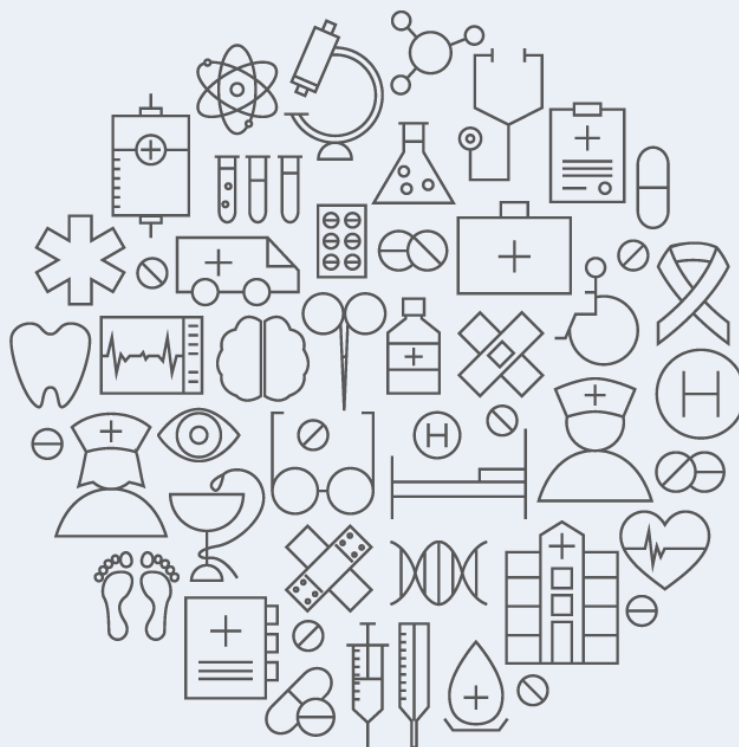


Relatório de Análise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

Nirsevimabe para imunoprofilaxia da doença por vírus sincicial respiratório (VSR)



Este *template* foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês, como entrega do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, desenvolvido no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), triênio 2021-23. O *template* foi elaborado a partir do modelo utilizado durante o processo de atualização do rol da ANS 2019/2020, e considerando as versões mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos¹, de revisões sistemáticas², de avaliações econômicas³ e de análises de impacto orçamentário⁴.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

Nirsevimabe para imunoprofilaxia da doença
por vírus sincicial respiratório (VSR)

Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO	8
2. CONTEXTUALIZAÇÃO	8
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL.....	19
5. CONDIÇÃO CLÍNICA.....	21
5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	21
5.2. Tratamento recomendado.....	22
6. TECNOLOGIA.....	25
6.1. Descrição	25
6.2. Ficha técnica	25
7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA	29
7.1. Pergunta estruturada	30
7.2. Critérios de elegibilidade	32
7.3. Busca por evidências.....	35
7.4. Seleção de estudos e extração de dados	37
7.5. Resultados	43
7.6 Discussão e conclusões	15
7.7 Elementos pós-texto	20
8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	21
8.1 Métodos.....	21
8.2 Resultados	25
8.3 Discussão e conclusões	28
8.4 Elementos pós-texto	30
9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	32
9.1 Métodos.....	32
9.2 Resultados	42
9.3 Discussão e conclusões	48
9.4 Elementos pós-texto	51
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
10.1 Avaliação por outras agências de ATS.....	52
10.2 Considerações sobre a implementação	56
10.3. Conclusões	56
11. REFERÊNCIAS	59
12. ANEXOS.....	15

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.

Figura 3: Uso de nirsevimabe na mortalidade geral associado ao VSR.

Figura 4: Uso de nirsevimabe no atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR.

Figura 5: Uso de nirsevimabe na hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR.

Figura 6: Uso de nirsevimabe nos eventos adversos graves associados ao VSR.

Figura 7: Uso de nirsevimabe nos eventos adversos quaisquer associados ao VSR.

Figura 8. Sumário da avaliação do risco de viés.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Quadro 2. Resumo executivo

Quadro 3. Resumo em linguagem acessível

Quadro 4. Ficha técnica da tecnologia

Quadro 5. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e dos pareceristas)

Quadro 6. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e dos pareceristas)

Quadro 7. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e dos pareceristas)

Quadro 8. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e dos pareceristas)

Quadro 9. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e dos pareceristas)

Quadro 10. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e dos pareceristas)

Quadro 11. Estudos em andamento (versão do proponente e dos pareceristas)

Quadro 12. Características dos ensaios clínicos incluídos na proposta apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 13. Características dos ensaios clínicos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Quadro 14. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Quadro 15. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Quadro 16. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

Quadro 17. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 18. Avaliações da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS.

Quadro 19. Componentes da discussão e das conclusões.

Quadro 20. Componentes dos elementos pós-texto.

Quadro 21. Parâmetros da avaliação econômica.

Quadro 22. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Quadro 23. Diferença de custo da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Quadro 24. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

Quadro 25. Componentes da discussão e conclusões

Quadro 26. Elementos pós-texto.

Quadro 27. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 28. Estimativa da população elegível (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 29. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 30. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

Quadro 31. Resumo dos resultados da AIO.

Quadro 32. Impacto orçamentário total (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 33. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 34. Estimativa da população elegível – Cenário adicional.

Quadro 35. Impacto orçamentário – Cenário adicional.

Quadro 36. Componentes da discussão e das conclusões.

Quadro 37. Elementos pós-texto.

Quadro 38. Avaliação de outras agências de ATS.

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. *Checklist* de análise crítica. Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Anexo 2. *Checklist* de análise crítica. Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Anexo 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).

Anexo 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).

1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, a custo-efetividade e ao impacto orçamentário do nirsevimabe para a prevenção da doença por infecção do trato respiratório inferior associado ao Vírus Sincicial Respiratório (VSR), visando avaliar sua incorporação no Rol.

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
20242000188	131	Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

2. CONTEXTUALIZAÇÃO

Em novembro de 2012, por meio da Portaria nº 53, o palivizumabe foi incorporado no SUS para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças do subgrupo de mais alto risco para internações ou complicações, ou seja, prematuros com Idade Gestacional menor ou igual a 28 semanas e crianças até 2 anos com doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, com as seguintes condições: elaboração de orientação de uso pelo Ministério da Saúde e redução significativa de preço do medicamento palivizumabe.

Em 2018, foi aprovado o Protocolo de Uso do Palivizumabe para a Prevenção da Infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório (PORTARIA CONJUNTA Nº 23, DE 3 DE OUTUBRO DE 2018). Este foi indicado de acordo com os seguintes critérios: crianças prematuras nascidas com idade gestacional \leq 28 semanas (até 28 semanas e 6 dias) com idade inferior a 1 ano (até 11 meses e 29 dias), e crianças com idade inferior a 2 anos (até 1 ano, 11 meses e 29 dias) com doença pulmonar crônica da prematuridade (displasia broncopulmonar) ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada.

Já em 2023, a Conitec deliberou, por unanimidade, recomendar a não ampliação de uso de palivizumabe para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças prematuras com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias, no SUS (PORTARIA SECTICS/MS Nº 64, DE 9 DE NOVEMBRO DE 2023). Para esta recomendação final, o Comitê considerou a escassez de informação

sobre a efetividade do palivizumabe, incorporado em 2012, que justificasse a ampliação do seu uso. Além disso, foi considerado, também, o impacto orçamentário e questões referentes à implementação da tecnologia em avaliação que foram destacadas por especialista e alguns membros do Comitê.

O nirsevimabe foi protocolado para análise pela CONITEC em junho de 2024, e está em análise, conforme consulta ao site oficial em “Tecnologias demandadas”.

	Data protocolo ▾	Tipo de Tecnologia	Motivo da solicitação	Tema da Saúde	Nome da tecnologia	Indicação	Demandante	Status
1.	27/06/2024	Medicamento	Incorporação	Neonatologia	Nirsevimabe	Bebês prematuros nascidos com idade gestacional menor que 37 semanas e crianças com idade inferior a 2 anos imunocomprometidas ou com comorbidades	Sanofi Medley Farmacêutica	Em análise

O nirsevimabe seria uma alternativa ao palivizumabe, sendo ambas as tecnologias voltadas para profilaxia, contudo, o primeiro tem vantagem posológica sobre o segundo. O nirsevimabe precisa de uma aplicação ao ano, ao passo que o palivizumabe precisa de cinco aplicações.

3. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo executivo

TECNOLOGIA	
Nirsevimabe (Beyfortus®)	
INDICAÇÃO	
Prevenção de infecção por vírus sincicial respiratório (VSR)	
INTRODUÇÃO	
<p>O VSR é o agente etiológico mais frequente de infecções respiratórias na infância. O VSR é a principal causa de infecção grave do trato respiratório inferior em crianças mundialmente. Caracteriza-se principalmente por seu caráter sazonal, dependendo das características de cada país ou região. O período de sazonalidade no Brasil varia entre as regiões, englobando os meses de fevereiro a agosto.</p> <p>Atualmente, não há tratamento específico para a infecção por VSR, sendo o manejo dos pacientes realizado com tratamento de suporte. Da mesma forma, não há vacinas disponíveis contra o VSR e a prevenção ativa da infecção compreende medidas de controle na comunidade e no ambiente hospitalar. A alternativa de prevenção disponível no Brasil na Saúde Suplementar para infecção pelo vírus é a administração profilática do anticorpo monoclonal palivizumabe. O nirsevimabe (Beyfortus®) é uma possível opção terapêutica para estes pacientes.</p>	
PERGUNTA ESTRUTURADA	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>P (população): Crianças candidatas à profilaxia com nirsevimabe, definida como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crianças prematuras nascidas com idade gestacional < 37 semanas (até 36 semanas e 6 dias) com idade inferior a 1 ano (até 11 meses e 29 dias) entrando ou durante sua primeira temporada do VSR; • Crianças com idade inferior a 2 anos (até 1 ano, 11 meses e 29 dias) imunocomprometidas ou com a presença de uma das seguintes comorbidades: doença pulmonar crônica da prematuridade (displasia broncopulmonar), 	<p>P (população): Crianças candidatas à profilaxia com nirsevimabe, definida como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crianças prematuras nascidas com idade gestacional < 37 semanas (até 36 semanas e 6 dias) com idade inferior a 1 ano (até 11 meses e 29 dias) entrando ou durante sua primeira temporada do VSR; • Crianças com idade inferior a 2 anos (até 1 ano, 11 meses e 29 dias) imunocomprometidas ou com a presença de uma das seguintes comorbidades: doença pulmonar crônica da prematuridade (displasia

<p>doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular, ou anomalias congênitas das vias aéreas.</p> <p>I (intervenção): nirsevimabe</p> <p>C (comparadores): placebo, ausência de profilaxia ou palivizumabe</p> <p>O (desfechos):</p> <p>Desfechos de eficácia: necessidade de atendimento médico e hospitalização por VSR.</p> <p>Desfechos de segurança: eventos adversos, eventos adversos graves, eventos adversos sérios.</p> <p>S (desenhos de estudos): Ensaios clínicos randomizados, estudos de mundo real com no mínimo 100 pacientes, revisões sistemáticas</p>	<p>broncopulmonar), doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular, ou anomalias congênitas das vias aéreas.</p> <p>I (intervenção): nirsevimabe</p> <p>C (comparadores): placebo, nenhuma profilaxia ou outras profilaxias disponíveis no setor de saúde suplementar, palivizumabe</p> <p>O (desfechos):</p> <p><u>Primários</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidade • Necessidade de atendimento médico • Hospitalização por VSR • Eventos adversos graves <p><u>Secundários</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Quaisquer eventos adversos • Qualidade de vida <p>S (desenhos de estudos): ensaios clínicos randomizados (ECRs); na ausência deles, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizado e estudos de braço único (experimentais).</p>
EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>“Foi realizada revisão sistemática com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do nirsevimabe na profilaxia de infecção por VSR (...)</p> <p>Ao total foram incluídos 5 estudos, reportados em 10 publicações, além de 2 revisões sistemáticas e 5 estudos de mundo real. Para os desfechos de eficácia, os estudos demonstraram</p>	<p>Ao total foram incluídos 5 ensaios clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Três avaliaram nirsevimabe e placebo no 1º período sazonal (crianças com idade gestacional de 35 a 37 semanas), • Um avaliou nirsevimabe e palivizumabe no 1º período sazonal (crianças com idade gestacional inferior a 35 semanas,

<p>que o uso de nirsevimabe antes do primeiro período sazonal de exposição ao vírus VSR demonstrou uma redução de 80% no atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR (RR 0,20; IC95%: 0,13 a 0,30; qualidade da evidência alta), uma redução de 82% na hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR (RR 0,18; IC95%: 0,11 a 0,29; qualidade da evidência alta) e uma redução de 77% (RR 0,23; IC95%: 0,12 a 0,44; qualidade da evidência alta) na ocorrência de hospitalizações por infecções muito graves do trato inferior devido ao VSR. Referente aos desfechos de segurança avaliados, não houve diferença entre o uso de nirsevimabe em comparação ao grupo placebo ou ao grupo sem intervenção com relação ao risco de eventos adversos (RR 1,04; IC 95% 0,97 a 1,11; qualidade da evidência alta), ao risco de eventos adversos graves (RR 0,79; IC 95% 0,59 a 1,06; qualidade da evidência alta) e ao risco de eventos adversos sérios (RR 0,90; IC 95% 0,60 a 1,34; qualidade da evidência alta). Resultados de estudos de extrapolação farmacocinética demonstraram eficácia semelhante ao palivizumabe na população de prematuros extremos e crianças com comorbidades, elegíveis a ambas as profilaxias.”</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000188_PTC - Revisão Sistemática – páginas 3 a 5]</p>	<p>divididas em coorte sem doença cardíaca congênita ou doença pulmonar crônica, e com estas condições),</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um avaliou nirsevimabe e palivizumabe no 2º período sazonal (crianças com doença cardíaca congênita ou doença pulmonar crônica). <p>Os estudos incluíram apenas crianças nascidas com mais de 29 semanas gestacionais, ou com doença cardíaca congênita/ doença pulmonar crônica.</p> <p>Com base em evidências que variam de alta a baixa certeza, a comparação de nirsevimabe com placebo para prevenção de infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR em crianças candidatas à profilaxia com nirsevimabe e durante a 1º temporada de VSR demonstra que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quanto a desfechos de eficácia, nirsevimabe pode reduzir mortalidade (certeza baixa), reduzir atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associada a VSR (certeza alta), e provavelmente reduzir hospitalizações por este motivo (certeza moderada). • Quanto a desfechos de segurança, o nirsevimabe pode resultar em redução de eventos adversos graves (certeza baixa), ao passo que pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de
--	--

	<p>quaisquer eventos adversos (certeza baixa).</p> <p>Com base em evidências que variam de moderada a muito baixa certeza, a comparação de nirsevimabe com palivizumabe para prevenção de infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR em crianças candidatas à profilaxia com nirsevimabe e durante a 1º temporada de VSR demonstra que:</p> <ul style="list-style-type: none">• Quanto a desfechos de eficácia, nirsevimabe pode reduzir necessidade de atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associada a VSR (certeza baixa) e é incerto seu efeito sobre risco de mortalidade (certeza muito baixa).• No que se refere a desfechos de segurança, é incerto o efeito do nirsevimabe no aumento de eventos adversos graves (certeza muito baixa). Ademais, provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos (certeza moderada). <p>Com base em evidências que variam de moderada a muito baixa certeza, a comparação de nirsevimabe com palivizumabe para prevenção de infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR em crianças candidatas à profilaxia com</p>
--	--

	<p>nirsevimabe e durante a 2ª temporada de VSR demonstra que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quanto a desfechos de eficácia, nirsevimabe pode não aumentar de maneira importante incidência de óbitos (certeza baixa). • No que se refere à segurança, é incerto o efeito do nirsevimabe na incidência de eventos adversos graves (certeza muito baixa) e provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos (certeza moderada).
AVALIAÇÃO ECONÔMICA	
<p>O PROPONENTE apresentou a análise de custo-utilidade sob a perspectiva da saúde suplementar, em pessoas com menos de 12 meses de idade, em sua primeira temporada de VSR.</p> <p>O estudo de custo-utilidade apresentado pelo proponente foi julgado como adequado e indicou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 27.198,00 por anos de vida ajustados por qualidade quando comparado a nenhuma estratégia de profilaxia - população que consta na proposta de expansão de cobertura. Para a população já contemplada e elegível para profilaxia por pavilzumabe, estimou-se que o nirsevimabe teria menos custos e com incremento de AVAQ (dominante). A análise possui limitações usuais à realização de análises econômicas em cenários nacionais, como dados de utilidade não disponíveis, ausência de dados de hospitalização específicos para saúde suplementar, incertezas acerca do consumo de palivizumabe por crianças (peso, taxa de desperdício).</p>	
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>Por meio de uma abordagem mista, o PROPONENTE estimou uma população média de 40.110 crianças recebendo profilaxia no ano 1 e 47.207 no ano 5. O custo com profilaxia foi estimado em R\$ 148,9 milhões no ano 1 e em R\$</p>	<p>O impacto orçamentário incremental apresentado pelo PROPONENTE, que contempla a proposta de expansão da diretriz de utilização, foi de R\$ 103.647.283,00</p>

<p>747,6 milhões em cinco anos, parcialmente compensados pela economia de R\$ 69,5 milhões com redução de hospitalizações, visitas à emergência e consultas ambulatoriais. Foi considerado um horizonte temporal de 5 anos e taxa de adoção de 80% em cinco anos.</p> <p>As principais limitações da análise de impacto orçamentário são relacionadas as incertezas em relação ao consumo de palivizumabe por criança, seja devido ao peso, seja devido a taxa de desperdício.</p>	<p>acumulado em 5 anos (média anual de R\$ 20.729.457,00).</p> <p>Na análise realizada pelos PARECERISTAS, que contempla apenas a população já prevista em DUT, o impacto orçamentário incremental foi de - R\$ 397.650.462,00 (média anual de - R\$ 79.530.092,00). Esta economia é condizente com o fato de que a profilaxia anual com o nirsevimabe foi estimada como sendo menos custosa do que com o pavilizumabe.</p> <p>Em uma análise de cenário adicional, que considera a expansão da DUT apresentada pelo PROPONENTE exceto o subgrupo de pacientes imunocomprometidos, com síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular ou anomalias congênitas das vias aéreas, estimou-se um impacto orçamentário incremental de R\$ 92.605.724 (média anual de R\$ 18.521.144,86).</p>
EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>“Apesar da sua recente aprovação pelas agências regulatórias internacionais (EMA: 8 de julho de 2022; FDA: 17 de julho de 2023), o nirsevimabe já se encontra recomendado e/ou disponível em diversos sistemas de saúde, como: Espanha (SNS), Estados Unidos (ACIP-CDC), França (HAS), Canadá (CADTH), Alemanha (GB-A), entre outros”.</p>	<p>As agências CADTH (Canadá) e HAS (França) recomendaram a incorporação da tecnologia.</p> <p>A Conitec, a SMC (Escócia) e o NICE (Inglaterra) não possuem um relatório de ATS publicado sobre a tecnologia.</p> <p>A Therapeutic Goods Administration (TGA) aprovou o medicamento, contudo este não está disponível no Programa Nacional de Imunização e não está atualmente listado no PBS (Austrália).</p>
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>

<p>“A importância deste parecer técnico-científico é amplificada pelo cenário epidemiológico do VSR no Brasil, onde o vírus é responsável por uma proporção significativa de hospitalizações e mortalidade em crianças menores de cinco anos, com um impacto ainda mais acentuado em recém-nascidos prematuros. (...) Os resultados obtidos nos ensaios clínicos incluídos possuem grande magnitude, apresentando uma redução substancial no número de hospitalizações e atendimentos médicos relacionados a infecções do trato respiratório inferior associadas ao VSR. Esta evidência possui alta qualidade, conforme avaliado pelo instrumento GRADE. Ademais, o perfil de segurança do nirsevimabe foi comparável ao placebo, ou seja, não parece incorrer de forma relevante eventos adversos. (...) A proposta de indicação do nirsevimabe abrange um amplo espectro populacional pediátrico, que inclui não apenas prematuros, mas também recém-nascidos a termo e crianças com comorbidades específicas, o que potencializa o impacto desta incorporação no sistema de saúde, vindo a abranger uma necessidade médica não atendida.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000188_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO]</p>	<p>Com base em 5 ECR de evidências que variam de alta a muito baixa certeza, a análise do uso de nirsevimabe para prevenção de infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR em crianças demonstra que, <u>versus placebo no primeiro período sazonal</u>, este pode reduzir mortalidade, reduzir atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associada a VSR, e provavelmente reduzir hospitalizações por este motivo. Seu uso pode resultar em redução de eventos adversos graves, ao passo que pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos. Tais estudos contemplaram bebês saudáveis com idade gestacional de 29 semanas ou mais, de até 1 ano de idade e não elegíveis ao palivizumabe.</p> <p>Quando <u>comparado ao palivizumabe no primeiro período sazonal</u>, este pode reduzir atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associada a VSR e é incerto seu efeito no risco de mortalidade. É incerto o seu efeito no aumento de eventos adversos graves, e provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos. Tal estudo contemplou bebês com idade gestacional de até 35 semanas prematuros ou com doença cardíaca congênita/ doença pulmonar crônica.</p> <p>Quando <u>comparado ao palivizumabe no segundo período sazonal</u>, este pode não aumentar de maneira importante incidência</p>
---	---

	<p>de óbitos, sendo incerto o seu efeito na incidência de eventos adversos graves.</p> <p>Adicionalmente, o nirsevimabe provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos. Tal estudo contemplou bebês com doença cardíaca congênita/ doença pulmonar crônica.</p> <p>Aconselha-se cautela ao interpretar os resultados apresentados neste RAC para a população indicada pelo PROPONENTE em sua completude, uma vez que as evidências atualmente disponíveis não contemplam toda a população proposta na presente submissão.</p> <p>Desta forma, uma generalização desses resultados para a população de imunocomprometidos, prematuros extremos e grupos com ensaios clínicos ainda em andamento (recrutando ou com recrutamento fechado) como é o caso da população sugerida de crianças com Síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular, ou anomalias congênitas das vias aéreas que ainda não completaram 2 anos de idade, seria uma opção a ser discutida. Por outro lado, a complementação futura com novas evidências traria a segurança devida para a tomada de decisão.</p> <p>O impacto orçamentário incremental contemplando apenas a população já prevista em DUT foi de - R\$ 397.650.462,00 (média anual de - R\$ 79.530.092,00). Esta economia é condizente com o fato de que a profilaxia</p>
--	---

	<p>anual com o nirsevimabe foi estimada como sendo menos custosa do que com o pavilizumabe.</p> <p>Segundo cálculo do PROPONENTE, caso este tratamento atenda tanto a população já coberta como também a população ampliada, o impacto orçamentário incremental em 5 anos seria de R\$ 103.647.283,00 (média anual de R\$ 20.729.457,00). Se excetuado o subgrupo de pacientes imunocomprometidos, com síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular ou anomalias congênitas das vias aéreas, o impacto orçamentário incremental estimado seria de R\$ 92.605.724 (média anual de R\$ 18.521.144,86).</p>
--	---

4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

Quadro 3. Resumo em linguagem acessível

Por que este relatório foi feito?

Este relatório foi elaborado para descobrir os benefícios, riscos e custos do uso do nirsevimabe na prevenção da doença do trato respiratório inferior causada pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR) em recém-nascidos e bebês. O nirsevimabe é um anticorpo monoclonal, ou seja, uma proteína produzida em laboratório que imita a capacidade do nosso sistema imunológico de combater patógenos nocivos, como os vírus.

O que é o vírus sincicial respiratório (VSR) e como a doença causada por ele é prevenida e tratada?

- É um vírus respiratório que causa sintomas semelhantes aos do resfriado, sendo um dos maiores responsáveis por infecções respiratórias em recém-nascidos e crianças pequenas.
- Crianças pequenas infectadas pelo VSR podem ter complicações mais graves, como a bronquiolite e a pneumonia. Idosos e bebês com menos de seis meses de idade podem precisar ser hospitalizados se apresentarem dificuldade para respirar ou desidratação.
- Não existe tratamento específico para o VSR e aconselha-se gerir a febre e as dores com antitérmicos / analgésicos e a beber muitos líquidos, de preferência água, para prevenir a desidratação e ajudar a fluidificar as secreções.
- O fármaco palivizumabe pode ser administrado como medida profilática e, na saúde suplementar, tem cobertura obrigatória para crianças com menos de 1 ano de idade que nasceram prematuras (com até 28 semanas e 6 dias) e para crianças com menos de 2 anos de idade com doença pulmonar crônica da prematuridade ou doença cardíaca congênita.
- O nirsevimabe foi avaliado como proposta para a prevenção de complicações pela infecção do VSR em crianças com menos de 1 ano de idade que nasceram prematuras (até 36 semanas e 6 dias) e em crianças com menos de 2 anos de idade com algumas doenças ou condições associadas.
- Dentre as condições propostas não foram encontrados dados que pudessem embasar de forma clara o seu uso nas seguintes condições da proposta apresentada: crianças com menos de 2 anos de idade imunocomprometidas ou com síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular ou anomalias congênitas das vias aéreas.

Como este relatório foi feito?

Este relatório envolveu a busca e avaliação das melhores evidências científicas que avaliaram o efeito do nirsevimabe, bem como uma avaliação dos custos deste procedimento, e se é possível disponibilizá-lo nos planos de saúde.

Quais foram os principais resultados encontrados?

Foram encontrados cinco estudos clínicos que compararam o uso de nirsevimabe na prevenção da doença do trato respiratório inferior causada pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR) em recém-nascidos e bebês. A certeza nos resultados desses estudos foi avaliada e teve variabilidade, a depender do desfecho avaliado (variou de alta a muita baixa devido às limitações nos métodos dos estudos e o pequeno número de participantes). Quando comparado ao placebo, ou nenhuma profilaxia, o uso de nirsevimabe no primeiro período sazonal (primeira exposição da criança ao período do ano de alta circulação do VRS) pode reduzir mortalidade, reduzir atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associada a VSR, e provavelmente reduz hospitalizações por este motivo. Seu uso pode resultar em redução de eventos adversos graves. Quando comparado ao palivizumabe também no primeiro período sazonal, o nirsevimabe pode reduzir mortalidade e pode reduzir atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associada a VSR. É incerto o seu efeito no aumento de eventos adversos graves.

Quando comparado ao palivizumabe no segundo período sazonal (segunda exposição da criança ao período do ano de alta circulação do VRS), este pode não aumentar de maneira importante incidência de óbitos, sendo incerto o seu efeito na incidência de eventos adversos graves. Em ambos os períodos, provavelmente há pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos. Não há dados avaliando os efeitos do tratamento na melhora da qualidade de vida do indivíduo.

Caso este tratamento seja incorporado no setor de saúde suplementar, restrito à população já contemplada pelo palivizumabe, o custo calculado para os próximos 5 anos mostrou redução de gastos de - R\$ 397.650.462,00.

Segundo cálculo do PROPONENTE, caso este tratamento atenda tanto a população já coberta, como também a população ampliada, o impacto orçamentário incremental em 5 anos seria de R\$ 103.647.283,00. Entretanto, no caso de não inclusão do subgrupo de pacientes imunocomprometidos, com síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular ou anomalias congênitas das vias aéreas, para os quais não foram encontradas evidências claras de benefício, o impacto orçamentário incremental estimado seria de R\$ 92.605.724.

5. CONDIÇÃO CLÍNICA

O Vírus Sincicial Respiratório (VSR) representa uma questão de saúde pública de grande importância devido à sua significativa contribuição para o número de casos de infecções do trato respiratório inferior em populações vulneráveis, como o caso dos lactentes, ou seja, bebês com até 24 meses de idade. (1,2) As manifestações clínicas da infecção podem variar de sintomas leves a condições potencialmente letais, tais como bronquiolite e pneumonia, posicionando o VSR como uma das principais causas de internações hospitalares em bebês e crianças, tanto no Brasil quanto globalmente. (3) Sua elevada taxa de transmissão e a prevalência generalizada intensificam a necessidade de estratégias preventivas eficazes, sobretudo porque não há tratamento medicamentoso estabelecido. (1,2) - [Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000188_PTC - Revisão Sistemática – página 16]

5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O vírus sincicial respiratório (VSR) é o agente etiológico mais frequente de infecções respiratórias na infância. (1) Embora a infecção possa ocorrer em indivíduos de qualquer idade, é estimado que quase todas as crianças são infectadas pelo vírus até os 2 anos de idade. (1,3)

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

No Brasil, estima-se que o VSR seja responsável por 75% dos casos de infecção do trato respiratório inferior em crianças com menos de 5 anos de idade. Além disso, o VSR pode ser responsável por até 40% das hospitalizações e cerca de 4% dos óbitos. (15,26)

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

prematuridade, baixo peso ao nascer, sexo masculino, ter irmãos, tabagismo materno, história de atopia, não ter sido amamentado, e coabitação com mais de sete pessoas. (6)

A sintomatologia da infecção por VSR compreende febre; sintomas respiratórios como rinorreia, congestão nasal, tosse e dispneia; e sintomas secundários, como faringite e otite média, associada a sinais de esforço respiratório, hipoxemia e cianose. (8) Esse quadro clínico é observado principalmente em crianças, havendo acometimento do trato respiratório inferior em 15 a 50% dos casos de primo-infecção nessa população. Já em recém-nascidos, há predomínio de sintomas inespecíficos de letargia e apneia, o que resulta muitas vezes em sub diagnóstico. (8) Por fim, em adultos, a infecção é geralmente assintomática e raramente acomete o trato respiratório inferior. (8)

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

As infecções por VSR caracterizam-se principalmente por seu caráter sazonal, dependendo das características de cada país ou região. No Brasil, a sazonalidade do vírus é definida pela análise descritiva de identificação do VSR realizada nas regiões geográficas do país, com base nos dados do Sistema de Informação da Vigilância Sentinela de Influenza e outros vírus respiratórios – SIVEP GRIPE. (9) No Brasil, a sazonalidade do VSR varia de região para região entre os meses de fevereiro a agosto. A atividade do vírus pode iniciar antes deste período ou persistir mais tempo em uma comunidade. Na região Sul do Brasil, o pico de infecção acontece de forma tardia (entre abril e agosto), sendo concomitante com a estação do vírus da influenza. Na região Norte, o pico de ocorrências é observado no mês de abril, mas a circulação do VSR ocorre no primeiro semestre do ano, no período de chuvas intensas nesta região. Já no Sudeste, Nordeste e Centro-Oeste, a circulação do VSR é predominante nos meses de março a julho. (2,9–12) - [Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –202420 00188_PTC - Revisão Sistemática – páginas 18 a 22]

5.2. Tratamento recomendado

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

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

Ademais, complicações como otite média podem surgir como consequência da infecção por VSR, devido à propagação do vírus para as cavidades do ouvido médio, provocando inflamação e acúmulo de fluido. Este quadro requer atenção especializada para prevenir danos auditivos e evitar o agravamento da infecção. (30) Outras complicações menos comuns, mas potencialmente graves, incluem pneumonia bacteriana secundária e, em certos casos, insuficiência respiratória aguda, necessitando de internação em unidade de terapia intensiva para manejo adequado. Portanto, a detecção precoce de sinais de alerta e o manejo adequado das complicações são essenciais para mitigar os efeitos a longo prazo da infecção por VSR e garantir a recuperação completa da saúde das crianças afetadas. Passado o período da infecção aguda pelo VSR, é importante estar atento para complicações que podem se manifestar tardiamente, como sibilância recorrente e asma, que podem demandar de tratamento específico. Esses desdobramentos são particularmente observados em crianças que passaram por episódios graves de infecção por VSR, destacando a relevância do acompanhamento pediátrico regular e da avaliação contínua do desenvolvimento pulmonar. (18)

Para minimizar o risco de exposição e transmissão do vírus na comunidade, é recomendado realizar lavagem frequente das mãos e desinfecção de materiais que possam servir como fômites; evitar o

contato com pessoas com sintomas respiratórios e a exposição a ambientes com elevado risco de contágio, por exemplo creches, pré-escolas e locais de aglomeração; prover aleitamento materno; evitar exposição ao tabagismo. (12)

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

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

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

Fonte: Brasil, 2018.⁹

A Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) publicaram um Posicionamento Conjunto (32) referente a imunização passiva com nirsevimabe para a prevenção da doença pelo VSR em crianças em janeiro de 2024. A SBP e a SBIIm recomendam o uso de nirsevimabe para todos os recém-nascidos e lactentes menores de um ano nascidos durante ou entrando em sua primeira temporada de circulação do VSR. A dose recomendada é de 50mg para crianças com peso inferior a 5kg e 100mg para crianças com peso de 5kg ou mais. Da mesma forma, recomendaram a profilaxia com o nirsevimabe até a segunda temporada do VSR na dose de 200mg para crianças de até 24 meses de idade que permanecem vulneráveis à doença grave causada pelo VSR, que pode incluir, mas não se limita a crianças com: doença pulmonar crônica da prematuridade (DPCP); doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica; fibrose cística; doenças neuromusculares; anomalias congênitas das vias aéreas; crianças imunocomprometidas; Síndrome de Down. Sendo ressaltada que a aplicação deve ser realizada próxima ou durante a estação de maior circulação do VSR em cada região. -[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000188_PTC - Revisão Sistemática – páginas 22 a 25]

6. TECNOLOGIA

6.1. Descrição

O nirsevimabe é um anticorpo monoclonal (proteína circulante no sangue que ajuda a reconhecer e combater organismos invasores como vírus, bactérias e toxinas) com potente atividade neutralizante contra as cepas do subtipo A e B do VSR. O medicamento inibe a etapa essencial de fusão da membrana no processo de invasão viral, neutralizando o vírus e bloqueando a fusão célula a célula. Deve ser aplicado em dose única e visa fornecer proteção durante toda a temporada do VSR.

6.2. Ficha técnica

Quadro 4. Ficha técnica da tecnologia

	Item	Descrição
1	Tipo	MEDICAMENTO
2	Princípio ativo	Nirsevimabe
3	Nome comercial	Beyfortus®
4	Fabricante	Patheon Manufacturing Services LLC – Greenville – Estados Unidos
5	Detentor do registro	Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
6	Apresentação	<ul style="list-style-type: none"> Solução injetável de 100 mg/mL de nirsevimabe em embalagem com 1 seringa preenchida contendo 1 mL de solução. Solução injetável de 100 mg/mL de nirsevimabe em embalagem com 1 seringa preenchida contendo 1 mL de solução e duas agulhas separadas de tamanhos diferentes. Solução injetável de 100 mg/mL de nirsevimabe em embalagem com 1 seringa preenchida contendo 0,5 mL de solução. Solução injetável de 100 mg/mL de nirsevimabe em embalagem com 1 seringa preenchida contendo 0,5 mL de solução e duas agulhas separadas de tamanhos diferentes

7	Indicação aprovada na Anvisa	<p>Beyfortus é indicado para a prevenção da doença do trato respiratório inferior causada pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR) em:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recém-nascidos e bebês lactentes entrando ou durante sua primeira temporada do VSR. • Crianças de até 24 meses de idade que permanecem vulneráveis à doença grave causada pelo VSR até a sua segunda temporada do VSR, que pode incluir, mas não se limita a crianças com: doença pulmonar crônica da prematuridade (DPC), doença cardíaca congênita hemodinamicamente significativa (DCC), imunocomprometidos o Síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular e anomalias congênitas das vias aéreas. <p>(Bula Anvisa - Beyfortus® (nirsevimabe): novo registro — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa (www.gov.br))</p>
8	Indicação proposta pelo proponente	<p>Imunoprofilaxia para o vírus sincicial respiratório, para prematuros e crianças quando preenchido pelo menos um dos seguintes critérios: a. Crianças prematuras nascidas com idade gestacional < 37 semanas (até 36 semanas e 6 dias) com idade inferior a 1 ano (até 11 meses e 29 dias) entrando ou durante sua primeira temporada do VSR; ou b. Crianças com idade inferior a 2 anos (até 1 ano, 11 meses e 29 dias) imunocomprometidas ou com a presença de uma das seguintes comorbidades: doença pulmonar crônica da prematuridade (displasia broncopulmonar), doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular, ou anomalias congênitas das vias aéreas.</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000188_PTC - Revisão Sistemática – página 30]</p>
9	Posologia e forma de administração	<p><u>Bebês entrando em sua primeira temporada de VSR:</u></p> <p>A dose recomendada é uma dose única fixa de 50 mg para recém-nascidos e lactentes com peso corporal < 5 kg e uma dose única fixa de 100 mg para lactentes com peso corporal ≥ 5 kg. Beyfortus deve ser administrado a partir do nascimento para bebês nascidos durante a temporada de VSR. Para bebês nascidos fora da temporada, Beyfortus deve ser administrado de preferência antes da próxima temporada de VSR.</p>

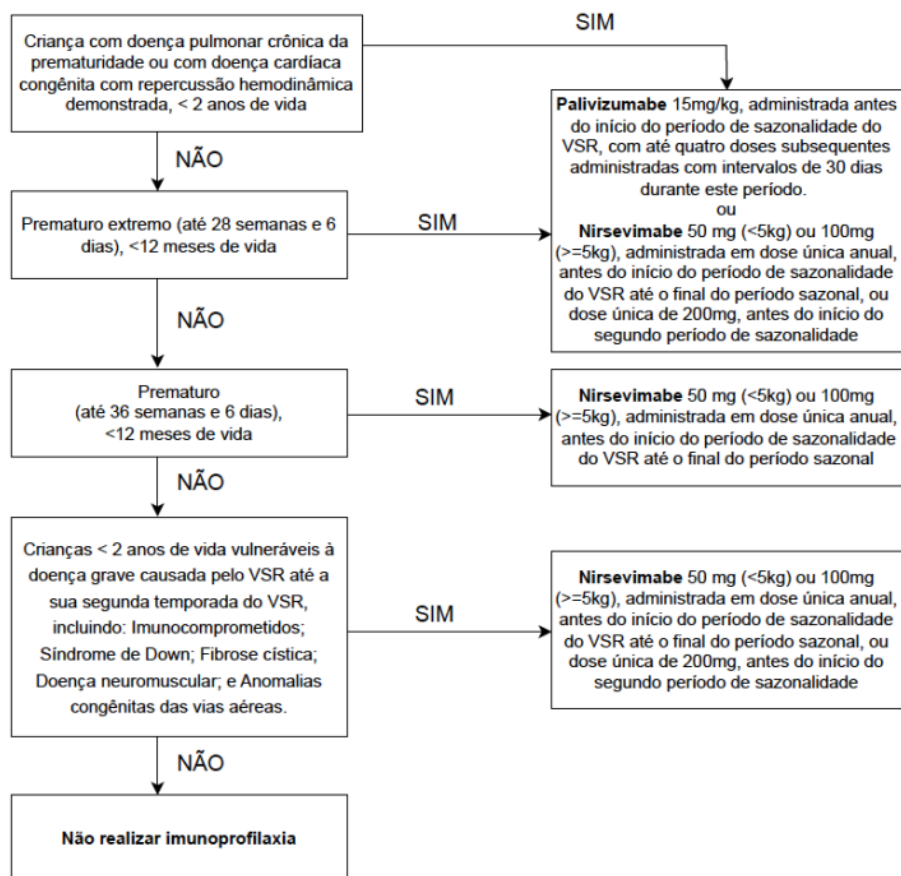
		<p><u>Crianças que permanecem vulneráveis à doença grave causada pelo VSR entrando na sua segunda temporada de VSR</u></p> <p>A dose recomendada é uma dose única de 200 mg administrada em duas injeções intramusculares (2 x 100 mg). Para indivíduos submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (bypass cardiopulmonar), recomenda-se que uma dose adicional de nirsevimabe seja administrada assim que o indivíduo estiver estável após a cirurgia para garantir níveis séricos adequados de nirsevimabe. Se essa dose adicional ocorrer dentro de 90 dias após o recebimento da primeira dose de Beyfortus, a dose adicional durante a primeira temporada de VSR deve ser de 50 mg ou 100 mg de acordo com o peso corporal, ou 200 mg durante a segunda temporada de VSR. Se tiverem transcorridos mais de 90 dias desde a primeira dose, a dose adicional pode ser uma dose única de 50 mg independentemente do peso corporal durante a primeira temporada de VSR, ou 100 mg durante a segunda temporada de VSR, para cobrir o restante da temporada de VSR.</p> <p><u>Método de administração</u></p> <p>Beyfortus é uma injeção destinada para aplicação intramuscular (IM) por um profissional de saúde. Beyfortus é administrado por via intramuscular, preferencialmente na face anterolateral da coxa. O músculo glúteo não deve ser usado rotineiramente como local de injeção devido ao risco de lesão do nervo ciático. Se forem necessárias duas injeções, devem ser usados locais de injeção diferentes.</p> <p>Algumas apresentações de Beyfortus são comercializadas com agulhas de tamanhos diferentes. No momento do uso, o profissional de saúde deverá decidir sobre qual das duas agulhas será utilizada, levando em consideração características do paciente, como tamanho e gordura corporal.</p> <p>(Bula Anvisa - Beyfortus® (nirsevimabe): novo registro — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa (www.gov.br))</p>
10	Patente	BR112016015044 (validade: 14/01/2035)
11	Requisitos obrigatórios	Não há.

12	Contraindicações	<p>Beyfortus é contraindicado em indivíduos com histórico de reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, à substância ativa ou a qualquer um dos seus excipientes.</p> <p>(Bula Anvisa - Beyfortus® (nirsevimabe): novo registro — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa (www.gov.br))</p>
13	Precauções	<p><u>Hipersensibilidade incluindo anafilaxia</u></p> <p>Reações de hipersensibilidade grave, incluindo anafilaxia, foram raramente observadas com outros anticorpos monoclonais IgG1. Se ocorrerem sinais e sintomas de uma reação de hipersensibilidade clinicamente significativa ou anafilaxia, descontinuar imediatamente a administração e iniciar medicamentos apropriados e/ou terapia de suporte.</p> <p><u>Uso em indivíduos com distúrbios hemorrágicos clinicamente significativos</u></p> <p>Como com qualquer outra injeção IM, Beyfortus deve ser administrado com cautela a indivíduos com trombocitopenia, com qualquer distúrbio de coagulação ou em uso de terapia anticoagulante.</p> <p>(Bula Anvisa - Beyfortus® (nirsevimabe): novo registro — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa (www.gov.br))</p>
14	Eventos adversos	<p>No geral, 2.966 bebês a termo e prematuros (IG \geq 29 semanas) receberam nirsevimabe em dois estudos clínicos controlados por placebo (D5290C00003 e MELODY). As reações adversas da análise agrupada foram distúrbios da pele e do tecido subcutâneo e distúrbios gerais e condições no local de administração (ambos incomuns; \geq 1/1.000 a $<$ 1/100). A segurança foi avaliada no MEDLEY em 918 bebês com maior risco de doença grave causada pelo VSR, incluindo 196 bebês extremamente prematuros (IG $<$ 29 semanas) e 306 bebês com DPC ou DCC entrando em sua primeira temporada de VSR, que receberam nirsevimabe (614) ou palivizumabe (304). O perfil de segurança do nirsevimabe em bebês que receberam nirsevimabe na primeira temporada de VSR foi comparável ao do comparador palivizumabe e consistente com o perfil de segurança do nirsevimabe em bebês a termo e prematuros com IG \geq 29 semanas (D5290C00003 e MELODY).</p>

	(Bula Anvisa - Beyfortus® (nirsevimabe) : novo registro — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa (www.gov.br))
--	---

O PROPONENTE apresentou o seguinte FLUXOGRAMA de linha de cuidado:

Figura 2: Fluxograma terapêutico proposto (imunoprofilaxia).



Nota: a dose recomendada de nirsevimabe para crianças que permanecem vulneráveis à doença grave causada pelo VSR e que entrariam no segundo período de sazonalidade do VSR é de uma dose única de 200 mg administrada em duas injeções intramusculares (2 x 100 mg).
Fonte: elaboração própria.

Comentários gerais sobre a ficha técnica
Não há comentários adicionais.

7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas¹ ou de parecer técnico-científico (PTC)². O proponente apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

(x) Revisão sistemática.

() Parecer técnico-científico (PTC).

() Outra síntese de evidência. Qual? _____.

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
Não há.

7.1. Pergunta estruturada

O uso do nirsevimabe é eficaz/efetivo e seguro para a prevenção de infecção do trato respiratório inferior associado ao Vírus Sincicial Respiratório (VSR) quando comparado às terapias disponíveis no setor de saúde suplementar?

Quadro 5. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e dos pareceristas)

Componente	Proponente	Pareceristas
População	<p>Crianças candidatas à profilaxia com nirsevimabe, definida como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crianças prematuras nascidas com idade gestacional < 37 semanas (até 36 semanas e 6 dias) com idade inferior a 1 ano (até 11 meses e 29 dias) entrando ou durante sua primeira temporada do VSR; • Crianças com idade inferior a 2 anos (até 1 ano, 11 meses e 29 dias) imunocomprometidas ou com a presença 	Idem

	de uma das seguintes comorbidades: doença pulmonar crônica da prematuridade (displasia broncopulmonar), doença cardíaca congenita com repercussão hemodinâmica demonstrada, síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular, ou anomalias congênitas das vias aéreas.	
Intervenção (tecnologia)	Nirsevimabe	Idem
Comparador	Placebo, ausência de profilaxia ou palivizumabe	Idem
Desfechos (outcomes)	<u>Desfechos de eficácia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Necessidade de atendimento médico • Hospitalização por VSR. <u>Desfechos de segurança:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos • Eventos adversos graves • Eventos adversos sérios 	<u>Primários</u> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidade • Necessidade de atendimento médico • Hospitalização por VSR • Eventos adversos graves <u>Secundários</u> <ul style="list-style-type: none"> • Quaisquer eventos adversos • Qualidade de vida
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado, estudos de mundo real com no mínimo 100 pacientes, revisões sistemáticas	Ensaio clínico randomizado (ECRs); na ausência destes, seriam considerados nesta sequência: ensaio clínico não randomizado e estudos de braço único (experimentais).

Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO

Não há.

7.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 7.1, os PARECERISTAS adotaram os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 6**.

Quadro 6. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e dos pareceristas)

Critérios	Proponente	Pareceristas
-----------	------------	--------------

Inclusão (PICOS)	<p>P: Crianças candidatas à profilaxia com nirsevimabe, definida como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crianças prematuras nascidas com idade gestacional < 37 semanas (até 36 semanas e 6 dias) com idade inferior a 1 ano (até 11 meses e 29 dias) entrando ou durante sua primeira temporada do VSR; • Crianças com idade inferior a 2 anos (até 1 ano, 11 meses e 29 dias) imunocomprometidas ou com a presença de uma das seguintes comorbidades: doença pulmonar crônica da prematuridade (displasia broncopulmonar), doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular, ou anomalias congênitas das vias aéreas. <p>I: Nirsevimabe</p> <p>C: Placebo, ausência de profilaxia ou palivizumabe</p> <p>O: Desfechos de eficácia: necessidade de atendimento médico e hospitalização por VSR. Desfechos de segurança: eventos adversos, eventos adversos graves, eventos adversos sérios.</p> <p>S: Ensaios clínicos randomizados, estudos de mundo real com no mínimo 100 pacientes, revisões sistemáticas</p>	<p>P: Crianças candidatas à profilaxia com nirsevimabe, definida como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crianças prematuras nascidas com idade gestacional < 37 semanas (até 36 semanas e 6 dias) com idade inferior a 1 ano (até 11 meses e 29 dias) entrando ou durante sua primeira temporada do VSR; • Crianças com idade inferior a 2 anos (até 1 ano, 11 meses e 29 dias) imunocomprometidas ou com a presença de uma das seguintes comorbidades: doença pulmonar crônica da prematuridade (displasia broncopulmonar), doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular, ou anomalias congênitas das vias aéreas. <p>I: Nirsevimabe</p> <p>C: Placebo, nenhuma profilaxia ou profilaxia disponível no setor de saúde suplementar, isto é, palivizumabe</p> <p>O: Desfechos</p> <p><u>Primários</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidade • Necessidade de atendimento médico • Hospitalização por VSR • Eventos adversos graves <p><u>Secundários</u></p>
-------------------------	---	--

	<p>Os critérios de inclusão foram: Estudos prospectivos, avaliando a eficácia e/ou segurança de nirsevimabe na posologia recomendada em bula, em pacientes com infecção por VSR (ECR avaliando nirsevimabe em comparação a placebo ou palivizumabe, e estudos de dados de mundo real com no mínimo 100 pacientes).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Quaisquer eventos adversos • Qualidade de vida <p>S: Ensaios clínicos randomizados (ECRs); na ausência deles, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizado e estudos de braço único (experimentais).</p>
--	--	---

Exclusão (PICOS)	Não informado.	Não foram aplicados critérios de exclusão específicos.
Outros critérios	Não foram realizadas restrições relacionadas à data de publicação e ao formato de texto (texto completo ou resumos de congresso).	Não foram aplicados outros critérios.

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade
Não há.

7.3. Busca por evidências

Quadro 7. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e dos pareceristas)

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE	Proponente	188
	"nirsevimab*" or "nirsevumab*" or "beyfortus*" or "medi 8897*" or "MEDI8897*" or "medi8897*" or "MED-I8897*" or "sp 0232*" or "sp 232*" or "sp0232*" or "sp232*" or "VRN8S9CW5V*" or "MED-18897" or "MED-18897" or "nirsevimab alip" OR "nirsevimab-alip"	[29/03/2024]
	Pareceristas	130
	("nirsevimab" [Supplementary Concept]) OR ((nirsevimab) OR (beyfortus) OR (MED-18897) OR (MED18897))	[21/05/2024]
Embase	Proponente	374
	'nirsevimab*/exp OR 'nirsevumab*' OR or 'beyfortus*' or 'medi 8897*' or 'MEDI8897*' or 'medi8897*' or 'MED-I8897*' or 'sp 0232*' or 'sp 232*' or 'sp0232*' or 'sp232*' or 'VRN8S9CW5V*' or 'MED-18897' or 'MED-18897' or 'nirsevimab alip' OR 'nirsevimab-alip'	[29/03/2024]
	Pareceristas	141

	<p>#1 'nirsevimab'/exp OR 'beyfortus' OR 'medi 8897' OR 'medi8897' OR 'nirsevimab alip' OR 'nirsevimab-alip' OR 'nirsevimab' OR 'sp 0232' OR 'sp 232' OR 'sp0232' OR 'sp232' OR 'nirsevimab'</p> <p>#2 #1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	[21/05/2024]
Cochrane Library	Proponente	35
	"nirsevimab*" or "nirsevimab*" or "beyfortus*" or "medi 8897*" or "MEDI8897*" or "medi8897*" or "MED-18897*" or "sp 0232*" or "sp 232*" or "sp0232*" or "sp232*" or "VRN8S9CW5V*" or "MED-18897" or "MED-18897" or "nirsevimab alip" OR "nirsevimab-alip"	[29/03/2024]
	Pareceristas	22
	<p>#1 nirsevimab</p> <p>#2 "nirsevimab" OR "beyfortus" OR "MED-18897" OR "MEDI8897" OR "sp 0232" or "sp 232" or "sp0232" or "sp232"</p> <p>#3 #1 OR #2 (trials)</p>	[21/05/2024]
Lilacs	Proponente	-
	Não realizada	
	Paraceristas	38
	<p>#1 ((beyfortus) OR (med-18897) OR (med18897) OR (sp 0232) OR (sp 232) OR (sp0232) OR (sp232) OR (nirsevimab)) AND (db:("LILACS"))</p>	[21/05/2024]

Quadro 8. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e dos pareceristas)

Fonte	Proponente	Pareceristas
Busca manual	<p>Listas de referências de revisões sistemáticas de interesse</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –</p>	<p>Busca manual</p> <p>0 referências</p> <p>[21/05/2024]</p>

	20242000188_PTC - Revisão Sistemática – página 41]	
ClinicalTrials.gov	“foi realizada busca no portal ClinicalTrials.gov, com estratégia de busca ampla, incluindo apenas termos relacionados ao nome do medicamento (nirsevimabe)” [Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000188_PTC - Revisão Sistemática – página 42]	nirsevimab 11 referências [21/05/2024]
WHO/ICTRP	Não realizada.	nirsevimab 17 referências [21/05/2024]
Literatura cinzenta (DANS EASY Archive)	Não realizada.	nirsevimab 0 referências [21/05/2024]
Anais de congresso	Não realizada.	Busca por resumos realizada nas bases de dados (Pubmed, LILACS, Cochrane Library e Embase).

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca	
Não há.	

7.4. Seleção de estudos e extração de dados

Quadro 9. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e dos pareceristas)

Seleção de estudos			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Plataforma	Rayyan	Adequado	Rayyan
Revisores envolvidos	Dois revisores independentes	Adequado	Dois revisores independentes

Resolução divergências	Terceiro revisor	Adequado	Terceiro revisor
Extração de dados			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Organização dos dados	Formulário padronizado no Excel	Adequado	Formulário padronizado no Excel
Revisores envolvidos	Um revisor e conferido por segundo revisor.	Inadequado	Dois revisores
Resolução divergências	Não informado	Inadequado	Terceiro revisor

Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados
Não há.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE

Figura 3: Fluxograma de inclusão de estudos.

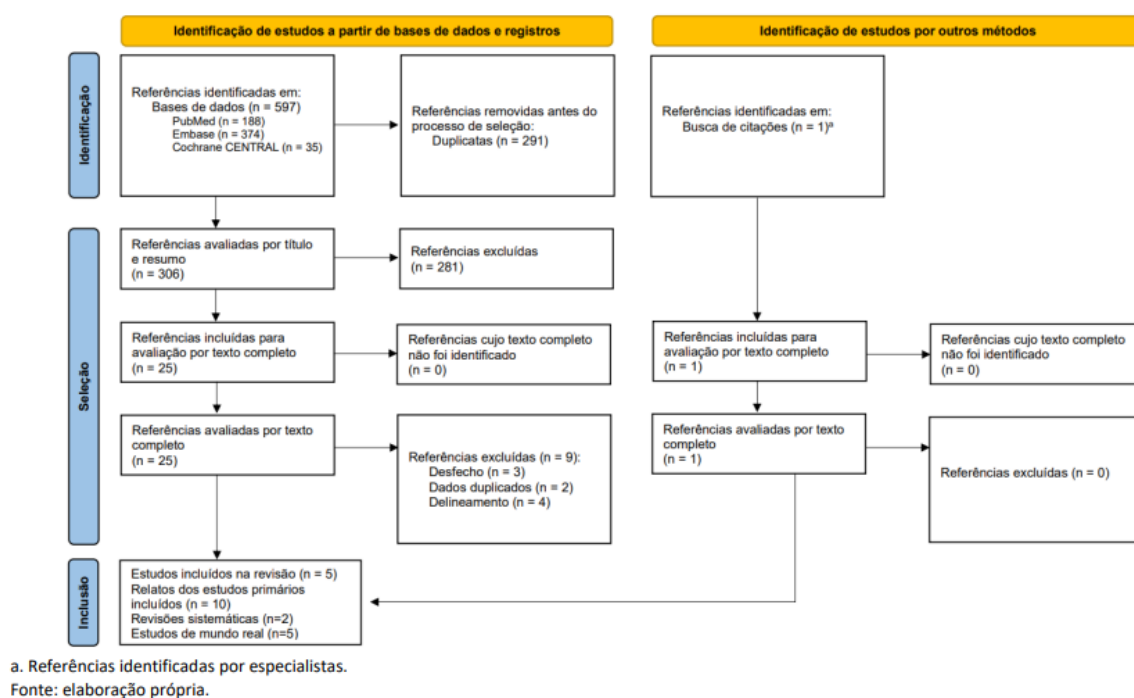
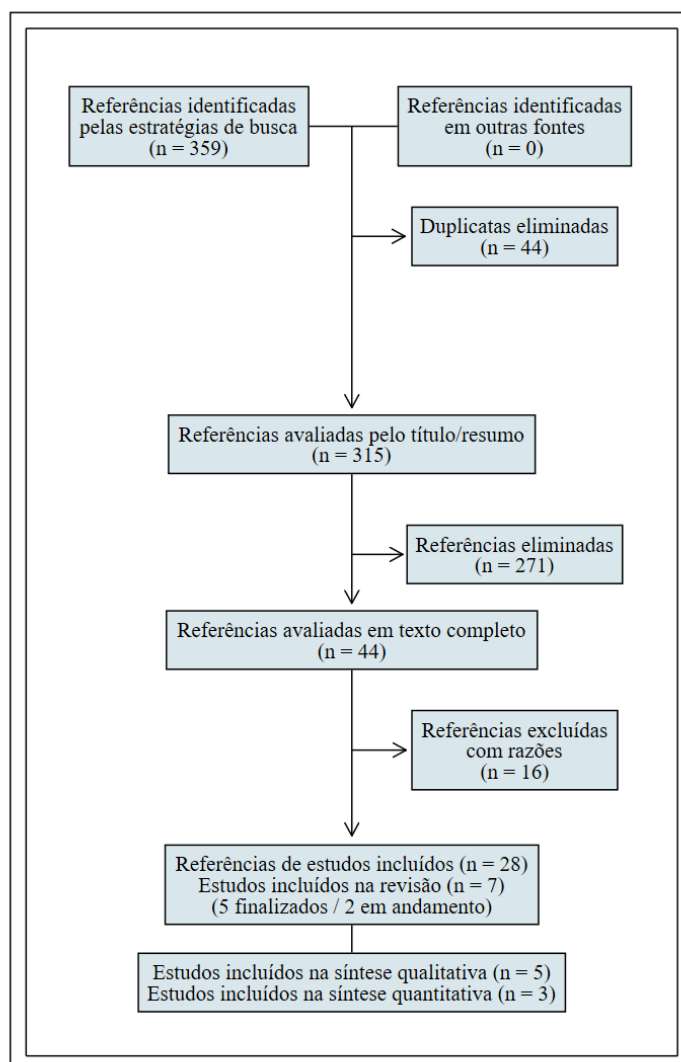


Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

Não há.

Quadro 10. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e dos pareceristas)

PROPONENTE	
Estudo	Razão para exclusão

O proponente excluiu 9 estudos após leitura na íntegra	A lista de estudos incluídos e as razões para exclusão podem ser encontradas no Apêndice 1 do documento submetido pelo proponente no 20242000188_PTC - Revisão Sistemática.
PARECERISTAS	
Estudo	Razão para exclusão
A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Nirsevimab in Healthy Chinese Adults ⁵	Não contempla população de interesse
A Phase 2, Open-label study to find how safe and effective Nirsevimab is in preventing serious Respiratory Syncytial Virus (RSV) disease in Immunocompromised children = 24 months of age. ⁶	Dados duplicados
A single dose monoclonal antibody (MAB) immunoprophylaxis strategy to prevent RSV disease in all infants: Results of the first in infant study with medi8897 ⁷	Dados duplicados
A single dose monoclonal antibody immunoprophylaxis strategy to prevent respiratory syncytial virus disease in all infants: Results of the first in infant study with MEDI8897 ⁸	Dados duplicados
A study to investigate the safety, pharmacokinetics, occurrence of anti-drug antibody, and anti-RSV neutralizing antibody following 2 doses administration of nirsevimab (MEDI8897) in infants with certain health conditions or born pre-term in Japan ⁹	Dados duplicados
Correction to: Molecular and phenotypic characteristics of RSV infections in infants during two nirsevimab randomized clinical trials (Nature Communications, (2023) ¹⁰	Dados duplicados

Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Nirsevimab in Healthy Chinese Adults ¹¹	Dados duplicados
Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Nirsevimab in Healthy Chinese Adults ¹²	Delineamento errado
Evaluate the Safety and Efficacy of Nirsevimab Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm and Term Infants in China ¹³	Intervenção errada
Evaluate the Safety and Efficacy of Nirsevimab Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm and Term Infants in China ¹⁴	Intervenção errada
Evaluate the Safety and Efficacy of Nirsevimab in Healthy Preterm and Term Infants in China ¹⁵	Não contempla população de interesse
Evaluate the Safety and Efficacy of Nirsevimab in Healthy Preterm and Term Infants in China ¹⁶	Delineamento errado
Evaluate the Safety and Tolerability, for Nirsevimab in Immunocompromised Children ¹⁷	Não contempla população de interesse
Safety, tolerability, and pharmacokinetics of MEDI8897, the respiratory syncytial virus prefusion F-targeting monoclonal antibody with an extended half-life, in healthy adults ¹⁸	Delineamento errado
Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Nirsevimab for the Prevention of RSV Disease in Immunocompromised Children Aged 24 Months: Music, an Open Label, Phase 2 Trial ¹⁹	Dados duplicados
Evaluate the Safety and Tolerability, for Nirsevimab in Immunocompromised Children ²⁰	Dados duplicados
Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão	
Não há.	

Quadro 11. Estudos em andamento (versão do proponente e dos pareceristas)

PROPONENTE

Estudo	PICO
NCT05110261	<p>Delineamento: ECR de fase 3</p> <p>P: Crianças saudáveis ou com comorbidades, como fibrose cística e síndrome de Down, de até 1 ano de idade nascidos com ao menos 29 semanas de idade gestacional</p> <p>I: Nirsevimabe</p> <p>C: Placebo</p> <p>O: Atendimento médico e hospitalização por infecção do trato respiratório inferior por VSR, eventos adversos e concentração sérica de nirsevimabe</p>
NCT04484935	<p>Delineamento: ECR de fase 2</p> <p>P: Crianças imunocomprometidas de até 2 anos de idade</p> <p>I: Nirsevimabe</p> <p>C: sem comparador</p> <p>O: Eventos adversos, parâmetros farmacocinéticos e incidência de anticorpos anti-droga</p>
NCT02290340	<p>Delineamento: ECR de fase 1b/2a</p> <p>P: Crianças saudáveis de até 1 ano nascidas com idade gestacional entre 32 e 34 semanas</p> <p>I: Nirsevimabe</p> <p>C: Placebo</p> <p>O: Eventos adversos; parâmetros farmacocinéticos</p>
PARECERISTAS	
Estudo	PICO
NCT05110261 ²¹	<p><u>Evaluate the Safety and Efficacy of Nirsevimab in Healthy Preterm and Term Infants in China (CHIMES)</u></p> <p>Delineamento: ECR de fase 3</p> <p>Status: recrutando</p> <p>P: Bebês chineses saudáveis, prematuros e a termo, no primeiro ano de vida e nascidos ≥ 29 semanas ou que possuam uma doença subjacente, como fibrose cística ou síndrome de Down, sem outros fatores de risco, entrando na primeira temporada de VSR.</p> <p>I: Nirsevimabe</p> <p>C: Placebo</p>

	O: Atendimento médico e hospitalização por infecção do trato respiratório inferior por VSR, eventos adversos e concentração sérica de nirsevimabe
NCT06042049 ²²	<p><u>A Study to Assess Safety, Pharmacokinetics Anti-Drug Antibody and Anti-RSV Antibody After 2 Doses of Nirsevimab (JUBILUS)</u></p> <p>Delineamento: ECR de fase 3, aberto</p> <p>Status: ativo, não recrutando</p> <p>P: Bebês japoneses com idade ≤12 meses elegíveis para receber palivizumabe ou atender a pelo menos uma das seguintes condições: Imunodeficiência, Doença Pulmonar Crônica, Doença Cardíaca Congênita, Síndrome de Down,</p> <p>Nascido com ≤28 semanas e idade ≤12 meses, ou nascido >28 semanas, e ≤35 semanas e idade ≤6 meses.</p> <p>I: Nirsevimabe</p> <p>C: Não há ("A Phase III Single-Arm Open-Label Study")</p> <p>O: eventos adversos, descontinuação do tratamento, concentração sérica de nirsevimabe, atendimento médico e hospitalização por infecção do trato respiratório inferior por VSR</p>

Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento
Não há.

7.5. Resultados

7.5.1 Características dos estudos incluídos

Ao final, o PROPONENTE incluiu 5 estudos, reportados em 10 publicações, além de cinco publicações de evidências de mundo real e duas revisões sistemáticas. O PROPONENTE apresentou as características dos estudos incluídos nas páginas 44 a 99 do documento **20242000188 _PTC - Revisão Sistemática.**

Neste documento, iremos apresentar somente os resultados referentes aos ensaios clínicos randomizados incluídos pelo PROPONENTE (Quadro 11. Características dos ensaios clínicos incluídos apresentada pelo PROPONENTE).

Os PARECERISTAS encontraram dois estudos em andamento^{21,22} e incluíram os mesmos cinco ECR, reportados em 26 publicações.^{23,27} As características dos estudos incluídos pelos PARECERISTAS se encontram no **Quadro 11**.

Quadro 11. Características dos ensaios clínicos incluídos na proposta apresentada pelo PROPONENTE.

Tabela 8: Principais características dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Estudo / Autor, ano	Delineamento do estudo	População	Idade gestacional	Sexo masculino	N (intervenção / controle)	Idade (intervenção/ controle)	Tempo de seguimento
Griffin, 2020 ⁴⁷	Ensaio clínico randomizado fase 2b	Crianças saudáveis de até 1 ano	≥ 29 a ≤ 34 semanas e 6 dias	51,7%	Total: 1453 (N:969 / C: 484) Em dose alvo (<5kg): 860 (570/290)	≤3 meses (53,3%/53,1%) >3.0 a ≤6.0 meses (33%/31,6%) >6 meses (13,7%/15,3%)	361 dias
MEDLEY (primeiro período sazonal) ⁴³	Ensaio clínico randomizado fase II/III	Crianças elegíveis a receber palivizumabe, com ou sem DPC ou DCC.	≤ 35 semanas e 0 dias	53,5%	925 (N: 616/309) (coorte prematura: 615; coorte DPC-DCC: 310)	≤3 meses (44,5%/46,6%) >3.0 a ≤6.0 meses (34,1%/32,7%) >6 meses (24,4%/20,7%)	361 dias
MEDLEY (segundo período sazonal) ⁴⁴	Ensaio clínico randomizado fase II/III	Crianças elegíveis a receber palivizumabe, com DPC ou DCC.	< 29 semanas a ≤ 34 semanas e 6 dias; ≥ 35 semanas e 0 dias	NR	262 (N/N: 180; P/N: 40; P/P: 42) ^a	Mediana (range) P/P: 15,8 (12,5 – 19,9) P/N: 16,4 (12,5 – 22,3) N/N: 16,7 (12,1 – 23,2)	361 dias
MELODY ⁴⁵	Ensaio clínico randomizado fase III	Crianças saudáveis de até 1 ano	≥ 35 semanas	52,3%	3012 (N:1998 / C:996)	≤3 meses (59,2%/58,6%); >3.0 a ≤6.0 meses (31,7%/32,2%); >6 meses (9,1%/9,2%)	150 dias (eficácia) 361 dias (segurança)
HARMONIE ⁴⁸	Ensaio clínico randomizado fase IIb	Crianças com até 1 ano, não elegíveis a receber palivizumabe	≥29 semanas	52,1%	Total: 8058 (N:4037 / C:4021)	≤3 meses: 48,6% >3.0 a ≤6.0: 23% >6 meses: 27,7%	Até 181 dias (eficácia) 366 dias (segurança)

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

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

Fonte: elaboração própria.

Quadro 13. Características dos ensaios clínicos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Estudo (Autor, ano)	País	Desenho NCT	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Financiamento
HARMONIE (Drysdale, 2023)²³	França, Alemanha e Reino Unido	Ensaio clínico randomizado, fase IIIb NCT05437510	Bebês saudáveis com até 12 meses de idade, nascidos com idade gestacional de 29 semanas ou mais, e que estavam entrando em sua primeira temporada de VRS, não elegíveis para receber palivizumabe 946 bebês (23,4%) no grupo nirsevimabe e 963 (23,9%) no grupo controle eram neonatos (≤28 dias de idade) 85,2% dos bebês tinham idade gestacional de 37 semanas ou mais ao nascer (n = 8058) Tempo de acompanhamento de 1 ano.	Nirsevimabe 50mg (peso <5kg) 100mg (peso ≥5kg), dose única; injeção intramuscular Tempo de acompanhamento de 1 ano.	Cuidados usuais (nenhuma intervenção)	Hospitalização por infecção do trato respiratório inferior por VSR 180 dias após administração Hospitalização por infecção do trato respiratório inferior por qualquer causa Eventos adversos	Sanofi e AstraZeneca
MELODY (Muller et al 2023)²⁴	31 países	Ensaio clínico randomizado, fase III NCT03979313	Bebês saudáveis com até 12 meses de idade, nascidos com idade gestacional de pelo menos 35 semanas, e que estavam entrando em sua primeira temporada de RSV, não elegíveis para receber palivizumabe 1998 bebês receberam uma dose de nirsevimabe e 996 receberam placebo antes da primeira temporada de VSR 88% dos bebês tinham idade gestacional de 37 semanas ou mais ao nascer (n = 3012)	Nirsevimabe 50mg (peso <5kg) 100mg (peso ≥5kg), dose única; injeção intramuscular	Placebo	Atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior por VSR no período de 150 dias após a administração. Hospitalização por infecção do trato respiratório inferior por VSR no período de 150 dias após a administração. Eventos adversos	MedImmune/AstraZeneca e Sanofi.

Estudo (Autor, ano)	País	Desenho NCT	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Financia mento
			Tempo de acompanhamento de 150 dias para desfechos de eficácia e 360 para desfechos de segurança.				
MEDLEY (Domachowski, 2022) ²⁵	25 países	Ensaio clínico randomizado, fase II/III NCT03959488	<p>Para a coorte de prematuros (sem doença cardíaca congênita (DCC) ou doença pulmonar crônica (DCP) causada pela imaturidade e estavam entrando em sua primeira temporada de VSR): bebês prematuros no primeiro ano de vida e nascidos com ≤ 35 semanas e 0 dias de idade gestacional e elegíveis para receber palivizumabe (n=615)</p> <p>Para a coorte DCP/DCC: paciente em seu 1º ano de vida e com DCC corrigida, parcialmente corrigida ou tratada clinicamente ou DCP que justificasse intervenção terapêutica em 6 meses (n=310)</p> <p>~40% dos bebês tinham idade gestacional de ≥ 32 a < 35 semanas e ~14% tinham ≥ 35 semanas.</p> <p>(n = 925)</p> <p>Tempo de acompanhamento de 150 dias para desfechos de eficácia e 361 para desfechos de segurança.</p>	Nirsevimabe 50mg (peso < 5 kg) 100mg (peso ≥ 5 kg), dose única; injeção intramuscular; seguida de placebo (1 dose/mês durante 4 meses)	Palivizumabe 15mg/kg, injeção intramuscular, (1 dose/mês durante 5 meses)	Eventos adversos 360 dias após a administração. Atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior por VSR no período de 150 dias após a administração.	MedImmune/AstraZeneca e Sanofi.
MEDLEY (Domachowski, 2023) ²⁶	25 países	Ensaio clínico randomizado, fase II/III	Bebês nascidos com doença cardíaca congênita ou doença pulmonar crônica causada pela imaturidade (coorte DCC-DCP) e que estavam recebendo sua segunda dose antes do segundo período sazonal	Nirsevimabe 200mg, dose única, injeção intramuscular, seguida de placebo	Palivizumabe 15mg/kg, injeção intramuscular, (1 dose/mês	Eventos adversos 360 dias após a administração. Atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior por	MedImmune/AstraZeneca e Sanofi.

Estudo (Autor, ano)	País	Desenho NCT	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Financia mento
		NCT0395948 8	<p>39,3% dos bebês tinham idade gestacional inferior a 29 semanas e 30,5% tinham ≥ 35 semanas.</p> <p>(n = 262; sendo 42 pacientes que continuaram recebendo palivizumabe (P/P), 40 pacientes que receberam palivizumabe no 1º período sazonal e receberam nirsevimabe no 2º período (P/N), e 180 pacientes que continuaram recebendo nirsevimabe (N/N)).</p> <p>Tempo de acompanhamento de 150 dias para desfechos de eficácia e 360 para desfechos de segurança.</p>	(mensalmente; durante 4 meses)	durante 5 meses	VSR no período de 150 dias após a administração.	
MEDI8897 Ph2b (Griffin et al, 2020) 27	23 países	Ensaio clínico randomizad o, fase IIb NCT0287833 0	<p>Bebês saudáveis com até 12 meses de idade, nascidos com idade gestacional de 29 semanas ou mais, e estavam entrando em sua primeira temporada de RSV, não elegíveis para receber palivizumabe ou outro anticorpo monoclonal para VSR ou vacina</p> <p>62% dos bebês tinham idade gestacional > 32 semanas ao nascer (proporcional entre os grupos nirsevimabe e placebo)</p> <p>(n = 1453)</p> <p>Tempo de acompanhamento de 150 dias para desfechos de eficácia e 360 para desfechos de segurança.</p>	Nirsevimabe 50mg, dose única (independente do peso corporal); injeção intramuscular	Placebo	<p>Atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior por VSR no período de 150 dias após a administração</p> <p>Hospitalização por infecção do trato respiratório inferior por VSR no período de 150 dias após a administração.</p> <p>Eventos adversos 360 dias após a administração.</p>	MedIm mune/ AstraZen eca e Sanofi.

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

- O PROPONENTE também apresentou os resultados dos estudos incluídos de forma individualizada e narrativa.
- No estudo MEDI8897 Ph2b (Griffin et al, 2020) todos os pacientes receberam uma única dose de 50 mg, independente do peso corporal da criança. Conforme tabela de características basais dos participantes apresentada no artigo, o peso médio foi de 4,60 kg ($\pm 1,92$) no grupo nirsevimabe e 4,51 kg ($\pm 1,96$) no grupo controle. O PROPONENTE apresenta na “Tabela 8: Principais características dos ensaios clínicos randomizados incluídos.” dados referentes a pacientes com dose indicada por bula (50mg para pacientes com até 5kg), com tamanho de amostra de 860 participantes. Não foi encontrado este dado na referência citada por parte do PROPONENTE.

7.5.2 Resultados dos estudos incluídos

O PROPONENTE apresentou os resultados por desfecho de interesse dos ECR na “**Tabela 10:** Principais resultados dos desfechos de eficácia e de segurança do uso de nirsevimabe em pacientes com infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR”. Adicionalmente, o PROPONENTE descreveu de forma narrativa os estudos encontrados, disponível no documento **20242000188_PTC - Revisão Sistemática – páginas 60 a 86.**

Os resultados dispostos por desfecho na análise dos PARECERISTAS estão no **Quadro 14.**

Quadro 14. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Desfecho	HARMONIE (Drysdale, 2023)	MELODY (Muller et al 2023)	MEDLEY (Domachowske, 2022)	MEDLEY (Domachowske, 2023)	MEDI8897 Ph2b (Griffin et al, 2016)
Mortalidade	Não foram relatados óbitos durante o período de acompanhamento do estudo.	Foram relatados 4/1998 óbitos no grupo nirsevimabe e nenhum no grupo controle durante o período de acompanhamento do estudo; nenhuma relacionada ao tratamento segundo investigador.	Foram relatados 4/616 óbitos no grupo nirsevimabe e 1/309 no grupo controle (palivizumabe) durante o período de acompanhamento do estudo; nenhuma relacionada ao tratamento segundo investigador. RR 2,00; IC 95% 0,22 a 17,81; n = 925; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 78% a um aumento de 17 vezes no risco de mortalidade com o uso de nirsevimabe comparado a pavalizumabe.	Não foram relatados óbitos durante o período de acompanhamento do estudo.	Foram relatados 2/968 óbitos no grupo nirsevimabe e 3/479 no grupo controle durante o período de acompanhamento do estudo; nenhuma relacionada ao tratamento segundo investigador.
Necessidade de atendimento médico	Desfecho não mensurado.	Eficácia de 76,4% (62,3% a 85,2%) a favor do nirsevimabe IC 95% compatível com redução relativa do risco de 62,3% a 85,2% Nirsevimabe n=24/2009 (1,2%) Placebo n=54/1003 (5,4%)	Atendimento médico ocorreu em 0,6% (4/616) que receberam nirsevimabe e em 1% (3/309) recebendo palivizumabe RR 0,67; IC 95% 0,15 a 2,98; n = 925; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 85% a um aumento de 198% na necessidade de atendimento médico com o uso de	Desfecho não mensurado.	Eficácia de 70,1% (52,3% a 81,2%) a favor do nirsevimabe IC 95% compatível com redução relativa do risco variando de 52,3% a 81,2% Nirsevimabe n=25/969 (2,6%) Placebo n=46/484 (9,5%)

Desfecho	HARMONIE (Drysdale, 2023)	MELODY (Muller et al 2023)	MEDLEY (Domachowske, 2022)	MEDLEY (Domachowske, 2023)	MEDI8897 Ph2b (Griffin et al, 2016)
			nirsevimabe comparado a pavalizumabe.		
Hospitalização por VSR	Eficácia de 83,2% (67,8% a 92,0%) a favor do nirsevimabe IC 95% compatível com redução relativa de risco variando de 67,8% a 92% Nirsevimabe n=11/4037 (0,3%) Controle n= 60/4021 (1,5%)	Eficácia de 76,8% (49,4% a 89,4%) a favor do nirsevimabe IC 95% compatível com redução relativa do risco de 49,4% a 89,4% Nirsevimabe n=9/2009 (0,4%) Placebo n=20/1003 (2,0%)	Desfecho não mensurado.	Desfecho não mensurado.	Eficácia de 78,4% (52,3% a 81,2%) a favor do nirsevimabe IC 95% compatível com redução relativa do risco variando de 52,3% a 81,2% Nirsevimabe n=8/969 (0,8%) Placebo n=20/484 (4,1%)
Eventos adversos graves	Eventos adversos graves ocorreram em 2,2% dos pacientes no grupo nirsevimabe (89/4015) e em 1,7% no controle (n=67/4020). Eventos adversos graves (\geq grau 3) ocorreram em 1,2% dos pacientes no grupo nirsevimabe (48/4015) e em 1,1% no placebo (46/4020).	Eventos adversos graves ocorreram em 6,3% dos pacientes no grupo nirsevimabe (125/1998) e em 7,4% no controle (n=74/996). Eventos adversos graves (\geq grau 3) ocorreram em 3,1% dos pacientes no grupo nirsevimabe (61/1998) e em 3,8% no controle (n=38/996).	Eventos adversos graves ocorreram em 11,1% dos pacientes no grupo nirsevimabe (68/614) e em 10,2% no palivizumabe (31/304). Eventos adversos graves (\geq grau 3) ocorreram em 7,2% dos pacientes no grupo nirsevimabe (44/614) e em 6,6% no palivizumabe (20/304). RR 1,08; IC 95% 0,64 a 1,80; n = 918; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 36% a um aumento de 80% no risco de eventos adversos graves com o uso de nirsevimabe comparado a pavalizumabe.	Eventos adversos graves (\geq grau 3) ocorreram em 2,4% no grupo P/P (1/42); 10% no grupo P/N (4/40); e 7,8% no grupo N/N (14/180)	Eventos adversos graves ocorreram em 11,2% dos pacientes no grupo nirsevimabe (108/968) e em 16,9% no placebo (81/479). Eventos adversos graves (\geq grau 3) ocorreram em 8% dos pacientes no grupo nirsevimabe (77/968) e em 12,5% no placebo (60/479).

Desfecho	HARMONIE (Drysedale, 2023)	MELODY (Muller et al 2023)	MEDLEY (Domachowske, 2022)	MEDLEY (Domachowske, 2023)	MEDI8897 Ph2b (Griffin et al, 2016)
Quaisquer eventos adversos	Quaisquer eventos adversos ocorreram em 36,8% dos pacientes no grupo nirsevimabe (1479/4015) e em 33% no controle (1328/4020).	Quaisquer eventos adversos ocorreram em 83,7% dos pacientes no grupo nirsevimabe (1673/1998) e em 81,8% no controle (815/996).	Quaisquer eventos adversos ocorreram em 67,8% dos pacientes no grupo nirsevimabe (416/614) e em 68,8% no palivizumabe (206/304). RR 0,99; IC 95% 0,87 a 1,13; n = 918; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 13% a um aumento de 13% no risco de eventos adversos com o uso de nirsevimabe comparado a palivizumabe.	Quaisquer eventos adversos ocorreram em 69% no grupo P/P (29/42), 72,5% no P/N (29/ 40), e 70% no N/N (126/180)	Quaisquer eventos adversos ocorreram em 86,2% dos pacientes no grupo nirsevimabe (834/968) e em 86,8% no placebo (416/479).
Qualidade de vida	Desfecho não mensurado.	Desfecho não mensurado.	Desfecho não mensurado.	Desfecho não mensurado.	Desfecho não mensurado.

Legenda: ECRs: Ensaios clínico randomizados; IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; RR Risco Relativo].

Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos

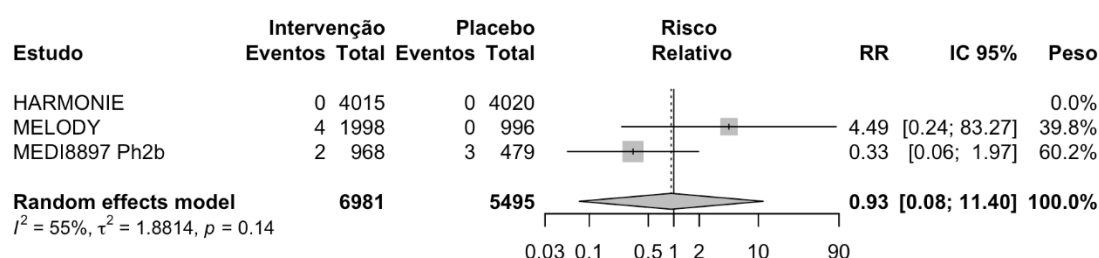
- No estudo MEDI8897 Ph2b (Griffin et al, 2020) todos os pacientes receberam uma única dose de 50 mg, independente do peso corporal da criança. Os PARECERISTAS optaram por manter os números apresentados no artigo visto que não foram encontrados dados de análises de subgrupo por quilograma de peso. Desta forma, os resultados podem estar sendo subestimados em termos de eficácia, mas também em termos de danos ao paciente, visto que uma dose submáxima está sendo considerada para crianças com peso acima de 5kg.
- O estudo MUSIC foi descrito pelo PROPONENTE como evidência complementar na seção 5.3.6. Ele é um estudo aberto, de fase 2, não controlado, com duração de 12 meses e avaliou a segurança e tolerabilidade do nirsevimabe em crianças imunocomprometidas ≤ 24 meses de idade, a qual não abrange toda a população elegível para o presente dossiê. Os PARECERISTAS não consideraram esta evidência por ser um estudo sem braço comparador e não contemplar os critérios de elegibilidade deste RAC. Destaca-se, então, que não foram encontradas evidências que atendessem à pergunta de pesquisa e que incluíssem a população imunocomprometida.
- O estudo HARMONIE apresenta dados de aproximadamente 3 meses de seguimento na avaliação da eficácia e da segurança; o estudo está em andamento com período planejado de pelo menos 12 meses após a randomização.
- Aconselha-se cautela ao interpretar os resultados apresentados neste RAC para a população indicada pelo PROPONENTE em sua completude, uma vez que as evidências atualmente disponíveis não contemplam toda a população proposta na presente submissão. Desta forma, uma generalização desses resultados para a população de imunocomprometidos, prematuros extremos e grupos com ensaios clínicos ainda em andamento (recrutando ou com recrutamento fechado) como é o caso da população sugerida de crianças com Síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular, ou anomalias congênitas das vias aéreas que ainda não completaram 2 anos de idade, seria uma opção a ser discutida. Por outro lado, a complementação futura com novas evidências traria a segurança devida para a tomada de decisão.

Três estudos realizaram comparação entre o nirsevimabe (50 ou 100mg) e o cuidado usual (HARMONIE) ou o placebo (MELODY e MEDI8897 Ph2b), enquanto dois estudos usaram o palivizumabe como comparador do nirsevimabe (50 ou 100mg, no estudo MEDLEY de 2022; 200mg, no estudo

MEDLEY de 2023). Dessa forma, os PARECERISTAS realizaram metanálise dos estudos com o comparador cuidado usual/ placebo, mas não dos estudos cujo comparador era palivizumabe.

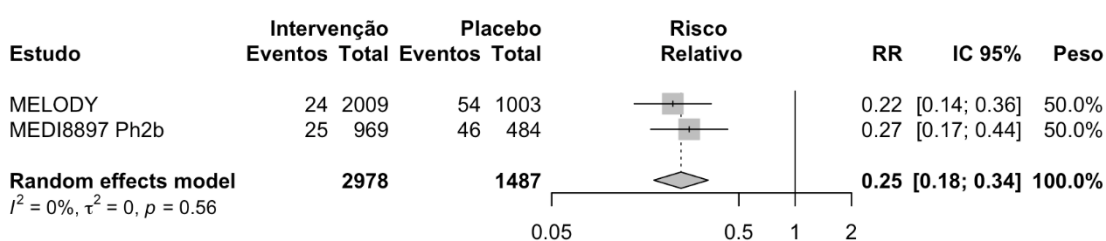
A seguir são apresentados os resultados das metanálises incluindo os três estudos que avaliaram nirsevimabe versus nenhuma profilaxia ou placebo.

Figura 3: Uso de nirsevimabe na mortalidade geral associado ao VSR.



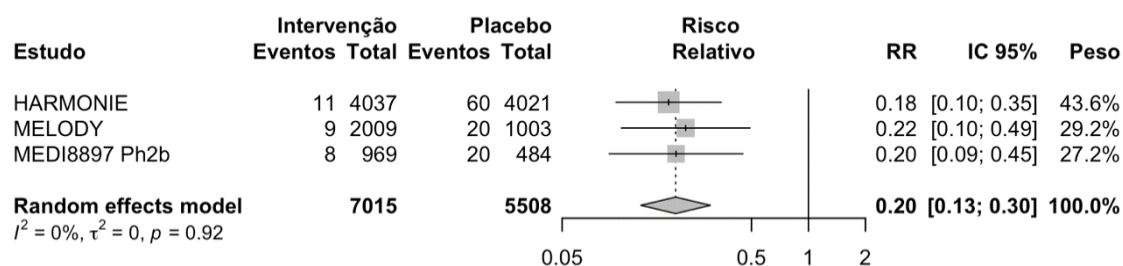
A figura 3 demonstra uma redução de risco de mortalidade geral de 7% (RR = 0,93) com o uso de nirsevimabe, comparado ao placebo, em bebês saudáveis e que estavam entrando em sua primeira temporada de VRS, com IC 95% amplo, compatível com redução de 92% a um aumento de 11 vezes.

Figura 4: Uso de nirsevimabe no atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR.



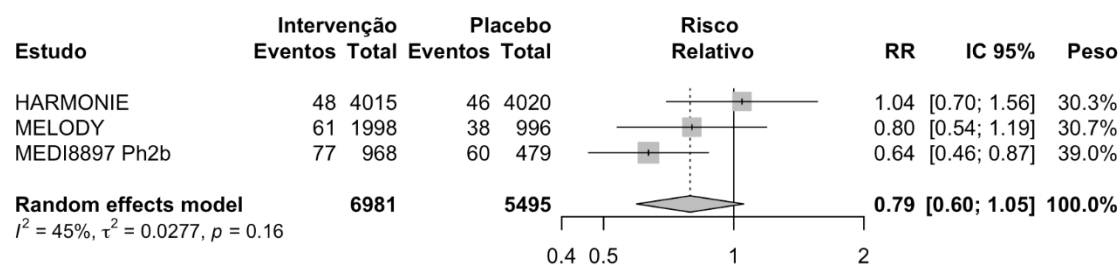
A figura 4 demonstra uma redução de risco de necessidade de atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR de 75% (RR = 0,25) com o uso de nirsevimabe, comparado ao placebo, em bebês saudáveis e que estavam entrando em sua primeira temporada de VRS, com IC 95% compatível com redução de 82% a 66%.

Figura 5: Uso de nirsevimabe na hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR.



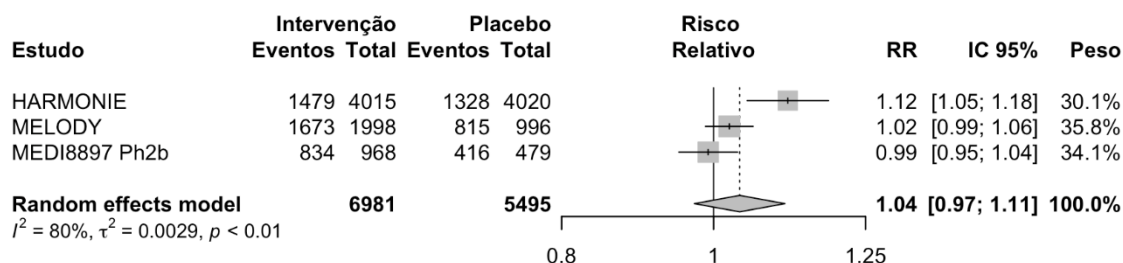
A figura 5 demonstra uma redução do risco de hospitalização de 80% (RR = 0,20) com o uso de nirsevimabe, comparado ao placebo, em bebês saudáveis e que estavam entrando em sua primeira temporada de VRS, com IC 95% compatível com redução de 87% a 70%.

Figura 6: Uso de nirsevimabe nos eventos adversos graves associados ao VSR.



A figura 6 demonstra redução de risco de eventos adversos graves associado ao VSR de 21% (RR = 0,79) com o uso de nirsevimabe, comparado ao placebo, em bebês saudáveis e que estavam entrando em sua primeira temporada de VRS, com IC 95% compatível com redução de 40% a um aumento de 5%.

Figura 7: Uso de nirsevimabe em quaisquer eventos adversos associados ao VSR.



A figura 7 demonstra um risco de quaisquer eventos adversos associado ao VSR de 4% (RR = 1,04) com o uso de nirsevimabe, comparado ao placebo, em bebês saudáveis e que estavam entrando em sua primeira temporada de VRS, com IC 95% compatível com redução de 3% a um aumento de 11%.

Com relação aos dados metanalisados (para o primeiro período sazonal):

- a) o estudo Harmony incluiu bebês com idade gestacional acima de 29 semanas, sendo que 85,2% de sua população tinha idade gestacional de 37 semanas ou mais;
- b) o estudo Melody incluiu bebês com idade gestacional de pelo menos 35 semanas;
- c) o estudo MEDI8897 Ph2b incluiu bebês com idade gestacional acima de 29 semanas, mas sua população foi composta de mais de 60% com idade gestacional acima de 32 semanas.

Dessa forma, destaca-se que os prematuros extremos (contemplados na DUT do palivizumabe e que também fazem parte da população elegível proposta para o nirsevimabe) parecem estar contemplados somente no estudo Medley (2022), ainda assim com uma representatividade em torno de 20% da população incluída. O estudo Medley (2022) avaliou somente eventos adversos e atendimento médico por VSR.

Atualmente, não foram identificadas evidências que atendessem ao PICOT acerca do uso de nirsevimabe para os demais grupos propostos, na primeira ou segunda temporadas.

7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro 15. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

CrITÉRIOS	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Ferramenta	ROB 2.0, AMSTAR-2	Adequado	Tabela de Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1)
Revisores envolvidos	Dois revisores independentes	Adequado	Dois revisores independentes
Resolução divergências	Terceiro revisor	Adequado	Terceiro revisor
Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos			
Não há.			

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo PROPONENTE foi apresentada na **Figura 28**, disponível no documento **20242000188_PTC - Revisão Sistemática**, e copiada abaixo.

Figura 28: Avaliação do risco de viés dos desfechos avaliados nos ensaios clínicos randomizados incluídos.

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

Study

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

Judgement
- Some concerns
+ Low

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

Fonte: elaboração própria.

Quadro 16. Risco de viés (tabela de risco de viés da Cochrane) ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

Estudo / domínio		HARMONIE (Drysdale, 2023)	MELODY (Muller et al 2023)	MEDLEY (Domachows ke, 2022)	MEDLEY (Domachows ke, 2023)	MEDI8897 Ph2b (Griffin et al, 2016)
Geração da sequência de alocação		BAIXO RISCO <i>“Interactive response technology was used to randomly assign eligible infants centrally”.</i> Justificativa: Adequado. Estudo descreve a utilização de um software de computador para gerar a sequência randômica.	BAIXO RISCO <i>“a subject identification (SID) number will be assigned by a central system (eg, an interactive web response system [IWRs])”</i> Justificativa: Adequado. Estudo descreve no protocolo a utilização de um software de computador para gerar a sequência randômica.	BAIXO RISCO <i>“a subject identification (SID) number was assigned by an interactive web response system”.</i> Justificativa: Adequado. Estudo descreve a utilização de um software de computador para gerar a sequência randômica.	BAIXO RISCO <i>“a subject identification (SID) number was assigned by an interactive web response system”.</i> Justificativa: Adequado. Estudo descreve a utilização de um software de computador para gerar a sequência randômica.	BAIXO RISCO <i>“a subject identification (SID) number will be assigned by a central system (eg, an interactive web response system [IWRs])”.</i> Justificativa: Adequado. Estudo descreve a utilização de um software de computador para gerar a sequência randômica.
Sigilo de alocação		BAIXO RISCO Justificativa: Adequado. Protocolo descreve a utilização de um método de alocação centralizada.	BAIXO RISCO Justificativa: Adequado. Protocolo descreve a utilização de um método de alocação centralizada.	BAIXO RISCO Justificativa: Adequado. Protocolo descreve a utilização de um método de alocação centralizada.	BAIXO RISCO Justificativa: Adequado. Protocolo descreve a utilização de um método de alocação centralizada.	BAIXO RISCO Justificativa: Adequado. Protocolo descreve a utilização de um método de alocação centralizada.
Mascaramento (participant es e equipe)	Mortalidade	BAIXO RISCO <i>“an ongoing phase 3b,</i>	BAIXO RISCO <i>“Neither the subject/legal representative</i>	BAIXO RISCO <i>“The trial was blinded, and all</i>	BAIXO RISCO <i>“Prior to the second season,</i>	BAIXO RISCO <i>“Neither the subject/legal representative</i>

Estudo / domínio		HARMONIE (Drysdale, 2023)	MELODY (Muller et al 2023)	MEDLEY (Domachows ke, 2022)	MEDLEY (Domachows ke, 2023)	MEDI8897 Ph2b (Griffin et al, 2016)
		<p><i>open-label, two-group, randomized trial “ (...)</i> <i>“The trial design did not include blinding of the group assignments ; the parents and legally acceptable representatives knew whether their infant had received nirsevimab or standard care”</i></p> <p>Justificativa: apesar de estudo <i>open label</i>, o desfecho provavelmente não é afetado pela falta de mascaramento da equipe e participante</p>	<p><i>nor the investigator or any of the site staff who are involved in the treatment or clinical evaluation of the subjects will be aware of the treatment received”.</i></p> <p>Justificativa: Adequado. Protocolo descreve adequadamente o método de mascaramento da equipe e participante.</p>	<p><i>authors had access to the aggregated analysis. Neither the participant/ legal representative nor the investigator or any of the site staff who were involved in the 13 treatment or clinical evaluation of the participants were aware of the treatment received.”</i></p> <p>Justificativa: Adequado. Protocolo descreve adequadamente o método de mascaramento da equipe e participante.</p>	<p><i>participants with CHD or CLD randomized to nirsevimab before the first season received 200 mg nirsevimab followed by four once-monthly doses of placebo (N/N); those randomized to palivizumab were re-randomized 1:1 to either 200 mg nirsevimab followed by four once-monthly doses of placebo (P/N) or five once-monthly intramuscular doses of palivizumab (15 mg/kg weight per dose) (P/P).”</i></p> <p>Justificativa: Adequado. Protocolo descreve adequadamente</p>	<p><i>nor any of the investigator or site staff who are involved in the treatment or clinical evaluation of the subjects will be aware of the treatment received.”</i></p> <p>Justificativa: Adequado. Protocolo descreve adequadamente o método de mascaramento da equipe e participante.</p>

Estudo / domínio		HARMONIE (Drysdale, 2023)	MELODY (Muller et al 2023)	MEDLEY (Domachows ke, 2022)	MEDLEY (Domachows ke, 2023)	MEDI8897 Ph2b (Griffin et al, 2016)
					nte o método de mascaramen to da equipe e participante.	
	Necessidad e de atendiment o médico	Desfecho não mensurado.	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	Desfecho não mensurado.	BAIXO RISCO Idem acima
	Hospitaliza ção por VSR	ALTO RISCO Justificativa: estudo <i>open label</i> . Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramen to dos participante s e equipe.	BAIXO RISCO Idem acima	Desfecho não mensurado.	Desfecho não mensurado.	BAIXO RISCO Idem acima
	Eventos adversos graves	ALTO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
	Quaisquer eventos adversos	ALTO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
	Qualidade de vida	Desfecho não mensurado.	Desfecho não mensurado.	Desfecho não mensurado.	Desfecho não mensurado.	Desfecho não mensurado.
Mascaramen to (avaliadores dos desfechos)	Mortalidad e	BAIXO RISCO “an ongoing phase 3b, open-label, two-group, randomized trial “ (...) “The trial design did not include	BAIXO RISCO “Neither the subject/legal representative nor the investigator or any of the site staff who are involved in the treatment or clinical evaluation of the subjects	BAIXO RISCO “The trial was blinded, and all authors had access to the aggregated analysis. Neither the participant/l egal representativ e nor the	BAIXO RISCO “The trial was blinded, and all authors had access to the aggregated analysis. Neither the participant/l egal representativ e nor the	BAIXO RISCO “Neither the subject/legal representative nor any of the investigator or site staff who are involved in the treatment or clinical evaluation of the subjects will be aware

Estudo / domínio		HARMONIE (Drysdale, 2023)	MELODY (Muller et al 2023)	MEDLEY (Domachows ke, 2022)	MEDLEY (Domachows ke, 2023)	MEDI8897 Ph2b (Griffin et al, 2016)
		<i>blinding of the group assignments ; the parents and legally acceptable representatives knew whether their infant had received nirsevimab or standard care"</i> Justificativa: estudo <i>open label</i> , o desfecho provavelmente é afetado pela falta de mascaramento dos avaliadores dos desfechos.	<i>will be aware of the treatment received"</i> Justificativa: Adequado. Protocolo descreve adequadamente o método de mascaramento dos avaliadores dos desfechos.	<i>investigator or any of the site staff who were involved in the 13 treatment or clinical evaluation of the participants were aware of the treatment received."</i> Justificativa: Adequado. Protocolo descreve adequadamente o método de mascaramento dos avaliadores dos desfechos.	<i>investigator or any of the site staff who were involved in the 13 treatment or clinical evaluation of the participants were aware of the treatment received."</i> Justificativa: Adequado. Protocolo descreve adequadamente o método de mascaramento dos avaliadores dos desfechos.	<i>of the treatment received "</i> Justificativa: Adequado. Protocolo descreve adequadamente o método de mascaramento dos avaliadores dos desfechos.
	Necessidade de atendimento o médico	Desfecho não mensurado.	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	Desfecho não mensurado.	BAIXO RISCO Idem acima
	Hospitalização por VSR	ALTO RISCO Justificativa: estudo <i>open label</i> , o desfecho provavelmente é afetado pela falta de mascaramento dos avaliadores	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	Desfecho não mensurado.	BAIXO RISCO Idem acima

Estudo / domínio		HARMONIE (Drysdale, 2023)	MELODY (Muller et al 2023)	MEDLEY (Domachows ke, 2022)	MEDLEY (Domachows ke, 2023)	MEDI8897 Ph2b (Griffin et al, 2016)
		dos desfechos.				
	Eventos adversos graves	ALTO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
	Quaisquer eventos adversos	ALTO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
	Qualidade de vida	Desfecho não mensurado.	Desfecho não mensurado.	Desfecho não mensurado.	Desfecho não mensurado.	Desfecho não mensurado.
<i>Dados incompletos dos desfechos</i>	Mortalidad e	BAIXO RISCO Justificativa: Análise realizada por intenção de tratar. Estudo em andamento, com seguimento de >99% (n=4021/40 37) randomizad os no grupo nirsevimate e no grupo controle (n=4005/40 21).	BAIXO RISCO Justificativa: Análise realizada por intenção de tratar e foram realizados métodos de imputação dos dados. No geral, 98,3% dos participantes completaram 150 dias de acompanhame nto e 91,7% completaram 360 dias de acompanhame nto	BAIXO RISCO Justificativa: o seguimento até 150 dias (eficácia) foi concluído para ~95% dos participantes , contudo o seguimento até 361 dias foi de inferior a 40%	BAIXO RISCO Justificativa: o seguimento até 150 dias (eficácia) foi concluído para ~95% dos participantes nos 3 grupos.	BAIXO RISCO Justificativa: Análise realizada por intenção de tratar e foram realizados métodos de imputação dos dados. 97,5% dos participantes randomizados completaram o período de acompanhame nto de 150 dias; 94,2% do grupo nirsevimate e 93,8% do grupo placebo completaram todo o acompanhame nto de 360 dias.
	Necessidad e de atendiment o médico	Desfecho não mensurado.	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	Desfecho não mensurado.	BAIXO RISCO Idem acima

Estudo / domínio		HARMONIE (Drysdale, 2023)	MELODY (Muller et al 2023)	MEDLEY (Domachows ke, 2022)	MEDLEY (Domachows ke, 2023)	MEDI8897 Ph2b (Griffin et al, 2016)
	Hospitaliza ção por VSR	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	Desfecho não mensurado.	Desfecho não mensurado.	BAIXO RISCO Idem acima
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	ALTO RISCO Justificativa: o seguimento até 150 dias (eficácia) foi concluído para ~95% dos participantes , contudo o seguimento até 361 dias foi de inferior a 40%	BAIXO RISCO Justificativa: o seguimento até 150 dias (eficácia) foi concluído para ~95% dos participantes nos 3 grupos.	BAIXO RISCO Idem acima
	Quaisquer eventos adversos	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	ALTO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima	BAIXO RISCO Idem acima
	Qualidade de vida	Desfecho não mensurado.	Desfecho não mensurado.	Desfecho não mensurado.	Desfecho não mensurado.	Desfecho não mensurado.
Relato seletivo dos desfechos		BAIXO RISCO Justificativa: O protocolo do estudo foi registrado (NCT054375 10) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram relatados.	BAIXO RISCO Justificativa: O protocolo do estudo foi registrado (NCT03979313 =) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram relatados.	BAIXO RISCO Justificativa: O protocolo do estudo foi registrado (NCT0395948 8) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram relatados.	BAIXO RISCO Justificativa: O protocolo do estudo foi registrado (NCT0395948 8) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram relatados.	BAIXO RISCO Justificativa: O protocolo do estudo foi registrado (NCT02878330) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram relatados.

Estudo / domínio	HARMONIE (Drysdale, 2023)	MELODY (Muller et al 2023)	MEDLEY (Domachows ke, 2022)	MEDLEY (Domachows ke, 2023)	MEDI8897 Ph2b (Griffin et al, 2016)
<i>Outros vieses</i>	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de vies.	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de vies.	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de vies.	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de vies.	BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de vies.

Figura 8. Sumário da avaliação do risco de viés.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): Mortalidade	Blinding of participants and personnel (performance bias): Necessidade de atendimento médico	Blinding of participants and personnel (performance bias): Hospitalização por VSR	Blinding of participants and personnel (performance bias): Eventos adversos graves	Blinding of participants and personnel (performance bias): Quaisquer eventos adversos	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualidade de vida	Blinding of outcome assessment (detection bias): Mortalidade	Blinding of outcome assessment (detection bias): Necessidade de atendimento médico	Blinding of outcome assessment (detection bias): Hospitalização por VSR	Blinding of outcome assessment (detection bias): Eventos adversos graves	Blinding of outcome assessment (detection bias): Quaisquer eventos adversos	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualidade de vida	Incomplete outcome data (attrition bias): Mortalidade	Incomplete outcome data (attrition bias): Necessidade de atendimento médico	Incomplete outcome data (attrition bias): Hospitalização por VSR	Incomplete outcome data (attrition bias): Eventos adversos graves	Incomplete outcome data (attrition bias): Quaisquer eventos adversos	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualidade de vida	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Domachowske, 2022	+	+	+	+		+	+		+	+	+	+	+		+	+		+	+		+	+
Domachowske, 2023	+	+	+			+	+		+			+	+		+			+	+		+	+
Drysdale, 2023	+	+	+		+	+	+		+		+	+	+		+		+	+	+		+	+
Griffin et al, 2016	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+		+	+	+	+	+		+	+
Muller et al, 2023	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+		+	+	+	+	+		+	+

Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

- Segundo avaliação do PROPONENTE, a avaliação dos desfechos de segurança apresentou baixo risco de viés nos domínios referentes ao processo de randomização, alocação sigilosa, desvios da intervenção pretendida e relato seletivo de desfecho em todos os estudos. Já o domínio de mensuração do desfecho foi julgado com algumas preocupações para o desfecho de eventos adversos no estudo HARMONIE e como baixo risco de viés para os desfechos de eventos adversos graves e sérios em todos os estudos avaliados.
- Segundo os PARECERISTAS, utilizando a ferramenta da Cochrane (versão 1), o estudo HARMONIE tem alto risco de viés em domínios como mascaramento de participantes e equipe e mascaramento dos avaliadores (desfechos hospitalização e eventos adversos).
- Os PARECERISTAS, utilizando a ferramenta da Cochrane (versão 1) consideraram os estudos MEDLEY (2022) com alto risco de viés no domínio dados incompletos (eventos adversos). O motivo para tanto é a perda de seguimento dos estudos, isto é, seguimento inferior a 40-45% em 361 dias.

7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

Quadro 17. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Tabela 25: Avaliação da certeza da evidência do uso de nirsevimabe comparado a placebo para infecção do trato respiratório inferior associado a VSR para nirsevimabe em comparação com placebo ou ausência de tratamento.

Avaliação da Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com nirsevimabe		Risco com placebo	Diferença de risco com nirsevimabe
Atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associado a VSR											
3.872 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	80/1293 (6,2%)	31/2579 (1,2%)	RR 0,194 (0,13 para 0,30)	62 por 1.000	50 menos por 1.000 (de 54 menos para 44 menos)
Hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associado a VSR											
11.930 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	93/5.314 (1,8%)	23/6.616 (0,3%)	RR 0,182 (0,12 para 0,29)	18 por 1.000	14 menos por 1.000 (de 16 menos para 11 menos)
Hospitalização por infecção muito grave do trato respiratório inferior associado a VSR											
11.070 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	36/5.024 (0,7%)	12/6.046 (0,2%)	RR 0,23 (0,12 para 0,44)	7 por 1.000	6 menos por 1.000 (de 6 menos para 4 menos)
Eventos adversos											
12.476 (3 ECRs)	Não grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	2557/5495 (46,5%)	3986/6981 (57,1%)	RR 1,04 (0,97 para 1,11)	465 por 1.000	19 mais por 1.000 (de 14 menos para 47 mais)
Eventos adversos graves											
12.476 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	144/5495 (2,6%)	186/6981 (2,7%)	RR 0,79 (0,59 para 1,06)	26 por 1.000	6 menos por 1.000 (de 11 menos para 2 menos)
Eventos adversos sérios											
12.476 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	222/5495 (4,0%)	322/6981 (4,6%)	RR 0,90 (0,60 para 1,34)	40 por 1.000	4 menos por 1.000 (de 16 menos para 14 menos)

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

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo.

Fonte: elaboração própria.

Quadro 18. Avaliações da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS.

Nirsevimabe comparado a placebo para a prevenção de infecção do trato respiratório inferior associado ao Vírus Sincicial Respiratório (VSR), no primeiro período sazonal						
Paciente ou população: crianças candidatas à profilaxia com nirsevimabe e durante sua primeira temporada do Vírus Sincicial Respiratório (VSR)						
Intervenção: nirsevimabe						
Comparação: placebo						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais (IC 95%)		Efeito relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação *
	Risco com controle	Risco com nirsevimabe				
Mortalidade	6 por 1.000	6 por 1.000 (1 para 71)	RR 0.93 (0.08 para 11.40)	7460 (3 ECRs)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c}	O nirsevimabe pode reduzir mortalidade
Atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associada a VSR	67 por 1.000	17 por 1.000 (12 para 23)	RR 0.25 (0.18 para 0.34)	4465 (2 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^b	O nirsevimabe reduz atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associada a VSR
Hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associado a VSR	18 por 1.000	4 por 1.000 (2 para 5)	RR 0.20 (0.13 para 0.30)	12523 (3 ECRs)	⊕⊕⊕○ Moderada ^{b,d}	O nirsevimabe provavelmente reduz hospitalizações por infecção do trato respiratório inferior associado a VSR
Eventos adversos graves	26 por 1.000	21 por 1.000 (16 para 28)	RR 0.79 (0.60 para 1.05)	12476 (3 ECRs)	⊕⊕○○ Baixa ^{b,c,e,f}	O nirsevimabe pode resultar em redução de eventos adversos graves
Quaisquer eventos adversos	466 por 1.000	484 por 1.000 (452 para 517)	RR 1.04 (0.97 para 1.11)	12476 (3 ECRs)	⊕⊕○○ Baixa ^{b,c,e,f}	O nirsevimabe pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos. Proporção de eventos adversos semelhantes nos dois grupos.
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	Desfecho não mensurado
Legenda						
IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo; DM: Diferença de média.						
Explicações						

- a. Inconsistência: apesar dos estudos mostrarem diferenças na direção da medida pontual nos seus resultados, em ambos o IC 95% passa pela linha da nulidade. Ainda, os IC são amplos devido ao pequeno número de eventos. (redução de um nível)
- b. Evidência indireta: todos os pacientes receberam uma única dose de 50 mg no estudo MEDI8897 Ph2b, não havendo diferenciação na dose entre pacientes com menos ou mais de 5kg. Contudo, o peso médio dos pacientes foi em torno de 4,5 kg, sugerindo que grande parte dos participantes utilizaram a dose esperada.
- c. Imprecisão: intervalo de confiança contempla redução importante ou aumento do risco. (redução de um nível).
- d. O estudo HARMONIE é um estudo aberto, sendo este o desfecho provavelmente afetado pela falta de mascaramento (redução de um nível).
- e. Risco de viés: Estudo incluídos apresentam risco de viés de detecção e atrito (redução de um nível).
- f. Inconsistência: proporção de eventos adversos semelhante entre os grupos.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito

Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Nirsevimabe comparado a palivizumabe para a prevenção de infecção do trato respiratório inferior associado ao Vírus Sincicial Respiratório (VSR) no primeiro período sazonal

Paciente ou população: crianças candidatas à profilaxia com nirsevimabe e durante sua primeira temporada do Vírus Sincicial Respiratório (VSR)

Intervenção: nirsevimabe

Comparação: palivizumabe

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais (IC 95%)		Efeito relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação *
	Risco com controle	Risco com nirsevimabe				
Mortalidade	3 por 1.000	6 por 1.000 (1 para 58)	RR 2.00 (0.22 para 17.81)	925 (1 ECR)	⊕⊕○○ Muito baixa ^a	É incerto o efeito do nirsevimabe no risco de mortalidade
Atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associada a VSR	10 por 1.000	7 por 1.000 (1 para 29)	RR 0.67 (0.15 para 2.98)	925 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^b	O nirsevimabe pode reduzir atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associada a VSR
Hospitalização por infecção muito grave do trato respiratório inferior associado a VSR	-	-	-	-	-	Desfecho não mensurado
Eventos adversos graves	66 por 1.000	71 por 1.000 (42 para 118)	RR 1.08 (0.64 para 1.80)	918 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{b,c}	É incerto o efeito do nirsevimabe no aumento de eventos adversos graves

Quaisquer eventos adversos	678 por 1.000	671 por 1.000 (590 para 766)	RR 0.99 (0.87 para 1.13)	918 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^c	O nirsevimabe provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos. Proporção de eventos adversos semelhantes nos dois grupos.
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	Desfecho não mensurado

Legenda

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo; DM: Diferença de média.

Explicações

a. Imprecisão: estudo com pequeno tamanho de amostra e número de eventos (redução de três níveis).

b. Imprecisão: estudo com pequeno tamanho de amostra e número de eventos (redução de dois níveis).

c. Risco de viés: estudo incluído apresentam risco de viés de atrito (redução de um nível).

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito

Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Nirsevimabe comparado a palivizumabe para a prevenção de infecção do trato respiratório inferior associado ao Vírus Sincicial Respiratório (VSR), no segundo período sazonal

Paciente ou população: crianças candidatas à profilaxia com nirsevimabe e durante segunda temporada do Vírus Sincicial Respiratório (VSR)

Intervenção: nirsevimabe

Comparação: palivizumabe

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)*		Efeito relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação *
	Risco com controle	Risco com nirsevimabe				
	Não foram relatados óbitos durante o período de acompanhamento do estudo.					
Mortalidade			-	262 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^a	Nirsevimabe pode não aumentar de maneira importante a incidência de óbitos. Proporção de eventos semelhantes nos dois grupos.

Atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associada a VSR	-	-	-	-	-	Desfecho não mensurado
Hospitalização por infecção muito grave do trato respiratório inferior associado a VSR	-	-	-	-	-	Desfecho não mensurado
Eventos adversos graves	Eventos adversos graves (>= grau 3) ocorreram em 2,4% no grupo P/P (1/42); 10% no grupo P/N (4/40); e 7,8% no grupo N/N (14/180).	-	262 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	É incerto o efeito do nirsevimabe na incidência de eventos adversos graves.	
Quaisquer eventos adversos	Quaisquer eventos adversos ocorreram em 69% no grupo P/P (29/42), 72,5% no P/N (29/ 40), e 70% no N/N (126/180)	-	262 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^{b,c}	O nirsevimabe provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos. Proporção de eventos adversos semelhantes nos dois grupos.	
Qualidade de vida	-	-	-	-	Desfecho não mensurado	

Legenda.

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo; DM: Diferença de média.

Explicações

a. Imprecisão: baixo tamanho amostral com pequena frequência de eventos (redução de dois níveis).

b. Risco de viés: estudo incluído apresenta risco de viés de atrito (redução de um nível).

 c. Imprecisão: baixo tamanho amostral, contudo a frequência dos eventos foi alta ($\geq 69\%$) em todos os grupos (não foi penalizado).

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group
Alta: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito

Muito baixa: temos muita pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências

- Segundo o PROPONENTE, todos os desfechos apresentaram alta certeza de evidência.
- Quando comparado nirsevimabe comparado ao placebo, no primeiro período sazonal, os PARECERISTAS consideraram a evidência de certeza como alta para necessidade de atendimento médico, moderada para desfecho hospitalização (devido às limitações metodológicas) e baixa para mortalidade e eventos adversos (limitações metodológicas e imprecisão).
- Quando comparado nirsevimabe ao palivizumabe, no primeiro período sazonal, os PARECERISTAS julgaram a certeza da evidência como moderada para o desfecho quaisquer eventos adversos (limitações metodológicas), baixa para necessidade de atendimento médico, e muito baixa para mortalidade (imprecisão) e eventos adversos graves (limitações metodológicas e imprecisão).
- Quando comparado nirsevimabe ao palivizumabe, no segundo período sazonal, os PARECERISTAS julgaram a certeza da evidência como moderada para desfecho quaisquer eventos adversos (devido às limitações metodológicas), baixa para mortalidade (imprecisão) e muito baixa para eventos adversos graves (limitações metodológicas e imprecisão).

7.6 Discussão e conclusões

Quadro 19. Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
Sumário da evidência	“Ao total foram incluídos 5 estudos, reportados em 10 publicações, além de 2 revisões sistemáticas e 5 estudos de mundo real. Para os desfechos de eficácia, os estudos demonstraram que o uso de nirsevimabe antes do primeiro período sazonal de exposição ao vírus VSR demonstrou uma	<p>Há evidências de certeza alta a muito baixa, originadas de cinco ECR.</p> <p>Os resultados de 3 ECR indicaram que o nirsevimabe, quando comparado ao placebo ou nenhuma profilaxia, no primeiro período sazonal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pode reduzir mortalidade (RR 0,93; IC95% 0,08 a 11,40) – baixa certeza da evidência

	<p>redução de 80% no atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR (RR 0,20; IC95%: 0,13 a 0,30; qualidade da evidência alta), uma redução de 82% na hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR (RR 0,18; IC95%: 0,11 a 0,29; qualidade da evidência alta) e uma redução de 77% (RR 0,23; IC95%: 0,12 a 0,44; qualidade da evidência alta) na ocorrência de hospitalizações por infecções muito graves do trato inferior devido ao VSR. Referente aos desfechos de segurança avaliados, não houve diferença entre o uso de nirsevimabe em comparação ao grupo placebo ou ao grupo sem intervenção com relação ao risco de eventos adversos (RR 1,04; IC 95% 0,97 a 1,11; qualidade da evidência alta), ao risco de eventos adversos graves (RR 0,79; IC 95% 0,59 a 1,06; qualidade da evidência alta) e ao risco de eventos adversos sérios (RR 0,90; IC</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Provavelmente reduz hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associado a VSR (RR 0,20; IC95% 0,13 a 0,30) - baixa certeza da evidência; • Reduz necessidade de atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associada a VSR (RR 0,25; IC95% 0,18 a 0,34) - alta certeza da evidência; • Pode resultar em redução de eventos adversos graves (RR 0,79; IC95% 0,60 a 1,05) - baixa certeza da evidência; • Pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos (RR 1,04; IC95% 0,97 a 1,11) - baixa certeza da evidência; <p>Os resultados de um ECR indicam que o nirsevimabe, quando comparado ao pavilzumabe, no primeiro período sazonal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • É incerto seu efeito na mortalidade (RR 2,00; IC95% 0,22 a 17,81) – muito baixa certeza da evidência; • Pode reduzir necessidade de atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associada a VSR (RR 0,67; IC95% 0,15 a 2,98) - baixa certeza da evidência;
--	---	---

	<p>95% 0,60 a 1,34; qualidade da evidência alta). “</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000188_PTC - Revisão Sistemática – páginas 5 e 6]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • É incerto seu efeito no aumento de eventos adversos graves (RR 1,08; IC95% 0,64 a 1,80) - muito baixa certeza da evidência; • Provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos (RR 0,99; IC95% 0,87 a 1,13) - moderada certeza da evidência; • O desfecho hospitalização não foi avaliado. <p>Os resultados de um ECR indicam que o nirsevimabe quando utilizado no segundo período sazonal, quando comparado ao pavilizumabe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pode não aumentar incidência de óbitos (não foram relatados óbitos durante o período de acompanhamento do estudo) - baixa certeza da evidência; • É incerto seu efeito no aumento de eventos adversos graves (muito baixa certeza da evidência; • Provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos (quaisquer eventos adversos ocorreram em 69% no grupo P/P [29/42], 72,5% no P/N [29/ 40], e 70% no N/N [126/180]) - moderada certeza da evidência;
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> Os desfechos hospitalização e atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associada a VSR não foram avaliados. <p>O desfecho qualidade de vida não foi avaliado em nenhum estudo incluído.</p>
Limitações	<p>“Apesar da ausência de estudos avaliando a eficácia de nirsevimabe frente ao palivizumabe como desfecho primário na população elegível a ambos, o estudo MEDLEY mostrou, de forma adequada, que ambos os medicamentos possuem semelhante perfil de segurança mas não possuía tamanho de amostra suficiente para avaliar a diferença nos desfechos clínicos relacionados ao VSR”</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000188_PTC - Revisão Sistemática – página 119]</p>	<p>As evidências clínicas para a comparação com palivizumabe são oriundas de um ECR. Há incertezas relacionadas às limitações metodológicas, pequeno tamanho amostral e imprecisão das estimativas de efeito.</p>
Conclusões	<p>“O presente relatório fornece uma análise aprofundada da eficácia e segurança do nirsevimabe no contexto da prevenção da infecção por VSR. A importância deste parecer técnico-científico é amplificada</p>	<p>Com base em evidências de certeza alta a muito baixa, a análise do uso de nirsevimabe para prevenção de infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR em crianças demonstra que:</p>

	<p>pelo cenário epidemiológico do VSR no Brasil, onde o vírus é responsável por uma proporção significativa de hospitalizações e mortalidade em crianças menores de cinco anos, com um impacto ainda mais acentuado em recém-nascidos prematuros.</p> <p>Os resultados obtidos nos ensaios clínicos incluídos possuem grande magnitude, apresentando uma redução substancial no número de hospitalizações e atendimentos médicos relacionados a infecções do trato respiratório inferior associadas ao VSR. Esta evidência possui alta qualidade, conforme avaliado pelo instrumento GRADE.</p> <p>Ademais, o perfil de segurança do nirsevimabe foi comparável ao placebo.</p> <p>É importante que questões relacionadas à acessibilidade, logística de distribuição e administração do medicamento também sejam analisadas. Atualmente há a disponibilização do palivizumabe, para população</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Quanto a desfechos de eficácia na comparação entre <u>nirsevimabe e placebo ou nenhuma profilaxia no primeiro período sazonal</u>, este pode reduzir mortalidade, reduz atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associada a VSR, e provavelmente reduz hospitalizações por este motivo. Quanto a desfechos de segurança, o nirsevimabe pode resultar em redução de eventos adversos graves, ao passo que pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos. • Quanto a desfechos de eficácia na comparação <u>entre nirsevimabe e palivizumabe no primeiro período sazonal</u>, este pode reduzir mortalidade e pode reduzir atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associada a VSR. No que se refere a desfechos de segurança, é incerto o efeito do nirsevimabe no aumento de eventos adversos graves, ademais, provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos. • Quanto a desfechos de eficácia na comparação entre <u>nirsevimabe e palivizumabe no segundo período sazonal</u>, este pode não aumentar de maneira importante incidência de
--	--	--

	<p>mais restrita do que a atualmente proposta.”</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000188_PTC - Revisão Sistemática – páginas 5 e 6]</p>	<p>óbitos. No que se refere à segurança, é incerto o efeito do nirsevimabe na incidência de eventos adversos graves. Adicionalmente, o nirsevimabe provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não há evidências sobre qualidade de vida em nenhum estudo incluído.
--	--	--

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões	
<ul style="list-style-type: none"> • O nirsevimabe está sendo avaliado quanto a sua ação profilática, não tendo sido avaliada sua eficácia para o tratamento do VSR. • Somente o estudo MEDLEY avalia nirsevimabe versus palivizumabe (1ª temporada). • Somente o estudo MEDLEY avalia nirsevimabe em pacientes fazendo uso da segunda dose do medicamento (2ª temporada). 	

7.7 Elementos pós-texto

Quadro 20. Componentes dos elementos pós-texto.

Elemento	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Referências completas e coerentes.

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Não há.

8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas ³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente:

- () Custos (análise parcial)
- () Custo-efetividade
- (x) Custo-utilidade
- () Custo-benefício
- () Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente
Não há.

8.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo proponente foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 21**.

Quadro 21. Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Perspectiva	Saúde suplementar	Adequada
Horizonte temporal	Tempo de vida (assumida expectativa de vida de 75,5 anos, conforme IBGE)	Adequado
População-alvo	Todas as crianças na saúde suplementar com indicação de profilaxia com palivizumabe e/ou nirsevimabe durante sua primeira temporada, conforme indicação proposta na DUT, consistindo em:	Adequada

	<ul style="list-style-type: none"> • Crianças nascidas com idade gestacional <37 semanas e menores de 1 ano de idade • Crianças, independentemente da idade gestacional e menores de 2 anos, com as seguintes comorbidades: displasia broncopulmonar, doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, síndrome de Down, anomalias de vias aéreas, doenças neuromusculares, fibrose cística ou imunossupressão. 	
Tecnologia	<p>Estratégia de profilaxia com nirsevimabe para:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crianças nascidas com idade gestacional <37 semanas e menores que 1 ano de idade • Crianças menores que 2 anos de idade e com as comorbidades, independentemente da idade gestacional: displasia broncopulmonar, doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, síndrome de Down, anomalias de vias aéreas, doenças neuromusculares, fibrose cística ou imunossupressão 	Adequada
Comparador	<p>Estratégia de profilaxia com palivizumabe:</p>	Adequado

	<ul style="list-style-type: none"> • Crianças com menos de 1 ano de idade e que nasceram prematuras com idade gestacional menor do que 29 semanas, • Crianças menores que 2 anos de idade e com as seguintes comorbidades, independentemente da idade gestacional: displasia broncopulmonar ou com doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada; • Para pacientes inelegíveis ao palivizumabe, foi considerada a alternativa sem prevenção como comparador. 	
Taxa de desconto anual	5% ao ano para custos e para desfechos	Adequada
Desfechos de saúde	Custo por AVAQ ganho (em reais)	Adequado
Mensuração da efetividade	Apresentada na planilha anexa (20242000188_Planilha Modelo Econômico – AES), na aba “Eventos clínicos”.	Adequada
Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utility)	A perda de utilidade foi avaliada considerando os AVAQs apresentados nas tabelas 28, 29 e 39 do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000188_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES]	Adequadas

Estimativa de recursos e custos	A estimativa de recursos e custos foi apresentada planilha anexa (20242000188_Planilha Modelo Econômico – AES), na aba “Custos”.	Adequado
Unidade monetária	Real	Adequado
Método de modelagem	Modelo analítico de decisão estático que acompanha a população passível de cobertura.	Modelo adequado para avaliar o desenho de estudo incluído: Sim
Pressupostos do modelo	<p>A estrutura consiste em um modelo analítico de decisão estático, que acompanha a coorte de nascimentos da saúde suplementar brasileira – conforme estimado para o ano de 2025. Todos os bebês no modelo foram considerados suscetíveis a infecções do trato respiratório inferior por VSR, com o risco mudando ao longo do ano, dependendo da idade, da densidade da circulação do VSR durante a temporada e da subpopulação infantil. Devido a diferente sazonalidade entre as regiões brasileiras, harmonizamos os dados para a profilaxia corresponder ao mesmo período no modelo (março a julho).</p> <p>As crianças entram no modelo em coortes de acordo com o mês de nascimento, nas quais a primeira coorte a entrar no modelo corresponde aos nascidos no mês</p>	Adequado frente a um modelo de prevenção de doença infecciosa.

	<p>imediatamente após a temporada anterior. Cada coorte é acompanhada separadamente ao longo do horizonte de tempo e as crianças recebem a profilaxia predefinida com base na estratégia de imunização selecionada. Consideramos a realização da profilaxia para as crianças – conforme elegibilidade ao nirsevimabe e ao palivizumabe – na primeira temporada do VSR.</p> <p>Trecho do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000188_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES]</p>	
Métodos analíticos	Anexo 1 (planilha)	Apropriado: Sim
Planilha (transparência e reprodutibilidade)	A planilha foi apresentada como anexo e estava transparente e reprodutível	Adequada

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente
<ul style="list-style-type: none"> O PROPONENTE considerou no modelo apenas a primeira temporada do vírus sincicial respiratório, não contabilizando custos ou benefícios para a segunda temporada. A razão da população candidata à profilaxia com nirsevimabe na segunda temporada é inferior a 2% da população elegível na primeira temporada.

8.2 Resultados

Quadro 22. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Parâmetros do estudo	Apresentado na tabela 6 (páginas 22 e 23) do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000188_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES]	Adequado
Estimativa do custo e da efetividade incrementais	Apresentadas as estimativas de custo e da efetividade incremental nas tabelas 39 e 40 (páginas 59 e 60) documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000188_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES]	Adequado
Análise de sensibilidade	O proponente apresentou análise de sensibilidade determinística (univariada) e probabilística. Adicionalmente, com o objetivo de avaliar incertezas ligadas às premissas fundamentais do modelo, procederam com análise de diferentes cenários.	Adequadas
Caracterização da heterogeneidade	Não há	-

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente
Não há.

Quadro 23. Diferença de custo da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Procedimento	Custo de tratamento (população)*	Diferença de custos (população)
Estratégia com nirsevimabe como profilaxia	R\$ 111.507.136,00	R\$ 18.259.576,00
Estratégia atual de profilaxia (sem nirsevimabe)	R\$ 93.247.560,00	-

* custo com medicamento, aplicação e complicações

Quadro 24. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

Item	Efetividade (AVAQ - população)	Diferença de efetividade	Custo (população)	Diferença de custo	RCEI
Modelo considerando toda a população (proposta de DUT estendida)					
Estratégia com nirsevimabe	609,78	-195,6	R\$134.010.546,00	R\$5.320.099,00	R\$27.198/AVAQ
Estratégia atual (sem nirsevimabe)	414,17	-	R\$139.330.644,00	-	-
Modelo considerando apenas os elegíveis ao palivizumabe (DUT atual, sem expansão)					
Estratégia com nirsevimabe	44,13	1,3	R\$11.617.048,00	-R\$85.056.774,00	Dominante
Estratégia atual (sem nirsevimabe)	45,41	-	R\$96.673.823,00	-	-

Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente

O custo somente com a profilaxia foi de aproximadamente R\$ 111,5 milhões com nirsevimabe e de R\$ 93,2 milhões com palivizumabe, resultando em um incremento de R\$ 18,3 milhões com custo da intervenção no modelo. Esse custo foi parcialmente compensado pelo custo com hospitalizações, visitas à emergência e a atenção primária, e complicação (asma e sibilância recorrente).

8.3 Discussão e conclusões

Quadro 25. Componentes da discussão e conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	<p>“No total, foi avaliada uma população com 65.635 crianças, sendo todas elegíveis ao nirsevimabe e 4.882 elegíveis ao palivizumabe (...) O custo com profilaxia foi de aproximadamente R\$ 111,5 milhões com nirsevimabe e de R\$ 93,2 milhões com palivizumabe, resultando em um incremento de R\$ 18,3 milhões com custo da intervenção no modelo. Esse custo foi parcialmente compensado pelo custo com hospitalizações, visitas à emergência e à APS (atenção primária à saúde), e complicações (asma e sibilância recorrente). A estratégia com profilaxia com nirsevimabe resultou em um custo incremental de aproximadamente R\$ 5,3 milhões no modelo. Em contraste, houve ganho de 195,6 AVAQs, resultando em uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 27.198/AVAQ. Análises de sensibilidade determinística e probabilística mostraram resultados consistentes.”</p>	Adequada

	[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000188_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES]	
Limitações	<p>" À exemplo da grande maioria de avaliações econômicas, possuímos bastante limitação em relação a dados de utilidade para o contexto nacional, assim, usamos parâmetros de outros contextos. Não dispomos de taxa de hospitalização específica para a saúde suplementar; assim, atribuímos as taxas observadas no SUS; contudo essa assumption é conservadora, uma vez que se espera uma taxa superior na saúde suplementar devido a maior disponibilidade de leitos. Outro ponto que merece relevância são as incertezas em relação ao consumo de palivizumabe por criança, seja devido ao peso, seja devido a taxa de desperdício. Não identificamos estudos nacionais avaliando esses aspectos; dessa forma, para o peso, assumimos o peso mediano de uma criança com seis meses de idade como referência; para a taxa de desperdício, consideramos 10%, entendendo que esse número deve ser bastante conservador. Contudo, como esses são fatores relevantes para o cálculo da RCEI final, permanecem como ponto de incerteza relevante."</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000188_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES]</p>	<p>Os pareceristas concordam com as limitações dispostas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - uso de modelo analítico estático, desconsidera o dinamismo da população e de doenças infecciosas; - dados nacionais de utilidade limitados, a utilidade de todas as crianças foi estimada como 1 desde o nascimento até os 18 anos, o que pode não refletir a realidade, principalmente de crianças imunocomprometidas; - ausência de dados de hospitalização específicos para saúde suplementar, o PROPONENTE utiliza dados de hospitalização do SUS, o que pode não corresponder à realidade da saúde suplementar; - incertezas acerca do consumo de palivizumabe por criança (peso, taxa de desperdício), a falta de dados brasileiros sobre esse tema implica a utilização de premissas.

<p>Generalização dos achados</p> <p>Implicações para a prática</p>	<p>“Estratégia de profilaxia com nirsevimabe para todos os nascidos pré-termo e para crianças com fatores de risco, quando comparada à profilaxia vigente com palivizumabe para um público mais restrito, apresentou razão de custo-utilidade incremental de R\$ 27.198/AVAQ, correspondendo a 0,54 vezes o PIB per capita brasileiro, que, por essa métrica, pode ser considerada custo-efetiva.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000188_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES]</p>	<p>Adequada, embora a o limiar de custo efetividade não esteja estabelecido no sistema de saúde suplementar. O impacto orçamentário também deve ser considerado para garantir a sustentabilidade do sistema de saúde suplementar.</p>
--	--	---

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
Não há.

8.4 Elementos pós-texto

Quadro 26. Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Inadequadas	As referências não foram apresentadas para alguns parâmetros de custo e efetividade utilizados.

Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo proponente
Não há.

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 1**.

9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

9.1 Métodos

Quadro 27. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e dos pareceristas).

Parâmetros	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
<i>Informações Gerais</i>			
Software utilizado	Microsoft Excel®	Adequado	Microsoft Excel®
Modelo	Estático	Adequado	Estático
Perspectiva	Saúde suplementar	Adequado	Saúde suplementar
Horizonte temporal	5 anos	Adequado	5 anos
<i>Tecnologia e comparadores</i>			
Tecnologia	Nirsevimabe	Adequado	Idem
Comparador	Palivizumabe ou sem profilaxia	Adequado	Idem
Cenários	<u>Cenário atual:</u> sem incorporação do nirsevimabe. Estratégia de profilaxia com palivizumabe, conforme DUT 124: <ul style="list-style-type: none"> • Crianças com menos de 12 meses de idade e que nasceram prematuras com idade gestacional menor do que 29 semanas; 	Adequado	Idem

	<ul style="list-style-type: none"> • Crianças com menos de 24 meses de idade, com displasia pulmonar ou com doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada; Pacientes não cobertos pela DUT 124 foram considerados como sem prevenção. <p><u>Cenário alternativo:</u> Estratégia de profilaxia com palivizumabe ou nirsevimabe, conforme proposta de incorporação, para: <u>Palivizumabe</u>, conforme DUT 124</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crianças com menos de 12 meses de idade e que nasceram prematuras com idade gestacional menor do que 29 semanas; • Crianças com menos de 24 meses de idade, com displasia pulmonar ou com doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada; <p><u>Nirsevimabe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Crianças menores de 12 meses, nascidas pré-termo (<37 semanas) 		
--	---	--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Crianças menores de 24 meses, com uma das seguintes comorbidades: displasia broncopulmonar, doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, síndrome de Down, anomalias de vias aéreas, doenças neuromusculares, fibrose cística ou imunossupressão. 		
Participação no mercado	Incorporação progressiva do nirsevimabe com início de 70% no ano 1 e 90% no ano 5 para nirsevimabe e início de 30% no ano 1 e 10% no ano 5 para palivizumabe.	Adequado, considerando a maior facilidade de adesão ao nirsevimabe, com somente 1 aplicação.	Utilizamos a mesma estimativa do PROPONENTE.
<i>População</i>			
População	<p>A população consiste em todas as crianças menores de 24 meses na suplementar (conforme projeção para 2025 a 2029), com indicação de imunoprofilaxia com palivizumabe e/ou nirsevimabe, conforme DUT proposta, consistindo em:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crianças menores de 12 meses, nascidas com idade gestacional <37 semanas; • Crianças menores de 24 meses, independentemente 	Adequado	Idem

	da idade gestacional, com comorbidades: displasia broncopulmonar, doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, síndrome de Down, anomalias de vias aéreas, doenças neuromusculares, fibrose cística ou imunossupressão.		
Cálculo da população elegível	<p>Abordagem mista, isto é, abordagem epidemiológica (prevalências de populações específicas) e demanda aferida (projeção da população de beneficiários da ANS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prevalências calculadas a partir de dados do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC): <ul style="list-style-type: none"> ○ Número de nascimentos de acordo com semana gestacional (0,776% idade gestacional < 29 semanas; 11,18% de 29 a 36 semanas) ○ Malformações cardiovasculares (0,107% dos nascidos vivos) 	Adequado	Idem

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Síndrome de Down (0,042% de nascidos vivos) ○ Anomalias congênitas das vias aéreas superiores (0,01% dos nascimentos) • Prevalências calculadas a partir de dados de Autorização de Internação Hospitalar (AIH): <ul style="list-style-type: none"> ○ Displasia broncopulmonar (176 casos a cada 100.000) ○ Doença neuromuscular (1,21 casos a cada 100.000 até 12 meses e 0,86 casos a cada 100.000 para crianças entre 12 e 24 meses) • Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC): 4,23 por 100.000 para crianças <1 ano; 5,60 por 100.000, entre 1 e 2 anos • Dados Ministério da Saúde: Síndrome da imunodeficiência adquirida: 1,8 caso a cada 100.000 habitantes em 2022 		
--	---	--	--

	<ul style="list-style-type: none"> Dados Instituto Nacional do Câncer: incidência anual de câncer infanto-juvenil de 134,81 casos por milhão Dados Registro Brasileiro de Transplantes: 9,3 transplantes pediátricos de órgãos sólidos por milhão em 2022 ANS TABNET: estimativa de beneficiários < 1 ano e entre 12 e 24 meses Também foi adotada uma taxa de adoção de 60% da tecnologia 		
Subgrupos	<ol style="list-style-type: none"> População elegível a palivizumabe ou a nirsevimabe; População elegível somente a nirsevimabe; População abaixo de 12 meses (1ª temporada); População de 12 a 24 meses (2ª temporada). 	Adequado	Idem
Custos			
Componentes e fontes (tecnologia)	<u>Custo da profilaxia:</u> custo de nirsevimabe nas apresentações de 1ml e de 0,5 ml, conforme preço fábrica com alíquota de 18%. <ul style="list-style-type: none"> 1ª temporada: R\$ 2.663,32 	Adequado	Idem

	<ul style="list-style-type: none"> 2ª temporada: R\$ 5.326,66 <p>Os preços das apresentações de 1ml e de 0,5ml são os mesmos, de forma que a única diferença será na 2ª temporada, ao usar duas ampolas de 1ml. Não haverá desperdício.</p>		
Componentes e fontes (comparadores)	<p>Preço fábrica com alíquota de ICMS de 18% e considerado fator de desperdício de 10%. Dose de palivizumabe varia conforme peso da criança (15mg/Kg): considerou-se peso médio em quilos para estimar a dose e o respectivo custo conforme a idade gestacional.</p> <p>Estimou-se que cada criança receba 4,15 doses no primeiro ano de nascimento, considerando mês de nascimento e período da temporada.</p> <ul style="list-style-type: none"> 1ª temporada: custo médio por dose de R\$ 7.503,87 2ª temporada: custo médio por dose de R\$ 13.427,94 	Adequado	Idem

Custos associados	<p>Custo relativo à aplicação ambulatorial da terapia: R\$ 168,17</p> <p>Custos de eventos em saúde decorrentes de infecção por VSR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalização: R\$ 5.825,20 ²⁸ • Hospitalização, com internação em UTI: R\$ 24.608,31 ²⁸ • Visita à emergência: R\$ 180,77 ²⁹ • Consulta ambulatorial: R\$ 100,97 ²⁹ 	Adequado	Idem
Custos não incluídos	<p>Excluídos os custos diretos ou indiretos relacionados ao paciente ou familiar (por exemplo, tratamentos domiciliares e absenteísmo).</p> <p>Excluídos custos de longo prazo, como asma e sibilância recorrente, de forma a promover maior pragmatismo do modelo.</p>	Adequado	Idem
Ajustes	Não há.	-	-

Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo proponente

De acordo com alinhamento entre PARECERISTAS e ANS, a reprodução e conferência da análise do PROPONENTE foi realizada na planilha do PROPONENTE, uma vez que as particularidades da análise

(como a definição de população e a economia com eventos de saúde evitados) não poderiam ser imputados na planilha padrão da ANS.

Quadro 28. Estimativa da população elegível (versão do proponente e dos pareceristas).

Proponente				Pareceristas	
Ano	População elegível a palivizumabe e a nirsevimabe – DUT atual	População elegível a nirsevimabe somente	População elegível total – DUT expandida	Ano	População elegível a palivizumabe e a nirsevimabe – DUT atual
2025	5.587	61.263	66.850	Ano 1	5.587
2026	5.424	59.469	64.893	Ano 2	5.424
2027	5.261	57.676	62.937	Ano 3	5.261
2028	5.098	55.883	60.981	Ano 4	5.098
2029	4.935	54.089	59.024	Ano 5	4.935
Total	26.305	288.380	314.685	Total	26.305
Média anual	5.261	57.676	62.937	Média anual	5.261

Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo proponente

A população total de beneficiários elegíveis, para primeira e segunda temporada, está consolidada no Quadro 28. Caso a indicação de uso não seja ampliada, isto é, o nirsevimabe seja adotado somente para a população que já é elegível a palivizumabe, a população elegível corresponde à coluna “População elegível a palivizumabe e a nirsevimabe”.

Destaca-se, ainda, que o PROPONENTE utilizou uma taxa de adoção de palivizumabe de 60% nas crianças elegíveis, com base em opinião de especialistas. Isso significa que, apesar do número de crianças elegíveis disposto no quadro 28, apenas 60% delas estaria efetivamente fazendo uso do palivizumabe no cenário atual.

Com a introdução de nirsevimabe, essa taxa de adoção é passível de mudança. Ademais, essa premissa também pode ser fonte de incerteza das estimativas.

Quadro 29. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE, juntamente com a taxa de adoção estimada.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com nirsevimabe	0%	0%	0%	0%	0%
Com palivizumabe	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com nirsevimabe	70%	75%	80%	85%	90%
Com palivizumabe	30%	25%	20%	15%	10%

Quadro 30. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com nirsevimabe	0%	0%	0%	0%	0%
Com palivizumabe	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com nirsevimabe	70%	75%	80%	85%	90%
Com palivizumabe	30%	25%	20%	15%	10%

Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente

- O PROPONENTE assumiu taxa de adoção do palivizumabe de 60% com base em opinião de especialistas. Cabe destacar que essa taxa de adoção é diferente da participação de mercado, pois, a primeira se refere à velocidade com que usuários adotam a tecnologia, e a segunda, se refere à porção do mercado que uma tecnologia representa.
Assim, o PROPONENTE assumiu que, no cenário alternativo, a “adoção de profilaxia será de 60% no ano 1, com incremento linear até atingir 80% no ano 5. (...) Assumimos, dessa forma, uma maior adoção à profilaxia, com taxa de cobertura semelhante ao almejado em diferentes programas de vacinação.” [20242000188_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, página 27]
- Os PARECERISTAS não alteraram as estimativas de taxa de adoção, tampouco de parcela de mercado, as quais foram consideradas adequadas.

- Digno de nota, os PARECERISTAS encontraram uma inconsistência na planilha do PROPONENTE. A saber, na estimativa de impacto orçamentário do cenário alternativo, utilizou-se a taxa de adoção do cenário atual de 60% e não a gradação de 60 a 80% (vide fórmulas ABA Impacto_orcamentario nas linhas S27 até W27). Esta inconsistência foi adequada na reanálise realizada pela equipe de PARECERISTAS. Na análise do PROPONENTE, caso a inconsistência fosse corrigida, o impacto orçamentário incremental em 5 anos passaria de R\$ 103.647.283 para R\$ 106.968.940, portanto de pouca relevância no resultado.

9.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo proponente foi considerada:

(X) Adequada (robusta e confiável).

() Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo proponente
<ul style="list-style-type: none">• A análise apresentada pelo PROPONENTE, apesar de robusta, consolidou as seguintes subpopulações em um único cálculo de impacto orçamentário: elegíveis a palivizumabe ou nirsivumabe, elegíveis a nirsivumabe somente, 1ª temporada de imunização, 2ª temporada de imunização.• Assim, a análise do PROPONENTE não fazia jus às possibilidades de impacto orçamentário das subpopulações, particularmente, à população restrita aos que já tem acesso ao palivizumabe.• Devido às peculiaridades da população, não foi possível reproduzir a análise na planilha padrão da ANS, de forma que se utilizou a própria planilha do PROPONENTE para conferência e adaptações.• Uma vez que a análise do PROPONENTE foi considerada robusta, não foi necessário recálculo, mas sim uma análise da subpopulação que já é contemplada pela DUT atual.

Quadro 31. Resumo dos resultados da AIO.

Critério	AIO Proponente (Expansão da DUT)	Comentário sobre a AIO proponente	AIO - “População elegível a palivizumabe e a nirsevimabe” (DUT atual, sem expansão)
Preço da tecnologia	R\$ 2.663,32 na primeira temporada (100 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1 ML ou 100 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML)	-	Idem
Impacto por cenário	Acumulado em 5 anos Atual: R\$ 574.527.401,00 Alternativo: R\$ 678.174.684,00	Essa estimativa considera as crianças elegíveis a palivizumabe/ nirsevimabe, nirsevimabe somente, 1ª e 2ª temporadas, além da economia com eventos de saúde evitados	Acumulado em 5 anos Atual: R\$ 574.527.401,00 Alternativo: R\$ 176.876.939,00
Impacto incremental	R\$ 103.647.283,00	Considerada economia com eventos assistenciais	-R\$ 397.650.462,00
Caracterização da incerteza	Realizada análise de sensibilidade determinística. Os fatores com maior probabilidade de influenciar a AIO são: 1. Participação de mercado do nirsevimabe 2. Custo do palivizumabe	A análise de sensibilidade levou em consideração fatores importantes e foi adequada.	Os fatores com maior probabilidade de influenciar a AIO são: 1. Participação de mercado do nirsevimabe 2. Custo do palivizumabe 3. Desperdício de palivizumabe

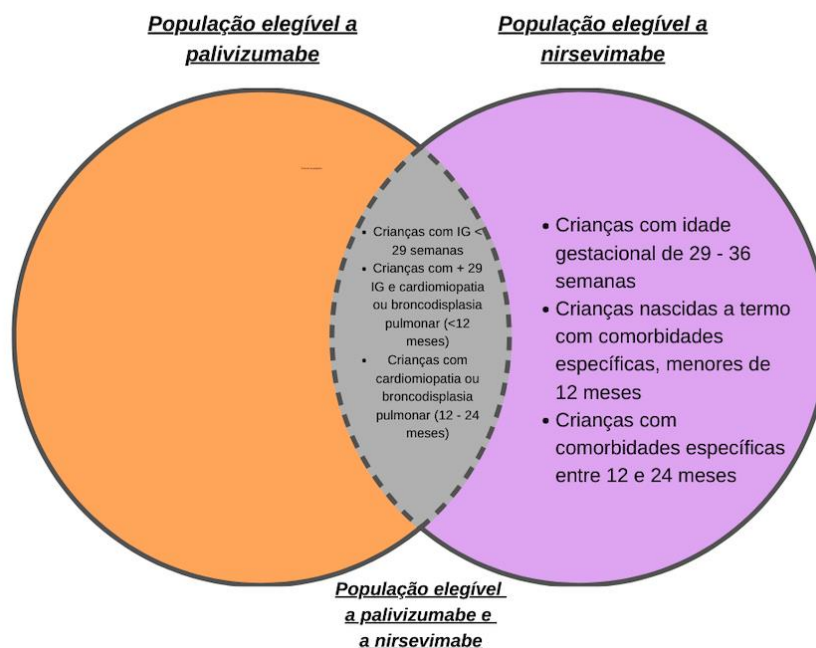
	3. Número de elegíveis a nirsevimabe somente 4. Desperdício de palivizumabe 5. Difusão da profilaxia 6. Variação de peso das crianças elegíveis 7. Número de elegíveis a palivizumabe 8. Variação de custos com eventos de saúde evitados		4. Variação de peso das crianças elegíveis 5. Número de elegíveis a palivizumabe 6. Difusão da profilaxia 7. Variação de custos com eventos de saúde evitados 8. Número de elegíveis a nirsevimabe somente
--	--	--	--

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados

A principal diferença entre os valores incrementais do PROPONENTE e dos PARECERISTAS é a população, isto é, o PROPONENTE considerou toda a população elegível a palivizumabe e/ou nirsevimabe, inclusive crianças prematuras de 29 a 36 semanas de idade gestacional e idade inferior a 12 meses, além de crianças com comorbidades específicas e idade inferior a 2 anos, independentemente da idade gestacional (DUT expandida). Dessa forma, no cenário atual, o PROPONENTE considera a população atualmente atendida pela tecnologia ora disponível, isto é, o palivizumabe. Já no cenário alternativo, o PROPONENTE estende a população atendida e adiciona o nirsevimabe.

Já o objetivo dos PARECERISTAS foi subdividir essa população para melhor escrutínio: apresenta-se a análise caso o nirsevimabe fosse incorporado sem ampliação da população, isto é, somente para as crianças já cobertas na DUT atual. Dessa forma, os PARECERISTAS consideraram somente a população que já é elegível a palivizumabe, isto é, crianças com idade gestacional inferior a 29 semanas, com menos de 1 ano de idade, e crianças com doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica comprovada ou com displasia broncopulmonar, independentemente da idade gestacional, com menos de 24 meses (DUT atual). Dessa forma, no cenário atual, os PARECERISTAS consideram a população atualmente atendida pela tecnologia ora disponível, isto é,

o palivizumabe. Já no cenário alternativo, os PARECERISTAS mantêm a população atendida pela DUT atual, e adicionam o nirsevimabe.



Fonte: elaboração própria.

Quadro 32. Impacto orçamentário total (versão do proponente e dos pareceristas).

Proponente (DUT expandida)		
Período	Cenário de Referência	Cenário 1
2025	122.002.144,23	136.248.332,17
2026	118.453.812,22	136.838.877,89
2027	114.905.480,22	136.501.828,74
2028	111.357.148,21	135.297.887,70
2029	107.808.816,20	133.287.757,76
Total	574.527.401,08	678.174.684,27
Pareceristas (DUT atual)		
Período	Cenário de Referência	Cenário 1
2025	122.002.144,23	43.929.397,36
2026	118.453.812,22	40.348.136,45
2027	114.905.480,22	36.030.639,74
2028	111.357.148,21	31.057.891,12
2029	107.808.816,20	25.510.874,48

Total	574.527.401,08	176.876.939,14
--------------	-----------------------	-----------------------

Comentários sobre o impacto orçamentário total
<ul style="list-style-type: none"> Visto que a intervenção em avaliação se trata de profilaxia contra o vírus sincicial respiratório, e que seu maior impacto a nível populacional é a diminuição da procura por assistência médica, é cabível estimar uma economia de recursos por eventos adversos em saúde, e está de acordo com a metodologia de AIO. A análise dos PARECERISTAS é, em números, menos dispendiosa do que a do PROPONENTE pois se trata de uma subpopulação (DUT atual), a qual já era coberta pelo palivizumabe.

Quadro 33. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e dos pareceristas).

Proponente (DUT expandida)	
Período	Cenário 1 – Referência
2025	R\$ 14.246.187,94
2026	R\$ 18.385.065,67
2027	R\$ 21.596.348,53
2028	R\$ 23.940.739,49
2029	R\$ 25.478.941,57
Total	R\$ 103.647.283,20
Médio	R\$ 20.729.456,64
Pareceristas (DUT atual)	
Período	Cenário 1 - Referência
2024	- R\$ 78.072.746,88
2025	- R\$ 78.105.675,78
2026	- R\$ 78.874.840,48
2025	- R\$ 80.299.257,09
2026	- R\$ 82.297.941,72
Total	- R\$ 397.650.461,94
Médio	- R\$ 79.530.092,39

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental

- De forma que o valor incremental do PROPONENTE indica gasto por causa da ampliação da população elegível (DUT expandida), enquanto o valor incremental dos PARECERISTAS indica economia por tratar da mesma população que já era elegível a palivizumabe, e passaria a usar também nirsevimabe (DUT atual).

CENÁRIO ADICIONAL DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO:

Análise anteriormente apresentada ao longo do presente Relatório de Análise Crítica, em particular no Quadro 14 (Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfechos, dos estudos incluídos) contido na Seção 7.5.2, indica que não foram encontradas evidências claras de benefício para o subgrupo de pacientes imunocomprometidos, com síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular ou anomalias congênitas das vias aéreas.

Dessa forma, considerou-se adequado elaborar um cenário adicional para análise de impacto orçamentário, no qual tal população fosse excetuada da população apresentada pelo PROPONENTE. Para tanto, foi utilizada a planilha elaborada pelo PROPONENTE e todos os respectivos parâmetros descritos anteriormente (custos, comparador, participação do mercado), excetuando-se a população referente ao subgrupo supracitado. O resultado da população elegível neste cenário adicional foi estimado em 200.829 crianças no horizonte temporal de 5 anos.

Quadro 34. Estimativa da população elegível – Cenário adicional.

Ano	População elegível (DUT expandida, excetuando o subgrupo de pacientes imunocomprometidos, com síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular ou anomalias congênitas das vias aéreas)
2025	36.275
2026	38.410
2027	40.356
2028	42.111
2029	43.677
Total	200.829

Média anual	40.166
--------------------	---------------

O Quadro 35 descreve os resultados obtidos para o cenário adicional que excetua a população para a qual não foram encontradas evidências, apresentando a estimativa de impacto orçamentário incremental de R\$ 92.605.724 em cinco anos, o que corresponde à média anual de R\$ 18.521.144,86.

Quadro 35. Impacto orçamentário – cenário Adicional.

Período	Impacto Total: Cenário de Referência	Impacto Total: Cenário 1	Impacto Incremental: Cenário 1 – Referência
2025	122.002.144,23	134.231.781,87	12.229.637,64
2026	118.453.812,22	134.716.824,84	16.263.012,61
2027	114.905.480,22	134.283.894,95	19.378.414,73
2028	111.357.148,21	132.993.695,18	21.636.546,97
2029	107.808.816,20	130.906.928,54	23.098.112,34
Total	574.527.401,08	667.133.125,37	92.605.724,29

9.3 Discussão e conclusões

Quadro 36. Componentes da discussão e das conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	<p>“Conforme análise, no cenário atual, 3.352 crianças receberam profilaxia no ano 1 e 2.961 receberam profilaxia no ano 5. O custo da profilaxia com palivizumabe foi estimado em R\$ 122 milhões no ano 1 e em R\$ 574,5 milhões em cinco anos. No cenário alternativo, considerando a possibilidade de profilaxia com nirsevimabe, 40.110 crianças receberam profilaxia no ano 1 e 47.207 no ano 5. O custo com profilaxia foi estimado em R\$ 148,9 milhões no ano 1 e em R\$ 747,6</p>	<p>A proposta considera a soma das populações, isto é, a população de crianças elegíveis e em uso de palivizumabe no cenário atual, juntamente com ampliação da indicação para crianças que somente seriam elegíveis ao nirsevimabe.</p> <p>Ao fazer isso, não é possível observar o impacto orçamentário estratificado entre as populações por comparador. Na primeira população, o comparador é o palivizumabe, cujo custo é elevado e</p>

	<p>milhões em cinco anos, parcialmente compensados pela economia de R\$ 69,5 milhões com redução de hospitalizações, visitas à emergência e consultas ambulatoriais. (...) O impacto orçamentário foi estimado em R\$ 14,2 milhões no ano 1 e R\$ 103,6 milhões em cinco anos. Os resultados foram relativamente consistentes em análise de sensibilidade, com o impacto orçamentário variando entre R\$ 21,2 milhões e R\$ 169,4 milhões em 5 anos.</p> <p>“</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000188_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO]</p>	<p>precisa de cinco aplicações durante a temporada.</p> <p>Na segunda população, o comparador é a não profilaxia, sendo o custo associado não somente ao gasto incremental com nirsevimabe.</p> <p>Ao apresentar os resultados da primeira população separadamente, os PARECERISTAS destacam o impacto orçamentário da proposta de substituição de uma tecnologia pela outra.</p> <p>Já a análise do PROPONENTE, mostra a importância total não só dessa substituição, como também da ampliação da profilaxia para populações antes não cobertas por profilaxia.</p>
Limitações	Não apresentadas	<p>São limitações da proposta a abordagem mista utilizada, que tem chance de superestimar a população, em relação a estimativa da população por demanda epidemiológica.</p> <p>Ademais, o PROPONENTE não apresentou o impacto orçamentário estratificado por população com comparadores diferentes (palivizumabe e sem profilaxia), optando por apresentar o montante total da substituição de tecnologias e da</p>

		ampliação de uso, o que dificulta interpretação.
Generalização dos achados Implicações para a prática	<p>“A análise de impacto orçamentário apresentada destaca a viabilidade econômica de incorporar o nirsevimabe na Saúde Suplementar. (...) Ademais, o impacto orçamentário incremental, embora modesto, é justificado pelo crescimento exponencial, de 12 a 16 vezes, no número de crianças elegíveis para a profilaxia, evidenciando a extensão da cobertura proporcionada. A projeção de um cenário com diminuição acentuada das incidências hospitalares e consultas, com estimativas apontando para a prevenção de quase 5.000 hospitalizações, incluindo internações em unidades de terapia intensiva, além de milhares de visitas a serviços emergências e consultas ambulatoriais ao longo de cinco anos, reforça a argumentação em favor da incorporação do nirsevimabe.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000188_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO]</p>	<p>O PROPONENTE destaca que, apesar de o nirsevimabe ser uma tecnologia mais econômica do que o palivizumabe, o impacto orçamentário incremental se justifica pela ampliação da indicação de uso da profilaxia.</p> <p>Seria relevante estratificar o impacto orçamentário por população de interesse de cada comparador, para compreensão do montante a ser dispendido.</p>

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente

- O PROPONENTE considera a soma das populações, isto é, a população de crianças elegíveis e em uso de palivizumabe na DUT atual, juntamente com ampliação da indicação para

crianças que somente seriam elegíveis ao nirsevimabe (DUT expandida). Ao fazer isso, não é possível observar o impacto orçamentário estratificado entre as populações por comparador (palivizumabe ou nenhuma profilaxia).

- Na DUT atual, a população mais restrita já é coberta pelo palivizumabe, cujo custo é elevado e precisa de cinco aplicações durante a temporada de VSR. Na DUT expandida, propõe-se a ampliação da população de crianças elegíveis, as quais seriam atendidas tanto por palivizumabe, quanto por nirsevimabe. Como apresentado nos resultados de eficácia, sabe-se que o nirsevimabe reduz hospitalizações por VSR, logo, essa economia foi considerada na avaliação econômica e de impacto orçamentário.
- Ao apresentar os resultados da população da DUT atual separadamente, os PARECERISTAS destacam qual seria o impacto orçamentário se houvesse substituição de uma tecnologia pela outra, conforme o **Quadro 30**.
- Já a análise do PROPONENTE, considera não só a substituição, como também da ampliação da profilaxia para populações antes não cobertas por profilaxia com palivizumabe.

9.4 Elementos pós-texto

Quadro 37. Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Apresentadas	Adequadas

O *checklist* de análise crítica da AIO da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 2**. A planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA está disponível no **Anexo 3**.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

10.1 Avaliação por outras agências de ATS

Quadro 38. Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	Proponente	Pareceristas
CADTH, Canadá http://www.cadthca/	<p>Indicação para crianças com alto risco de desenvolver infecção grave associada ao VSR que estão entrando em sua primeira temporada de VSR e crianças de até 24 meses de idade que permaneceram vulneráveis a infecções graves de trato respiratório inferior associada a VSR na segunda temporada de VSR.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000188_PTC - Revisão Sistemática – Páginas 117 e 118].</i></p>	<p>Indicação para crianças com alto risco de desenvolver infecção grave associada ao VSR que estão entrando em sua primeira temporada de VSR e crianças de até 24 meses de idade que permaneceram vulneráveis a infecções graves de trato respiratório inferior associada a VSR na segunda temporada de VSR que pode incluir, mas não se limita a crianças com: Doença pulmonar crônica da prematuridade (DPC), Doença cardíaca congênita hemodinamicamente significativa (DCC), imunocomprometidos o Síndrome de Down, Fibrose cística, Doença neuromuscular e Anomalias congênitas das vias aéreas.</p> <p>(Nirsevimab (Beyfortus) for Respiratory Syncytial Virus Prevention in Neonates and Infants CDA-AMC (cadth.ca))</p>

		<p>Adicionalmente foi publicada revisão de análises econômicas sobre uso de nirsevimabe para VSR. Em tradução livre: o nirsevimabe foi geralmente mais eficaz e associado a custos totais mais baixos do que aos programas comparados. Os resultados foram sensíveis à região, fonte de dados de eficácia, preço do nirsevimabe e gravidade. (Cost-Effectiveness of Nirsevimab for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Outcomes in Infants CDA-AMC (cadth.ca))</p>
<p>Conitec, Brasil http://conitec.gov.br</p>	<p>Não apresentado.</p>	<p>Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento. Existe protocolo de submissão, e está em análise.</p>
<p>NICE, Inglaterra www.nice.org.uk</p>	<p>Não apresentado dados do NICE. Apresentam dados de aprovação em 2023 do Joint Committee on Vaccination and Immunization (JCVI, Reino Unido):</p> <p>Recomendação de substituir palivizumabe por nirsevimabe na população elegível ao palivizumabe, uma vez que se mostrou custo-efetivo.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000188_PTC - Revisão Sistemática – Páginas 117 e 118].</i></p>	<p>NICE não avaliou a tecnologia para população proposta até o momento.</p>

<p>HAS, França Haute Autorité de Santé - Professionnels (has-sante.fr)</p>	<p>Recém-nascidos e lactentes com alto risco de infecção por VSR, e elegíveis a palivizumabe, durante sua primeira temporada de VSR: a) Crianças nascidas com 35 semanas de idade gestacional ou menos e com menos de 6 meses no início da epidemia sazonal de VSR; b) Crianças com menos de 2 anos que necessitaram de tratamento para displasia broncopulmonar nos últimos 6 meses; c) Crianças com menos de 2 anos com cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica. Data de aprovação: Julho de 2023</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000188_PTC - Revisão Sistemática – Páginas 117 e 118].</i></p>	<p>Publicada em 2023, a Comissão considerou que o BEYFORTUS (nirsevimab) é uma opção de profilaxia como alternativa ao SYNAGIS (palivizumabe) na prevenção de infecções graves do trato respiratório inferior por VSR que requerem hospitalização em recém-nascidos e lactentes com elevado risco de infecção por VSR e elegíveis para palivizumabe durante a sua primeira época de VSR: crianças nascidas com 35 semanas de idade gestacional ou menos e com menos de 6 meses de idade no início da epidemia sazonal de VSR; crianças menores de 2 anos que necessitaram de tratamento para displasia broncopulmonar nos últimos 6 meses; e crianças menores de 2 anos com cardiopatia congênita com repercussões hemodinâmicas.</p> <p>Autoridade Nacional de Saúde da França - BEYFORTUS (nirsevimab) - Vírus sincicial respiratório (has-sante.fr)</p> <p>Também foi publicada uma resposta rápida sobre uso do nirsevimabe, incluindo considerações como que</p>
--	--	--

		<p>Nirsevimab (Beyfortus®) deve ser administrado como prioridade antes do início da epidemia para recém-nascidos e lactentes nascidos desde 6 de fevereiro de 2023 porque foram considerados não expostos ao VSR durante a temporada epidêmica anterior; deve ser administrado preferencialmente antes da alta da maternidade para recém-nascidos a partir de 15 de setembro de 2023; e para crianças com alto risco de infecção por VSR que são elegíveis para palivizumabe (Synagis®), o palivizumabe continua sendo uma opção de tratamento. (Haute Autorité de Santé - Nirsevimab (Beyfortus®) na prevenção da bronquiolite por vírus sincicial respiratório (VSR) em recém-nascidos e lactentes (has-sante.fr))</p>
<p>PBS (Austrália) Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) Home</p>	Não apresentado.	<p>A Therapeutic Goods Administration (TGA) aprovou o medicamento, contudo este não está disponível no Programa Nacional de Imunização e não está atualmente listado no PBS. atagi-statement-on-nirsevimab-2024.pdf (health.gov.au)</p>

SMC, Escócia https://www.scottishmedicines.org.uk/Home	Não apresentado.	SMC não avaliou a tecnologia para população proposta até o momento.
--	------------------	---

CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC: Scottish Medicines Consortium; HAS: Haute Autorité de Santé, França

10.2 Considerações sobre a implementação

A profilaxia com nirsevimabe é administrada por via intramuscular, semelhante ao processo de uso do pavilizumabe, bem como do de vacinação, não havendo necessidade de estruturas adicionais para utilização.

10.3. Conclusões

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança para uso de nirsevimabe na prevenção de infecção do trato respiratório inferior associado ao VSR é baseada em 5 ensaios clínicos. Destes, três avaliaram nirsevimabe e placebo ou nenhuma profilaxia (estudos Melody, MEDI8897 Ph2b e Harmonie) no primeiro período sazonal, um estudo avaliou nirsevimabe e pavilizumabe no primeiro período sazonal (Medley - Domachowske, 2022) e um estudo avaliou a comparação entre nirsevimabe e palivizumabe no segundo período sazonal (Medley - Domachowske, 2023).

Os resultados de 3 ECR indicaram que o nirsevimabe, quando comparado ao placebo ou nenhuma profilaxia, no primeiro período sazonal:

- Pode reduzir mortalidade (RR 0,93; IC95% 0,08 a 11,40) – baixa certeza da evidência
- Provavelmente reduz hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associado a VSR (RR 0,20; IC95% 0,13 a 0,30) - baixa certeza da evidência;
- Reduz necessidade de atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associada a VSR (RR 0,25; IC95% 0,18 a 0,34) - alta certeza da evidência;
- Pode resultar em redução de eventos adversos graves (RR 0,79; IC95% 0,60 a 1,05) - baixa certeza da evidência;
- Pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos (RR 1,04; IC95% 0,97 a 1,11) - baixa certeza da evidência;

A população contemplada nesses 3 ECR foi composta por bebês saudáveis com idade gestacional de 29 semanas ou mais e não elegíveis a palivizumabe.

Os resultados de um ECR indicam que o nirsevimabe, quando comparado ao palivizumabe, no primeiro período sazonal:

- É incerto seu efeito na mortalidade (RR 2,00; IC95% 0,22 a 17,81) – muito baixa certeza da evidência;
- Pode reduzir necessidade de atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associada a VSR (RR 0,67; IC95% 0,15 a 2,98) - baixa certeza da evidência;
- É incerto seu efeito no aumento de eventos adversos graves (RR 1,08; IC95% 0,64 a 1,80) - muito baixa certeza da evidência;
- Provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos (RR 0,99; IC95% 0,87 a 1,13) - moderada certeza da evidência;
- O desfecho hospitalização não foi avaliado.

A população contemplada neste ECR foi composta por bebês com idade gestacional menor que 35 semanas, sendo dividida em uma coorte de bebês prematuros saudáveis e outra coorte de bebês com doença cardíaca congestiva ou doença pulmonar crônica.

Os resultados de um ECR indicam que o nirsevimabe quando utilizado no segundo período sazonal, quando comparado ao palivizumabe:

- Pode não aumentar incidência de óbitos (não foram relatados óbitos durante o período de acompanhamento do estudo) - baixa certeza da evidência;
- É incerto seu efeito no aumento de eventos adversos graves (muito baixa certeza da evidência);
- Provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos (quaisquer eventos adversos ocorreram em 69% no grupo P/P [29/42], 72,5% no P/N [29/ 40], e 70% no N/N [126/180]) - moderada certeza da evidência;
- Os desfechos hospitalização e atendimento médico por infecção do trato respiratório inferior associada a VSR não foram avaliados.

A população contemplada neste ECR foi composta por bebês com doença cardíaca congestiva ou doença pulmonar crônica.

Não há evidências sobre qualidade de vida em nenhum estudo incluído.

Do ponto de vista clínico, aconselha-se cautela ao interpretar os resultados apresentados neste RAC para a população indicada pelo PROPONENTE em sua completude, uma vez que as evidências atualmente disponíveis não contemplam toda a população proposta na presente submissão. Desta forma, uma generalização desses resultados para a população de imunocomprometidos, prematuros extremos e grupos com ensaios clínicos ainda em andamento (recrutando ou com recrutamento fechado) como é o caso da população sugerida de crianças com Síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular, ou anomalias congênitas das vias aéreas que ainda não completaram 2 anos de idade, seria uma opção a ser discutida. Por outro lado, a complementação futura com novas evidências traria a segurança devida para a tomada de decisão.

O estudo de custo-utilidade apresentado pelo proponente foi julgado como adequado e indicou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$27.198,00 por anos de vida ajustados por qualidade quando comparado a nenhuma estratégia de profilaxia - população que consta na proposta de expansão de cobertura. Para a população já contemplada e elegível para profilaxia por palivizumabe, estimou-se que o nirsevimabe seria menos custosa e com incremento de AVAQ (dominante).

O impacto orçamentário incremental apresentado pelo PROPONENTE, que contempla a proposta de expansão da diretriz de utilização, foi de R\$ 103.647.283,00 acumulado em 5 anos (média anual de R\$ 20.729.457,00). Na análise realizada pelos PARECERISTAS, que contempla apenas a população já prevista em DUT, o impacto orçamentário incremental foi de - R\$ 397.650.462,00 (média anual de - R\$ 79.530.092,00). Esta economia é condizente com o fato de que a profilaxia anual com o nirsevimabe foi estimada como sendo menos custosa do que com o palivizumabe. Na análise de cenário adicional, que considera a expansão da DUT apresentada pelo PROPONENTE exceto o subgrupo de pacientes imunocomprometidos, com síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular ou anomalias congênitas das vias aéreas, estimou-se um impacto orçamentário incremental de R\$ 92.605.724 no horizonte temporal (média anual de R\$ 18.521.144,86).

11. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.:il.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.
5. NCT04840849, Iqvia Rds Co L, AstraZeneca Y. A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Nirsevimab in Healthy Chinese Adults, 2021.
6. EUCTR-003221-30-BE, AstraZeneca ABY. A Phase 2, Open-label study to find how safe and effective Nirsevimab is in preventing serious Respiratory Syncytial Virus (RSV) disease in Immunocompromised children = 24 months of age, 2021.
7. Domachowske JB, Khan A, Esser MT, et al. A single dose monoclonal antibody (MAB) immunoprophylaxis strategy to prevent RSV disease in all infants: Results of the first in infant study with medi8897. Open Forum Infect Dis 2017;4:S37. doi: 10.1093/ofid/ofx162.089

8. Domachowske JB, Khan AA, Jensen K, et al. A single dose monoclonal antibody immunoprophylaxis strategy to prevent respiratory syncytial virus disease in all infants: Results of the first in infant study with MEDI8897. *Pediatrics* 2018;141(1) doi:10.1542/peds.141.1-MeetingAbstract.256
9. JPRN-jRCT2031230256, j RCTIIcpY. A study to investigate the safety, pharmacokinetics, occurrence of anti-drug antibody, and anti-RSV neutralizing antibody following 2 doses administration of nirsevimab (MEDI8897) in infants with certain health conditions or born pre-term in Japan, 2023.
10. Ahani B, Tuffy K, Aksyuk A, et al. Correction to: molecular and phenotypic characteristics of RSV infections in infants during two nirsevimab randomized clinical trials (*Nature Communications*, (2023), 14, 1, (4347), 10.1038/s41467-023-40057-8). 2024;15(1) doi: 10.1038/s41467-024-47421-2
11. NCT04840849. Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Nirsevimab in Healthy Chinese Adults. 2021
12. Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Nirsevimab in Healthy Chinese Adults: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04840849>.
13. EUCTR-005075-38-Outside-EU/EEA, AstraZeneca ABY. Evaluate the Safety and Efficacy of Nirsevimab Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm and Term Infants in China, 2023.
14. EUCTR-005075-38-Outside-EU/EEA. Evaluate the Safety and Efficacy of Nirsevimab Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm and Term Infants in China. 2023 doi: doi:
15. Evaluate the Safety and Efficacy of Nirsevimab in Healthy Preterm and Term Infants in China: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05110261>.
16. NCT04484935, Iqvia Pty L, AstraZeneca Y. Evaluate the Safety and Tolerability, for Nirsevimab in Immunocompromised Children, 2020.
17. Griffin MP, Khan AA, Esser MT, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of MEDI8897, the respiratory syncytial virus prefusion F-targeting monoclonal antibody with an extended half-life, in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(3) doi:10.1128/AAC.01714-16
18. Domachowske JB, Wählby Hamren U, Basavaraju B, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Nirsevimab for the Prevention of RSV Disease in Immunocompromised Children Aged ≤24 Months: Music, an Open Label, Phase 2 Trial. *Blood* 2023;142:1173. doi:10.1182/blood-2023-189096
19. Evaluate the Safety and Tolerability, for Nirsevimab in Immunocompromised Children: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04484935>.

20. Study of a Single Intramuscular Dose of Nirsevimab in the Prevention of Hospitalizations Due to Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection in Healthy Term and Preterm Infants During the First Year of Life: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05437510>.

Estudos incluídos

21. NCT05110261, Inc IR, AstraZeneca Y. Evaluate the Safety and Efficacy of Nirsevimab in Healthy Preterm and Term Infants in China, 2021.
22. NCT06042049, Iqvia Pty L, AstraZeneca Y. A Study to Assess Safety, Pharmacokinetics Anti-Drug Antibody and Anti-RSV Antibody After 2 Doses of Nirsevimab, 2023.

23. HARMONIE

- 1.1. Drysdale et al. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. The New England journal of medicine 2023;389(26):2425-35. doi:10.1056/NEJMoa2309189
- 1.2. EUCTR-000099-20-DE. Study of a single intramuscular dose of nirsevimab in the prevention of hospitalizations due to respiratory syncytial virus (RSV) infection in healthy term and preterm infants during the first year of life. 2022
- 1.3. EUCTR-000099-20-DE, Sanofi Pasteur Y. Study of a single intramuscular dose of nirsevimab in the prevention of hospitalizations due to respiratory syncytial virus (RSV) infection in healthy term and preterm infants during the first year of life, 2022.
- 1.4. Faust SN, Cathie K, Drysdale SB, et al. The Impact of Nirsevimab on an RSV Season in All Infants: Data From The HARMONIE Study. Open Forum Infect Dis 2023;10:S3-S4. doi:10.1093/ofid/ofad500.005
- 1.5. NCT05437510. Study of a Single Intramuscular Dose of Nirsevimab in the Prevention of Hospitalizations Due to Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection in Healthy Term and Preterm Infants During the First Year of Life. 2022

24. MELODY

- 1.1. Ahani B, Tuffy KM, Aksyuk AA, et al. Correction to: Molecular and phenotypic characteristics of RSV infections in infants during two nirsevimab randomized clinical trials (Nature Communications, (2023), 14, 1, (4347), 10.1038/s41467-023-40057-8). Nat Commun 2024;15(1) doi:10.1038/s41467-024-47421-2
- 1.2. Dagan R et al. Infants Receiving a Single Dose of Nirsevimab to Prevent RSV Do Not Have Evidence of Enhanced Disease in Their Second RSV Season. England 2024.

- 1.3. EUCTR-000114-11-LV, MedImmune LLCY. Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, an Experimental Drug, for Preventing Serious Respiratory Syncytial Virus Disease in Healthy Late Preterm and Term Infants, 2019.
- 1.4. EUCTR-000114-11-PL. Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, an Experimental Drug, for Preventing Serious Respiratory Syncytial Virus Disease in Healthy Late Preterm and Term Infants. 2019
- 1.5. Hammitt L, Dagan R, Yuan Y, et al. The Efficacy and Impact in Healthy Infants of Nirsevimab on Medically Attended RSV Lower Respiratory Tract Infection. Open Forum Infect Dis 2021;8:S811-S12. doi:10.1093/ofid/ofab466.1649
- 1.6. Hammit LL et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. United States 2022.
- 1.7. JPRN-jRCT2080224798, MedImmune LLCN. MELODY study, 2019.

25. MEDLEY

- 1.1. Domachowske J et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. N Engl J Med. 2022 Mar 3;386(9):892-894.
- 1.2. EUCTR-000201-69-BE, MedImmune LLCY. Clinical Study to Evaluate the Safety of MEDI8897, an Experimental Drug, for Preventing Serious Respiratory Syncytial Virus Disease in High-risk Children, 2019.
- 1.3. EUCTR-000201-69-SE. Clinical Study to Evaluate the Safety of MEDI8897, an Experimental Drug, for Preventing Serious Respiratory Syncytial Virus Disease in High-risk Children. 2019
- 1.4. Wilkins D et al. Nirsevimab is Associated with Higher and More Sustained RSV Neutralizing Antibody Responses Compared with Standard of Care Palivizumab: Observations from a 2:1 Randomized, Phase 2/3 Trial in Medically Vulnerable Children (MEDLEY). Open Forum Infect Dis 2023;10:S1266. doi:10.1093/ofid/ofad500.2465
- 1.5. Wilkins D et al. Author Correction: Durability of neutralizing RSV antibodies following nirsevimab administration and elicitation of the natural immune response to RSV infection in infants. Nat Med 30, 1785 (2024)

26. MEDLEY fase 2

- 1.1. Domachowske JB et al. Safety of Re-dosing Nirsevimab Prior to RSV Season 2 in Children With Heart or Lung Disease. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society 2023;12(8):477-80. doi:10.1093/jpids/piad052

27. MEDI8897 Ph2b

- 1.1. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, et al. MEDI8897 prevents serious RSV disease in healthy preterm infants. *Open Forum Infect Dis* 2019;6:S27. doi: doi:10.1093/ofid/ofz359.060
- 1.2. Griffin MP et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *The New England journal of medicine* 2020;383(5):415-25. doi:10.1056/NEJMoa1913556
- 1.3. Erratum: Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants (*The New England Journal of Medicine* (2020) 383 (415-425) DOI: 10.1056/NEJMoa1913556). *New Engl J Med* 2020;383(7):698. doi: 10.1056/NEJMx200019
- 1.4. Single-dose nirsevimab protects preterm infants against respiratory syncytial virus infection. *Einmalige Gabe von Nirsevimab schützt Frühgeborene vor RSV-Infektion* 2020;224(5):241-42. doi:10.1055/a-1231-2837
- 1.5. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *The New England journal of medicine* 2020;383(7):698. doi: 10.1056/NEJMx200019
- 1.6. Corrigendum: Single-dose nirsevimab prevents RSV infection (*The Journal of Pediatrics* (2021) 228, (S0022347620313615), (10.1016/j.jpeds.2020.10.062)). *J Pediatr* 2022;242:263. doi:10.1016/j.jpeds.2021.01.054
- 1.7. Muller WJ et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2023 Apr 20;388(16):1533-1534.
28. Toffoli da Silva GM, R.; Paiva, A.P.; Regis, C. EE472 Use of Health Resources and MicroCosting Analysis of Hospitalization for Bronchiolitis and Pneumonia in Pediatric Patients: A Retrospective Study From Brazilian Perspective. *Value in Health*. 2022;25(12(S148))
29. Agência Nacional de Saúde Suplementar. D-TISS - Painel dos Dados do TISS. Disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor/d-tiss-painel-dos-dados-do-tiss>. Acessado em 15 de janeiro de 2024.

12. ANEXOS

Anexo 1. Checklist de análise crítica. Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	x				13-14
População	2	A população elegível para a avaliação econômica está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				13-14
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	X				13-14
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos e justificados de forma clara.	X				13-14
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				13-14
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado e a justificativa para sua escolha é apresentada de forma clara.	x				13-14
Taxa de desconto	7	A taxa de desconto é adequada (5%) e é adotada para custos e desfechos.	x				13-14

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
------------	---------	---------------------------	-----	-----	---------	----	--------

Definições (cont.)							
Desfechos de saúde	8	Os desfechos utilizados como medidas de benefício na avaliação são adequados e relevantes para o tipo de análise conduzida.	x				13-14
Medida de efeito	9	A estimativa de efeito da intervenção e dos comparadores é descrita detalhadamente e é concordante com a apresentada no PTC/RS e no formulário da proposta.	x				13-14
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	10	A mensuração e a valoração dos desfechos baseados em preferência são adequadas e foram apresentadas de forma clara.	x				13-14
Componentes e fontes (intervenção)	11	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	x				29-32
Componentes e fontes (comparadores)	12	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	x				29-32
Custos associados	13	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	x				29-32

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Custos (cont.)							
Custos não incluídos	14	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.	x				Anexo

Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	O uso de valores financeiros internacionais é acompanhado de informação quanto à data e à taxa da conversão de moedas.	x				29-32
Modelagem							
Pressupostos	16	Os pressupostos adotados no modelo são adequados e apresentados de forma clara.	x				Anexo
Método de modelagem	17	O modelo adotado é apresentado de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada, incluindo figura da estrutura do modelo e as informações sobre todos os parâmetros relevantes (valores, intervalos, distribuições de probabilidades, estados de saúde etc.).	x				Anexo
Métodos analíticos de apoio	18	Os métodos analíticos adicionais, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade nas estimativas, são adequados e apresentados de forma clara.	x				Anexo

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Resultados							
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Os valores estimados dos custos e dos desfechos de interesse são adequados e apresentados de forma clara, incluindo as razões de custo-efetividade incrementais.	x				34-35
Análise de sensibilidade	20	A análise de sensibilidade é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).	x				36
Caracterização da incerteza	21	Os efeitos das incertezas para as estimativas são apresentados de forma clara, sendo utilizados elementos gráficos	x				36

		adequados, tais como diagrama de tornado e curva de aceitabilidade.					
Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.	x				37-38
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	x				37-38

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Outros							
Conflito de interesse	24	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.				x	-
Referências	25	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				39-41
Instrumento de apoio	26	O instrumento de apoio (ex: planilha eletrônica) utilizado no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível.	x				Anexo

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

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. Value Health. 2013; 16:231-50.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
-	-	-

(inserir outras linhas se necessário)

Anexo 2. Checklist de análise crítica. Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	x				13-14
População	2	A população elegível para a AIO está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	x				13-14
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	x				13-14
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos de forma clara.	x				13-14
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	x				13-14
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado (5 anos) e apresentado de forma clara.	x				13-14

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Cenários							
Quotas de mercado	7	A estimativa de quotas de mercado é factível e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	x				28
Cenário de referência	8	O cenário de referência é adequado e apresentado de forma clara.	x				28
Cenário alternativo 1	9	O cenário de referência 1 é adequado e apresentado de forma clara.	x				28
Cenário alternativo 2	10	O cenário de referência 2 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.					-
Cenário alternativo 3	11	O cenário de referência 3 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.					-
População-alvo							
Método	12	O método utilizado na estimativa da população-alvo e/ou subgrupo é adequado e apresentado de forma clara.	x				16-27
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	13	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	x				Anexo
Componentes e fontes (comparadores)	14	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	x				Anexo

Custos associados	15	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	X				Anexo
Custos não incluídos	16	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.	X				Anexo
Ajustes	17	Os ajustes econômicos adotados são apresentados de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada.	x				Anexo
Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Impacto orçamentário							
Método	18	O método adotado para estimativa do impacto orçamentário é apresentado de forma clara (<i>software</i> , modelo estático ou dinâmico etc.) e a justificativa para sua utilização é adequada.	x				Anexo
Impacto por cenário	19	O impacto orçamentário é apresentado por cenário de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	x				Tabela 17
Impacto incremental	20	O impacto orçamentário incremental dos cenários alternativos em relação ao cenário de referência é apresentado de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	x				Tabela 17
Análise de sensibilidade	21	A análise de sensibilidade (se houver) é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, quotas de mercado, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).	x				36
Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Considerações finais							

Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.	x				37
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	x				38
Outros							
Conflito de interesse	24	O potencial conflito de interesse financeiro e não financeiro dos autores do estudo é declarado de forma clara.				x	
Referências	25	As referências bibliográficas utilizadas no estudo são apresentadas.	x				39-41
Planilha de AIO	26	A planilha utilizada no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível.	x				Anexo

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
-	-	-

(inserir outras linhas se necessário)

Anexo 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).

Anexo 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).