Em sua apreciação inicial na CONITEC, a revisão da adoção de uma estimativa menor da proporção de pacientes com o fenótipo de asma eosinofílica foi sugerida por especialista. A partir da sugestão, o modelo de AIO foi revisado considerando parâmetros mais próximos do contexto brasileiro.

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

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

Análise das incertezas

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

Resultados

Com os parâmetros inicialmente adotados, o modelo de AIO apreciado pela Conitec sugeria um impacto de aproximadamente R$ 27 milhões em cinco anos. Após atualização de valores da CMED da apresentação de 40 mg de mepolizumabe e da revisão de estimativas epidemiológicas sugeridas por especialistas presente na reunião da Conitec, obteve-se no caso base uma estimativa de impacto orçamentário incremental de aproximadamente R$ 1 milhão no primeiro ano, chegando a R$ 5,5 milhões no quinto ano de ampliação de uso, somando um total de aproximadamente R$ 16 milhões em todo o período de cinco anos (Tabela 4).

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

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

Fonte: Elaboração própria

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

Limitações

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

8. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS

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

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

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

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

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

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

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

(i) *ClinicalTrials: recruiting, not yet recruiting, active, not recruiting, completed, enrolling by invitation studies | Interventional studies | Asthma | Phase 3, 4 |*

(ii) *Cortellis: current development status (Indication (Asthma); status (Launched or registered or pre-registration or phase 3 clinical); link to highest status)*

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no *ClinicalTrials* que testaram ou estão testando medicamentos resultantes da busca supracitada, além de tecnologias registradas nos últimos 5 anos para a indicação clínica na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias. Foram desconsideradas as tecnologias constantes no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente para tratamento da asma.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram identificadas 4 tecnologias potenciais para o compor o esquema terapêutico da asma (Quadro 8).

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

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

Fontes: *Cortellis*™ da *Clarivate Analytics*; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 30/10/2023.
Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*;
[a] Indicado para pacientes a partir de 12 anos de idade

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

O depemoquimabe é um anticorpo monoclonal de longa ação, anti-IL-5, que está em fase 3 de pesquisa clínica para o potencial tratamento de pacientes portadores de asma eosinifílica moderada a grave, pelo período de 6 meses

(38). O estudo NCT04719832 está avaliando a eficácia e segurança do depemoquimabe em pacientes com idade ≥ 12 anos, portadores de asma eosinofílica grave, não controlada. A previsão de conclusão do estudo é para novembro de 2023 (42).

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

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

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

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

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

Em relação aos aspectos de custo-efetividade, a adição de mepolizumabe ao tratamento com CI + LABA resultou em uma RCEI de R$ R$ 677.500,01 (IC de 95%: R$ 456.774,08 a R$ 1.028.406,19) por QALY, não se apresentando como uma alternativa custo-efetiva para os padrões do SUS. Destaca-se que o tratamento só se tornaria custo-efetivo em cenários de redução de aproximadamente 79% do preço de aquisição atualmente proposto para o mepolizumabe.

A ampliação de cobertura do mepolizumabe para pacientes com asma grave eosinofílica com idade entre 6 e 17 anos pode implicar em um impacto incremental total de aproximadamente R$ 16 milhões em todo o período de cinco anos, com uma variação de R$ 8.165.964,84 a R$ 19.865.349,46, de acordo com a taxa de absorção.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

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

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

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

Para essa recomendação, o Comitê considerou que, apesar de promover redução do número de exacerbações com necessidade de hospitalização, por meio da evidência clínica apresentada, esse tamanho do efeito tende a ser superestimado àquele que teria no mundo real, sendo o benefício marginal. Além disso, o tratamento com mepolizumabe foi considerado oneroso, com elevado impacto orçamentário estimado, e indicou não ser custo-efetivo, de acordo com o limiar de custo-efetividade atualmente adotado.

13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 55/2023 foi realizada entre os dias 26/12/2023 e 15/01/2024. Foram recebidas 206 contribuições, sendo 68 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 138 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: 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 (http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas).

13.1 Contribuições técnico-científicas

Todas as 68 contribuições recebidas, via formulário técnico-científico, foram favoráveis à incorporação da tecnologia em análise no SUS, em desacordo com a recomendação inicial da Conitec.

Perfil dos participantes

Das 68 contribuições recebidas, 63 foram enviadas por pessoas físicas, sendo 46 identificadas como profissionais de saúde; nove como familiares, amigos ou cuidador de paciente; cinco como interessados no tema; e três como pacientes. Foram identificadas cinco contribuições de pessoas jurídicas, sendo uma da empresa fabricante da tecnologia (GSK) e quatro de Organizações da Sociedade Civil.

Entre os anexos, constam documentos da Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade de Pneumologia do Rio Grande do Sul, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Associação Brasileira de Asma Grave – ASBAG, Associação Brasileira de Apoio à Família com Hipertensão Pulmonar e Doenças Correlatas e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia – ASBAI.

De acordo com as contribuições recebidas, a maioria dos participantes era do sexo feminino (n=45), de cor ou etnia declarada branca (n=56) e apresentavam média de idade entre 40 e 59 anos (n=38). A região do país que mais contribuiu foi a Sudeste (n=43), seguida pela Sul (n=17), Centro-oeste (n=4) e Nordeste (n=4). As demais informações podem ser consultadas com detalhamento nas Tabelas 5 e 6.

Tabela 5. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 55/2023, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	63 (92,6)
Paciente	3 (4,8)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	9 (14,3)
Profissional de saúde	46 (73)
Interessado no tema	5 (7,9)
Pessoa jurídica	5 (7,4)
Empresa	0
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (20)
Sociedade médica	0
Organização da Sociedade Civil	4 (80)
Outra	0

Tabela 6. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 55/2023, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	45 (66,2)
Masculino	22 (32,3)
Outros	1 (1,5)
Cor ou Etnia	
Amarelo	3 (4,4)
Branco	56 (82,4)
Indígena	0
Pardo	8 (11,8)
Preto	1 (1,5)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0
18 a 24 anos	0
25 a 39 anos	27 (39,7)
40 a 59 anos	38 (55,9)
60 anos ou mais	3 (4,4)
Regiões brasileiras	
Norte	0
Nordeste	4 (5,9)
Sul	17 (25)
Sudeste	43 (63,2)
Centro-oeste	4 (5,9)

Evidências clínicas

Das 68 contribuições, 29 apresentaram comentários e nove incluíram anexos. Não foram encontradas evidências novas que pudessem ser incorporadas, sendo que o único estudo que contemplou a pergunta PICO (24) já havia sido incluído no relatório inicial. Abaixo, são apresentadas algumas das contribuições, na íntegra.

> *"Atualmente sabemos que há aproximadamente 6,8% de asmáticos graves que necessitam dessa classe de medicamentos (imunobiológicos), o tratamento com mepolizumabe reduziu exacerbações de maneira efetiva e determinou melhor controle da doença."*
>
> ***Profissional de saúde***

"Na edição de 2023, a Global Initiative for Asthma (GINA) em suas anuais recomendações situa o mepolizumabe como o imunobiológico preferencial para o tratamento de crianças com a referida enfermidade. Em linha com esta análise, recente artigo de revisão de Ulman N et al. aponta para a segurança e eficácia do mepolizumabe no tratamento da asma grave eosinofílica em crianças e adolescentes, indicando que tal abordagem deva ser considerada., De interesse igualmente, apontamos a possibilidade de superposição de asma alérgica e eosinofílica, condição na qual o mepolizumabe levou a redução de exacerbações, melhora dos sintomas e qualidade de vida diante de falha com o omalizumabe numa população acima de 12 anos. O estudo MUPPITS-2, publicado recentemente revela redução da taxa de exacerbação em nível estatisticamente significativo no grupo tratado com mepolizumabe quando comparado com o braço placebo. Tal resultado em muito veio a contribuir para o tratamento de crianças e adolescentes com asma grave eosinofílica, uma vez que é a exacerbação o principal parâmetro indicador de gravidade da asma e com desdobramentos tanto no curto, como a longo prazo. Ressalte-se que a escolha da população incluída foi aquela em que a morbidade da asma é sabidamente maior, o que faz do seu tratamento um habitual desafio. Não obstante, o desfecho primário foi alcançado, reforçando conclusões de pesquisas anteriores que, inclusive, justificaram a aprovação de agências regulatórias para inclusão em bula da indicação do mepolizumabe em pacientes acima de 6 anos."

GSK, empresa fabricante da tecnologia avaliada

"Diversos estudos clínicos e evidências científicas robustas têm atestado a eficácia do Mepolizumabe na redução de exacerbações asmáticas, melhora da função pulmonar e qualidade de vida dos pacientes. Além disso, seu mecanismo de ação específico, direcionado à inibição da interleucina-5, torna-o uma opção terapêutica valiosa para casos de asma grave eosinofílica refratária a tratamentos convencionais."

Associação Brasileira de Asma Grave - ASBAG

"Um estudo realizado nos Estados Unidos, avaliou a eficácia do Mepolizumabe em crianças e adolescentes. Foram incluídas crianças de baixo nível socioeconômico, a maioria negros (70%) e com histórico de exacerbações frequentes – semelhante ao perfil de crianças e adolescentes brasileiros com asma grave não controlada atendidos no SUS. Nesse estudo, o tratamento com Mepolizumabe foi comparado ao placebo de forma randômica e duplo-cega. No total, 290 crianças foram incluídas no ensaio clínico e 248

completaram o estudo. Foi observada redução significante no número médio de exacerbações no período de 52 semanas, sendo de 0,96 (IC95%: 0,78 – 1,17) no grupo Mepolizumabe e de 1,30 (IC95%: 1,08 – 1,57, p=0,027) no grupo placebo. De modo geral, o tratamento com Mepolizumabe foi bem tolerado, com exceção ao maior número de reações nos locais de aplicação da medicação."

Associação Brasileira de Pediatria - ABP

"Com relação às evidências científicas, destacamos um ensaio clínico recente, realizado nos Estados Unidos, que avaliou a eficácia do mepolizumabe em crianças e adolescentes de periferias de cidades americanas. Nesse estudo foram incluídas crianças de baixo nível socioeconômico, majoritariamente de negros (70%) e com histórico de exacerbações frequentes – padrão muito semelhante ao perfil de crianças e adolescentes brasileiros com asma grave não controlada atendidos no SUS. Nesse estudo, o tratamento com mepolizumabe foi comparado ao placebo de forma randômica e duplo-cega. No total, 290 crianças foram incluídas no ensaio clínico e 248 completaram o estudo. Foi observada redução significante no número médio de exacerbações no período de 52 semanas, sendo de 0,96 (IC95%: 0,78 – 1,17) no grupo mepolizumabe e de 1,30 (IC95%: 1,08 – 1,57, p=0,027) no grupo placebo. De modo geral, o tratamento com mepolizumabe foi bem tolerado, com exceção ao maior número de reações nos locais de aplicação da medicação. A redução do número de exacerbações graves e a segurança são considerados os desfechos mais relevantes e críticos para o tratamento da asma grave. As exacerbações graves de asma impactam na gravidade da doença, prognóstico, risco de hospitalizações e qualidade de vida do paciente e familiares. Além disso, são o principal fator de impacto e ônus para o sistema de saúde. Na avaliação do sistema GRADE, a qualidade da evidência para o desfecho redução de exacerbações graves no estudo supracitado foi alta. Além disso, todas as diretrizes nacionais e internacionais preconizam o uso de mepolizumabe para a asma grave eosinofílica a partir de 6 anos de idade".

Associação Brasileira de Alergia e Imunologia - ASBAI

Avaliação econômica

No formulário de contribuições técnico-científicas, identificou-se um total de 25 registros que indicaram contribuições em relação à avaliação econômica. Em resumo, as contribuições destacaram pontos sobre a redução de custos com outros tratamentos e intercorrências, o alto custo deste tratamento para os pacientes e a negociação de

preços como uma possível solução para a ampliação do uso da tecnologia no SUS. Tais pontos podem ser identificados nos seguintes exemplos de contribuições:

> *"O custo do medicamento é compensado pela redução dos custos hospitalares, principalmente atendimentos em PS, e internações em UTI, que estes pacientes frequentemente necessitam."*
>
> ***Profissional de saúde***

> *"A avaliação de tecnologia de Nucala (mepolizumabe) com preços reduzidos das apresentações (40mg e 100mg) aproxima-se do preço proposto nesta contribuição. Cabe destacar que se trata de uma necessidade assistencial não atendida e o valor proposto para Nucala (mepolizumabe) 40 mg é de R$ 776,60, o que consiste em uma redução de mais de 70% em relação ao valor utilizado na reunião preliminar (R$ 2.860,08)."*
>
> ***GSK, empresa fabricante da tecnologia avaliada***

> *"Acredito que com a provável redução de preço com oferta da empresa fabricante, será possível chegar em um valor vantajoso para o sistema, considerando uma necessidade assistencial não atendida. Trata-se de população pediátrica, com muitos anos de vida produtiva pela frente em um contexto de doença grave."*
>
> ***Interessado no tema***

> *"Certamente haverá redução nos gastos com saúde nesta população por consequente redução nas visitas à emergência e hospitalizações, bem como do absenteísmo escolar e dos pais ao trabalho".*
>
> ***Associação Brasileira de Pediatria – ABP***

Exceto pela contribuição do demandante, que apresentou uma proposta de preço e será discutida a seguir, nenhuma outra contribuição apontou elementos críticos, novos dados ou sugestões do modelo econômico apresentado. Ressalta-se que as afirmações de redução de custos com outros tratamentos e intercorrências, como hospitalizações e uso de corticoides orais, foram consideradas no modelo de custo-efetividade, que considera os eventos em saúde citados e suas consequências financeiras. Uma exceção, seriam os custos sociais, como os custos indiretos relacionados à incapacidade, perda de produtividade e morte precoce, os quais extrapolam a perspectiva do SUS adotada no modelo.

Impacto orçamentário

No formulário de contribuições técnico-científicas, identificou-se um total de 19 registros que indicaram contribuições em relação à análise de impacto orçamentário. Em resumo, as contribuições destacaram pontos sobre a redução de custos com outros tratamentos e intercorrências, o alto custo deste tratamento para os pacientes e a necessidade de revisão de algumas estimativas. Tais pontos podem ser identificados nos seguintes exemplos de contribuições:

> *"A asma grave eosinofílica em crianças e adolescentes representa um desafio significativo para a saúde pública, impactando não apenas a qualidade de vida desses jovens, mas também gerando ônus considerável ao sistema de saúde. Nesse contexto, a incorporação do Mepolizumabe no Sistema Único de Saúde (SUS) para tratamento nessa faixa etária torna-se imperativa, visto que este medicamento demonstrou eficácia e segurança notáveis em estudos clínicos. Depender de uma medicação cujo valor ultrapassa 5 salários mínimos, é completamente longe da realidade da população brasileira. Esta incorporação pode contribuir para negociações de preços para compra aos gestores, bem como, garantir o acesso gratuito e por direito a quem precisa!"*
>
> ***Associação Brasileira de Asma Grave - ASBAG***

> *"Com a proposta de preço, o impacto orçamentário passa de, aproximadamente, 16 milhões de reais para 6 milhões de reais (redução de 63%)."*
>
> ***GSK, empresa fabricante da tecnologia avaliada***

> *"A asma grave eosinofilica gera enormes custos aos cofres públicos pois é causa de idas frequentes a urgência, emergência além de internação em UTIs que são onerosas para a sociedade como um todo."*
>
> ***Interessados no tema***

> *"No tocante ao impacto orçamentário, sugerimos revisão da estimativa da população pediátrica com asma grave eosinofílica não alérgica, estimado em 24% [...] sugerimos estimar o tamanho da população em 12%. Assim sendo, o impacto orçamentário total (5 anos) pode ser reduzido à metade do que foi estimado, ou seja, de R$16.331.929,69 para R$8.165.964,84."*
>
> ***Associação Brasileira de Alergia e Imunologia – ASBAI***

Em relação às contribuições que destacam as limitações de não se considerar no impacto das estimativas de redução de gastos com intercorrências e hospitalizações, ressalta-se que, apesar de consistente com a proposta apresentada, podem limitar a interpretação sobre a viabilidade econômica da implementação e planejamento da perspectiva considerada. Destaca-se ainda que todos esses elementos já foram considerados no modelo de custo-efetividade e foram devidamente incorporados no suporte à tomada de decisão. Outro ponto importante, levantado por contribuição de especialistas, diz respeito à necessidade de revisão das estimativas utilizadas para delimitação da população elegível à nova tecnologia. Contudo, não foram apresentadas ou indicadas referências que dessem suporte às novas estimativas propostas, não sendo possível reproduzi-las em um cenário alternativo para discussão.

A seguir, serão detalhadas as contribuições específicas do demandante.

Contribuição do fabricante da tecnologia em análise

Em sua contribuição, o fabricante encaminhou um documento onde destaca os pontos de incerteza levantados no relatório preliminar da Conitec. Tais pontos serão aqui discutidos. Primeiramente, foram considerados os questionamentos do modelo de avaliação econômica:

Apresentações de mepolizumabe disponíveis no mercado

Ao longo da versão preliminar do Relatório de Recomendação, discute-se no modelo de avaliação econômica a necessidade de incorporação da apresentação de 40 mg de mepolizumabe, além da apresentação de 100 mg já disponível no SUS para a população adulta. Tal necessidade é corroborada pelo fabricante em sua contribuição, onde destaca que:

> "*Portanto, é indicado que a apresentação de 100 mg, já incorporada no SUS desde 2021 [11], seja utilizada por pacientes pediátricos a partir de 12 anos e que, aqueles entre 6 e 11 anos, utilizem a apresentação de 40 mg. [12]*"

Desta forma, assim como em sua versão preliminar, o modelo revisado de avaliação econômica considera como padrão a incorporação da apresentação de 40 mg de mepolizumabe.

Valores de aquisição em compras públicas e proposta de preço

Ao longo do relatório preliminar de recomendação e durante a discussão com os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec durante a apreciação inicial deste tema, foram levantados questionamentos sobre preços praticados em compras públicas, os quais poderiam estar acima de propostas ratificadas pela Conitec na incorporação prévia para a população adulta. Quanto a estes questionamentos, o fabricante primeiramente ressalta a necessidade de atualização frente aos valores reajustados da CMED:

> "*O valor de aquisição acordado na incorporação de mepolizumabe para população com idade igual ou superior a 18 anos com asma eosinofílica grave e refratária foi de R$ 1.500,00 à época (2021) [14], que após os sucessivos reajustes da tabela de preços regulada pela CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos), é de R$ 1.941,51 – valor inferior ao PMVG (Preço Máximo de Venda ao Governo) da apresentação de 100 mg/mL em qualquer alíquota de imposto considerada. [15]*"

Adicionalmente, ao reproduzir a busca de registro de preços de compra públicas no Banco de Preços em Saúde (BPS), o fabricante destaca que nenhuma das vendas com valores acima de sua proposta atualizada (R$ 1.941,51) teria sido de sua autoria, mas por outros representantes, destacando ter sempre buscado atender ao compromisso dos valores propostos à Conitec:

> *"[...] é possível afirmar que houve 15 registros com valor unitário superior a R$ 1.941,51 do total de 25. Nesses 15 processos, a GSK não consta como fornecedora responsável, além disso, é possível verificar por meio dos editais de cada processo (enviados separadamente em pasta anexa) que houve atendimento a demandas judiciais, licitação antes da regulamentação estadual do PCDT, compra por municípios e por hospitais militares. A GSK reforça seu compromisso para que as aquisições estaduais sejam feitas dentro das condições do protocolo estabelecido [17] e que seja respeitado o que foi acordado durante as reuniões de avaliação junto a CONITEC [...]"*

Paralelamente à discussão sobre os registros vigentes em compras públicas, a empresa fabricante realizou por meio de sua contribuição uma proposta de preço para ambas as apresentações disponíveis de mepolizumabe na hipótese de uma recomendação favorável à ampliação de cobertura para a população pediátrica no SUS:

> "*A GSK gostaria de propor o preço unitário de R$ 776,60 (ICMS 18%) para a apresentação de Nucala® (mepolizumabe) 40 MG/ 0,4 solução injetável em seringa preenchida para uso em população pediátrica, de idade entre 6 e 11 anos de idade [...] gostaria de reforçar seu compromisso de comercialização da apresentação de 100 mg/mL ao valor unitário de R$ 1.941,51, de acordo com a incorporação em 2021 e as atualizações anuais de preço reguladas pela CMED*."

> "*A proposta de preço da GSK contempla um desconto de mais de 70% (R$ 776,60) na unidade de Nucala® (mepolizumabe) 40 mg em relação ao valor utilizado na reunião preliminar (R$ 2.860,08)*"

Desta forma, o modelo de avaliação econômica foi revisado, considerando os valores unitários de R$ 776,60 e R$ 1.941,51 para as apresentações de 40 mg e 100 mg de mepolizumabe, respectivamente. Ao considerar os preços propostos, o modelo de custo-efetividade estima uma RCEI menor, no valor de **R$ 216.922,61/QALY** em vez da RCEI preliminar de R**$ 671.899,62/QALY** (Tabela 7):

Tabela 7. Sumário dos custos e consequências do caso base com atualização de preços.

Alternativa	Custo	Efetividade	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Sem mepolizumabe	R$ 6.991,39	6,61			
Com mepolizumabe	R$ 113.900,24	7,10	R$ 106.908,85	0,49	R$ 216.922,61

Fonte: Elaboração própria

Na análise de sensibilidade com 1.000 simulações de Monte Carlo, obteve um valor mediano de RCUI de R$ 227.718,78 (IC de 95%: R$ 154.705,62 a R$ 337.792,80).

Impacto orçamentário

Em sua contribuição, o fabricante destacou que as novas propostas de preços reduziriam significativamente o impacto orçamentário apresentado preliminarmente, alcançando um total de aproximadamente R$ 6 milhões em cinco anos:

> "[...] *o incremento de custos com a expansão da indicação, assistindo aos pacientes pediátricos que hoje não possuem tratamento medicamentoso específico incorporado, seria de aproximadamente 6 milhões de reais em 5 anos [...] Esse valor é cerca de 37% do que foi discutido durante reunião de avaliação preliminar, ainda sem proposta de preço do fabricante para a apresentação de 40 mg de Nucala® (mepolizumabe)*."

Sem alterações na população atendida e na divisão de mercado proposta, o modelo preliminar de impacto orçamentário foi revisado adotando os novos preços propostos, alcançando valores consistentes com os valores levantados pelo fabricante em sua contribuição. O novo modelo de impacto orçamentário estima um impacto incremental menor, de **R$ 6.138.093,60** em cinco anos, comparado ao valor de **R$ 16.331.929,69** inicialmente estimado (Tabela 8):

Tabela 8. Impacto orçamentário da incorporação do mepolizumabe em pacientes com asma grave e idade entre 06 e 17 anos com atualização de preços.

Período	Custo total		Custo incremental
	Cenário de Referência	Cenário Alternativo	
2024	R$ 61.037,11	R$ 469.404,11	R$ 408.367,00
2025	R$ 61.084,11	R$ 878.447,00	R$ 817.362,89
2026	R$ 61.131,15	R$ 1.288.119,53	R$ 1.226.988,38
2027	R$ 61.178,22	R$ 1.698.422,43	R$ 1.637.244,22
2028	R$ 61.225,32	R$ 2.109.356,44	R$ 2.048.131,12
Total	**R$ 305.655,91**	**R$ 6.443.749,52**	**R$ 6.138.093,60**

Fonte: Elaboração própria

Contribuição além dos aspectos citados

Em geral, foram recebidas 17 contribuições adicionais além dos aspectos citados. No entanto, essas contribuições consistem principalmente em comentários gerais que reiteram os pontos levantados nas evidências clínicas e na avaliação econômica.

Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Das 68 contribuições totais recebidas, 63 enviaram comentários sobre a recomendação da Conitec. Todas foram favoráveis à incorporação do mepolizumabe. Os principais argumentos foram: o benefício de se incorporar mepolizumabe para o tratamento de pacientes entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária, reduzindo exacerbações e perda progressiva da função pulmonar; melhorando a qualidade de vida dos pacientes com diminuição de hospitalizações, ansiedade e sofrimento emocional; evitando faltas recorrentes às escolas e diminuindo os efeitos adversos decorrentes do uso crônico de corticosteroides orais. Abaixo seguem algumas contribuições transcritas.

> *"Meu familiar deixou de apresentar crises recorrentes que quase o internavam, o custo do tratamento melhorou muito e a qualidade de vida ainda mais."*
>
> ***Familiar de paciente***

> *"...Durante a reunião de avaliação preliminar, foram reconhecidos os benefícios clínicos deste imunobiológico para tratar uma necessidade não atendida de medicamento específico em asma grave eosinofílica pediátrica. A proposta de preço para aquisição de Nucala (mepolizumabe) 40 mg possibilita a expansão de indicação com impacto orçamentário 63% menor do que foi calculado inicialmente. Há, ainda, a oportunidade de assistir aos pacientes pediátricos com asma alérgica e eosinofílica com mepolizumabe,*

uma alternativa segura, eficaz e que traria previsibilidade orçamentária (posologia fixa) e economia substancial de recursos financeiros ao sistema."

GSK, empresa fabricante da tecnologia avaliada

"Em nome da Associação Brasileira de Asma, entidade comprometida com a promoção da saúde respiratória e o bem-estar dos pacientes asmáticos em todo o território nacional, expresso o desejo favorável à incorporação do medicamento Mepolizumabe no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da asma grave eosinofílica grave refratária em crianças e adolescentes com idade entre 6 e 17 anos. Sou mãe de uma menina de 10 anos com asma grave, e esta poderia ser uma opção de tratamento caso seja indicado em algum momento. E como organização, nós convivemos diariamente com relatos e a proximidade a pacientes e famílias que dependem desta medicação para viver sem crises graves de asma."

Associação Brasileira de Asma Grave - ASBAG

"Sou médica alergista e imunologista e cuido de pacientes asmáticos. Sem dúvida, é um medicamento capaz de impactar na morbimortalidade dos pacientes asmáticos, especialmente nos pacientes que fazem uso crônico de corticoide inalatorio em doses altas ou via sistêmica. O corticoide em altas doses ou seu uso prolongado pode causar imunossupressão. Em contrapartida, o Mepolizumabe atua na inflamação sem promover imunodeficiência. Medicamento já com aprovação pela ANVISA, a população alvo merece a sua disponibilidade."

Profissional de saúde

13.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Metodologia

A análise qualitativa das contribuições recebidas pelo formulário de experiência e opinião da consulta pública e anexos enviados foi realizada por meio da análise de conteúdo temática. A análise foi desenvolvida a partir dos três grandes eixos, a saber: comentários sobre a incorporação da tecnologia em análise; experiências positivas e negativas com a tecnologia em avaliação; experiências positivas e negativas com outras tecnologias. Na primeira etapa da análise, realizou-se a leitura dos dados, enquanto, na segunda fase, ocorreu a identificação dos núcleos temáticos e sua

codificação, utilizando planilha Excel®. Na terceira fase, procedeu-se à análise geral e interpretação dos dados, comparando os resultados dos vários segmentos participantes da pesquisa.

Resultados da Consulta Pública

Descrição de Participantes

A maior parte das contribuições recebidas nesta consulta pública veio de mulheres cisgênero (59,9%; n=82), pessoas identificadas como brancas (66,4%; n=91) e da região Sudeste (62%; n=85). No que se refere aos segmentos de participantes da consulta pública, os familiares, amigos e cuidadores de pacientes (51,1%; n=70) constituíram maioria. Quanto à experiência com o mepolizumabe, 30 pessoas (21,9%) responderam já terem experiência com esse medicamento e 31 pessoas (22,6%) afirmaram ter experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para a doença.

Tabela 9 - Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 55/2023 - Ampliação de uso do mepolizumabe para o tratamento de pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária, janeiro de 2024, Brasil, (n=137).

Variáveis	n	%
Sexo		
Homem cisgênero	52	38
Mulher cisgênero	82	59,9
Não-binária	1	0,7
Outro	2	1,4
Cor ou Etnia		
Amarelo	4	2,9
Branco	91	66,4
Indígena	0	0
Pardo	36	26,3
Preto	6	4,4
Região		
Centro-Oeste	2	1,5
Nordeste	11	8
Norte	6	4,4
Sudeste	85	62
Sul	33	24,1
Contribuição por segmento		
Paciente	8	5,8
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	70	51,1

Variáveis	n	%
Sexo		
Homem cisgênero	52	38
Mulher cisgênero	82	59,9
Não-binária	1	0,7
Outro	2	1,4
Profissional de saúde	30	21,9
Interessado no tema	26	19
Organização da sociedade civil	3	2,2

Fonte: Consulta Pública nº 55/2023, Conitec.

Opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec

Das 137 contribuições analisadas, todas foram favoráveis à incorporação do medicamento em avaliação, sendo contrárias à recomendação preliminar da Conitec. Os argumentos apresentados nos comentários foram categorizados nos seguintes temas: a) efetividade do medicamento; b) melhora da qualidade de vida; c) alto custo; e, d) mais opções terapêuticas.

Efetividade do medicamento

Nos comentários de todos os segmentos participantes, fez-notar o argumento de que o mepolizumabe é mencionado como efetivo e seguro para a população de seis a 17 anos. Os profissionais de saúde apresentam relatos pessoais e evidências encontradas em estudos dos benefícios da tecnologia em avaliação para a redução da exacerbação da asma, o controle da doença, a melhora dos sintomas e a redução das internações.

> *Como pneumologista, vemos a mudança clara em redução de exacerbações, hospitalizações com o uso do mepolizumabe para asma grave eosinofílica e seguramente elegível para uso acima de 6 anos de idade.*
>
> ***Profissional de saúde***

> *(...) Estudos demonstraram que o mepolizumabe pode reduzir significativamente o número de exacerbações em crianças com asma grave. Isso é particularmente importante para reduzir a hospitalização e melhorar a qualidade de vida desses pacientes. 3. Melhoria na Função Pulmonar: Além de diminuir as exacerbações, o mepolizumabe mostrou-se eficaz em melhorar a função pulmonar, medida através de testes como a espirometria. 4. Controle de Sintomas: Pacientes tratados com mepolizumabe frequentemente relatam*

uma melhoria nos sintomas da asma, como menor frequência de tosse e dispneia. Segurança do mepolizumabe: 1. Perfil de Segurança: O mepolizumabe é geralmente bem tolerado, com um perfil de segurança favorável. Os efeitos colaterais mais comuns são dor de cabeça, reação no local da injeção e fadiga.

Profissional de saúde

Os participantes interessados no tema mencionam também estudos de longo prazo que comprovam a efetividade do medicamento, como no exemplo a seguir:

O medicamento já tem se mostrado eficaz em estudos de longo prazo e possui indicação em bula para pacientes a partir de 6 anos apresentando segurança e eficácia satisfatórias.

Interessado no tema

Um representante da organização da sociedade civil destacou a segurança e a importância do medicamento para evitar internações e mortes por asma:

Sou presidente da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia Regional Paraná. É uma medicação com um excelente perfil de segurança, poupa internações e mortes por asma e deve ser usada em pacientes asmáticos graves, sem controle com corticóides inalados

Organização da Sociedade Civil

Melhora da qualidade de vida

Os participantes afirmam o acesso à tecnologia em avaliação como um importante recurso para a melhora da qualidade de vida das crianças e adolescentes com asma grave eosinofílica. Os argumentos levam em consideração os resultados benéficos do medicamento no controle da doença.

Mepolizumabe é uma tecnologia para o tratamento da asma eosinofilia grave onde crianças e adolescentes podem se beneficiar também, assim como os adultos. Melhora a qualidade de vida com controle eficaz da asma. A importância do acesso a esta medicação está relacionada ao cuidado e controle frente às consequências desta condição respiratória crônica.

Familiar, amigo ou cuidador

Acredito que este medicamento transforma a vida dos pacientes com asma grave, uma

vez que traz melhoras significativas e qualidade de vida, reduzindo significativamente as exacerbações dos pacientes.

Profissional de saúde

Para os familiares, amigos, cuidadores e os interessados no tema, a possibilidade de incorporação do mepolizumabe, no SUS, representa uma esperança, na medida em que a tecnologia avaliada mostra-se como um medicamento que pode salvar vidas, estabilizar os sintomas e manter uma vida normal:

Minha sobrinha tem asma grave e a possibilidade de acesso a um imunobiológico no SUS me traz esperança como mãe, que reconhece a dificuldade de pais que têm filhos com AGE [Asma Grave Eosinofílica]. Essa doença é séria, e se bem tratada, o paciente se mantém estável, sem exacerbações.

Familiar, amigo ou cuidador

Com a incorporação vai ampliar o número de vidas beneficiadas para tratar essa doença tão grave que é acometida de forma severa aos pacientes nessa faixa etária de 6 a 17 anos.

Familiar, amigo ou cuidador

Medicamento que salva vidas e traz o paciente para viver uma vida normal e sem sintomas.

Interessado no tema

Os participantes ainda ressaltam que a tecnologia em avaliação, além de reduzir as internações hospitalares, permite que as crianças e adolescentes não percam dias escolares e possam realizar suas atividades com melhor qualidade de vida, como nos comentários a seguir:

Melhora na qualidade de vida das crianças e adolescentes, diminuição de faltas escolares, internações e idas aos prontos socorros.

Familiar, amigo ou cuidador

É um medicamento essencial para a saúde, em especial de crianças que dependem dele para desenvolver qualquer atividade com mais qualidade de vida

Familiar, amigo ou cuidador

Importante medicação para tratamento da asma grave eosinofílica a fim de evitar sequelas graves quando se tornar um adulto, reduzir o número de faltas nas aulas, praticar esporte entre os amigos e familiares e evitar o bullying.

Profissional de saúde

Um familiar, amigo ou cuidador afirma que a oferta de medicamentos para todos os cidadãos, independentemente de condições financeiras, é um direito à vida que precisa também ser garantido, pelo Estado, à população em questão:

Todo tratamento precisa ser incorporado ao SUS, para que as pessoas tenham acesso. O governo, deferindo os pedidos, tende a também devolver às pessoas a possibilidade de aumentar a expectativa de vida, bem como melhorar a qualidade de vida e até proporcionar a estes queridos irmãos o alcance da cura. As pessoas que a renda não alcança o tratamento precisam de ajuda. Os tratamentos deveriam ser acessíveis a todos, e não apenas para os mais ricos. O direito à vida é um direito. Mas, se é preciso consulta pública para que o governo cumpra seu dever em garantir o direito, espero que meu voto possa ajudar.

Familiar, amigo ou cuidador

Alto custo

Pacientes, familiares, amigos e cuidadores argumentam que a tecnologia em avaliação tem alto custo para o desembolso direto, sendo esse um dos fatores que torna o medicamento inacessível para grande parte da população, como nos comentários em destaque:

É de extrema importância a inserção da medicação Mepolizumbame para o tratamento de pacientes, com idade de 06 a 17 anos, com asma eosinofílica grave refratária, pois o custo de uma única dose da medicação, custa em torno de uma variação de R$ 8.000.00 a R$ 10.000,00, tornando inviável o tratamento para a maioria da população, e pelo que vemos de casos da doença, os mais vulneráveis são os que mais sofrem com a enfermidade de falta do medicamento.

Paciente

Muitas das pessoas que necessitam do medicamento não têm condições financeiras para adquirir. Por isso, é imprescindível que seja disponibilizado pelo SUS.

Familiar, amigo ou cuidador

Com relação aos custos, a judicialização é apontada como uma via para acessar o medicamento que onera ainda mais os gastos públicos, como argumentou o seguinte participante:

> *(...) Outro ponto é que a compra em larga escala do medicamento deve sair mais barata do que via ordem judicial: onde, além de se comprar o medicamento mais caro, ainda há custos envolvendo a justiça. São crianças e, como todas as pessoas, têm direito à vida e devem ter direito a um futuro com qualidade de vida.*

Interessado no tema

Mais opções terapêuticas

Os profissionais de saúde ressaltam as poucas opções terapêuticas para o tratamento eficaz de pacientes pediátricos com asma grave. A indisponibilidade do uso do mepolizumabe, para a população em questão, faz com que os pacientes precisem utilizar, em grande frequência, doses de corticosteroides que apresentam eventos adversos relevantes.

> *Pacientes pediátricos com asma grave têm poucas opções de tratamento eficaz. A experiência com este medicamento em pacientes adultos, juntamente com o embasamento técnico de sua segurança na faixa pediátrica, nos permite recomendar este medicamento para evitar uso excessivo de corticosteróides orais que atrapalham o crescimento entre outros efeitos colaterais.*

Profissional de saúde

> *Sou médico e atuo em serviço de complexidade terciária com pacientes pediátricos portadores de asma grave. Quando tais pacientes se encontram em uso de doses otimizadas de medicações inalatórias e mesmo assim mantêm sintomas, há alternativas restritas de tratamento e muitos destes pacientes demandam uso frequente de corticoide oral, com sérios efeitos colaterais.*

Profissional de saúde

Segundo um profissional de saúde, além se apresentar como uma alternativa terapêutica importante para o tratamento da asma grave, a tecnologia em avaliação pode ser utilizada no seguimento dos pacientes pediátricos que não são elegíveis para o uso do medicamento ofertado no SUS:

Pacientes pediátricos com asma grave que demanda uso de imunobiológicos são raros, mas existem. O único biológico aprovado atualmente para tratamento de asma grave pelo SUS é o omalizumabe, um anti-IgE cuja posologia e indicação são influenciadas pelo valor da IgE sérica. Portanto, pacientes pediátricos com asma grave atópica e níveis muito elevados de IgE não são elegíveis para tratamento com omalizumabe e ficam SEM OPÇÕES terapêuticas, no SUS, com risco de morte, ou de uma péssima qualidade de vida. O mepolizumabe não tem essa limitação e representa uma alternativa importante para esses pacientes (...)

Profissional de saúde

Experiência com a tecnologia em avaliação

Ao apontarem os aspectos facilitadores do uso do mepolizumabe, os respondentes destacam a efetividade na redução de exacerbações do quadro clínico e internações hospitalares, bem como poucos eventos adversos. Considerando a melhora no quadro de saúde como nas funções pulmonares, o mepolizumabe também diminui o uso de corticoides, reduzindo comorbidades associadas aos seus eventos adversos, com consequente impacto na qualidade de vida dos pacientes.

Controlam doenças alérgicas e osinofílicas graves com poucos efeitos colaterais.

Profissional de saúde

Paciente em uso de Mepolizumabe tiveram uma melhora na qualidade de vida, redução de internações e exacerbações em vigência do medicamento. Quando indicado para os pacientes de perfil adequado, custo benefício elevado, tendo em vista alta taxa de internação, uso de medicamentos inalatórios e comorbidades de altas doses de corticoterapia.

Profissional de saúde

Com base nas contribuições da consulta pública, foi destacado que o mepolizumabe representa uma opção terapêutica para pacientes que não respondem aos medicamentos disponíveis no SUS. A posologia mensal do medicamento é um dos seus principais facilitadores, que independe de peso ou nível sérico e reduz a probabilidade de erros na administração da tecnologia em avaliação.

(...) a dose e a frequência da posologia do medicamento independem do nível sérico e/ou

peso corpóreo do paciente, o que diminui os riscos de erros durante a administração ao paciente e facilita a gestão de estoque do medicamento.

Profissional de saúde

Facilidade na aplicação, melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes, controle das crises de asma sem idas às emergências pediátricas.

Profissional de saúde

Frente aos aspectos negativos e dificuldades de uso do mepolizumabe foram destacados: a dificuldade de acesso ao medicamento por conta do alto custo, os eventos adversos como cefaleia. A necessidade de aplicação por via injetável e de estabelecimento da fenotipagem da criança ou adolescente para identificação do perfil de indicação também são destacados, como nos exemplos abaixo:

O custo é elevado. Pacientes com dificuldade de aplicação de produtos injetáveis podem sofrer com o uso dessa via.

Profissional de saúde

Necessidade de fenotipagem e perfil adequado para indicação.

Profissional de saúde

Reações adversas locais e cefaléia leve.

Profissional de saúde

Os participantes também apontaram não haver aspectos negativos e dificuldades no uso do mepolizumabe.

Experiência com outras tecnologias

Na Figura 2, estão destacadas as outras tecnologias mencionadas pelos participantes da CP nº 55/2023.

Figura 2. Tecnologias citadas na Consulta Pública nº 55/2023.



Fonte: Consulta Pública nº 55/2023, Conitec.

Ao abordar os aspectos positivos de outras tecnologias para o tratamento de asma eosinofílica, os respondentes trouxeram que houve melhora no quadro de saúde, com redução nas taxas de exacerbações, acompanhada por diminuição do uso de corticoides. Além disso, foi relatado alívio dos sintomas da asma, como redução dos espasmos bronquiais e melhora na capacidade respiratória. Foi apontada, também, uma mudança na frequência das crises, que ocorriam de forma quinzenal e passaram a ocorrer mensalmente, o que demonstra um maior controle da condição clínica e ganhos na qualidade de vida dos pacientes:

1) Omalizumabe, dupilumabe, benralizumabe, tezepelumabe: *"Uma redução considerável nas taxas de exacerbações e redução de corticoides sistêmicos." (**Profissional de saúde**)*

2) Furoato de fluticasona e formoterol, salbutamol: *"Alívio dos sintomas, redução de espasmos, broncodilatação." (**Familiar, amigo ou cuidador de paciente**)*

3) Furoato de fluticasona e formoterol, budesonida e formoterol, fluticasona e salmeterol, beclometasona: *"Diminuição das crises que eram a cada 15 dias passaram a ser a cada 30 dias." (**Paciente**)*

4) Omalizumabe: *"Qualidade de vida. Uma vida mais normal." (**Profissional de saúde**)*

Quanto aos aspectos negativos vinculados a outras tecnologias, os respondentes abordam que não têm alcançado os resultados esperados, considerando que, após um tempo de tratamento, os sintomas retornam. O uso constante do medicamento torna-se exaustivo para o paciente, considerando que, por vezes, são doses diárias, assim como a necessidade do uso prolongado de alguns medicamentos pode gerar eventos adversos, tais como ganho de peso e aumento do risco de pneumonia:

1) Brometo de tiotrópio, formoterol e beclometasona, formoterol e budesonida, salbutamol: *"Infelizmente não obtive os resultados esperados apenas com medicação convencional." (**Familiar, amigo ou cuidador de paciente**).*

2) Omalizumabe: *"Depois de algum tempo o paciente volta a ter sintomas da doença e nunca sabe a dose correta que precisa usar cada vez e às vezes é mais de uma vez ao mês." (**Familiar, amigo ou cuidador de paciente**).*

3) Furoato de fluticasona e formoterol, budesonida e formoterol, fluticasona e salmeterol, beclometasona: *"O uso mensal e diário dos medicamentos. É cansativo." (**Paciente**).*

4) Broncodilatadores de longa ação, anticolinérgicos, antileucotrienos, broncodilatadores de curta, outros imunobiológicos para asma grave: *"Uso de corticoterapia oral tem efeitos adversos sistêmicos a longo prazo. Corticoterapia inalatória em altas doses aumenta o risco de pneumonia." (**Profissional de saúde**).*

5) Salmeterol e propionato de fluticasona: *"Aumento de peso." (**Paciente**).*

O custo das tecnologias também foi elencado, com destaque para as que são utilizadas diariamente, necessitando de um fluxo constante de compras.

1) Corticoides inalados e broncodilatadores de longa duração, brometo de tiotrópio, omalizumabe, dupilumabe: *"Custo, uso de muitos dispositivos várias vezes ao dia." (**Profissional de saúde**).*

Também houve contribuições afirmando não existir efeitos negativos nas tecnologias citadas.

Considerações finais sobre as contribuições de experiência ou opinião

Considerando os aspectos positivos e facilidades, o mepolizumabe emerge como uma opção terapêutica, apresentando, segundo os participantes, redução significativa de exacerbações, minimizando a necessidade de uso de corticoides e proporcionando a melhoria do quadro de saúde. Sua posologia também foi um aspecto destacado. Já entre os efeitos negativos e dificuldades, foram apontados a dificuldade de acesso por conta do valor e eventos adversos. Quanto aos aspectos positivos e negativos referentes a outras tecnologias utilizadas para o tratamento de asma eosinofílica, foi possível observar contribuições que destacam melhorias na qualidade de vida e no quadro clínico das pessoas tratadas. No entanto, houve menções referentes à recorrência dos sintomas após certo período de tratamento e à exaustão pelo uso contínuo dos medicamentos. Além disso, o custo dessas tecnologias também foi apontado como uma preocupação.

De acordo com as contribuições, a incorporação do mepolizumabe no SUS representa uma alternativa para a população na faixa etária de seis a dezessete anos que tem poucas opções terapêuticas para o tratamento da asma grave. Representaria, segundo os relatos, uma mudança significativa na qualidade de vida dos pacientes, com menor frequência de crises asmáticas, redução das idas à emergência e das internações hospitalares, embora existam dificuldades de acesso por conta do alto custo.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Diante do que foi apresentado, o Comitê de Medicamentos ponderou sobre o novo preço proposto para o mepolizumabe de 40 mg e a extensão para a população em destaque do acordo comercial da apresentação de 100 mg outrora oferecido para a população adulta, que resultou nas reduções da razão de custo-utilidade incremental e do valor estimado do impacto orçamentário incremental com a possível adição de mepolizumabe ao tratamento com CI + LABA, e refletiu sobremaneira acerca da ampliação de cobertura do mepolizumabe para pacientes com asma grave eosinofílica com idade entre 6 e 17 anos.

Desta forma, o Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 127ª Reunião Ordinária, no dia 6 de março de 2024, deliberou, por unanimidade, recomendar a incorporação do mepolizumabe para o tratamento de pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Considerou-se que houve elementos suficientes para modificar a interpretação inicial em relação aos aspectos de custo-efetividade, impacto orçamentário e implementação da tecnologia. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 883/2024.

15. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 22, DE 18 DE ABRIL DE 2024

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o mepolizumabe para o tratamento de pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Ref.:

25000.081136/2023-38.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro 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 Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o mepolizumabe para o tratamento de pacientes com idade entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646, 21 de dezembro de 2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - 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.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

16. REFERÊNCIAS

1. Matsunaga NY, Ribeiro MAGdO, Saad IAB, Morcillo AM, Ribeiro JD, Toro AADC. Evaluation of quality of life according to asthma control and asthma severity in children and adolescents. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2015;41:502-8.

2. Sheehan WJ, Phipatanakul W. Difficult to control asthma: epidemiology and its link with environmental factors. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2015;15(5):397.

3. O'Neill S, Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven R, Mansur AH, et al. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: an economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. Thorax. 2015;70(4):376-8.

4. Settipane RA, Kreindler JL, Chung Y, Tkacz J. Evaluating direct costs and productivity losses of patients with asthma receiving GINA 4/5 therapy in the United States. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2019;123(6):564-72. e3.

5. de Llano LP, Martínez-Moragón E, Moral VP, Alonso AT, Sánchez CA, Callejas FJ, et al. Unmet therapeutic goals and potential treatable traits in a population of patients with severe uncontrolled asthma in Spain. ENEAS study. Respiratory Medicine. 2019;151:49-54.

6. Coverstone A, Bacharier LB, Fitzpatrick AM. Severe asthma in school-age children: evaluation and phenotypic advances. Current allergy and asthma reports. 2015;15:1-10.

7. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. 2023.

8. GINA committee et al. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2022 Update. Global Initiative for Asthma: Fontana, WI, USA. 2022:225.

9. The Global Asthma Report. Int J Tuberc Lung Dis 2022;26:1-102

10. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet. 2020;396(10258):1204-22.

11. Who. Disponível em: https://www.who.int. Acesso em agosto 2023.

12. Statista Research Department M, 2022. Disponivel em: https://www.statista.com/topics/1356/asthma/. Acesso em agosto 2023.

13. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. IV Diretrizes brasileiras para o manejo da asma. J bras pneumol. 2006;32(Suppl 7):S447-S74.

14. Chung KF. Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma. The Lancet. 2015;386(9998):1086-96.

15. Carvalho-Pinto RMd, Cançado JED, Pizzichini MMM, Fiterman J, Rubin AS, Cerci Neto A, et al. Recomendações para o manejo da asma grave da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia-2021. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2021;47:e20210273.

16. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. The Lancet. 2002;360(9347):1715-21.

17. Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RMd, Cançado JED, Rubin AS, Cerci Neto A, Cardoso AP, et al. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2020;46:e20190307.

18. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. The Lancet. 1994;344(8917):219-24.

19. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma ControL study. American journal of respiratory and critical care medicine. 2004;170(8):836-44.

20. Bateman ED, Busse W, Pedersen SE, Bousquet J, Huang S, Zhou X, et al. Global Initiative for Asthma 2016–derived asthma control with fluticasone propionate and salmeterol: A Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) study reanalysis. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2019;123(1):57-63. e2.

21. Stempel DA, Szefler SJ, Pedersen S, Zeiger RS, Yeakey AM, Lee LA, et al. Safety of adding salmeterol to fluticasone propionate in children with asthma. New England Journal of Medicine. 2016;375(9):840-9.

22. Peters SP, Bleecker ER, Canonica GW, Park YB, Ramirez R, Hollis S, et al. Serious asthma events with budesonide plus formoterol vs. budesonide alone. New England Journal of Medicine. 2016;375(9):850-60.

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

24. Jackson DJ, Bacharier LB, Gergen PJ, Gagalis L, Calatroni A, Wellford S, et al. Mepolizumab for urban children with exacerbation-prone eosinophilic asthma in the USA (MUPPITS-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. The Lancet. 2022;400(10351):502-11.

25. U.S. Food and Drug Administration. Consultas [Internet]. Disponível em: https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-nucala. Acesso em: agosto de 2023.

26. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Consultas [Internet]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos-e-hemoderivados. Acesso em: agosto de 2023.

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

28. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Bmj. 2008;336(7650):924-6.

29. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

30. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. New England Journal of Medicine [Internet]. 2014;371:1198–207. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1403290.

31. Lloyd A, Price D, Brown R. The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. Primary Care Respiratory Journal [Internet]. 2007;16:22–7. Available from: https://www.nature.com/articles/pcrj200702.

32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretriz Metodológica de análise de impacto orçamentário: manual para o sistema de saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>.

33. Haute Autorité de Santé. HAS. NUCALA (mépolizumab) - Asthme sévère à éosinophiles pour les enfants de 6 ans et plus et les adolescents. Disponível em: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3380395/en/nucala-mepolizumab-asthme-severe-a-eosinophiles-pour-les-enfants-de-6-ans-et-plus-et-les-adolescents. Acesso em: outubro 2023.

34. Gemeinsamer Bundesausschuss. G-BA. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mepolizumab (neues Anwendungsgebiet: Asthma bronchiale, ≥ 6 bis < 18 Jahre). Disponível em: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/397/#beschluesse. Acesso em: outubro 2023.

35. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Mepoluzumab for treating severe eosinophilic asthma. Technology appraisal guidance [TA431]. NICE. 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta671. Acesso em: outubro de 2023.

36. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). No CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation - MEPOLIZUMAB (NUCALA — GLAXOSMITHKLINE INC.). CADTH. 2019. Disponível em: sf0593-nucala-cdec-rec-march-29-19.pdf (cadth.ca). Acesso em: outubro de 2023.

37. Scottish Medicines Consortium. Consultas [Internet]. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/mepolizumab-nucala-abbreviated-smc2139/. Acesso em: outubro de 2023.

38. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 30 de outubro de 2023. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/

39. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 30 de outubro de 2023. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines

40. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. 30 de outubro de 2023. Disponível em: www.fda.gov

41. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 30 de outubro de 2023. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/

42. Página Inicial do Cortellis. Acessado em 30 de outubro de 2023. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do.

43. NICE - National Institute for Health and Cares Excellence. Acessado em 30 de outubro de 2023. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta565/chapter/1-Recommendations

44. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Acessado em 30 de outubro de 2023. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/sf0592-fasenra-cdec-rec-march-29-19.pdf.

45. NICE - National Institute for Health and Cares Excellence. Acessado em 30 de outubro de 2023. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta751/chapter/1-Recommendations

46. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Acessado em 30 de outubro de 2023. Disponível em:https://www.cadth.ca/sites/default/files/attachments/2021-06/CADTH_reimbursement_recommendation_dupilumab_%28dupixent%29_1.pdf

47. Revier MD, Geng B. Mepolizumab prefilled syringe for the treatment of severe eosinophilic asthma: focus on the pediatric population. Expert Rev Respir Med. 2022 Aug;16(8):857-865. doi: 10.1080/17476348.2022.2109465. Epub 2022 Aug 5. PMID: 35916083.

48.Fainardi V, Caffarelli C, Deolmi M, Zambelli G, Palazzolo E, Scavone S, et al. Maintenance Therapy for Children and Adolescents with Asthma: Guidelines and Recommendations from the Emilia-Romagna Asthma (ERA) Study Group. J Clin Med. 2023 Aug 23;12(17):5467. doi: 10.3390/jcm12175467. PMID: 37685533; PMCID: PMC10487522.

ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico Científico

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

Outubro de 2023

1. APRESENTAÇÃO

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

2. CONFLITO DE INTERESSES

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

3. RESUMO EXECUTIVO

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

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

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

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

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

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

Qualidade da evidência (GRADE):

Número de exacerbações graves de asma	(x) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	( ) Muito baixa
Alterações da pontuação do CASI	( ) Alta	(x) Moderada	( ) Baixa	( ) Muito baixa
Tempo até a primeira exacerbação	( ) Alta	(x) Moderada	( ) Baixa	( ) Muito baixa

Avaliação global do paciente	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Avaliação global do médico	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Função pulmonar	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Número de eventos adversos	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

4. CONTEXTO

4.1 Objetivo do parecer

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

4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

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

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

5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

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

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

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

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

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

5.1 População

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

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

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

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

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

A resposta inflamatória é iniciada pela exposição a alérgenos e irritantes que ativam células T Helper Tipo 2 (Th2) e desencadeiam uma resposta inflamatória nas vias aéreas, com a produção de citocinas como interleucina-4 (IL-4), IL-5 e IL-13, responsáveis pelo início e manutenção do processo inflamatório (15). Nesse contexto, a IL-5 desempenha um papel importante no desenvolvimento e migração dos eosinófilos para os pulmões, onde desencadeiam inflamação e contribuem para a hiperreatividade das vias aéreas. Tanto a IL-4 quanto a IL-13 interagem com um receptor específico

chamado IL-4Ra, levando à produção de níveis elevados de imunoglobulina E (IgE) e substâncias que estão envolvidas na remodelação das vias aéreas. A IL-13 também afeta a produção de óxido nítrico nas vias respiratórias, aumenta a produção de muco e contribui para a hiperresponsividade das vias aéreas (16).

A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia define como portador de asma grave o paciente que necessita utilizar corticoide inalatório (CI) em dose alta (budesonida ≥ 1.600 µg ou equivalente) associado a um segundo fármaco de controle — broncodilatadores beta 2 (ß2) agonistas de longa duração (LABA), antagonistas muscarínicos de longa duração (LAMA) e/ou antileucotrienos — ou corticoide oral (CO) ≥ 50% dos dias, no ano anterior; para manter o controle da doença, ou que, apesar desse tratamento, permanece não controlada devido à sua gravidade intrínseca (17).

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

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

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

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

Fator diagnóstico	Critérios para o diagnóstico de asma
Histórico de sintomas respiratórios	
Sibilância, falta de ar, aperto no peito e tosse (os termos podem variar entre as culturas e idades)	• Mais do que um tipo de sintoma respiratório (em adultos, tosse isolada raramente é devida a asma) • Sintomas mudam ao longo do tempo e variam em intensidade • Sintomas são frequentemente piores à noite ou ao acordar • Sintomas são frequentemente desencadeados por exercício, riso, alérgenos, ar frio • Sintomas frequentemente surgem ou pioram com infecções respiratórias
Confirmação de limitação variável do fluxo aéreo expiratório	
Demonstração de variabilidade excessiva do fluxo aéreo expiratório (por um ou mais dos testes abaixo) e limitação do fluxo aéreo expiratório*	Quanto maiores as variações e quanto mais frequentes elas ocorrem, maior a confiabilidade no diagnóstico Ao se detectar redução do VEF1, confirmar se a relação VEF1/CVF está também reduzida (<0,75-0,80 em adultos e <0,90 em crianças)
Teste de reversibilidade ao broncodilatador (BD)* - maior sensibilidade se BD suspenso antes do teste: ≥4 horas para BD de curta ação e ≥15 horas para BD de longa ação	Adultos: aumento no VEF1 de >12% e >200 mL em relação ao valor basal, 10–15 minutos após 200–400 mcg de salbutamol ou fenoterol – maior confiança se aumento >15% e >400 mL. Crianças: aumento no VEF1 acima de 12% do valor previsto
Variação excessiva no PEF medido duas vezes ao dia durante duas semanas* Aumento significativo da função pulmonar após quatro semanas de tratamento anti-inflamatório	Adultos: variabilidade diária diurna do PFE >10%**. Crianças: variabilidade diária diurna do PFE >13%** Adultos: aumento no VEF1 >12% e >200 mL (ou >20%) no PFE† em relação ao valor basal após quatro semanas de tratamento, na ausência de infecções respiratórias
Teste de broncoprovocação com exercício*	Adultos: queda no VEF1 >10% e >200 mL do valor basal. Crianças: queda no VEF1 >12% do valor previsto, ou >15% no PFE
Teste de broncoprovocação positivo – geralmente realizado apenas em adultos	Queda no VEF1 ≥20% do valor basal com doses-padrão de metacolina ou histamina ou ≥15% com hiperventilação, solução salina ou manitol
Variação \ excessiva entre consultas* - menos confiável	Adultos: variação no VEF1 >12% e >200 mL entre consultas, na ausência de infecção respiratória. Crianças: variação no VEF1 >12% ou >15% no PFE entre consultas (pode incluir medidas durante infecções respiratórias)

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma – Ministério da Saúde (2023) (7); GINA. Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). 2022 (8).
Legenda: VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo; *Esses testes podem ser repetidos durante sintomas ou cedo da manhã; **Adaptado *de Global Initiative for Asthma*, 2019 (1); PFE = Pico de fluxo expiratório.

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

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

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

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

Fonte: Pizzichini et al., 2020. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – 2020 (17).
Legenda: GINA: Global Initiative for Asthma; ACQ-7: Asthma Control Questionnaire com 7 itens – escore 0-7 por item; ACT: Asthma Control Test – escore 0-5 por item.
Obs: O ACQ pode ser usado sem espirometria; nesse caso, é referido como ACQ-6. Caso seja usado sem espirometria ou medicamento de resgate, é referido como ACQ-5.

Os medicamentos para o tratamento da asma são divididos em medicamentos controladores e de alívio. Os medicamentos controladores são a base do tratamento da asma persistente e possuem atividade anti-inflamatória, como os CI, os corticoides orais (CO), LABA e o imunobiológico anti-Ig. Os medicamentos de alívio são aqueles usados de acordo com a necessidade do paciente, atuando rapidamente no alívio dos sintomas e na reversão da broncoconstrição, sendo os broncodilatadores ß2-agonistas de curta duração (SABA) os representantes desta classe (7).

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

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

A gravidade da asma está relacionada à quantidade de medicamento necessária para que o paciente alcance e mantenha o controle da condição de forma individualizada. Dessa forma, a asma é classificada como leve nos pacientes

que são controlados com as etapas I e II do tratamento; moderada quando o controle da doença requer medicamentos da etapa III; e grave quando os pacientes requerem medicamentos das etapas IV e V (Quadro 4). O Quadro 5 apresenta os medicamentos utilizados no tratamento da asma disponíveis no SUS (7).

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

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

Legenda: CI: corticoide inalatório; SABA: broncodilatador ß2–agonista de curta duração; FORM: formoterol; LABA: broncodilatador ß2–agonista de longa duração; Anti-IgE: antiimunoglobulina E, CO: corticosteroide oral.
Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma – Ministério da Saúde (2023) (7).

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

Classe terapêutica	Medicamento
Corticosteroides Inalatórios (CI)	Beclometasona e budesonida
ß2-agonistas de longa ação (LABA)	Formoterol e salmeterol
ß2-agonistas inalatórios de curta ação (SABA)	Fenoterol e salbutamol
Corticosteroides orais (CO)	Prednisona e prednisolona
Associação CI + LABA	Formoterol + budesonida

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

5.2 Intervenção

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

Na Europa, mepolizumabe está aprovado para o tratamento de adultos, adolescentes e crianças ≥6 anos de idade com asma eosinofílica grave (27). Nos Estados Unidos, o medicamento foi aprovado pela primeira vez pela *Food and Drugs Administration* (FDA) em 2015, como um tratamento complementar de manutenção para pacientes com 12 anos de idade ou mais e asma grave que tinham um fenótipo eosinofílico (28).

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

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

Ficha técnica

Quadro 6. Ficha técnica do mepolizumabe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Mepolizumabe
Nome comercial	Nucala®
Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável. Apresentado em embalagem com 1 frasco-ampola contendo 100 mg ou 40 mg de mepolizumabe (100 mg/mL e 40mg/mL após a reconstituição, respectivamente)
Detentor do registro	GlaxoSmithkline Brasil Ltda
Fabricante	GlaxoSmithKline
Indicação aprovada pela Anvisa	É indicado como tratamento complementar de manutenção da asma eosinofílica grave em pacientes adultos e pediátricos a partir de 6 anos de idade. É também indicado como tratamento complementar aos corticosteroides em pacientes adultos com granulomatose eosinofílica com poliangeíte recidivante ou refratária; pacientes com 12 anos de idade ou mais com síndrome hipereosinofílica por ≥ 6 meses, sem causa não-hematológica secundária identificável; e pacientes adultos com rinossinusite crônica com pólipos nasais grave, para os quais a terapia com corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia não proporcionaram controle adequado da doença.
Indicação proposta	Tratamento da asma eosinofílica grave refratária em pacientes com idade entre 6 e 17 anos.
Posologia e forma de administração	Na asma eosinofílica grave, em adultos e adolescentes a partir de 12 anos, a dose recomendada é de 100 mg de mepolizumabe administradas por injeção subcutânea (SC) uma vez a cada 4 semanas. Em crianças com idade entre 6-11 anos, a dose recomendada é de 40 mg de mepolizumabe administradas por injeção SC uma vez a cada 4 semanas. A segurança e a eficácia do mepolizumabe não foram estabelecidas em crianças com idade inferior a 6 anos (26). *Duração do tratamento e ajustes de dose:* Por se tratar de medicamento indicado para uso no tratamento de manutenção de uma doença crônica, não existe um período definido de uso deste medicamento em bula. O tempo de utilização dependerá da resposta do paciente ao uso deste (26).
Eventos adversos	Em adultos e adolescentes, estudos clínicos indicam que, em indivíduos com asma eosinofílica refratária grave, as reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento foram dores de cabeça, reações no local da injeção e dor nas costas (26).

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

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

5.3 Comparador

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

5.4 Desfechos

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

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

5.5 Tipos de estudo

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

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

6.1 Termos de busca e bases de dados

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

Quadro 7. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (PubMed)	((mepolizumab OR Bosatria OR SB-240563 OR SB240563 OR Nucala) AND (Child[mh] OR Child*[tiab] OR Adolescent[mh] OR Adolescent*[tiab] OR Infant[mh] OR Infant*[tiab] OR Teen*[tiab] OR Youth[tiab] OR Pediatrics[mh] OR Pediatric*[tiab] OR Paediatric*[tiab])) AND ((“Asthma”[Mesh] OR asthmas OR (Bronchial Asthma)) OR ((Pulmonary Eosinophilias) OR (Eosinophilia Pulmonary) OR (Simple Pulmonary Eosinophilia) OR (Simple Pulmonary Eosinophilias) OR (Loeffler Syndrome) OR (Tropical Eosinophilic Pneumonia) OR (Eosinophilic Pneumonias Tropical) OR (Tropical Eosinophilic Pneumonias) OR (Pneumonia Eosinophilic) OR (Eosinophilic Pneumonias)))	134
EMBASE	(‘asthma’/exp OR ‘asthma’ OR ‘asthma bronchiale’/exp OR ‘asthma bronchiale’ OR ‘asthma pulmonale’/exp OR ‘asthma pulmonale’ OR ‘asthma, bronchial’/exp OR ‘asthma, bronchial’ OR ‘asthmatic’/exp OR ‘asthmatic’ OR ‘asthmatic subject’/exp OR ‘asthmatic subject’ OR ‘bronchial asthma’/exp OR ‘bronchial asthma’ OR ‘bronchus asthma’/exp OR ‘bronchus asthma’ OR ‘childhood asthma’/exp OR ‘childhood asthma’ OR ‘chronic asthma’/exp OR ‘chronic asthma’) AND (‘mepolizumab’/exp OR nucala) AND [embase]/lim	3.811
The Cochrane Library	#1= MESH descriptor: [Asthma] explode all tree #2= (“mepolizumab” OR bosatria OR nucala) #3= #1 AND #2	6
LILACS	((mepolizumab) AND (asthma) AND (Child OR Adolescent OR Infant OR Pediatrics OR Child* OR Adolescent* OR Teen* OR Youth OR Pediatric* OR Paediatri*))	6
Total		**3.957**

Fonte: elaboração própria.

6.2 Seleção de estudos

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

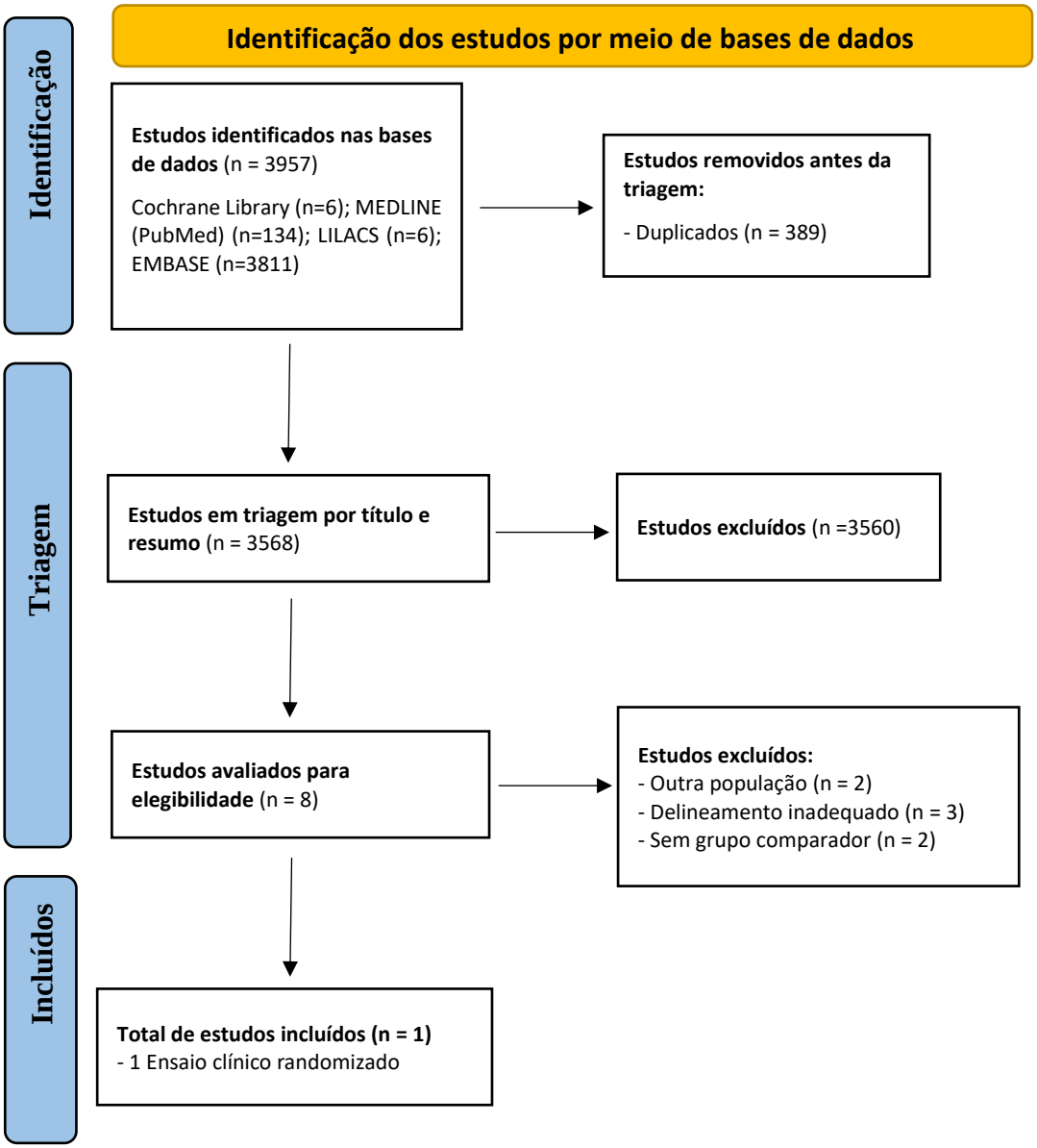
Critérios de inclusão: foram consideradas elegíveis publicações dos tipos: revisão sistemática (com ou sem meta-análise), ensaio clínico randomizado (ECR) e estudos observacionais comparativos, sem restrição de data de publicação e

linguagem, que avaliaram o uso do mepolizumabe no tratamento de pacientes entre 6 e 17 anos com asma eosinofílica grave refratária.

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

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

Figura 1. Fluxograma das etapas da seleção de estudos.



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

6.3 Caracterização dos estudos selecionados

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

Quadro 8. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada.

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

Fonte: elaboração própria.

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

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

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

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

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

7.1 Análise de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados

Para a análise de risco de viés do ECR incluído, foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias (RoB) 2.0* (32), que considera os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho

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

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



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

8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

Número de exacerbações graves de asma tratadas com corticosteroides sistêmicos

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

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

GRUPO	COM MEPOLIZUMABE	SEM MEPOLIZUMABE
Número de participantes	146	144
Média (IC 95%)	0,96 (1,08–1,57)	1,30 (0,78–1,17)
Erro padrão	0,10	0,13
Razão de taxa (IC 95%)	**0,73 (IC 95%: 0,56–0,96)**	
P valor	0,027	

Legenda: IC – intervalo de confiança

Alterações na pontuação do Índice Composto de Gravidade da Asma

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

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

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

Tempo até a primeira exacerbação da asma

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

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

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

Legenda: IC – intervalo de confiança

Avaliação global do paciente e do médico da resposta à terapia

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

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

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

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

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

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

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

Função pulmonar

O VEF1% previsto é uma medida da capacidade pulmonar que indica o volume expiratório forçado em um segundo, já a relação VEF1:CVF compara o volume expiratório forçado em um segundo (VEF1) com a capacidade vital forçada (CVF). A oscilometria de impulso é uma técnica de medição que avalia a resistência das vias aéreas e outras

propriedades das vias respiratórias, sendo a porcentagem do VEF1 previsto considerado para essa medida. Não houve diferenças entre os grupos para VEF1:CVF (Quadro 14) ou VEF1% previsto (Quadro 15).

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

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

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

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

Eventos adversos

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

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

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

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

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

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

Informações adicionais

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

Outro estudo (34) (NCT02377427) teve como objetivo principal caracterizar a farmacocinética e farmacodinâmica do mepolizumabe após administração subcutânea em crianças de 6 a 11 anos de idade com asma eosinofílica grave, partindo da hipótese de que são comparáveis aos adultos. Este estudo incluiu crianças com asma eosinofílica grave com contagem de eosinófilos no sangue ≥150 células/µL na triagem ou ≥300 células/µL <12 meses de triagem) e ≥ 2 exacerbações no ano anterior. A dosagem de mepolizumabe foi de acordo com o peso corporal: para crianças com até 40 kg foi administrado 40 mg do medicamento (n=26) e para crianças acima de 40 kg a administração foi de 100 mg (n=10),

administrados a cada 4 semanas durante 12 semanas. Na semana 12 de tratamento, os eosinófilos no sangue foram reduzidos em 89% e 83% em relação ao valor basal para 42 e 55 células/µL, respectivamente. O mepolizumabe foi bem tolerado pelas crianças e não foram observados sinais preocupantes em relação a segurança do medicamento em comparação com estudos anteriores em adultos e adolescentes. No geral, o medicamento proporcionou reduções acentuadas na contagem de eosinófilos no sangue semelhantes aos adultos e demonstrou um perfil clínico positivo. Os principais eventos adversos foram: reações no local da injeção (mepolizumabe: 13% *vs* placebo: 5%), afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos (mepolizumabe: 7% *vs* placebo: <1%), distúrbios gastrointestinais (mepolizumabe: 5% *vs* placebo: 2%), mudanças nos valores laboratoriais ou sinais vitais (mepolizumabe: 3% *vs* placebo: 2%), distúrbios do sistema nervoso, por exemplo, dor de cabeça, tontura e síncope (mepolizumabe: 5% *vs* placebo: 0%).

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

9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

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

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

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

Avaliação da qualidade							Resultados	Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave[a]	Não grave	Grave[b]	Nenhuma	**Média (erro padrão) mepolizumabe vs placebo** 12 semanas = 0,74 (0,007) vs 0,752 (0,007) 24 semanas = 0,755 (0,007) vs 0,766 (0,007) 36 semanas = 0,758 (0,008) vs 0,747 (0,008) 48 semanas = 0,755 (0,008) vs 0,742 (0,008) 52 semanas = 0,761 (0,008) vs 0,763 (0,008)	⊕⊕⊕◯ Moderada	IMPORTANTE
Número de eventos adversos (mepolizumabe vs placebo)									
1	Ensaio clínico randomizado	Não grave	Não grave[a]	Não grave	Grave[b]	Nenhuma	**% Intervenção vs placebo** ED leve = 41,6 vs 41,5 ED moderado = 51,3 vs 54,3 ED grave = 7,1 vs 3,2 ED com risco de vida = 0,0 vs 1,1 ED com morte = 0,0 vs 0,0	⊕⊕⊕◯ Moderada	CRÍTICO

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

10.CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

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

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

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

11.REFERÊNCIAS

1. Matsunaga NY, Ribeiro MAGdO, Saad IAB, Morcillo AM, Ribeiro JD, Toro AADC. Evaluation of quality of life according to asthma control and asthma severity in children and adolescents. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2015;41:502-8.

2. Sheehan WJ, Phipatanakul W. Difficult to control asthma: epidemiology and its link with environmental factors. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2015;15(5):397.

3. O'Neill S, Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven R, Mansur AH, et al. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: an economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. Thorax. 2015;70(4):376-8.

4. Settipane RA, Kreindler JL, Chung Y, Tkacz J. Evaluating direct costs and productivity losses of patients with asthma receiving GINA 4/5 therapy in the United States. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2019;123(6):564-72. e3.

5. de Llano LP, Martínez-Moragón E, Moral VP, Alonso AT, Sánchez CA, Callejas FJ, et al. Unmet therapeutic goals and potential treatable traits in a population of patients with severe uncontrolled asthma in Spain. ENEAS study. Respiratory Medicine. 2019;151:49-54.

6. Coverstone A, Bacharier LB, Fitzpatrick AM. Severe asthma in school-age children: evaluation and phenotypic advances. Current allergy and asthma reports. 2015;15:1-10.

7. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. 2023.

8. GINA committee et al. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2022 Update. Global Initiative for Asthma: Fontana, WI, USA. 2022:225.

9. The Global Asthma Report. Int J Tuberc Lung Dis 2022;26:1-102

10. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet. 2020;396(10258):1204-22.

11. Who. Disponível em: https://www.who.int. Acesso em agosto 2023.

12. Statista Research Department M, 2022. Disponivel em: https://www.statista.com/topics/1356/asthma/. Acesso em agosto 2023.

13. Ministério da saúde. Disponível em: https://www.gov.br. Acesso em agosto 2023

14. Matsunaga NY, Ribeiro MAGdO, Saad IAB, Morcillo AM, Ribeiro JD, Toro AADC. 15. Evaluation of quality of life according to asthma control and asthma severity in children and adolescents. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2015;41:502-8.

15. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. IV Diretrizes brasileiras para o manejo da asma. J bras pneumol. 2006;32(Suppl 7):S447-S74.

16. Chung KF. Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma. The Lancet. 2015;386(9998):1086-96.

17. Carvalho-Pinto RMd, Cançado JED, Pizzichini MMM, Fiterman J, Rubin AS, Cerci Neto A, et al. Recomendações para o manejo da asma grave da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia-2021. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2021;47:e20210273.

18. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. The Lancet. 2002;360(9347):1715-21.

19. Athanazio R, Stelmach R, Antila M, Souza-Machado A, Arruda LK, Cerci Neto A, et al. Prevalência do fenótipo eosinofílico em pacientes com asma grave no Brasil: o estudo BRAEOS. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2022;48.

20. Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RMd, Cançado JED, Rubin AS, Cerci Neto A, Cardoso AP, et al. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2020;46:e20190307.

21. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. The Lancet. 1994;344(8917):219-24.

22. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma ControL study. American journal of respiratory and critical care medicine. 2004;170(8):836-44.

23. Bateman ED, Busse W, Pedersen SE, Bousquet J, Huang S, Zhou X, et al. Global Initiative for Asthma 2016–derived asthma control with fluticasone propionate and salmeterol: A Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) study reanalysis. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2019;123(1):57-63. e2.

24. Stempel DA, Szefler SJ, Pedersen S, Zeiger RS, Yeakey AM, Lee LA, et al. Safety of adding salmeterol to fluticasone propionate in children with asthma. New England Journal of Medicine. 2016;375(9):840-9.

25. Peters SP, Bleecker ER, Canonica GW, Park YB, Ramirez R, Hollis S, et al. Serious asthma events with budesonide plus formoterol vs. budesonide alone. New England Journal of Medicine. 2016;375(9):850-60.

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

27. European Medicines Agency. EMA. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_en.pdf. Acesso em: agosto de 2023.

28. U.S. Food and Drug Administration. Consultas [Internet]. Disponível em: https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-nucala. Acesso em: agosto de 2023.

29. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Consultas [Internet]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos-e-hemoderivados. Acesso em: agosto de 2023.

30. Jackson DJ, Bacharier LB, Gergen PJ, Gagalis L, Calatroni A, Wellford S, et al. Mepolizumab for urban children with exacerbation-prone eosinophilic asthma in the USA (MUPPITS-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. The Lancet. 2022;400(10351):502-11.

31. Kercsmar CM, Sorkness CA, Calatroni A, Gergen PJ, Bloomberg GR, Gruchalla RS, et al. A computerized decision support tool to implement asthma guidelines for children and adolescents. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(5):1760-8.

32. Sterne JA, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. bmj. 2019;366.

33. GUPTA, Atul et al. Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2019;144(5):1336-1342.

34. GUPTA, Atul et al. Subcutaneous mepolizumab in children aged 6 to 11 years with severe eosinophilic asthma. Pediatric Pulmonology. 2019; 54(12):1957-1967.

35. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. New England Journal of Medicine [Internet]. 2014;371:1198–207. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1403290.

36. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Bmj. 2008;336(7650):924-6.

ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-Efetividade

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

Outubro de 2023

1. APRESENTAÇÃO

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

2. CONFLITO DE INTERESSES

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

3. INTRODUÇÃO

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

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

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

Antecedentes e objetivos	A atualização de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Asma foi aprovada na 118ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de maio de 2023. Na ocasião, tendo em vista as contribuições recebidas no retorno da Consulta Pública nº 04/2023 e as ponderações do Comitê de PCDT, foi solicitada a avaliação da ampliação de uso de mepolizumabe para pacientes pediátricos. Nesse sentido, o presente estudo avaliou os custos e consequências da ampliação de uso do mepolizumabe para o tratamento de pacientes de 6 a 17 anos com asma eosinofílica grave refratária.
População-alvo	Pacientes com idade entre 6 e 17 anos de idade com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com corticosteroide inalatório (CI) + beta 2-agonistas de longa duração (LABA)
Perspectiva de análise	Foi adotada a perspectiva do SUS.
Comparadores	Intervenção: mepolizumabe 40 mg ou 100 mg subcutâneo (SC) associado a CI + LABA Comparador: CI + LABA
Horizonte temporal	O modelo considera um horizonte de 12 anos, contemplando a trajetória de indivíduos de 6 até 18 anos completos.
Taxa de desconto	Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5%.
Medidas de efetividade	Desfecho primário: anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). Desfechos secundários: anos de vida ganhos (AVG), hospitalizações evitadas e exacerbações evitadas. As características basais e desfechos clínicos do tratamento foram baseados principalmente nos resultados dos estudos clínicos MUPPITS-2 e MENSA. Os dados de letalidade hospitalar foram baseados em dados do SUS. Os dados de utilidade foram obtidos por coleta com o instrumento EQ5D nos estados de exacerbação e hospitalização e por meio de mapeamento do instrumento específico *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) para o EQ5D nos estados sem exacerbação.
Estimativa de custos	Foram considerados custos médicos diretos, incluindo os custos de aquisição de medicamentos, tratamento de exacerbações, admissões em pronto socorro e hospitalizações. Os custos mensais relacionados à aquisição de medicamentos (intervenção e comparadores) foram: Intervenção: • mepolizumabe 40 mg: R$ 2.763,24[1] • mepolizumabe 100 mg: R$ 4.756,28[2] Comparadores: • formoterol + budesonida: R$ 46,19[3]
Moeda	Real (R$)
Modelo escolhido	Trata-se de avaliação de custo-utilidade, com emprego de modelo de transição de estados de Markov com ciclos mensais considerando os estados de saúde sem exacerbação, com exacerbação (incluindo a necessidade corticoides orais, admissão em pronto socorro ou hospitalização) e morte. Pressupostos do modelo: após a exacerbação, os indivíduos que sobrevivem se recuperam e retornam ao estado sem exacerbação; os indivíduos transitam em ciclos mensais (equivalente a 4 semanas); os indivíduos com exacerbação podem necessitar de tratamento com curso de corticoide oral, ida à emergência ou hospitalização; o risco adicional de morte só se aplica aos indivíduos que necessitam de hospitalização, todos os demais possuem o risco de morte

	geral; não foram consideradas diferenças de eventos clínicos entre os grupos de tratamento, exceto pelas taxas de exacerbações e hospitalizações; os pacientes que descontinuam o tratamento com mepolizumabe retornam ao tratamento com terapia padrão isolada.
Análise de sensibilidade	Análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA) foram consideradas com os parâmetros variados de acordo com distribuições estatísticas dentro de intervalo cujo valor máximo e mínimo correspondem aos intervalos de confiança de 95% das estimativas. As simulações de Monte Carlos foram conduzidas com iterações na linguagem Visual Basic (VBA).

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

4. MÉTODOS

4.1 Caracterização dos estudos selecionados

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

4.2 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

4.3 Comparadores

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

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

4.4 Horizonte temporal

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

4.5 Taxa de desconto

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

4.6 Desfechos de saúde

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

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

4.7 Estimativa de recursos e custos

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

Manutenção

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

O valor referente à apresentação de 100 mg de mepolizumabe foi baseado no ressarcimento de R$ 4.756,28 atualmente vigente nas dispensações por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) em consulta ao Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP), procedimento 06.04.84.002-0. Em relação à apresentação de 40 mg, não estando incorporada ao SUS e não

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

havendo registros recentes de compras públicas em consulta ao BPS, considerou-se o valor de PMVG (com aplicação de 18% de ICMS) de R$ 2.763,24, atualmente aprovado pela lista de preços medicamento da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED/Anvisa), conforme lista publicada em setembro de 2023. Um resumo dos custos do tratamento de manutenção é apresentado na Tabela 1.

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

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

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

Exacerbações

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

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

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

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

é consistente com os percentuais gerais de contrapartida municipal e estadual nos procedimentos da Atenção curativa em regime de internação e Atenção curativa em regime de hospital dia [11].

4.8 Eficácia

Exacerbações e hospitalizações

Como principal elemento de efetividade, as taxas de exacerbações foram provenientes de dois estudos clínicos que lidaram com amostras representativas da população-alvo do modelo. O estudo MENSA, publicado por Ortega et al. (2014)[4], analisou o efeito do uso de 100 mg de mepolizumabe a cada quatro semanas em amostra de 576 pacientes com asma grave eosinofílica refratária com idade entre 12 e 76 anos. Ao final de 32 semanas de acompanhamento, o uso de mepolizumabe subcutâneo reduziu em 53% (IC de 95%: 36% a 65%) a taxa anual de exacerbações. Posteriormente, o estudo MUPPITS-2, publicado Jackson et al. (2022)[3], incluiu 290 crianças e adolescentes com idade entre 6 e 17 anos de idade, tendo como protocolo a dose 40 mg a cada quatro semanas em crianças com idade menor que 12 anos e a dose de 100 mg na população com 12 anos ou mais. Seus resultados de redução relativa da taxa anual de exacerbação também foram estatisticamente significativos, apesar de menor magnitude: 27% (IC de 95%: 4% a 44%).

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

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

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

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

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

Sobrevida

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

Para tanto, as probabilidades de morte anuais também foram transformadas para mensais, por meio da conversão exponencial [12]. Nos casos de hospitalização, foram considerados os dados brasileiros de letalidade hospitalar de acordo com a idade em internações de crianças e adolescentes com asma durante o período de 2016 a 2019, publicados por Fonseca (2021) [16]. O estudo apresenta uma letalidade média 9,79% durante o período citado, variando de acordo com a idade de 0 a 17 anos.

Utilidade

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

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

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

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

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

4.9 Pressupostos

Os principais pressupostos do modelo foram os seguintes:

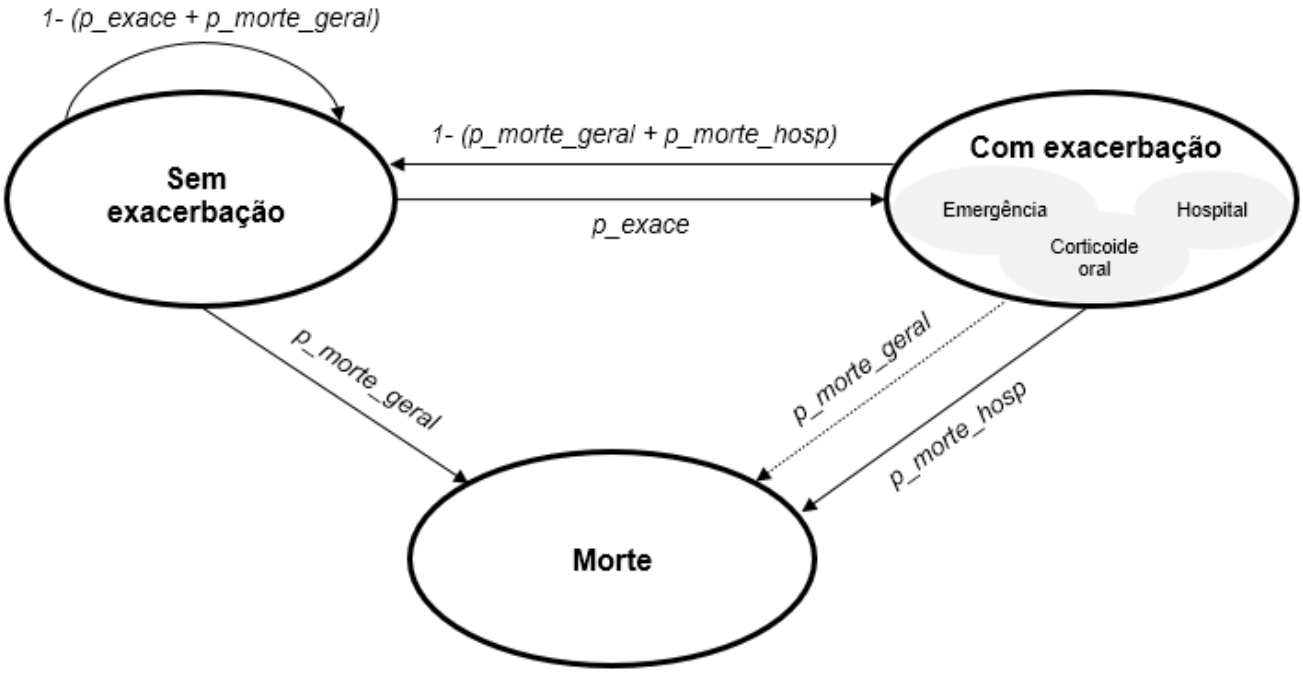
- Após a exacerbação, os indivíduos que sobrevivem se recuperam e retornam ao estado sem exacerbação, mantendo o tratamento com mepolizumabe ou terapia padrão isolada;
- Os ciclos de quatro semanas foram considerados como equivalentes a ciclos mensais;
- Os indivíduos com exacerbação são tratados com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

4.10 Modelo econômico

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

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

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



Fonte: Elaboração própria.

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

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

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

4.11 Análise de sensibilidade

Considerando a amplitude de valores, seus intervalos de confiança e distribuições de probabilidade descritos na Tabela 2, foram conduzidas análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas. Na ausência de estimativas de imprecisão, uma variação de ± 20% da estimativa pontual foi adotada. Dadas as incertezas sobre os desfechos alternativos de efetividade e as fontes alternativas de preço das apresentações do mepolizumabe, foram construídos cenários alternativos de análise para comparação com o caso base.

5. RESULTADOS

Caso base

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

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

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

Nota: RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

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

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

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

Nota: RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

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

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

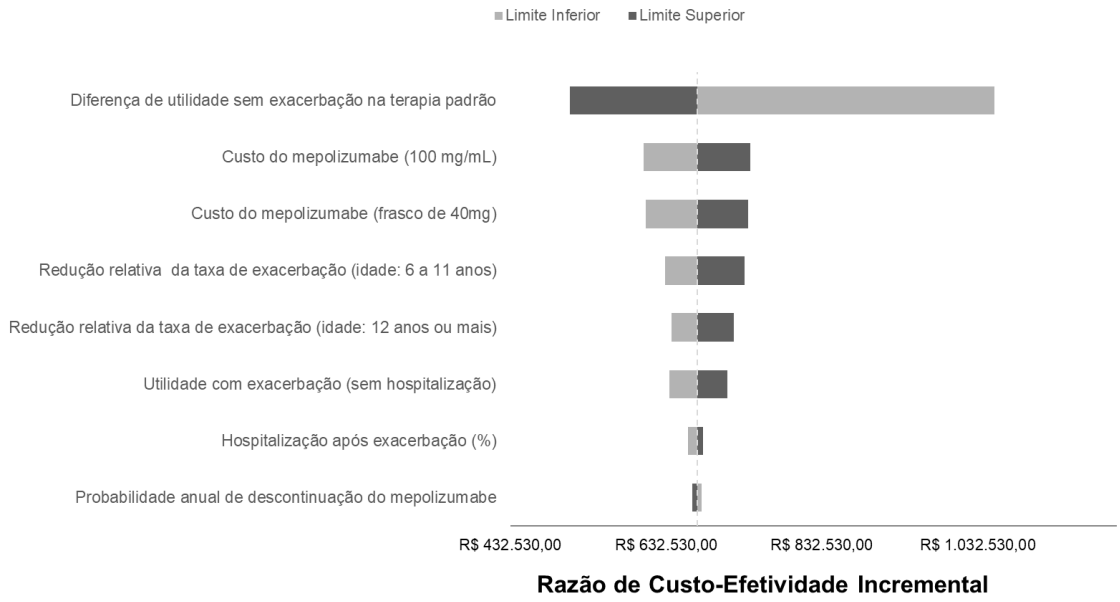
Desfecho	Valor obtido	RCEI
Anos de vida ganhos (AVG)	0,04	R$ 8.149.287,27
Hospitalizações evitadas	0,13	R$ 2.505.456,98
Exacerbações evitadas	2,30	R$ 143.991,78

Nota: RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

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

Análises de sensibilidade

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



Fonte: Elaboração própria

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

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

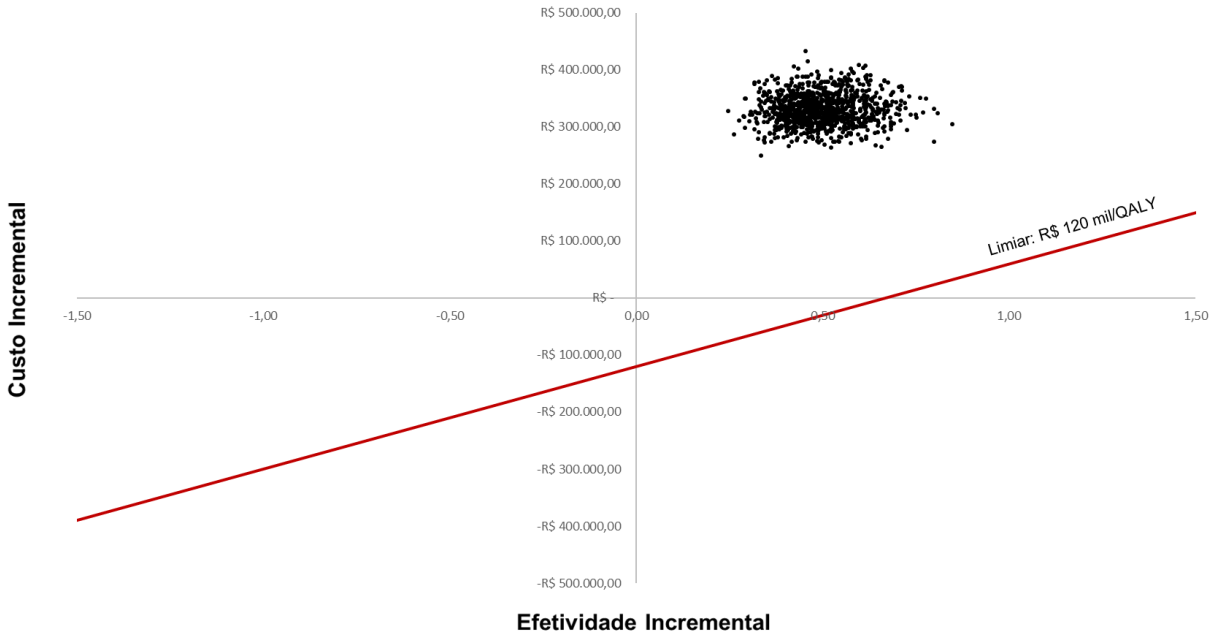


Figura 3. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo. Fonte: Elaboração própria.

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

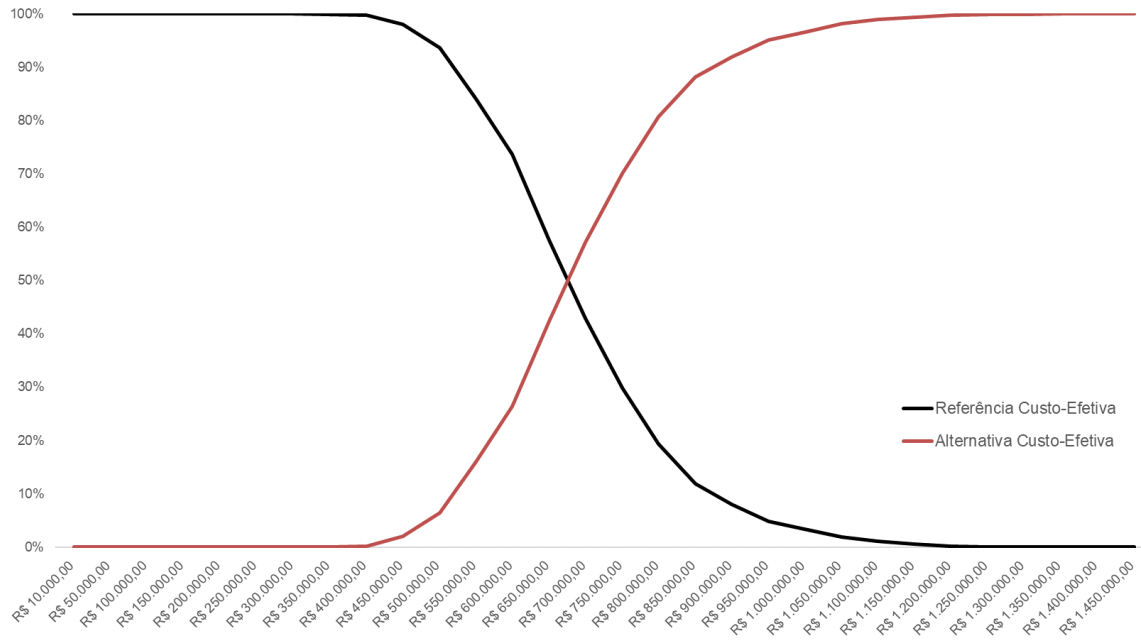


Figura 4. Gráfico de curva de aceitabilidade conforme disposição a pagar após com 1000 simulações de Monte Carlo. Fonte: Elaboração própria.

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

6. LIMITAÇÕES

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

7. CONCLUSÕES

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

8. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

2. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.

3. Jackson DJ, Bacharier LB, Gergen PJ, Gagalis L, Calatroni A, Wellford S, et al. Mepolizumab for urban children with exacerbation-prone eosinophilic asthma in the USA (MUPPITS-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. The Lancet [Internet]. 2022;400:502–11. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673622011989

4. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. New England Journal of Medicine [Internet]. 2014;371:1198–207. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1403290

5. Lloyd A, Price D, Brown R. The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. Primary Care Respiratory Journal [Internet]. 2007;16:22–7. Available from: https://www.nature.com/articles/pcrj200702.

6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Benralizumabe e mepolizumabe no tratamento da asma eosinofílica grave refratária em pacientes com idade de 18 anos ou mais. Relatório de Recomendação nº 613. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.

7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria conjunta nº 14, de 24 de agosto de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. DOU. Brasilia; 2021. p. 1–105.

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

9. de Carvalho-Pinto1 RM, Delfini Cançado2 JE, Menezes Pizzichini3 MM, Fiterman4 J, Sperb Rubin5 6, Adalberto, Cerci Neto7 8, Alcindo, et al. 2021 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of severe asthma. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2021;e20210273.

10. Titinger DP, Lisboa LAF, Matrangolo BLR, Dallan LRP, Dallan LAO, Trindade EM, et al. Cardiac Surgery Costs According to the Preoperative Risk in the Brazilian Public Health System. Arq Bras Cardiol. 2015;

11. Brasil. Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. Brasília: Fundação Oswaldo Cruz; 2018.

12. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2011.

13. Ullmann N, Peri F, Florio O, Porcaro F, Profeti E, Onofri A, et al. Severe Pediatric Asthma Therapy: Mepolizumab. Front Pediatr [Internet]. 2022;10. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.920066/full

14. Abbott T, Balmaceda C, Zamorano P, Giglio A, Espinoza M. Cost-Effectiveness of Mepolizumab Add-On in the Treatment of Severe Eosinophilic Asthma in Chile. Value Health Reg Issues [Internet]. 2023;35:69–77. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212109923000079

15. Whittington MD, McQueen RB, Ollendorf DA, Tice JA, Chapman RH, Pearson SD, et al. Assessing the value of mepolizumab for severe eosinophilic asthma: a cost-effectiveness analysis. Annals of Allergy, Asthma & Immunology [Internet]. 2017;118:220–5. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1081120616312674

16. Fonseca LG de A, Florêncio RB, Lima INDF, Peroni Gualdi L. Time trend of Brazilian hospital admissions and deaths due to asthma among children and teenagers, 1998–2019. Plavec D, editor. PLoS One [Internet]. 2021;16:e0248472. Available from: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0248472

17. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Campbell JD, Globe G, Bender B, Magid DJ. Measurement of utility in asthma: evidence indicating that generic instruments may miss clinically important changes. Quality of Life Research [Internet]. 2016;25:3017–26. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s11136-016-1357-8

18. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. Health Qual Life Outcomes [Internet]. 2021;19:162. Available from: https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-021-01671-6

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

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

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

ANEXO 3 - ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise de Impacto Orçamentário

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

Outubro de 2023

1. APRESENTAÇÃO

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

2. CONFLITO DE INTERESSES

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

3. INTRODUÇÃO

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

4. MÉTODOS

4.1 Perspectiva

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

4.2 Horizonte temporal

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

4.3 Custos de tratamento

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

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

O valor referente à apresentação de 100 mg de mepolizumabe foi baseado no ressarcimento de R$ 4.756,28 atualmente vigente nas dispensações por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) em consulta ao Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP), procedimento 06.04.84.002-0. Em relação à apresentação de 40 mg, não estando incorporada ao SUS e não havendo registros recentes de compras públicas em consulta ao BPS, considerou-se o valor de PMVG (com aplicação de

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

18% de ICMS) de R$ 2.860,08, atualmente aprovado pela lista de preços medicamento da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED/Anvisa), conforme lista publicada em setembro de 2023. Um resumo dos custos do tratamento de manutenção é apresentado na Tabela 1.

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

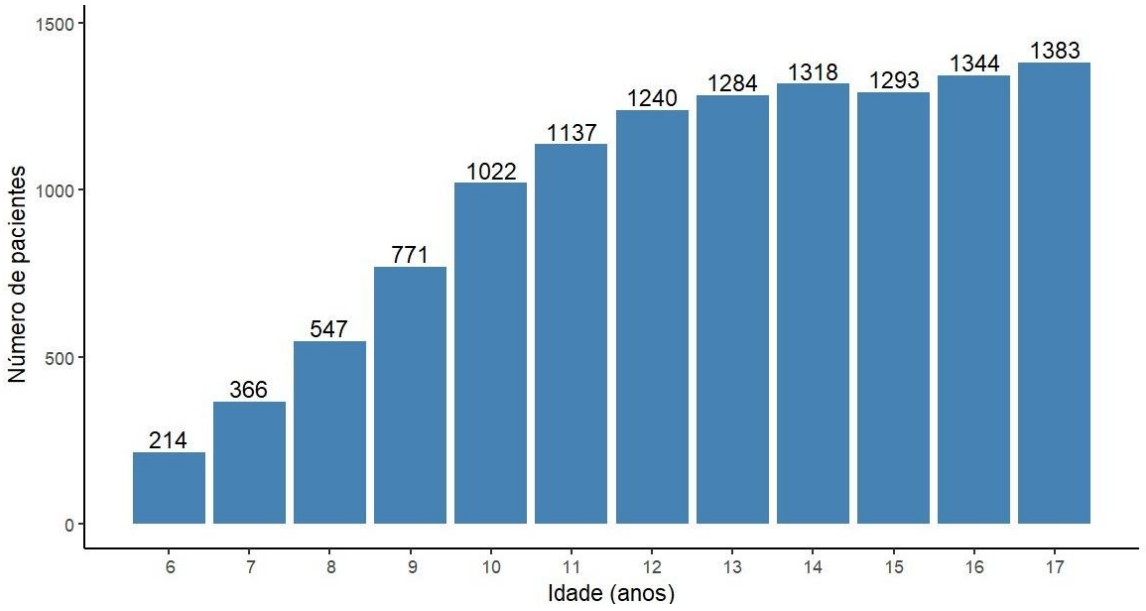
Medicamento	Posologia	Quantidade anual	Custo unitário	Custo anual	Fonte
Formoterol + budesonida (frasco de 120 doses)	2 doses por dia	6	R$ 92,37	R$ 554,22	BPS, 2023[1]
Mepolizumabe 40 mg	40 mg mensal	12	R$ 2860,08	R$ 34.320,96	CMED, 2023[2]
Mepolizumabe 100 mg	100 mg mensal	12	R$ 4.756,28	R$ 57.075,36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

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

4.4 População

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

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



Fonte: SIA/SUS (2023).

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

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

Tabela 2. Estimativa da população elegível ao tratamento com mepolizumabe.

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

Nota: CEAF: Componente Especializado da Assistência Farmacêutica;
[1] SIA/SUS; [2]Rosa, 2009[4];[3] Comberiati, 2019[5].
Fonte: Elaboração própria

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

Como cenário de referência, o modelo adota a distribuição de pacientes sem a possibilidade de uso de mepolizumabe ao longo de todos os cincos anos do horizonte de análise. Como cenário alternativo, o modelo projeta a difusão gradual do mepolizumabe entre os pacientes com asma grave, partindo de 20% até alcançar a estimativa de 100%, ao final de cinco anos (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição de pacientes de acordo com os tratamentos disponíveis no cenário alternativo.

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

Fonte: Elaboração Própria.

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

4.6 Análise das incertezas

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

5. RESULTADOS

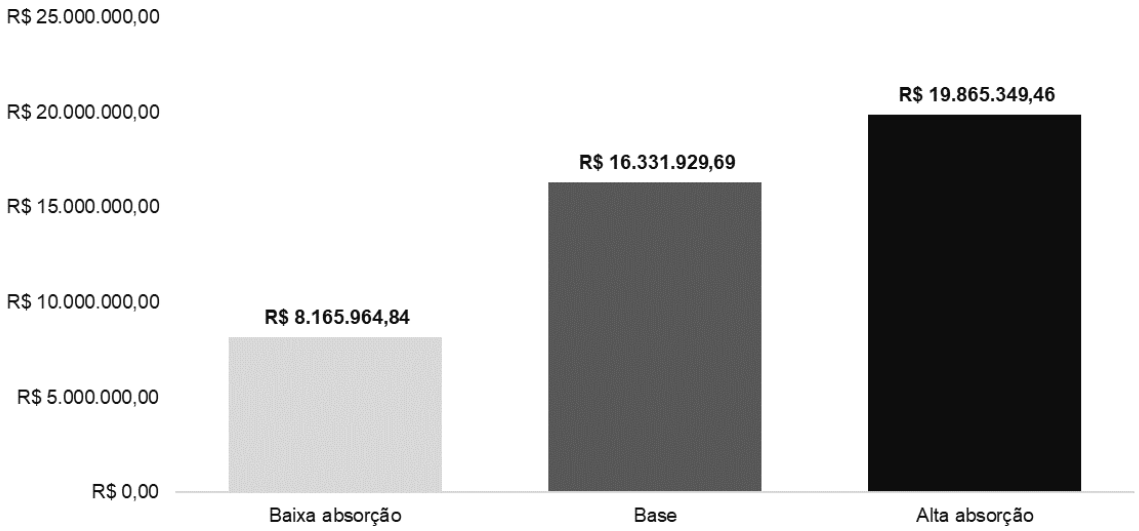
Como resultado, obteve-se no caso base uma estimativa de impacto orçamentário incremental de aproximadamente R$ 2 milhões no primeiro ano, chegando a R$ 9 milhões no quinto ano de ampliação de uso, somando um total de aproximadamente R$ 27 milhões em todo o período (Tabela 4).

Tabela 4. Impacto orçamentário da ampliação de uso do mepolizumabe em pacientes com asma grave e idade entre 06 e 17 anos.

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

Fonte: Elaboração própria.

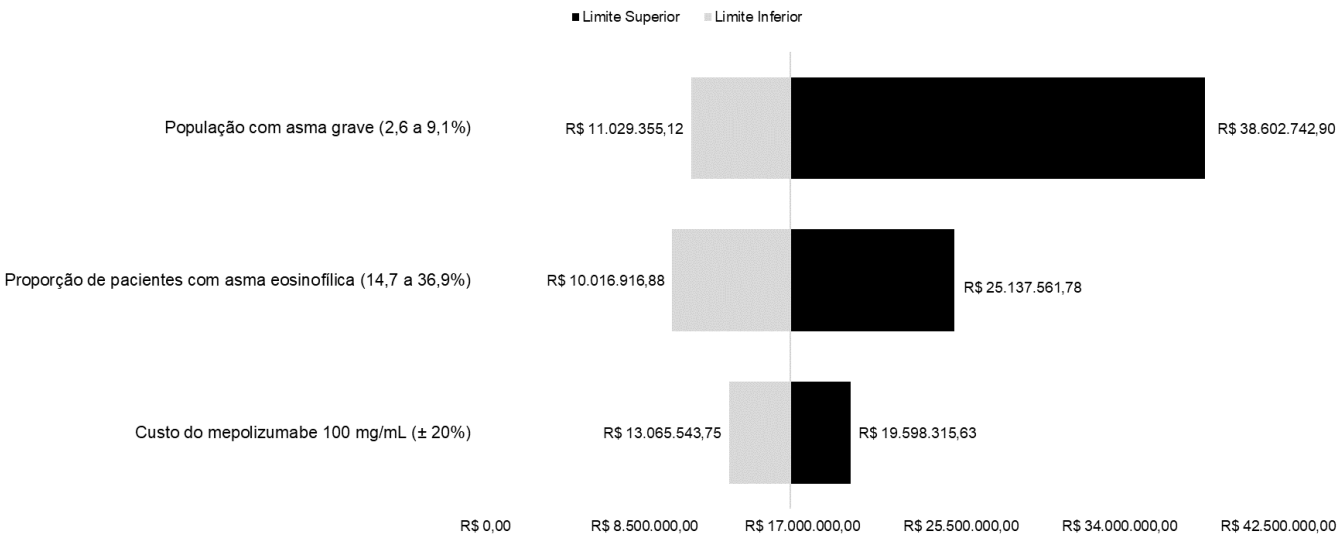
A análise de cenários, com variação da taxa de absorção dos pacientes em uso de mepolizumabe implicou uma variação de R$ 8.165.964,84 a R$ 19.865.349,46 do impacto incremental (Figura 2).



Fonte: Elaboração própria

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

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



Fonte: Elaboração própria

Figura 3. Análise de sensibilidade univariada do impacto orçamentário.

6. LIMITAÇÕES

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

7. CONCLUSÕES

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

8. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretriz Metodológica de análise de impacto orçamentário: manual para o sistema de saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>.

2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Benralizumabe e mepolizumabe no tratamento da asma eosinofílica grave refratária em pacientes com idade de 18 anos ou mais. Relatório de Recomendação nº 613. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.

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

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

5. Athanazio1 R, Stelmach1 R, Antila2 M, Souza-Machado3 A, Arruda4a LK, Cerci Neto5 A, et al. Prevalence of the eosinophilic phenotype among severe asthma patients in Brazil: the BRAEOS study. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2022;e20210367.

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

Apêndice A – Código em R para estimativa da população

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

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

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

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

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

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

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

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