

Brasília, DF | Novembro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº

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

2024 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Relatório preliminar

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

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

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

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

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

Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

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

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

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

TABELAS

TABELA 1 - COMPÊNDIO ECONÔMICO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO NA LINHA DE BASE	23
TABELA 3 - EVENTO ADVERSO.....	26
TABELA 4 - CARACTERÍSTICAS BASAIS DA COORTE DA SEGUNDA TEMPORADA DO ESTUDO MEDLEY	27
TABELA 5 - EVENTOS ADVERSOS.....	28
TABELA 6 - CARACTERÍSTICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA	30
TABELA 7 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO NO CENÁRIO ALTERNATIVO.....	42
TABELA 8 – AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS PELO DEMANDANTE	58
TABELA 9 - AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA REALIZADA PELO DEMANDANTE PARA DESFECHOS DE EFICÁCIA.....	60
TABELA 10 - AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA REALIZADA PELO DEMANDANTE PARA DESFECHO DE SEGURANÇA.....	61
TABELA 11 - EVENTOS ADVERSOS GRAVES ATÉ 150 DIAS APÓS A PRIMEIRA DOSE DE NIRSEVIMABE OU PALIVIZUMABE.....	66
TABELA 12 - NÚMERO DE PARTICIPANTES E DESFECHOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	68

QUADROS

QUADRO 1 - SAZONALIDADE DO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO NO BRASIL.....	14
QUADRO 2. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	18
QUADRO 3. PREÇO ESTIMADO DA TECNOLOGIA PARA INCORPORAÇÃO.....	20
QUADRO 4 - QUADRO COMPARATIVO DAS ESTRATÉGIAS DE BUSCA BIBLIOGRÁFICA DO DEMANDANTE E PARECERISTAS	21
QUADRO 5. ACRÔNIMO PICOT PARA PERGUNTA DE PESQUISA ELABORADO PELOS PARECERISTAS.....	22
QUADRO 6 - AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA DE ACORDO COM O SISTEMA GRADE (NIRSEVIMABE VERSUS PLACEBO).	35
QUADRO 7 - AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA DE ACORDO COM O SISTEMA GRADE (NIRSEVIMABE VERSUS PALIVIZUMABE).	36
QUADRO 8 - RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MODELO ECONÔMICO DO DEMANDANTE	38
QUADRO 9 - MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA A PREVENÇÃO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO.....	44
QUADRO 10 - AMSTAR-2 APRESENTADO PELO DEMANDANTE	62
QUADRO 11 - ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	64
QUADRO 12 - ESTUDOS SELECIONADOS PELOS PARECERISTAS	67
QUADRO 13 - CARACTERÍSTICA DA POPULAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	68
QUADRO 14 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DA REVISÃO SISTEMÁTICA	70

FIGURAS

FIGURA 1 - CASOS E ÓBITOS POR SRAG EM 2023 NO BRASIL.....	13
FIGURA 2 - CASOS DE SRAG EM 2023 POR FAIXA ETÁRIA.....	14
FIGURA 3 - SIBILÂNCIA RECORRENTE ENTRE 1 E 5 ANOS DE IDADE	16
FIGURA 4 – PRIMEIRO ATENDIMENTO MÉDICO RELACIONADA A INFECÇÃO DE VIA AÉREA INFERIOR ASSOCIADA AO VSR.....	25
FIGURA 5 – TEMPO ATÉ HOSPITALIZAÇÃO RELACIONADA A INFECÇÃO POR VSR	25
FIGURA 6 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS	33
FIGURA 7 - GRÁFICO DE TORNADO DO MODELO DO DEMANDANTE.	39
FIGURA 8 - GRÁFICO DE DISPERSÃO DO MODELO ECONÔMICO DO NIRSEVIMABE.....	40
FIGURA 9 - PERGUNTA DE PESQUISA ESTRUTURADA DEMANDANTE	55
FIGURA 10 - ESTRATÉGIA DE BUSCA DO DEMANDANTE	56
FIGURA 11 - SELEÇÃO DOS ESTUDOS REALIZADA PELO DEMANDANTE	57
FIGURA 12 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS REALIZADA PELO DEMANDANTE	59
FIGURA 13 - FLUXOGRAMA PRISMA	65
FIGURA 14 – COMPARAÇÃO INDIRETA REALIZADA PELOS PARECERISTAS.....	69

SUMÁRIO

MARCO LEGAL	3
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	4
1. APRESENTAÇÃO	8
2. CONFLITOS DE INTERESSE	8
3. RESUMO EXECUTIVO	9
4. INTRODUÇÃO	12
4.1. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS	12
4.2. FATORES DE RISCO	15
4.3. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	15
4.4. RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO E A SIBILÂNCIA RECORRENTE OU ASMA	15
4.5. PREVENÇÃO	16
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	17
5.1. PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO	19
6. DEMANDA	20
7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	20
7.1. EVIDÊNCIA CLÍNICA ENVIADA PELO DEMANDANTE	21
7.2. EVIDÊNCIA CLÍNICA DOS PARECERISTAS	22
7.2.1. PERGUNTA DE PESQUISA	22
7.2.2. DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS	22
7.2.2.1. GRIFFIN ET AL, 2020 (26)	23
7.2.2.2. MEDLEY 2022 (PUBLICADO COMO CARTA AO EDITOR) (37)	26
7.2.2.3. DOMACHOWSKA, 2023 (38)	27
7.2.3.1. SUN ET AL, 2023 (39)	28
7.2.4. Avaliação do risco de viés	32
7.2.5. Certeza das evidências	33
7.2.6. Considerações sobre as evidências	37
8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	38
8.1. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	38
8.1.1. Custo das tecnologias avaliadas	38
8.1.2. Resultado da avaliação econômica	39
8.1.3. Análise de sensibilidade	39
8.1.4. Limitações	40
8.2. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	41
8.2.1. Resultados	41
8.2.2. Limitações	42
9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	42
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	43
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	44

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE	45
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR.....	47
14. REFERÊNCIAS	48
APÊNDICE 1 - EVIDÊNCIA CLÍNICA ENVIADA PELO DEMANDANTE.....	55
APÊNDICE 2- ESTRATÉGIA DE BUSCA	64
APÊNDICE 3 - FLUXOGRAMA PRISMA	65
APÊNDICE 4- EVENTO ADVERSO NA SEGUNDA TEMPORADA.....	66
APÊNDICE 5 - ANÁLISE DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA	67
APÊNDICE 6 - QUALIDADE METODOLÓGICA DA REVISÃO SISTEMÁTICA	70

Relatório preliminar

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise das evidências científicas sobre eficácia, segurança, avaliação econômica e impacto orçamentário do nirsevimabe, um anticorpo monoclonal humano contra o vírus sincicial respiratório (VSR) A e B (recombinante) para pacientes pediátricos prematuros (idade gestacional inferior a 37 semanas) com idade inferior a um ano ou crianças até dois anos com comorbidades, como: imunocomprometidas, doença pulmonar crônica da prematuridade – displasia broncopulmonar, cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular ou anomalias congênitas das vias aéreas. A elaboração deste relatório é resultado da parceria entre a Secretaria-Executiva da Conitec e o Instituto Nacional de Cardiologia, e teve como objetivo avaliar a incorporação da tecnologia no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Nirsevimabe

Indicação: Diferentes populações: prematuros (idade gestacional inferior a 37 semanas) com até um ano de idade ou crianças até dois anos com comorbidades, como imunocomprometidas, doença pulmonar crônica da prematuridade, displasia broncopulmonar, cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular ou anomalias congênitas das vias aéreas.

Demandante: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Introdução: O vírus sincicial respiratório (VSR) é a principal causa de infecções de vias aéreas inferiores agudas em lactentes e crianças menores de dois anos. Este vírus pode ser responsável por até 75% das bronquiolites e 40% das pneumonias durante os períodos de sazonalidade. Os fatores de risco para infecção incluem prematuridade, doenças pulmonares crônicas, cardiopatias congênitas com hiperfluxo pulmonar e imunossupressão. Não há tratamento específico apenas medidas de suporte. A prevenção por meio da imunização ativa dos lactentes ainda não está disponível no SUS. A imunização passiva pode ser feita com o palivizumabe, indicado no SUS apenas para crianças prematuras, nascidas com menos de 28 semanas ou crianças com comorbidades (doença pulmonar obstrutiva crônica ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica) até dois anos de idade.

Pergunta: Nirsevimabe é eficaz e seguro para prevenir a doença do trato respiratório inferior associada ao vírus sincicial respiratório em prematuros (idade gestacional inferior a 37 semanas) menores de um ano de idade ou em crianças menores de dois anos com comorbidades (imunocomprometidas, doença pulmonar crônica da prematuridade, doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular, ou anomalias congênitas das vias aéreas) quando comparado ao palivizumabe ou placebo?

Evidências clínicas: A avaliação da eficácia e segurança do nirsevimabe foi baseada em evidências oriundas de ensaios clínicos randomizados. Um único ensaio clínico randomizado comparou o nirsevimabe ao placebo em prematuros saudáveis (nascidos entre 29 e 34 semanas e 6 dias de gestação), todos com até 1 ano de idade. Nesse estudo, o nirsevimabe demonstrou uma redução relativa significativa de 70% (IC 95%: 52,3–81,2, $p < 0,001$) nos atendimentos médicos relacionados ao VSR, quando comparado ao placebo. Adicionalmente, as hospitalizações associadas ao VSR foram relativamente 78% menores (IC 95%: 51,9–90,3) no grupo nirsevimabe em relação ao placebo. Para prematuros nascidos antes de 28 semanas ou crianças com comorbidades (cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica ou doença pulmonar crônica da prematuridade), foi identificado um ensaio clínico randomizado que avaliou a segurança do nirsevimabe comparado ao palivizumabe. Durante a primeira temporada, não houve diferenças importantes entre os grupos. Na segunda temporada, apenas crianças com comorbidades participaram, e, embora não tenha havido óbitos, a incidência de eventos adversos graves (\geq grau 3) foi maior no grupo que recebeu nirsevimabe, porém, de acordo com a publicação, estes eventos não estavam relacionados às intervenções. A certeza da evidência foi considerada moderada a alta. Em relação à eficácia da profilaxia em prematuros extremos (<28 semanas), foi localizada uma única revisão sistemática com metanálise em rede que comparou os anticorpos monoclonais ao placebo em diferentes populações, como prematuros, lactentes a termo e crianças com comorbidades. Contudo, essa evidência deve ser considerada com ressalva, pois nem todos os estudos incluíram apenas prematuros extremos, portanto as populações analisadas podem apresentar riscos basais diferentes. Esta revisão evidenciou que tanto o nirsevimabe quanto o palivizumabe apresentam uma redução nas infecções de vias aéreas inferiores e nas hospitalizações relacionadas ao VSR em comparação ao placebo, porém, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre

o nirsevimabe e palivizumabe para esses desfechos. Em relação ao óbito por qualquer causa, não foram detectadas diferenças significativas entre os grupos que receberam palivizumabe, nirsevimabe e placebo.

Avaliação econômica: Embora o modelo econômico apresentado pelo demandante tenha limitações e seus resultados não possam ser validados pelos pareceristas, estes concordam que o nirsevimabe seria uma opção *cost-saving* (mais barata e com eficácia semelhante) no cenário dos pacientes elegíveis ao palivizumabe. No entanto, o nirsevimabe não seria custo-efetivo no cenário da população proposta, que inclui crianças elegíveis e não elegíveis ao palivizumabe, apresentando um RCEI de R\$ 212.320,00 por QALY, com apenas 0,6% das simulações abaixo do limiar de R\$ 120 mil/QALY. Além disso, o nirsevimabe também não seria custo-efetivo na população não elegível ao palivizumabe (prematuros entre 29 e 35 semanas), com um RCEI de R\$ 416.064,01 por QALY.

Análise de impacto orçamentário: No cenário atual, conforme estimado pelo demandante, cerca de 13 mil crianças recebem profilaxia com palivizumabe (4 doses), a um custo anual estimado de R\$ 169 milhões (R\$ 829 milhões em 5 anos). No cenário alternativo, considerando toda a população proposta, entre 192 mil e 246 mil crianças seriam imunizadas com nirsevimabe, com um custo de R\$ 413 milhões no primeiro ano (R\$ 2,36 bilhões em 5 anos). Em outro cenário alternativo, que considera apenas a população elegível ao palivizumabe (prematuros extremos e crianças com comorbidades), entre 19 mil e 25 mil crianças receberiam nirsevimabe, a um custo de R\$ 45 milhões no primeiro ano (R\$ 259 milhões em cinco anos). Considerando a administração de três doses de palivizumabe por paciente (SES-RJ 2023) e eficácia similar, estima-se uma economia na aquisição de R\$ 49 milhões no primeiro ano e R\$ 205 milhões em cinco anos.

Experiências internacionais: Nirsevimabe é recomendado pelas agências da França, Canadá e Reino Unido. Não foram localizadas avaliações nas seguintes agências: SMC, PBS, PHARMAC e IECS.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram detectadas duas tecnologias para prevenção da infecção do trato respiratório inferior associada ao vírus sincicial respiratório para todos os bebês prematuros ou portadores de comorbidades. Um anticorpo monoclonal (clesrovimabe) e uma vacina intranasal de vírus vivo atenuado (SP-0125). As duas tecnologias ainda estão em fase 3 de pesquisa clínica.

Considerações finais: A análise das evidências sobre o nirsevimabe revela algumas limitações, principalmente pela ausência de estudos de eficácia específicos com o nirsevimabe em uma população de maior risco, como prematuros extremos (< 28 semanas). Contudo, espera-se que sua eficácia seja minimamente semelhante ao palivizumabe nesse grupo. Destaca-se a vantagem posológica do nirsevimabe, com apenas uma dose por temporada do VSR, o que pode favorecer a adesão a profilaxia, em comparação ao palivizumabe, que requer cinco doses. A análise de custo-efetividade indica um custo de R\$ 212 mil por QALY na população proposta, porém o nirsevimabe é considerado dominante (*cost-saving*) na população elegível ao palivizumabe. O impacto orçamentário estimado para a população proposta é de R\$ 413 milhões no primeiro ano, com R\$ 2,3 bilhões em cinco anos, enquanto no cenário da população elegível ao palivizumabe, considerando apenas três doses desse imunizante e eficácia semelhante, é estimado uma economia de R\$ 49 milhões no primeiro ano e R\$ 205 milhões em cinco anos.

Perspectiva do paciente: Foi aberta a Chamada Pública nº 67/2024 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, durante o período de 13/09/2024 a 23/09/2024, e sete pessoas se inscreveram. Durante seu relato, a representante, que é mãe de um bebê prematuro que nasceu com 33 semanas de gestação, compartilhou o impacto que o VSR causou na saúde do seu filho, que ainda sofre sequelas, apresentando problemas respiratórios após ter contato com o vírus.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 135ª Reunião da Conitec, realizada no dia 07 de novembro de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável para os bebês prematuros até 29 semanas e 6 dias e desfavorável para os bebês prematuros entre 30 semanas e 36 semanas e 6 dias e crianças a termo com comorbidades. O nirsevimabe tem melhor posologia comparado ao palivizumabe (dose fixa e única que confere proteção por 6 meses ao bebê). Por sua vez, para palivizumabe deve-se calcular a dose de acordo

com peso, e são necessárias uma dose mensal por 5 meses. Também apresentou vantagem econômica na população atual coberta pelo palivizumabe, compreendendo menor custo de tratamento por paciente e menor impacto orçamentário. Para os demais bebês prematuros entre 30 semanas e 36 semanas e 6 dias e crianças a termo com comorbidades a recomendação inicial foi negativa pelo elevado impacto orçamentário. O plenário abordou que era interessante calcular a economia de recurso com a potencial incorporação do niservimabe, somada a possibilidade de a demandante apresentar nova proposta de preço na consulta pública, para estimar quanto novos prematuros poderiam ser cobertos com o recurso hoje dispendido.

Relatório preliminar

INTRODUÇÃO

O vírus sincicial respiratório (VSR) é um RNA vírus, envelopado, pertencente à família *Paramyxoviridae* (1), que se divide em dois grupos antigênicos (A e B) (2). Este vírus causa infecção aguda do trato respiratório em indivíduos de todas as idades, por meio do contato direto com secreções respiratórias de pessoas infectadas ou de superfícies ou objetos contaminados, sendo a porta de entrada da infecção a membrana mucosa dos olhos, boca ou nariz (1).

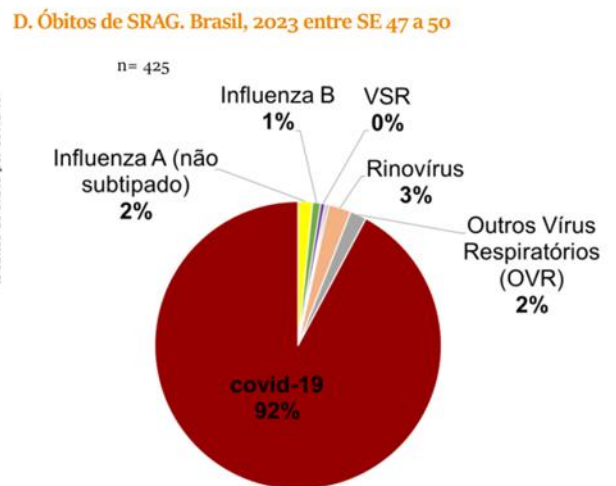
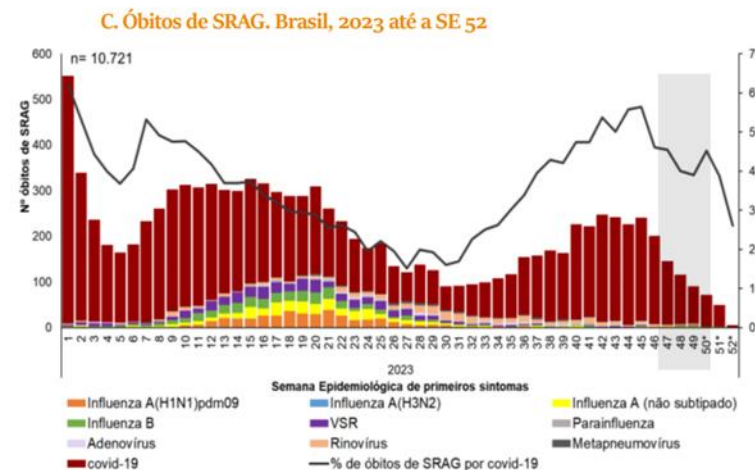
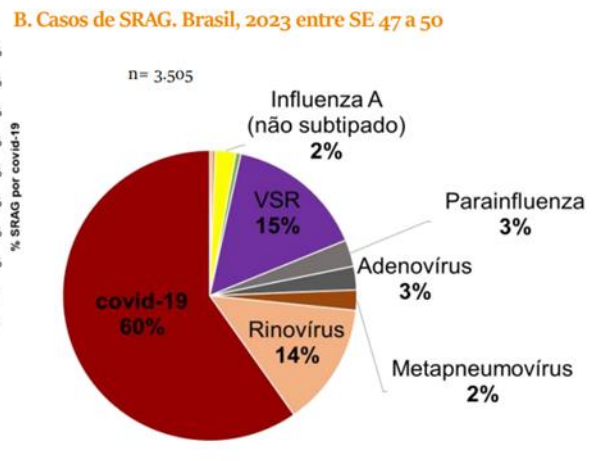
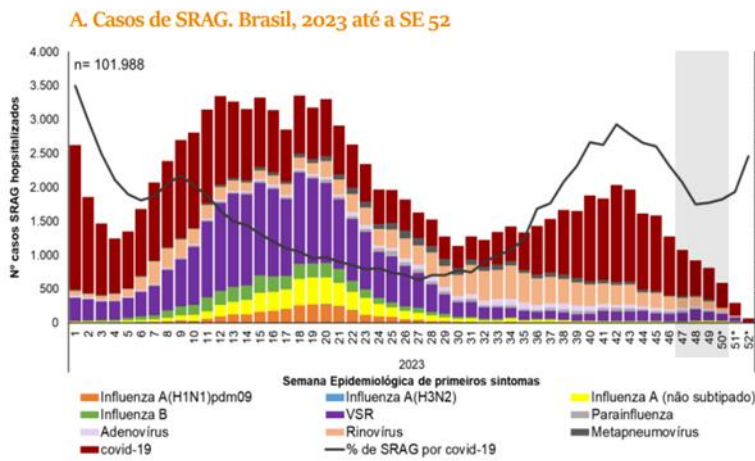
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O período de incubação da doença é entre quatro e cinco dias e de excreção viral entre dois e oito dias ou até a melhora clínica, podendo ser maior em lactentes ou pacientes imunocomprometidos (1). O quadro clínico varia desde pacientes assintomáticos, até formas graves com acometimento de vias aéreas inferiores (mais frequente na primo-infecção) (1). A maioria das crianças é infectada no primeiro ano de vida e, geralmente, todas serão expostas ao vírus até os dois anos, com reinfecções ocorrendo ao longo de toda a vida (1).

O VSR é a principal causa de infecções de vias aéreas inferiores agudas em lactentes e crianças menores de dois anos, podendo ser responsável por até 75% das bronquiolites e 40% das pneumonias durante os períodos de sazonalidade (1). Aproximadamente 10% dos pacientes na primo-infecção pelo VSR serão hospitalizados, sendo que metade destes em unidade de terapia intensiva. A taxa de hospitalização é maior em lactentes até o quinto mês de vida (3).

Em 2019, foram estimados 33 milhões de episódios de infecções de vias aéreas inferiores associada ao VSR no mundo, resultando em 3,6 milhões de hospitalizações e 26 mil mortes em crianças menores de cinco anos (4). Já nos lactentes menores de seis meses, foram estimados 6,6 milhões de infecções de vias aéreas inferiores, 1,4 milhões de hospitalizações e 13 mil mortes associadas ao VSR (5).

No Brasil, em 2023 foram notificados 247 mil casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) hospitalizados (Figura 1), os vírus identificados com maior frequência foram: SARS-CoV-2 (43%), VSR (26%) e influenza (12%). Em relação aos óbitos, foram notificados 22 mil óbitos, sendo o SARS-CoV-2 o vírus identificado em 80% dos casos (6).



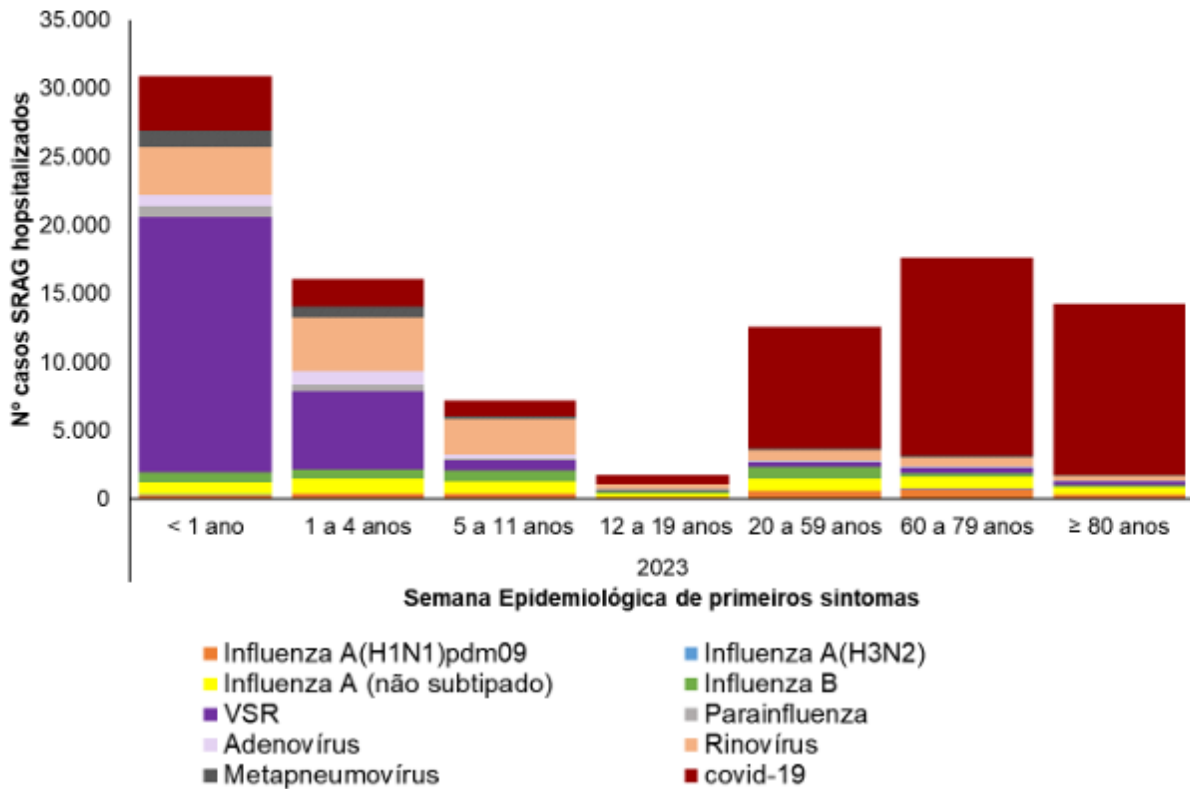
Legenda: SRAG: Síndrome respiratória aguda grave; VSR: Vírus sincicial respiratório; SE: semana epidemiológica.

Figura 1 - Casos e óbitos por SRAG em 2023 no Brasil

Fonte: Extraído de Informe Vigilância das Síndromes Gripais Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente/ MS – Semana epidemiológica 52/2023(6).

Em menores de um ano, em 2023, foram notificados 60 mil casos de SRAG e 889 óbitos (6). O agente viral foi identificado em 32 mil casos aproximadamente (Figura 2), sendo o VSR, o agente identificado em mais da metade (58% -18.635) dos casos, e responsável por 24,7% (220/889) dos óbitos (6).

Casos de SRAG por Influenza, covid-19 e outros vírus respiratórios, segundo faixa etária. Brasil, 2023 até a SE 52.



Legenda: SRAG: Síndrome respiratória aguda grave; VSR: Vírus sincicial respiratório; SE: semana epidemiológica.

Figura 2 - Casos de SRAG em 2023 por faixa etária

Fonte: Extraído de Informe Vigilância das Síndromes Gripais Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente/ MS – Semana epidemiológica 52/2023 (6).

O VSR possui um aspecto sazonal bem estabelecido e o entendimento deste padrão em cada região é importante para guiar a alocação de recursos, inclusive com as estratégias de prevenção (7). No Brasil, o VSR apresenta pico de circulação entre abril e agosto na região Sul, e entre fevereiro e junho na região Norte (1), conforme ilustrado no Quadro 1.

Quadro 1 - Sazonalidade do vírus sincicial respiratório no Brasil

Região	Pico de circulação do VSR
Norte	Fevereiro a junho
Nordeste	Março a julho
Centro Oeste	Março a julho
Sudeste	Março a julho
Sul	Abril a agosto

Legenda: VSR: Vírus sincicial respiratório

Fonte: Adaptado de DIRETRIZES PARA O MANEJO DA INFECÇÃO CAUSADA PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO (VSR) – 2017(1)

A pandemia de Covid-19 causou uma alteração substancial no padrão sazonal típico do VSR, com um aumento significativo da circulação do vírus observado durante a primavera e o verão de 2021 e 2022 em várias regiões dos Estados Unidos (8). No Brasil, segundo os Informes de Vigilância das Síndromes Gripais de 2023 do Ministério da Saúde, e até a semana epidemiológica 40 de 2024, não foi observado alteração do padrão sazonal do VSR (9).

3.2. Fatores de risco

Os fatores de risco incluem prematuridade, doenças pulmonares crônicas, cardiopatias congênitas com hiperfluxo pulmonar e imunossupressão (10). Os bebês prematuros, especialmente aqueles com morbidades crônicas, têm um risco maior de infecções do trato respiratório inferior associadas ao VSR, bem como as maiores taxas de morbidade e mortalidade entre os bebês infectados pelo VSR (11). Outros fatores de risco são a presença de fumantes no domicílio, baixa escolaridade dos pais, crianças que frequentam creche (12,13).

3.3. Diagnóstico e Tratamento

A principal manifestação clínica da infecção de vias aéreas inferiores pelo VSR em lactentes é a bronquiolite o seu diagnóstico é clínico, sendo os sinais e sintomas mais frequentes: febre, tosse, cianose, taquipneia, sibilos, e esforço respiratório. O uso de exames para detecção viral, como isolamento viral em cultura de tecido, detecção de antígenos virais, reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real ou sorologia, está indicado em pacientes imunocomprometidos ou em formas graves da doença (1).

Não há tratamento específico para a infecção pelo VSR e as medidas de suporte incluem hidratação, oxigenioterapia e fisioterapia respiratória (1).

3.4. Relação entre a infecção pelo vírus sincicial respiratório e a sibilância recorrente ou asma

A relação entre a infecção por VSR e o desenvolvimento de asma tem sido evidenciada por diferentes estudos (14–16). A revisão sistemática de Verwey e colaboradores (2020)(14), incluiu 31 estudos e teve como objetivo avaliar a presença de sequela na função pulmonar após infecção de vias aéreas inferiores pelo VSR durante a infância. Foi evidenciado que as crianças apresentam, com frequência, prova de função pulmonar anormal nos três primeiros anos de vida, sugerindo um padrão obstrutivo(14). Entretanto, alguns resultados foram considerados conflitantes e os estudos incluídos considerados heterogêneos, pois não apresentavam padronização em relação aos testes utilizados para avaliar a função pulmonar e incluíram indivíduos com idades diferentes, tanto da infecção pelo VSR, quanto da avaliação pulmonar. Estas diferenças impossibilitaram a realização de uma estimativa sumarizada (metanálise)(14).

Uma coorte prospectiva norte-americana, que acompanhou indivíduos saudáveis nascidos a termo entre junho e dezembro de 2012 e 2013, desde o nascimento até o quinto ano de vida, identificou que, os indivíduos com infecção prévia pelo VSR no primeiro ano de vida apresentavam asma com maior frequência, quando comparado a àqueles sem infecção pelo VSR no primeiro ano (Risco Relativo (RR): 0,74, intervalo de confiança (IC) 95%: 0,58-0,94, $p=0,014$), sendo esta diferença considerada estatisticamente significativa apenas nos dois primeiros anos, onde a sibilância recorrente ocorreu em uma proporção maior de indivíduos que tiveram a primo-infecção antes do primeiro ano de vida (17), conforme Figura 3.

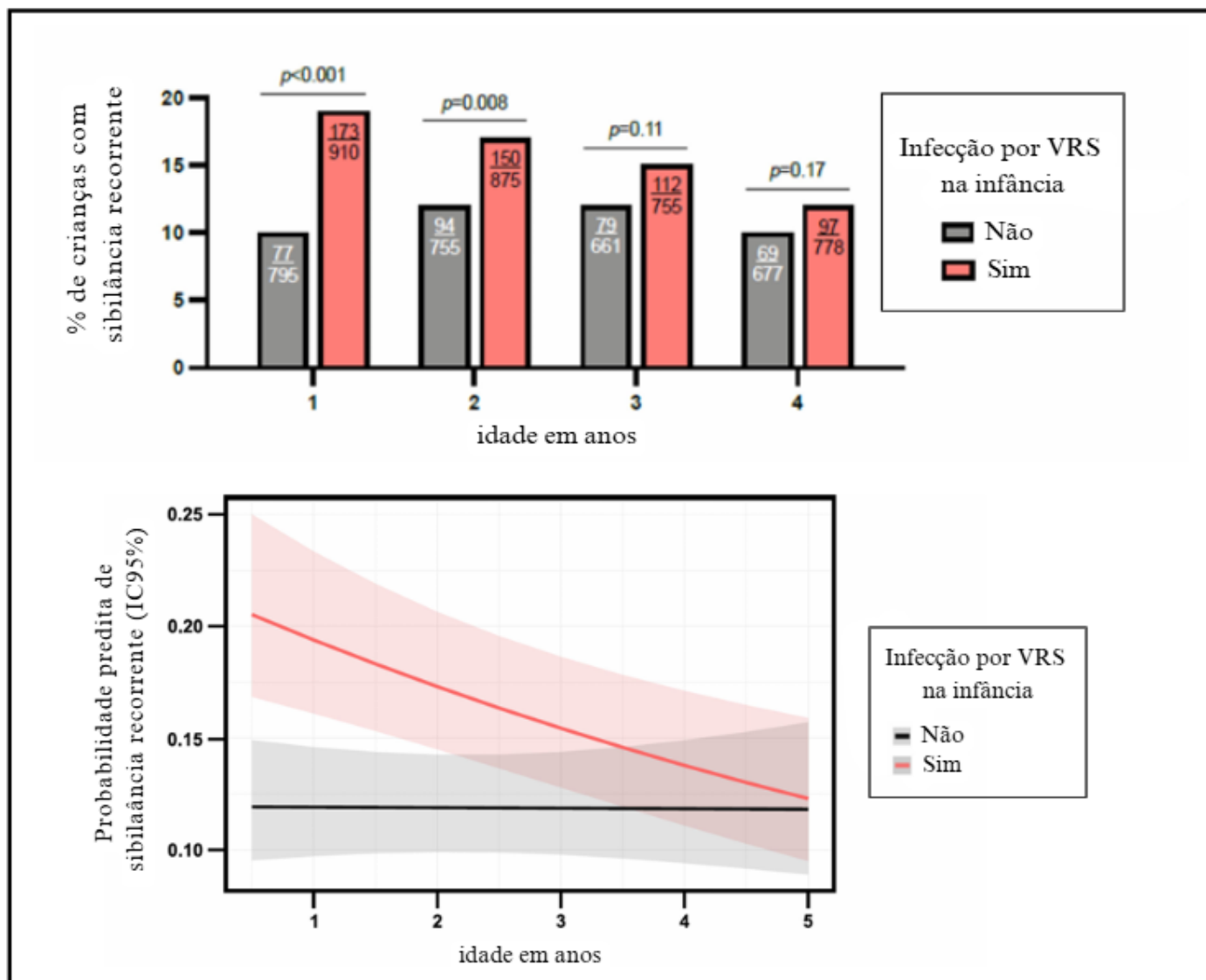


Figura 3 - Sibilância recorrente entre 1 e 5 anos de idade
 Fonte: Adaptado de Salazar, 2023(17)

3.5. Prevenção

A prevenção por meio da imunização ativa dos lactentes ainda não está disponível (10). Entretanto, a presença de anticorpos neutralizantes em elevados títulos, adquiridos passivamente, está associada com

menor risco de hospitalização. A imunização passiva de lactentes pode ser feita com anticorpos monoclonais, como o palivizumabe, ou por vacinação materna, com a transferência transplacentária dos anticorpos para o feto (10).

Em relação a imunização passiva, através da vacinação da gestante, a vacina do VSR A e B (recombinante), Abrysvo®, foi aprovada pela ANVISA (18) e, como são necessárias aproximadamente duas semanas após a vacinação para uma resposta imunológica eficaz, apenas as crianças nascidas após a 34ª semana de gestação se beneficiarão da vacina (19,20).

3.5.1. Profilaxia com Palivizumabe

O palivizumabe é um anticorpo monoclonal destinado à prevenção da infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR em crianças de alto risco, como prematuros e aqueles com cardiopatias congênitas com repercussão hemodinâmica ou com doença pulmonar crônica da prematuridade, com administração mensal via intramusculares de até 5 doses durante a temporada de VSR e tem uma meia-vida de 19 a 27 dias (21,22).

O palivizumabe está indicado no SUS para a prevenção da infecção associada ao VSR para crianças prematuras nascidas com idade gestacional \leq 28 semanas e com idade inferior a 1 ano, e para crianças com idade inferior a 2 anos (até 1 ano, 11 meses e 29 dias) com doença pulmonar crônica da prematuridade ou cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica (13).

As crianças com cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica significativa até um ano são as mais beneficiadas pela imunoprofilaxia com palivizumabe, que reduz o risco de hospitalização (13,21,23,24).

A adesão à profilaxia com o palivizumabe com múltiplas doses é um desafio e pode influenciar a redução do risco de hospitalização (25). Um estudo observacional prospectivo identificou que os lactentes com maior adesão tiveram menores taxas de hospitalização por infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR (OR: 0,702 [IC95%: 0,543-0,913], do que aqueles que com baixa adesão, sendo considerada adesão, quando o intervalo entre cada uma das cinco doses foi de até 35 dias (24).

4. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O nirsevimabe é um anticorpo monoclonal recombinante de imunoglobulina humana G1 kappa (26). É considerado um anticorpo de ação prolongada e promove a imunidade passiva sem exigir a ativação do sistema imunológico quando a criança entra em contato com o VSR (26–28). O nirsevimabe tem como alvo específico o sítio \emptyset na conformação de pré-fusão da proteína F (26–28). Além disso, ele contém uma

substituição de três aminoácidos YTE na região Fc (27,28), resultando em uma meia-vida prolongada em comparação ao palivizumabe (19 a 27 dias por dose)(22), o que poderia se traduzir em proteção duradoura por 150 dias, sendo recomendada uma única dose por temporada de VSR (27,28). Bebês nascidos pouco antes ou durante a temporada devem receber o medicamento dentro de uma semana após o nascimento, podendo ser administrado durante a hospitalização ou em ambiente ambulatorial. Em regiões com variações geográficas significativas na atividade do VSR, os cronogramas de administração podem ser ajustados conforme a epidemiologia local (28,29).

No Quadro 2 são apresentados os dados da descrição técnica da vacina.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Nirsevimabe
Nome comercial	Beyfortus®
Apresentação	Solução injetável de 100 mg/mL de nirsevimabe em embalagem com 1 seringa preenchida contendo 0,5 mL de solução ou 1 mL de solução com ou sem duas agulhas separadas de tamanhos diferentes.
Detentor do registro	Sanofi Medley Farmacêutica Ltda - Registro: 183260502
Fabricante	Patheon Manufacturing Services LLC
Indicação aprovada na Anvisa	Nirsevimabe é indicado para a prevenção da doença do trato respiratório inferior causada pelo Vírus Sincicial Respiratório em: Recém-nascidos e bebês lactentes entrando ou durante sua primeira temporada do VSR e 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, cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa, imunocomprometidos, síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular e anomalias congênitas das vias aéreas.
Indicação proposta	Bebês prematuros nascidos com idade gestacional menor que 37 semanas e crianças com idade inferior a 2 anos imunocomprometidas ou com comorbidades.
Posologia e Forma de Administração	Solução injetável de 0,5 ml ou de 1,0 ml por via intramuscular preferencialmente na região anterolateral da coxa. Deve ser aplicado a partir do nascimento em bebês nascidos durante a temporada do VSR, enquanto para os nascidos fora desse período, o ideal é que a administração ocorra antes do início da temporada do VSR. Dose única fixa de 50 mg para recém-nascidos e lactentes com peso corporal < 5 kg e dose única fixa de 100 mg para lactentes com peso corporal ≥ 5 kg. Bebês e crianças com risco aumentado de doença grave associada ao VSR e que estejam entrando em sua segunda temporada, devem receber 200 mg de nirsevimabe, como duas injeções de 100 mg administrados em regiões diferentes.
Patente	Depositante: Número do pedido: BR 11 2024 002903 4 A2 Data do Depósito: 12/09/2022 Data da Publicação Nacional: 21/05/2024 Vigente até 12/09/2042

Fonte: Bula Anvisa (28) e Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI)(30).

Contraindicações:

Nirsevimabe é contraindicado à indivíduos com histórico de reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia à substância ativa ou a qualquer um dos seus excipientes (28).

Advertência e precauções:

Reações de hipersensibilidade grave, incluindo anafilaxia, foram observadas raramente com outros anticorpos monoclonais IgG1 (28).

Casos específicos

Para crianças após cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, recomenda-se uma dose adicional de nirsevimabe para garantir níveis adequados do medicamento no soro (28). A dose adicional será ajustada em função do tempo da cirurgia e do fato de a criança estar em sua primeira ou segunda temporada de VSR (28).

Para lactentes com internação prolongada, o nirsevimabe deve ser administrado pouco antes ou logo após a alta hospitalar, pois não há evidências que indiquem o uso do nirsevimabe para prevenir infecções por VSR adquiridas no hospital (28).

Administração concomitante com vacinas

Como o nirsevimabe é um anticorpo monoclonal específico para o VSR, não espera que interfira na resposta imune ativa às vacinas administradas e, portanto, pode ser administrado concomitantemente com vacinas infantis, entretanto a experiência de administração concomitante com vacinas é limitada (28).

Reações adversas

As reações adversas relatadas em bula (28) foram consideradas de frequência incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e foram as seguintes:

- Erupção cutânea maculopapular ou macular, que ocorreu dentro de 14 dias após a dose;
- Reações no local da injeção (como dor, rubor e edema), que ocorreu dentro de 7 dias após a dose;
- Pirexia, que ocorreu dentro de 7 dias após a dose (28).

Cuidados de armazenamento do medicamento

Nirsevimabe deve ser armazenado sob refrigeração (2°C a 8°C) (28).

4.1. Preço proposto para incorporação

Uma pesquisa de preço foi realizada em outubro de 2024 e não identificou compra pública do nirsevimabe no sítio eletrônico Banco de Preços em Saúde (BPS), do Ministério da Saúde (31). O preço proposto para sua incorporação no SUS pela empresa foi de R\$ 2.089,91 a dose de 100 ou 50mg, conforme o Quadro 3, o mesmo valor publicado em outubro de 2024 pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamento (CMED) (32). Importante destacar, que estes valores não incluem os custos da aplicação, distribuição e desperdício de doses.

Quadro 3. Preço estimado da tecnologia para incorporação.

Medicamento	Apresentação	PMVG 0%	PMVG 18% ¹	Preço proposto para incorporação ²
Beyfortus (Nirsevimabe)	Solução injetável de 100 mg/mL de nirsevimabe em embalagem com 1 seringa preenchida contendo 1 mL de solução	R\$ 1667,78	R\$ 2.089,91	R\$ 2.089,91
Beyfortus (Nirsevimabe)	Solução injetável de 100 mg/mL de nirsevimabe em embalagem com 1 seringa preenchida contendo 0,5 mL de solução	R\$ 1667,78	R\$ 2.089,91	R\$ 2.089,91

Legenda: CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; ¹ Preços máximo de venda ao governo (PMVG) 18%, consulta realizada em 11 de outubro de 2024 no documento publicado em 8 de outubro de 2024 (32).

Aspectos regulatórios:

A comercialização do nirsevimabe vem sendo aprovada por agências reguladoras internacionais a partir de 2022.

- Agência Europeia de Medicamentos (EMA – *European Medicines Agency*) publicou em outubro de 2022 uma avaliação sobre o uso da nirsevimabe para a prevenção da doença pulmonar associada ao VSR no território europeu, autorizando seu uso (33).
- A *Health Canada* aprovou em 2023 o nirsevimabe para recém-nascidos durante sua primeira temporada de VSR e para crianças de até 24 meses com comorbidades que os colocam em risco de infecções graves associadas ao VSR (34).
- Em 2023, a *Food and Drug Administration* EUA (FDA) aprovou o nirsevimabe para a prevenção da infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR em lactentes nascidos durante ou no início da primeira temporada de VSR, e para crianças de até 24 meses de idade que permanecem vulneráveis à doença grave causada pelo VSR durante a segunda temporada de VSR (35,36).

5. DEMANDA

Em julho de 2024, foi Solicitado ao Comitê de Medicamentos da Conitec, pela Sanofi Medley Farmacêutica Ltda., a avaliação do nirsevimabe, para prevenção da infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR em populações distintas: lactentes prematuros (idade gestacional inferior a 37 semanas) com menos de um ano de idade ou crianças com menos de dois anos com comorbidades como imunocomprometimento, 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, visando avaliar sua incorporação no SUS.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS



O presente relatório foi elaborado com o objetivo de analisar as evidências científicas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e análise de impacto orçamentário do nirsevimabe para prevenção da infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR nas populações demandadas.

6.1. Evidência clínica enviada pelo demandante

A empresa demandante apresentou em seu relatório a pergunta de pesquisa e informações relacionadas a sua busca e seleção. Uma análise comparativa entre a pesquisa e a seleção das evidências realizadas pelo demandante e pelos pareceristas é apresentada no Quadro 4 e detalhado no Apêndice 1.

Quadro 4 - Quadro comparativo das estratégias de busca bibliográfica do demandante e pareceristas

Descrição	Demandante	Comentário dos Pareceristas
Pergunta de pesquisa: População	Crianças candidatas à profilaxia com nirsevimabe, definida como: Crianças prematuras nascidas com idade gestacional < 37 semanas (até 36 semanas e 6 dias) com idade inferior a 1 ano (até 11 meses e 29 dias) entrando ou durante sua primeira temporada do VSR; Crianças com idade inferior a 2 anos (até 1 ano, 11 meses e 29 dias) imunocomprometidas ou com a presença de uma das seguintes comorbidades: doença pulmonar crônica da prematuridade (displasia broncopulmonar), doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular, ou anomalias congênitas das vias aéreas.	As populações são consideradas distintas e os pareceristas concluíram que este parecer inclui duas populações, com evidências e custos diferentes.
Pergunta de pesquisa: Intervenção	Nirsevimabe.	Adequado.
Pergunta de pesquisa: Comparador	Placebo, ausência de profilaxia ou palivizumabe.	Corresponde à dois comparadores distintos, sendo considerado pelos pareceristas que este parecer inclui dois comparadores diferentes, com eficácia e custos distintos.
Pergunta de pesquisa: Desfecho	Desfechos de eficácia: necessidade de atendimento médico e hospitalização por VSR. Desfechos de segurança: eventos adversos, eventos adversos graves, eventos adversos sérios.	Parcialmente adequado. Desfecho de eficácia – Infecção pelo vírus sincicial respiratório tipo A e B confirmada, hospitalização e óbitos decorrentes por infecção do vírus sincicial respiratório tipo A e B. Desfecho de segurança – eventos adversos, fatalidades (relacionado ou não ao tratamento oferecido). Desfechos de qualidade de vida.
Pergunta de pesquisa: Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados, estudos de mundo real com no mínimo 100 pacientes, revisões sistemáticas.	Parcialmente adequado. Foram considerados pelos pareceristas: ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas. Os estudos observacionais foram considerados aqueles com dados de segurança.
Estratégia de busca e bases de dados consultadas	Busca em três bases de dados com estratégia de busca específica para cada base.	Parcialmente adequado. O demandante incluiu apenas a intervenção na estratégia de busca. Pareceristas realizaram nova busca, incluindo intervenção e população.
Estudos incluídos	Foram incluídos cinco ensaios clínicos randomizados (totalizando dez publicações), duas revisões sistemáticas e 12 estudos de mundo real.	Inadequado. Nem todos os estudos selecionados pelo demandante eram referentes a população de interesse deste relatório e os estudos observacionais incluíam apenas desfechos de eficácia. Os pareceristas incluíram três publicações referentes a dois ensaios clínicos randomizados e como evidência adicional foi incluído uma revisão sistemática.

6.2. Evidência clínica dos pareceristas

6.2.1. Pergunta de pesquisa

A seguinte pergunta de pesquisa foi realizada pelos pareceristas para a busca e a seleção de evidências: nirsevimabe é eficaz e seguro para prevenir a doença do trato respiratório inferior associada ao VSR em lactentes prematuros (idade gestacional inferior a 37 semanas) menores de um ano de idade ou em crianças menores de dois anos com comorbidades (imunocomprometidas, doença pulmonar crônica da prematuridade, doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular, ou anomalias congênitas das vias aéreas)?

A pergunta foi apresentada com base no acrônimo PICOT (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e tipo de estudo) no Quadro 5.

Quadro 5. Acrônimo PICOT para pergunta de pesquisa elaborado pelos pareceristas.

População	Lactentes prematuros (idade gestacional inferior a 37 semanas) com menos de um ano de idade ou crianças com menos de dois anos com comorbidades: imunocomprometidas, 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
Intervenção	Nirsevimabe
Comparador	Palivizumabe ou Placebo
Desfechos	Eficácia – Infecção pelo vírus sincicial respiratório tipo A e B confirmada, hospitalização e óbitos decorrentes por infecção do vírus sincicial respiratório tipo A e B. Segurança – eventos adversos, fatalidades (relacionado ou não ao tratamento oferecido), desfechos relatados pelos pacientes e qualidade de vida.
Tipo de estudo	Revisão sistemática com ou sem metanálises e ensaios clínicos randomizados (mínimo em Fase III). Para segurança, serão também incluídos estudos observacionais de coorte prospectiva.

As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados Medline, Embase e Cochrane Library em agosto de 2024, estando a estratégia de busca disponível no Apêndice 2.

Um total de 209 referencias foram obtidas com a busca e, com auxílio do software Rayyan, foi realizada a exclusão das duplicatas.

A seleção foi realizada de forma pareada e independente, inicialmente por título e resumo e, posteriormente, por leitura do texto completo dos estudos potencialmente elegíveis. A seleção final dos estudos se baseou nos critérios de inclusão definidos no Quadro 4. Ao final do processo de seleção, foram incluídos para análise apenas dois ensaios clínicos randomizados (com três publicações) conforme apresentado no fluxograma PRISMA (Apêndice 3).

6.2.2. Descrição dos estudos selecionados

6.2.2.1. Griffin et al, 2020 (26)

Ensaio clínico randomizado que avaliou a eficácia de uma única dose de nirsevimabe, na prevenção de infecções do trato respiratório inferior associadas ao VSR em bebês prematuros saudáveis nascidos entre 29 e 34 semanas e 6 dias, entrando na sua primeira temporada de VSR com até um ano completo no momento da triagem. Esse estudo foi realizado em 23 países, com a participação de 1453 prematuros (26). Para os participantes da União Europeia, a idade máxima para inclusão no estudo era de oito meses (26).

Foram excluídos os participantes que atendiam às diretrizes locais, nacionais ou da Academia Americana de Pediatria para receber profilaxia com palivizumabe; além daqueles com qualquer episódio de febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ou doença respiratória inferior dentro de 7 dias antes da randomização; ou com doença aguda no momento da randomização, ou com infecção prévia pelo VSR; ou que já tinham recebido palivizumabe, ou qualquer outro anticorpo monoclonal ou vacina contra VSR, incluindo vacinas maternas(26).

Os participantes foram aleatoriamente divididos, em uma proporção de 2:1, onde 969 bebês receberam uma injeção intramuscular de 50 mg de nirsevimabe e 484 receberam placebo, durante um período de 2 meses, imediatamente antes da temporada de VSR (26). A randomização foi estratificada por hemisfério (norte ou sul) e por idade (≤ 3 meses, >3 meses até ≤ 6 meses, ou >6 meses) (26). Os participantes foram acompanhados para doenças respiratórias com atendimento médico durante 150 dias após a administração de nirsevimabe ou placebo (26). Foi realizado acompanhamento telefônico a cada 2 semanas e em visitas presenciais aos locais do estudo nos dias 8, 31, 91 e 151, assim como no dia 361 após a administração da dose (26).

As características basais foram balanceadas entre os dois grupos, conforme apresentado na Tabela 2.

Tabela 1 - Características dos participantes do estudo na linha de base

Características dos participantes na linha de base*	Nirsevimabe	Placebo
Variáveis	N=969	N=484
Hemisfério n (%)		
Norte	659 (68)	329 (68)
Sul	310 (32)	155 (32)
Idade média (meses)		
	3,29 \pm 2,22	3,28 \pm 2,31
Distribuição – n (%)		
≤ 3 meses	516 (53,3)	257 (53,1)
> 3 a ≤ 6 meses	320 (33,0)	153 (31,6)
> 6 meses	133 (13,7)	74 (15,3)
Idade gestacional		
Média (semanas)	32,7 \pm 1,4	32,7 \pm 1,5
Distribuição n (%)		
≥ 29 a ≤ 32 semanas	363 (37,5)	185 (38,2)

> 32 semanas	606 (62,5)	299 (61,8)
Sexo feminino – n (%)	468 (48,3)	224 (46,3)
Peso (kg)	4,60±1,92	4,51±1,96
Raça ou grupo étnico – n/n total (%)†		
Índio americano ou nativo do Alasca	0	1/484 (0,2)
Asiática	5/968 (0,5)	10/484 (2,1)
Preta	189/968 (19,5)	67/484 (13,8)
Nativo havaiano ou outra ilha do Pacífico	8/968 (0,8)	3/484 (0,6)
Branca	693/968 (71,6)	355/484 (73,3)
Outra	61/968 (6,3)	43/484 (8,9)
Múltiplas categorias	12/968 (1,2)	5/484 (1,0)
Irmãos arrolados no estudo n (%)	336 (34,7)	172 (35,5)

Legenda: *Os dados são para a população com intenção de tratar. As porcentagens podem não totalizar 100 devido ao arredondamento; †Raça e grupo étnico foram relatados pelos pais ou responsáveis dos participantes.

Fonte: Reproduzido de Griffin et al, 2020 (26)

O desfecho primário avaliado foi infecção do trato respiratório inferior relacionada ao VSR com atendimento médico durante 150 dias após a administração do nirsevimabe ou do placebo, e o desfecho secundário foi hospitalização relacionada a infecção associada ao VSR (26). A análise de eficácia foi realizada por intenção de tratar, a análise de segurança foi realizada por protocolo (26).

Os desfechos de segurança incluíram: eventos adversos, eventos adversos graves e eventos adversos de interesse especial (reações de hipersensibilidade, doença de imunocomplexos e trombocitopenia) (26). Foram considerados eventos adversos graves aqueles que necessitaram de hospitalização ou ofereciam risco à vida (26). Estes foram relatados em 11,2% dos participantes no grupo nirsevimabe e 16,9% no grupo placebo, mas nenhum foi considerado relacionado ao medicamento (26).

Os bebês que receberam nirsevimabe tiveram uma redução relativa de 70,1% de atendimento médico relacionado a infecções respiratórias (2,6% dos bebês no grupo nirsevimabe vs. 9,5% no grupo placebo) (26). A hospitalização por infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR apresentou uma redução relativa de 78,4% no grupo nirsevimabe (0,8% vs. 4,1% no grupo placebo) (26).

Na Figura 4 é possível observar que o nirsevimabe foi superior ao placebo, com aumento relativo do tempo até o primeiro atendimento médico relacionado a infecção de vias aéreas inferiores associado ao VSR em 74% (HR: 0,26 [IC95%:0,16-0,43]) (26).

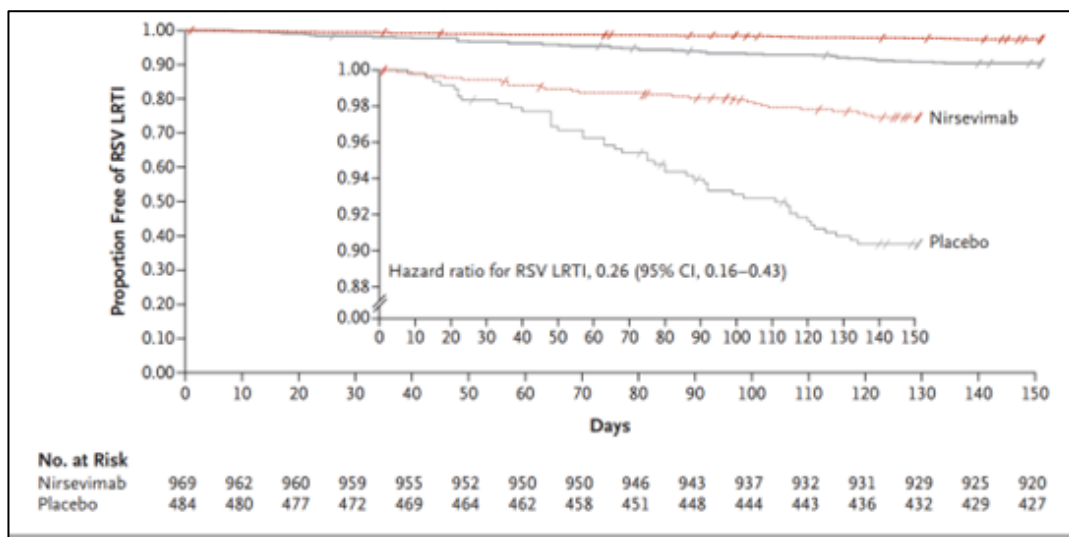


Figura 4 – Primeiro atendimento médico relacionada a infecção de via aérea inferior associada ao VSR
 Fonte: Extraído de Griffin e colaboradores, 2020 (26).

A Figura 5 apresenta o desfecho tempo até a primeira hospitalização relacionada a infecção de via aérea inferior associada ao VSR, com significativa superioridade do nirsevimabe (HR: 0,19 [95%IC 0,08-0,44])(26).

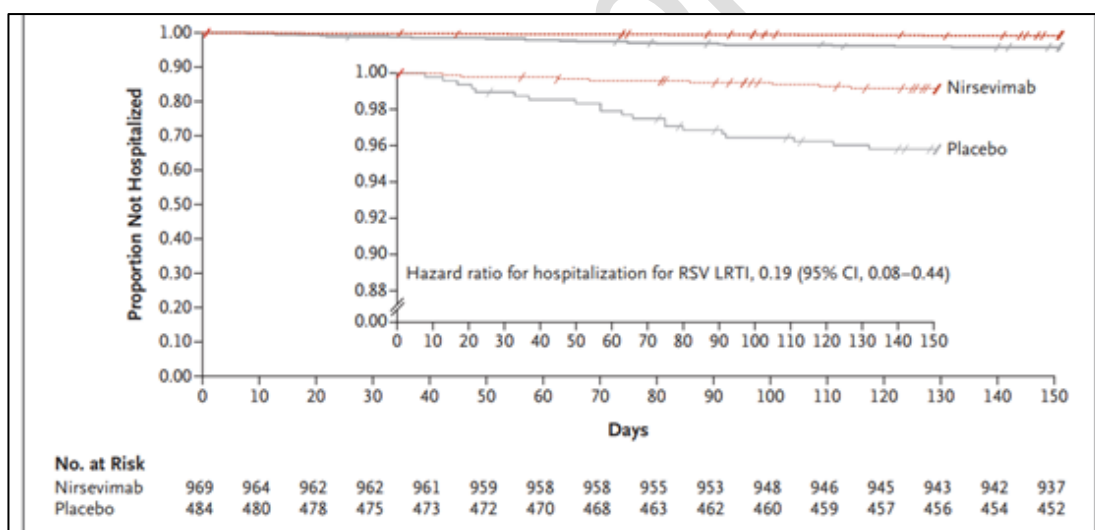


Figura 5 – Tempo até hospitalização relacionada a infecção por VSR
 Legenda: relacionada a infecção de via aérea inferior associada ao VSR com atendimento médico
 Fonte: Extraído de Griffin e colaboradores, 2020 (26).

Quanto aos desfechos de segurança, não foram observadas diferenças significativas na ocorrência de eventos adversos graves entre os grupos (26). O estudo também avaliou o óbito durante o período de acompanhamento (361 dias), ocorrendo dois óbitos no grupo nirsevimabe e três no grupo placebo (26). Nenhum óbito foi relacionado ao nirsevimabe ou ao placebo, assim como nenhum óbito foi relacionado ao VSR.

Ademais, ainda quanto a segurança, o estudo avaliou a incidência de anticorpos contra o nirsevimabe (26). Esses anticorpos foram detectados em 5,6% dos participantes que receberam nirsevimabe e em 3,8% no grupo placebo, sem efeito significativo na eficácia ou na segurança do tratamento(26).

Os dados do estudo foram coletados pelos pesquisadores clínicos e analisados pela *AstraZeneca* que financiou o estudo juntamente com a *Sanofi Aventis* (26).

6.2.2.2. Medley 2022 (publicado como carta ao editor) (37)

Nesta carta ao editor, foi publicado os resultados de segurança e farmacocinética do ensaio clínico randomizado que comparou o nirsevimabe com o palivizumabe em duas coortes: a primeira coorte com 615 pré-termos nascidos antes de 35 semanas de gestação e elegíveis a palivizumabe, sem cardiopatia congênita ou doença pulmonar crônica (coorte pré-termo), e a segunda coorte com 310 recém nascidos com cardiopatia congênita (não corrigida, parcialmente corrigida ou corrigida) ou com doença pulmonar em tratamento antes dos seis primeiros meses de vida (coorte cardio-pulmonar), nesta primeira análise 95,8% e 39,5% dos lactentes foram acompanhado por 151 dias e 361 dias, respectivamente (37).

Em relação a infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR com atendimento médico ocorreu em 0,6% (4/616) do grupo nirsevimabe e 1% (3/309) do grupo palivizumabe (37).

Nestas duas coortes, no grupo que usou nirsevimabe ocorreram cinco óbitos, sendo dois (0,5%) óbitos na coorte de pré-termos e três (1,4%) óbitos na coorte cardio-pulmonar, já no grupo em uso de palivizumabe ocorreu apenas um (1%) óbito na coorte cardio-pulmonar, entretanto todos os óbitos foram considerados não relacionados ao uso destas tecnologias (37). A incidência de eventos adversos e eventos adversos graves (grau ≥ 3) foram semelhantes entre os grupos (37), conforme descritos na Tabela 3.

Tabela 2 - Evento adverso

Evento	Coorte Pré-termo Palivizumabe (N=206)	Coorte Pré-termo Nirsevimabe (N=406)	Coorte Cardio- Pulmonar Palivizumabe (N=98)	Coorte Cardio- Pulmonar Nirsevimabe (N=208)
≥ 1 Evento adverso	134 (65,0)	268 (66,0)	72 (73,5)	148 (71,2)
Qualquer evento adverso com desfecho de óbito (grau 5)	0	2 (0,5)	1 (1,0)	3 (1,4)
≥ 1 Evento adverso grave	11 (5,3)	28 (6,9)	20 (20,4)	40 (19,2)
≥ 1 Evento adverso de interesse especial*	0	1 (0,2)	0	1 (0,5)

Legenda: Coorte pré-termo: Nascidos antes de 35 semanas de gestação elegíveis a palivizumabe (coorte pré-termo) sem cardiopatia congênita ou doença pulmonar crônica; coorte cardio-pulmonar: recém nascidos com cardiopatia congênita (não corrigida, parcialmente corrigida ou corrigida) ou com doença pulmonar em tratamento antes dos seis primeiros meses de vida; *Evento de interesse incluíram hipersensibilidade, doença por complexo imune e trombocitopenia, e foram determinados com base na avaliação do investigador.

Adaptado de: Domachowske, 2022 (37)

6.2.2.3. Domachowske, 2023 (38)

Esta segunda publicação do estudo MEDLEY avaliou a eficácia e segurança do nirsevimabe em comparação ao palivizumabe durante a segunda temporada de infecções respiratórias associada ao VSR em lactentes com cardiopatia congênita ou doença pulmonar crônica da prematuridade (38). A coorte foi previamente randomizada (no início do estudo) antes da primeira temporada, para receber nirsevimabe ou palivizumabe (38). Na segunda temporada, o grupo que inicialmente havia sido randomizado para o nirsevimabe (n=180) recebeu novamente o mesmo tratamento, enquanto o grupo que recebeu palivizumabe foi novamente randomizado para receber nirsevimabe (n=40) ou palivizumabe (n=42), o grupo incluído nesta análise representa 84,5% (262/310) dos participantes da coorte da primeira temporada, porem apenas 81% (252/310) dos participantes foram acompanhados até 150 dias após a administração da primeira dose na segunda temporada (38). As características basais estão diferentes entre cada grupo, conforme apresentado na Tabela 4.

Tabela 3 - Características basais da coorte da segunda temporada do estudo MEDLEY

Característica	P/P, n (%) (N = 42)	P/N, n (%) (N = 40)	N/N, n (%) (N = 180)	Total*, n (%) (N = 262)
Idade gestacional, n (%)				
<29 semanas	16 (38.1)	16 (40.0)	71 (39.4)	103 (39.3)
≥29 a <32 semanas	8 (19.1)	2 (5.0)	33 (18.3)	43 (16.4)
≥32 a <35 semanas	7 (16.7)	4 (10.0)	25 (13.9)	36 (13.7)
≥35 semanas	11 (26.2)	18 (45.0)	51 (28.3)	80 (30.5)
Idade no início da segunda temporada, mediana (faixa)	15.8 (12.5–19.9)	16.4 (12.5–22.3)	16.7 (12.1–23.2)	16.6 (12.1–23.2)
Peso no início da segunda temporada, mediana (faixa, kg)	9.9 (6.3–12.7)	9.8 (6.4–14.9)	9.7 (6.1–15.7)	9.8 (6.1–15.7)
Cardiopatia congênita	11 (26.2)	14 (35.0)	56 (31.1)	81 (30.9)
Doença pulmonar crônica da prematuridade	32 (76.2)	25 (62.5)	132 (73.3)	189 (72.1)

Legenda: Cardiopatias congênitas: Comunicação interatrial, comunicação interventricular (CIV), tetralogia de Fallot, ventrículo único, defeito do septo atrioventricular, transposição dos grandes vasos com ou sem CIV, forame oval patente, atresia pulmonar com CIV, atresia tricúspide, estenose valvar pulmonar, estenose da valva aórtica, coarctação da aorta, estenose subaórtica pós-valvuloplastia.

Adaptado de: Domachowske, 2023 (38).

Em relação à incidência de eventos adversos na segunda temporada (Tabela 5), não houve óbito ou evento adverso de especial interesse em nenhum dos grupos (38). No entanto, a incidência de eventos

adversos graves (\geq grau 3) foi maior no grupo que recebeu nirsevimabe na segunda temporada, em comparação àqueles que receberam palivizumabe nas duas temporadas (38). De acordo com a publicação, esses eventos, descritos de forma detalhada no Apêndice 4, estavam associados a comorbidades dos participantes ou a outras infecções, sem que houvesse identificação de preocupações relacionadas à segurança do nirsevimabe (38).

Tabela 4 - Eventos adversos

Descrição	P/P, n (%) (N = 42)	P/N, n (%) (N = 40)	N/N, n (%) (N = 180)	Total, n (%) (N = 262)
Evento adverso (um ou mais)	29 (69.0)	29 (72.5)	126 (70.0)	184 (70.2)
Evento adverso grave (\geq grau 3)	1 (2.4)	4 (10.0)	14 (7.8)	19 (7.3)

Adaptado de: Domachowske, 2023 (38).

6.2.3. Evidências adicionais

6.2.3.1. Sun et al, 2023 (39)

Inicialmente, os pareceristas destacam que esta evidência adicional deve ser considerada com ressalva, pois as populações analisadas apresentam riscos basais diferentes. Esses fatores podem influenciar os resultados e limitar a generalização das conclusões, uma vez que a variabilidade nos perfis de risco impacta diretamente a eficácia e os desfechos das intervenções avaliadas.

Esta revisão sistemática e meta-análise em rede comparou a eficácia e a segurança de quatro anticorpos monoclonais: nirsevimabe, palivizumabe, motavizumabe e suptavumabe, a fim de identificar qual anticorpo monoclonal apresentou a maior eficácia na redução de infecções e hospitalizações relacionadas ao VSR em crianças e bebês (39).

Para esta revisão foi realizada busca sistemática na literatura, nas bases de dados Medline (via PubMed), Embase, CENTRAL, e ClinicalTrials.gov até março de 2022 (39). A revisão incluiu 15 ensaios clínicos randomizados envolvendo 18.395 participantes, dos quais 14 estudos foram incluídos na síntese quantitativa, com um total de 18.042 participantes (39). Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que incluíam bebês e crianças com alto risco de infecção pelo VSR, como: bebês prematuros; com doenças pulmonares crônicas associadas à prematuridade; com cardiopatia congênita e bebês a termo com menos de 6 meses de idade (39). Foram incluídos estudos que utilizaram anticorpos monoclonais ou alternativas desses anticorpos para a prevenção de infecções por VSR (39). Foram excluídos desta revisão estudos que apresentaram apenas resultados para desfechos substitutos (39).

Os principais desfechos avaliados foram: mortalidade por todas as causas, infecção associada ao VSR, hospitalização relacionada a infecção associada ao VSR, admissão em unidade de terapia intensiva relacionada a infecção associada ao VSR, uso de oxigênio suplementar relacionada a infecção associada ao

VSR e uso de ventilação mecânica relacionada a infecção associada ao VSR, bem como eventos adversos relacionados aos medicamentos (sem especificar gravidade dos eventos) (39).

A busca, seleção, extração dos dados, avaliação do risco de viés e da certeza da evidência, classificada usando o sistema GRADE (40), foram realizadas de forma pareada por dois revisores independentes, eventuais conflitos foram resolvidos de forma consensual (39).

As principais características dos estudos incluídos estão apresentadas na Tabela 6

Relatório preliminar

Tabela 5 - Característica dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autor, ano	População	Idade inicial (média, DP)	IG (média, DP)	% de homens	N Intervenção/ N Comparador	Seguimento	Intervenção (Dose)/Comparador
Griffin et al., 2020 (26)	Lactentes pré-termo saudáveis	3,29 (2,25)	32,7 (14,3)	52,37%	969/484	150 dias	Nirsevimabe (1 dose de 50 mg)/placebo
O'Brien et al., 2015 (41)	Lactentes saudáveis	2,1 (1,91)	36	50,49%	1417/710	150 dias à 3 anos	Motavizumabe (5 doses de 15 mg/kg)/placebo
Subramanian et al., 1998 (42)	Lactentes pré-termo com ou sem DBP	6,78 (1,46)	ND	ND	10, 10 ou 22/20	150 dias	Palivizumabe (5 doses de 3, 10 ou 15 mg/kg)/placebo
Hammit et al., 2022 (43)	Lactentes pré-termo e a termo saudáveis	2,59	ND	48,40%	993/497	150-360 dias	Nirsevimabe (1 dose de 50 mg [<5 kg]/100 mg [≥5 kg])/placebo
Blanken et al., 2013(44)	Lactentes pré-termo saudáveis	ND	34	51,05%	214/215	1 ano	Palivizumabe (2-5 doses de 15 mg/kg)/placebo
Feltes et al., 2011(45)	Crianças <24 meses com CC	8,33 (6,46)	38,5 (2,05)	53,04%	623/612	150 dias	Motavizumabe (5 doses de 15 mg/kg)/palivizumabe (5 doses de 15 mg/kg)
Carbonell-Estrany et al., 2010 (46)	Lactentes pré-termo com DBP	3,99 (3,77)	31,1 (3,1)	54,66%	3329/3306	150 dias	Motavizumabe (5 doses de 15 mg/kg)/palivizumabe (5 doses de 15 mg/kg)
Feltes et al., 2003(47)	Crianças com <24 meses com CC	6,65 (0,2)	38,5 (0,1)	53,85%	639/648	150 d	Palivizumabe (5 doses de 15 mg/kg)/placebo
Impact-RSV Study Group, 1998 (48)	Lactentes pré-termo com DBP	5,8 (0,17)	29 (0,11)	56,86%	1002/500	150 dias	Palivizumabe (5 doses de 15 mg/kg)/placebo
Simões et al., 2021 (49)	Lactentes pré-termo saudáveis	3,2 (6,9)	ND	53,26%	386 ou 383/385	150-237 dias	Suptavumabe (1 ou 2 doses de 30 mg/kg)/placebo
Scheltema et al., 2018 (50)	Lactentes pré-termo saudáveis	ND	34	51,05%	214/215	6 anos	Palivizumabe (ND)/placebo
Domachowske et al., 2018 (27)	Lactentes pré-termo saudáveis	6,5 (2,64)	33,1 (0,8)	40,80%	8,31 ou 33/20	360 dias	Nirsevimabe (1 dose de 10, 25 ou 50 mg/kg)/placebo
Tavsui et al., 2014 (51)	Lactentes pré-termo e crianças em UTI neonatal	ND	29,55 (17,1)	46,25%	41/42	1-2 anos	Palivizumabe (5 doses de 15 mg/kg)/placebo
Fernández et al., 2010 (52)	Lactentes pré-termo com ou sem DBP	3,7 (2,6)	31,1 (2,7)	54,60%	83 ou 84/93	150 dias	2 doses de motavizumabe + 3 doses de palivizumabe ou 3 doses de motavizumabe+ 2 doses de palivizumabe ou 5 doses de motavizumabe /placebo

Legenda: IG: idade gestacional; DBP: displasia broncopulmonar; CC: cardiopatia congênita; UTI: unidade de terapia intensiva; DP: desvio padrão; ND: não descrito.

Adaptado de: Sun, 2023 (39).

A análise principal utilizou modelo de efeitos aleatórios para calcular as razões de chances (OR) com intervalos de confiança de 95% (IC) para os desfechos dicotômicos, como mortalidade geral e hospitalizações relacionadas ao VSR (39). Para desfechos contínuos, foram calculadas diferenças médias agrupadas com IC de 95% (39). Quanto à síntese das comparações diretas, as meta-análises emparelharam comparações de intervenções utilizando o software RevMan versão 5.4.1 (39). Foi aplicada uma abordagem de modelo de consistência para a meta-análise de rede, integrando estimativas diretas e indiretas sob uma estrutura frequentista (39).

Os resultados sumarizados revelaram que, quando comparados ao placebo, o nirsevimabe (OR: 0,24 [IC95%: 0,16-0,37]) e o palivizumabe (OR: 0,32 [IC95%: 0,22-0,47]) foram associados a reduções significativas nas infecções de vias aéreas inferiores (39). Da mesma forma, para as hospitalizações associadas ao VSR, o nirsevimabe (OR: 0,25 [IC95%: 0,13-0,47]) e o palivizumabe (OR: 0,45 [IC95%: 0,34-0,60]) também demonstraram reduções significativas em comparação ao placebo (39). No entanto, ao comparar o nirsevimabe ao palivizumabe, não foi observada diferença estatisticamente significativa para esses dois desfechos (infecção associada ao VSR: OR: 0,77 [IC95%: 0,44-1,35]; hospitalização associada ao VSR: OR: 0,55 [IC95%: 0,27-1,12]) (39). Cabe destacar, porém, a diferença no risco basal entre as populações avaliadas nesta revisão.

Adicionalmente, não foram observadas diferenças significativas para o desfecho de óbito por qualquer causa entre o placebo e o nirsevimabe (OR: 0,33 [IC95%: 0,05-1,97]) e entre o placebo e o palivizumabe (OR: 0,72 [IC95%: 0,43-1,21]) (39).

Entretanto, como destacado, esta revisão sistemática não apresenta os resultados dos desfechos apenas para o subgrupo de interesse, porém foi o único estudo evidenciado na busca realizada pelos pareceristas que comparou a eficácia da profilaxia com o palivizumabe e o nirsevimabe (39). Como parte dos estudos incluídos com o nirsevimabe, incluíram estudos com indivíduos à termo (43), foi realizado pelos pareceristas a extração dos dados dos estudos primários incluídos nesta revisão sistemática, que apresentaram os resultados dos desfechos de eficácia e segurança exclusivamente para a população de interesse. Estes dados foram metanalisados pelos pareceristas (Apêndice 5). Esta comparação indireta entre nirsevimabe e palivizumabe evidenciou um *odds ratios* de 0,95 (IC95%: 0,36-2,46) para infecção de vias aéreas inferiores, 2,22 (IC95%: 0,86-5,73) para hospitalização relacionada ao VSR, e 2,11 (IC95%: 0,33-13,69) para óbito por todas as causas, sem diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos.

6.2.4. Avaliação do risco de viés

A avaliação da qualidade metodológica foi realizada com a ferramenta da Cochrane, RoB 2 (*Risk of Bias 2*), que possibilita a análise do risco de viés por desfechos (53). Foram avaliados os desfechos mortalidade por todas as causas, hospitalização relacionada ao VSR, infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR e eventos adversos graves.

Em relação aos ensaios clínicos randomizados, comparando o nirsevimabe ao placebo, para os desfechos de eficácia e segurança foi incluído apenas um ensaio clínico randomizado de fase III (26), já para a comparação nirsevimabe *versus* palivizumabe, para os desfechos de segurança, foram incluídas duas publicações, referente a um ensaio clínicos randomizados (37,38).

6.2.4.1. Análise da evidência feita pelo demandante

A análise do risco de viés para os desfechos de eficácia e segurança realizados pelo demandante com a mesma ferramenta da Cochrane, resultou em baixo risco de viés para todos os estudos incluídos, exceto o estudo HARMONIE (54), que foi penalizado em relação ao domínio 4 (aferição da medida de desfecho) (Apêndice 1), entretanto este estudo não foi incluído pelos pareceristas, pois incluiu população diferente da de interesse (85% dos indivíduos nascidos a termo).

6.2.4.2. Análise da evidência feita pelos pareceristas

A evidência selecionada para este parecer apresenta algumas fragilidades, destaca-se que o único estudo que apresentou desfechos de eficácia para esta tecnologia (nirsevimabe) foi realizado em indivíduos prematuros de idade gestacional entre 29 e 34 semanas e 6 dias (26), não contemplando toda a população de interesse deste relatório, que também inclui prematuros nascidos de idade gestacional até 37 semanas, além de pacientes com outras comorbidades como doença pulmonar crônica da prematuridade, cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa, imunocomprometidos, síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular e anomalias congênitas das vias. O estudo de Domachowske e colaboradores de 2022, realizado em uma coorte de prematuros extremos (<28 semanas) com até 1 ano no momento da profilaxia e crianças até 24 meses com doença pulmonar crônica da prematuridade ou cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa não foi desenhado para avaliar a eficácia da profilaxia e não apresenta os dados relativos à eficácia de forma adequada (37,38).




Quanto à análise do risco de viés, em todos os desfechos, o resultado global foi avaliado como baixo risco, exceto o estudo de Domachowske e colaboradores, publicado em 2023 (38), avaliado como algumas preocupações, sendo penalizado no domínio 1 (viés devido a seleção dos participantes), já que este estudo realizou na segunda temporada de VSR (segundo ano do estudo) uma nova randomização apenas com o grupo palivizumabe, e apresenta diferenças consideradas significativas na linha de base do estudo.

A Figura 6 apresenta os resultados da análise do risco de viés realizada segundo a ferramenta *Risk Of Bias 2 (RoB2)* (55).

Unique ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
#1 Griffin	Nirsevimabe	Placebo	Infecção associada ao VSR	+	+	+	+	+	+
#2 Griffin	Nirsevimabe	Placebo	Internação hospitalar	+	+	+	+	+	+
#3 Griffin	Nirsevimabe	Placebo	Evento adverso grave	+	+	+	+	+	+
#4 D. 2022	Nirsevimabe	Palivizumabe	Evento adverso grave	+	+	+	+	+	+
#5 D. 2023	Nirse+Nirse	Pali+ pali/nirse	Evento adverso grave	!	+	+	+	+	!

Domínios avaliados:

- D1: Viés devido seleção dos participantes
- D2: Viés por desvio das intervenções pretendidas
- D3: Viés por dados de desfechos faltantes
- D4: Viés na mensuração dos desfechos
- D5: Viés na seleção dos resultados relatados

-  Baixo risco
-  Algumas preocupações
-  Alto risco

Legenda: Nirse: Nirsevimabe; Pali: Palivizumabe; D. 2022: Domachowske et al, 2022(37); D. 2023: Domachowske et al, 2023(38); Griffin: Griffin et al, 2020 (26).

Figura 6 - Avaliação do risco de viés

6.2.5. Certeza das evidências

A avaliação da qualidade global do corpo da evidência ou certeza das evidências foi realizada com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE*¹.

O demandante classificou a certeza da evidência como alta (Apêndice 1).

A avaliação dos pareceristas incluiu os seguintes desfechos: infecção de vias aéreas associada ao VSR com atendimento médico, hospitalização devido a infecção de vias aéreas associada ao VSR e eventos adversos graves.

¹Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Disponível em: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>

Os desfechos de eficácia e segurança em relação ao nirsevimabe comparado ao placebo foram avaliados e penalizados no mesmo domínio (evidência indireta), já que o estudo (26) não incluiu toda a população de interesse deste parecer. A certeza no conjunto das evidências em relação aos desfechos de eficácia e segurança na comparação entre nirsevimabe e placebo foi classificada como moderada (Quadro 6). Apenas desfechos de segurança foram identificados nos estudos que compararam diretamente o nirsevimabe *versus* palivizumabe. O primeiro estudo (37), com os eventos adversos durante a primeira temporada do VSR, não foi penalizado. Já no estudo que apresentou os dados de segurança na segunda temporada (38), a penalização ocorreu devido ao risco de viés (viés de seleção). A certeza no conjunto das evidências em relação ao desfecho de segurança foi classificada como moderada e alta certeza, como pode ser observado no Quadro 7.

Quadro 6 - Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE (nirsevimabe versus placebo).

Pergunta: Nirsevimabe comparado a Placebo para prevenção de hospitalização e infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR em lactentes prematuros nascidos com idade gestacional entre 29 semanas e 37 semanas menores de 1 ano e crianças de até 24 meses com as seguintes comorbidades: imunocomprometidos, síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular e anomalias congênitas das vias aéreas.

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Nirsevimabe	Placebo	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)	
Atendimento médico por infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR (seguimento: média 150 dias; avaliado com: Hazard ratio)											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	25/969 (2,6%)	46/484 (9,5%)	RR 0,271 (0,169 para 0,435)	69 menos por 1.000 (de 79 menos para 54 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a
Hospitalização por infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR (seguimento: média 150 dias; avaliado com: Hazard ratio)											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	8/969 (0,8%)	20/484 (4,1%)	RR 0,21 (0,09 para 0,46)	33 menos por 1.000 (de 38 menos para 22 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a
Evento adverso grave (seguimento: média 365 dias; avaliado com: Risco relativo)											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	108/968 (11,2%)	81/479 (16,9%)	RR 0,660 (0,505 para 0,862)	57 menos por 1.000 (de 84 menos para 23 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a

IC: Intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio; RR: Risco relativo.

Explicação:

- Estudo incluiu apenas pacientes nascidos pré-termo de idade gestacional entre 29 e 34 semanas e 6 dias, a população de interesse também inclui pacientes nascidos com idade gestacional até 37 semanas, além de pacientes com outras comorbidades como doença pulmonar crônica da prematuridade, cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa, imunocomprometidos, síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular e anomalias congênitas das vias aéreas.

Quadro 7 - Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE (nirsevímabe versus palivizumabe).

Pergunta: Nirsevímabe comparado a Palivizumabe para prevenção de hospitalização e infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR em lactentes prematuros nascidos com idade gestacional inferior a 28 semanas menores de 1 ano e crianças de até 24 meses de com doença pulmonar crônica da prematuridade e cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa.

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Nirsevímabe	Palivizumabe	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Evento adverso grave (seguimento: média 365 dias; avaliado com: risco relativo)											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	68/612 (11,1%)	31/304 (10,2%)	RR 1,089 (0,729 para 1,626)	9 mais por 1.000 (de 28 menos para 64 mais)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Evento adverso grave (seguimento: média 365 dias; avaliado com: Risco relativo com correção de continuidade)											
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	Foram observados 21 eventos adversos graves em 220 pacientes da coorte que utilizou nirsevímabe na segunda temporada e na coorte que utilizou palivizumabe nas duas temporadas, não foi observado nenhum evento adverso grave.				⊕⊕⊕○ Moderada ^a

Legenda: IC: Intervalo de confiança; OR: Odds ratio; RR: Risco relativo

Explicação: a. O estudo realizou uma randomização de parte do grupo (palivizumabe) apresentando diferenças significativas na linha de base.

6.2.6. Considerações sobre as evidências

A análise das evidências disponíveis sobre o nirsevimabe apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados de eficácia e segurança, especialmente para populações de maior risco, como prematuros extremos (< 28 semanas) e crianças com comorbidades graves, como broncodisplasia pulmonar ou cardiopatia congênita. Embora o nirsevimabe tenha demonstrado eficácia na redução de infecções e hospitalizações por VSR em prematuros saudáveis (29-34 semanas) (26), as evidências para as populações de maior risco, como prematuros extremos e crianças com comorbidades graves, são limitadas. A ausência de ensaio clínico de eficácia específico para essa população compromete a confiança na generalização desses resultados. Além disso, a falta de evidências sobre a eficácia do nirsevimabe durante a segunda temporada de VSR em crianças com comorbidades, também representa outra importante lacuna. Adicionalmente, apesar dos eventos adversos graves registrados durante a segunda temporada nos grupos em uso de palivizumabe e nirsevimabe terem sido considerados não relacionados às intervenções pelos autores do estudo (38), a maior incidência desses eventos no grupo em uso do nirsevimabe, levanta a necessidade de monitoramento, para confirmar a segurança do uso dessa profilaxia em crianças com comorbidades na segunda temporada.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Avaliação econômica

As principais características do modelo econômico estão resumidas no Quadro 8.

Quadro 8 - Resumo das características do modelo econômico do demandante

Parâmetros	Características	Comentários
Tipo de avaliação	Custo-utilidade	Adequado
Modelo analítico	Modelo de decisão estático	Adequado, embora a adaptação do modelo internacional tenha impedido a validação completa do modelo
População alvo	Crianças candidatas à profilaxia com nirsevimabe, definida como: Crianças prematuras nascidas com idade gestacional < 37 semanas (até 36 semanas e 6 dias) com idade inferior a 1 ano (até 11 meses e 29 dias) entrando ou durante sua primeira temporada do VSR; Crianças com idade inferior a 2 anos (até 1 ano, 11 meses e 29 dias) imunocomprometidas ou com a presença de uma das seguintes comorbidades: doença pulmonar crônica da prematuridade (displasia broncopulmonar), doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, síndrome de Down, fibrose cística, doença neuromuscular, ou anomalias congênitas das vias aéreas	Os pareceristas consideraram que cada PICO deveria ter um dossiê independente, o demandante optou por mesclar populações com riscos basais diferentes, comparadores diferentes, criando uma complexidade maior ao modelo
Perspectiva	SUS	Adequado
Tecnologia	Nirsevimabe	Adequado
Comparadores	Palivizumabe para um subgrupo, sem prevenção para outro subgrupo	Crítica acima (dois comparadores diferentes, portanto deveriam ser realizados dois dossiês independentes)
Horizonte	<i>Lifetime</i>	Adequado
Taxa de desconto	5% para custos e benefícios	Inadequado. O demandante realizou um cenário alternativo onde desconsiderou a taxa de desconto nos benefícios futuros
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística	Adequadas, corroboram com a robustez do modelo, onde em nenhuma simulação o nirsevimabe seria custo-efetivo para a população não elegível ao palivizumabe

7.1.1. Custo das tecnologias avaliadas

O custo do nirsevimabe ofertado foi o preço PMVG 18% (R\$ 2.089,91) por paciente, independente da dose de 50 ou 100 mg, sem nenhum desconto. A profilaxia consiste em dose única. Análise de sensibilidade foi realizada com o preço de R\$ 1.489,09, correspondendo ao valor de aquisição para o Ministério da Saúde com potencial isenção tributária.

O custo do palivizumabe foi considerado com base no preço praticado em compras públicas (Contrato DLOG/SE/MS - 284/2023) e o custo de administração do fármaco. O custo do frasco para a apresentação com 100mg (1ml) é de R\$2.505,27. Ponderando o peso médio do paciente, uma taxa de desperdício de 20% (opinião de especialista), e devido à sazonalidade, uma média de 4,15 doses no primeiro ano, o custo médio estimado foi de R\$ 11.520,19.

7.1.2. Resultado da avaliação econômica

Dentre os principais resultados, o demandante estimou uma população com 2.608.687 crianças (correspondendo à projeção para o ano de 2026), sendo 315.223 elegíveis ao nirsevimabe e 29.375 elegíveis ao palivizumabe, prevenindo 42 mortes, 2.209 casos de sibilância recorrente, 7.127 hospitalizações, 9.507 visitas à emergência e 29.053 consultas médicas. O custo com profilaxia foi de aproximadamente R\$ 664,9 milhões com nirsevimabe e de R\$ 340,7 milhões com palivizumabe, considerando a redução de eventos clínicos, o demandante estimou um custo incremental de aproximadamente R\$ 296,5 milhões.

O modelo no cenário base apresentou uma RCEI de R\$ 192.768/QALY, no cenário versus palivizumabe foi dominante e no cenário sem palivizumabe apresentou uma RCEI de R\$ 377.683/QALY.

7.1.3. Análise de sensibilidade

Na análise determinística, nenhum parâmetro gerou um impacto significativo na RCEI. A variável com maior impacto foi a taxa de desperdício do palivizumabe, testada entre 10 e 30%, que gerou valores da RCEI entre aproximadamente 161 e 217 mil reais por QALY (Figura 7).

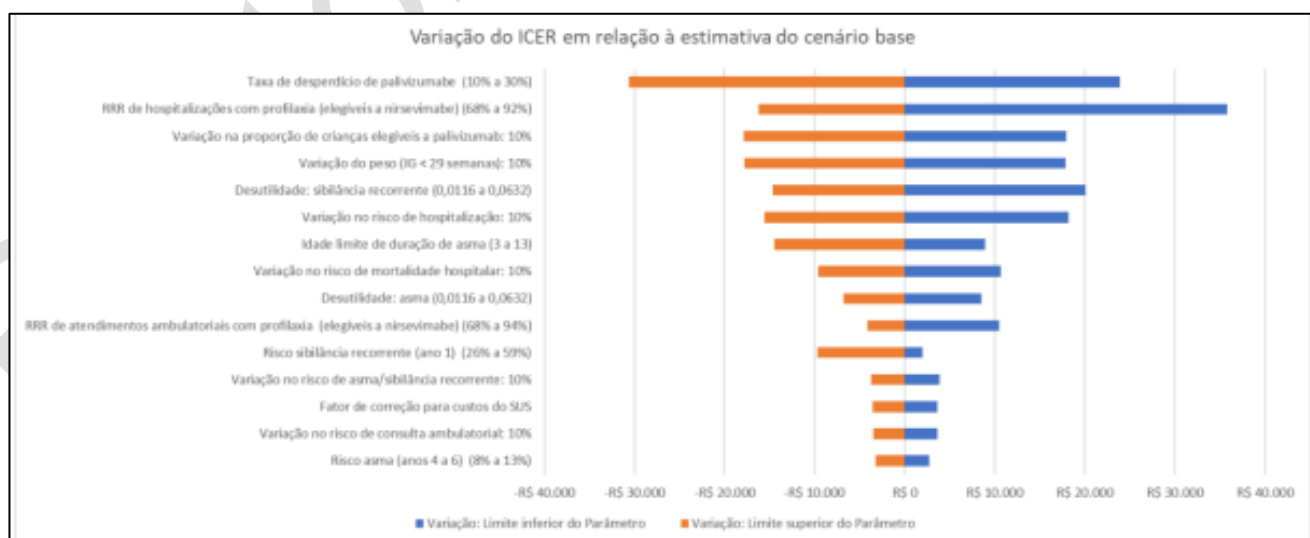


Figura 7 - Gráfico de tornado do modelo do demandante.

Na análise de sensibilidade probabilística, a RCEI média foi de R\$ 185.851,00/QALY (ICr95% R\$ 131.538,00 a R\$ 245.910,00/QALY). Em todas as simulações do demandante, o nirsevimabe se posicionou no quadrante superior direito no gráfico de dispersão (Figura 8).

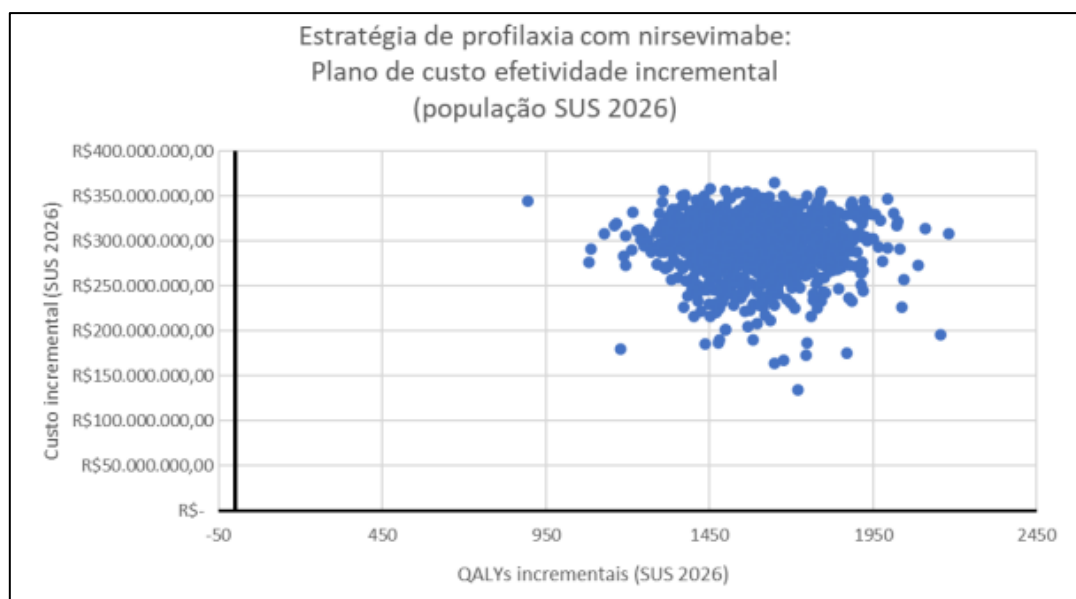


Figura 8 - Gráfico de dispersão do modelo econômico do nirsevimabe

7.1.4. Limitações

Os pareceristas solicitaram via Ministério da Saúde algumas modificações no modelo econômico para fins de transparência e esclarecimentos. A mais importante seria separar os modelos de custo-efetividade e impacto orçamentário em duas planilhas separadas, de acordo com cada PICO, ou seja, separar a população nirsevimabe versus palivizumabe e a versus placebo.

Solicitado também: retirar todos os links externos das planilhas; inserir as macros no modelo; retirar a desutilidade do cuidador no cenário base; considerar em todos os cenários a taxa de desconto; ter uma única aba com todos os parâmetros descritos, seus rótulos e as fontes originais dos dados que permitam a conferência dos valores utilizados; enviar os artigos com as fontes dos dados originais.

O demandante fez ajustes na planilha e forneceu as referências. Retirou a desutilidade do cuidador do cenário-base. A remoção da desutilidade do cuidador resulta em um aumento aproximado de 10% na RCEI, de R\$ 192.768/QALY para R\$ 212.320/QALY.

O demandante não apresentou em planilhas separadas as subpopulações (elegíveis ou não ao palivizumabe), o que facilitaria a revisão. Outra limitação importante do modelo revisado é a total falta de correlação entre os valores apresentados dos parâmetros e os valores da RCEI, ou seja, eles não estão conectados nas fórmulas. Dada a complexidade do modelo, ao menos uma análise “black-box” seria importante (checar o impacto na direção e magnitude no valor da RCEI com mudanças em parâmetros

importantes). Como o resultado da RCEI não se altera com a mudança nos parâmetros, a capacidade de validação do resultado do modelo é limitada.

Por fim, embora os resultados do modelo não tenham sido validados pelos pareceristas, os pareceristas estão de acordo com o demandante que o nirsevimabe seria *cost-saving* (mais barato e com eficácia no mínimo semelhante) no cenário dos pacientes elegíveis ao palivizumabe e não custo-efetivo (acima do limiar de R\$ 120.000,00/QALY) nos cenários das populações elegíveis ou não ao palivizumabe combinadas (RCEI de 212.320,00/QALY e apenas 0,6% das simulações abaixo do limiar) e principalmente não custo-efetivo na população não elegível ao palivizumabe (RCEI de R\$ 416.064,01/QALY).

7.2. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O demandante considerou a comparação do cenário atual, no qual o nirsevimabe não está inserido no SUS, com um cenário alternativo, no qual há possibilidade da profilaxia na população proposta. Adotou o pressuposto de substituição total do palivizumabe (na população elegível) pelo nirsevimabe, pressuposto considerado adequado pelos pareceristas (tecnologia dominante). Horizonte temporal de cinco anos, perspectiva SUS.

A população elegível foi estimada pelo número e proporção de nascidos vivos, de acordo com a semana gestacional, com dados do IBGE. Ponderaram no número elegível ao palivizumabe, o número de crianças nascidas nos Estados que adotam uma profilaxia diferente da recomendada pelo Ministério da Saúde, abrangendo faixas maiores da semana gestacional. Para palivizumabe consideraram ainda as crianças com cardiopatias congênicas e displasia broncopulmonar.

Estimaram para 2026, 32.699 crianças elegíveis ao palivizumabe e 288.252 elegíveis a nirsevimabe somente e um *market share* de 60% a 80% em cinco anos. O *market share* do palivizumabe, há 10 anos presente no sistema de saúde, é de aproximadamente 40% de acordo com o demandante (opinião de especialistas).

7.2.1. Resultados

No cenário atual, cuja estratégia de profilaxia não considera o uso de nirsevimabe, 13.079 crianças receberiam profilaxia no ano 1 e 12.551 receberiam profilaxia no ano 5. O custo da profilaxia com palivizumabe foi estimado em R\$ 169,4 milhões no ano 1 e em R\$ 829,9 milhões em cinco anos. No cenário alternativo, considerando a possibilidade de profilaxia com nirsevimabe, 192.570 crianças receberiam profilaxia no ano 1 e 246.391 no ano 5. O custo com profilaxia foi estimado em R\$ 413,4 milhões no ano 1 e

em R\$ 2,36 bilhões em cinco anos, parcialmente compensados pela economia de R\$ 91,7 milhões com redução de hospitalizações, visitas à emergência e consultas ambulatoriais.

7.2.2. Limitações

Assim como no modelo econômico, a combinação de populações elegíveis ou não ao palivizumabe tornam a análise mais complexa. O impacto orçamentário das populações combinadas estimado pelo demandante foi muito elevado (R\$ 2,3 bilhões em cinco anos ou cerca de R\$ 471 milhões por ano em média nos primeiros cinco anos). Dessa maneira, os pareceristas realizaram uma análise apenas para o subgrupo elegível ao palivizumabe.

Caso seja considerado apenas a população com indicação de uso do palivizumabe e sua substituição para o nirsevimabe, a economia referente a aquisição da tecnologia em cinco anos varia em torno de aproximadamente R\$ 322 a R\$ 572 milhões de reais, a depender da quantidade média de doses de palivizumabe por paciente, se três doses, conforme dados não publicados da Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro de 2023, ou 4,15 doses conforme sugerido pelo demandante.

Ao desconsiderarmos a taxa de desperdício do palivizumabe e qualquer ganho de eficácia do nirsevimabe, o impacto orçamentário continua negativo, favorável ao nirsevimabe, com uma economia referente a aquisição da tecnologia em cinco anos estimada em cerca de R\$ 206 milhões de reais (Tabela 7).

Tabela 6 - Impacto orçamentário no cenário alternativo

	2026	2027	2028	2029	2030	2026-2030
Crianças (<24 meses)	5.210.326	5.157.027	5.103.493	5.050.416	4.999.293	
Cenário atual						
Crianças em profilaxia	13.079	12.945	12.810	12.677	12.551	
Custo profilaxia	R\$94.891.722	R\$93.917.013	R\$92.936.643	R\$91.974.258	R\$91.056.028	R\$464.775.663
Cenário alternativo						
Crianças em profilaxia	19.619	21.036	22.417	23.770	25.102	
Custo profilaxia	R\$45.549.997	R\$48.839.060	R\$52.047.026	R\$55.187.091	R\$58.278.141	R\$259.901.317
Economia eventos	R\$ 181.421	R\$ 194.541	R\$ 207.349	R\$ 219.834	R\$ 232.067	R\$1.035.213
Impacto incremental						
Crianças em profilaxia (incremento)	6.540	8.091	9.607	11.092	12.551	
Custo (incremental)	-R\$49.523.145	-R\$45.272.494	-R\$41.096.966	-R\$37.007.001	-R\$33.009.953	-R\$205.909.559

Legenda: Este cenário considerou apenas a população elegível ao palivizumabe, utilizando três doses conforme informações não publicadas da Secretaria Estadual de Saúde e apenas os custos das tecnologias

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS



Foi realizada uma busca em diversas agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) para verificar o posicionamento de cada uma em relação a utilização de nirsevimabe. Foram pesquisadas as nove agências e institutos elencados abaixo.

Não foi encontrado nenhum posicionamento em relação à incorporação da tecnologia nas agências *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)*, *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)* e *Instituto de Efectividad Clínica Y Sanitaria (IECS)*.

Em Portugal, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) avaliou o nirsevimabe, mas o processo foi arquivado por solicitação do demandante (56), sendo a tecnologia posteriormente recomendada pela Direção-Geral da Saúde (DGS) para os lactentes em sua primeira temporada (57).

Em 2023, a *Canada's Drug Agency (CDA)* recomendou o nirsevimabe para lactentes durante sua primeira temporada de VSR, e crianças com comorbidades com até 24 meses que ainda permaneciam vulneráveis a doença grave em sua segunda temporada (58).

Na França, a *Haute Autorité Santé (HAS)* também recomendou o uso do nirsevimabe como tratamento de primeira linha para bebês durante a primeira temporada de VSR, a partir da temporada de 2023/2024 (59).

No Reino Unido, a *Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI)* recomendou o nirsevimabe como primeira linha de profilaxia para prematuros de até 34 semanas, crianças com doença pulmonar crônica da prematuridade, com cardiopatia congênita ou síndrome da imunodeficiência combinada (60).

Na Austrália, existe campanha com fornecimento pelo governo do nirsevimabe para lactentes de maior risco em *Queensland* (61) e *New South Wales* (62).

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para prevenção da infecção do trato respiratório inferior associada ao vírus sincicial respiratório para todos os bebês prematuros e/ou portadores de comorbidades. A busca foi realizada em outubro de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10: B974, fases de estudo 2,3,4 (63).

- ClinicalTrials: *Respiratory Syncytial Virus Infections | Child (birth - 17) | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2019* (64).
- Cortellis: *Current Development Status (Indication (Respiratory syncytial virus infection) Status (Launched or Registered or Phase 3 Clinical) Link to highest status)* (64)

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)(63), *European Medicines Agency* (EMA)(65) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) (66). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (63,65,66)

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se duas potenciais tecnologias para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em bebês (Quadro 9).

Quadro 9 - Medicamentos potenciais para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para população em análise
Clesrovimabe	Modulador da proteína F do vírus sincicial respiratório	Intravenoso e intramuscular	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov(67); www.ema.europa.eu(65); anvisa.gov.br(63) e www.fda.gov (66). Atualizado em 18 de outubro de 2024.

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

O clesrovimabe é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado que se liga à proteína de fusão de superfície do vírus sincicial respiratório (VSR), que está em desenvolvimento para a prevenção potencial da infecção por VSR em dose única para uso intravenoso ou intramuscular. Um estudo de fase 3 (NCT04938830), multicêntrico, randomizado, parcialmente cego, controlado por palivizumabe, está em andamento para avaliar a segurança, eficácia e farmacocinética do clesrovimabe em bebês e crianças com risco aumentado de doença grave por VSR. A previsão de conclusão do estudo é abril de 2026 (64,67).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise das evidências disponíveis sobre o nirsevimabe apresenta algumas limitações que precisam ser consideradas ao interpretar os resultados de eficácia e segurança. Embora o nirsevimabe tenha demonstrado eficácia na redução de infecções e hospitalizações associada ao VSR em prematuros saudáveis (29-34 semanas), a ausência de ensaios clínicos específicos de eficácia para populações de maior risco, como prematuros extremos (< 28 semanas), compromete a generalização dos resultados. No entanto, não há

razões para esperar que o efeito do nirsevimabe seja significativamente diferente nesses grupos de maior risco, como prematuros extremos e crianças com comorbidades. É importante destacar a vantagem posológica do nirsevimabe, já que requerer apenas uma dose por temporada de VSR, o que contribui para maior adesão ao tratamento, quando comparado ao palivizumabe, que requer cinco doses.

A análise de custo-efetividade (RCEI) mostra que, para a população proposta, a RCEI é de R\$ 212 mil por QALY, enquanto, para a população elegível ao palivizumabe, o nirsevimabe se apresenta como uma alternativa dominante (*cost saving*), gerando economia na aquisição da tecnologia.

O impacto orçamentário estimado depende do cenário. Para a população proposta, o custo no primeiro ano seria de R\$ 413 milhões, totalizando R\$ 2,3 bilhões em cinco anos. Para a população elegível ao palivizumabe, há uma economia na aquisição da tecnologia de R\$ 49 milhões no primeiro ano, com uma economia acumulada de R\$ 205 milhões em cinco anos.

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 135ª Reunião da Conitec, realizada no dia 07 de novembro de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável para os bebês prematuros até 29 semanas e 6 dias e desfavorável para os bebês prematuros entre 30 semanas e 36 semanas e 6 dias e crianças a termo com comorbidades. Para esta recomendação foram consideradas: a superioridade do nirsevimabe em relação ao palivizumabe quanto ao número de atendimentos médicos, e superioridade em relação ao placebo em relação ao número de internações; o impacto orçamentário inferior ao palivizumabe; a o maior risco de infecção grave de vias aéreas inferiores em crianças prematuras e que apresentam doença cardíaca e pulmonar; a facilidade de administração do nirsevimabe, por ser administrado em dose única, em comparação ao palivizumabe, o que pode facilitar a adesão.

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta a Chamada Pública nº 67/2024 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, durante o período de 13/09/2024 a 23/09/2024, e sete pessoas se inscreveram. A seleção dos representantes titular e suplente ocorreu por meio de sorteio realizado em plataforma digital, com transmissão em tempo real e com a gravação enviada para todos os inscritos.

Durante a sua apresentação, a representante relatou que seu filho, atualmente com quatro anos, nasceu prematuro, de 33 semanas de gestação, sendo infectado aos 10 meses de idade, pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR). Devido à prematuridade, a mãe explicou que, desde o nascimento, o filho foi tratado com muito cuidado e precaução, sendo colocado "em uma bolha", para evitar qualquer tipo de infecção. O bebê

nasceu durante a pandemia de covid-19, o que intensificou ainda mais os cuidados. A mãe limitou o contato com outras crianças, não recebia visitas e só levava o filho à brinquedoteca quando estava vazia. Quando saíam para locais públicos, o carrinho de bebê era coberto para evitar contato. Apesar dessas precauções, o filho acabou contraindo o VSR, provavelmente por meio de um brinquedo contaminado da brinquedoteca, segundo a participante.

Os primeiros sintomas do VSR foram semelhantes aos de um quadro gripal, acompanhados de febre. A mãe levou o filho ao médico, que recomendou acompanhamento, pois poderia ser um resfriado ou gripe. Após dois dias do início dos sintomas, a mãe percebeu que não havia melhora e que o filho apresentava febre alta e cansaço extremo. Diante disso, contratou uma fisioterapeuta respiratória para avaliar o filho. Após realizar alguns exercícios respiratórios, foi constatado que a saturação de oxigênio estava baixa e a profissional orientou que a família procurasse um hospital especializado.

No hospital, foi confirmada a infecção pelo VSR e o filho foi internado para acompanhamento, já que a médica alertou que o quadro poderia piorar. Como não havia tratamento específico para o VSR, o foco foi aliviar o desconforto respiratório, com aspiração nasal, lavagens nasais e uso de oxigênio. Segundo a mãe, ele não precisou de UTI, além disso foi mantida a amamentação. Após cinco dias de sintomas, o quadro melhorou, a saturação estabilizou e o oxigênio foi retirado, permitindo a alta hospitalar no sexto dia.

A mãe mencionou que, devido à prematuridade, o filho já apresentava comprometimento pulmonar, o que foi agravado pela infecção do VSR. Atualmente, o filho frequenta a escola, mas apresenta quadros gripais recorrentes que exigem cuidados com a saturação e o uso de bombinhas, pois é acompanhado de dificuldade para respirar, tosse, vômitos e secreção em excesso. Quando não há melhoras, a família recorre a fisioterapeuta respiratória.

A participante foi questionada se, antes da infecção pelo VSR, algum profissional havia orientado sobre a possibilidade de uso de medicamentos preventivos e qual o custo da contratação da fisioterapia respiratória. Na ocasião, a mãe informou que não recebeu nenhuma orientação sobre prevenção do VSR e que o filho não fez uso de nenhum medicamento profilático. Quanto à fisioterapia respiratória, ela explicou que a família custeia o tratamento, pois, embora o plano de saúde cubra, há um tempo de espera, o que pode agravar o quadro clínico do filho.

A participante também foi questionada sobre a internação do filho na UTI ao nascer, o tipo de oxigênio utilizado, o Apgar, as condições de alta, se ele havia apresentado quadros gripais antes da infecção por VSR e se tinha histórico familiar de asma ou bronquite. Ela informou que o filho nasceu com 33 semanas e obteve Apgar de 8/9. O bebê permaneceu 15 dias na UTI neonatal, utilizando oxigênio nasal por quatro dias. Recebeu alta em boas condições de saúde e, antes da infecção pelo VSR, não apresentava problemas

respiratórios. Além disso, não há histórico familiar de doenças respiratórias. Ao ser questionada se atribuía os problemas respiratórios atuais do filho à infecção por VSR, a mãe confirmou que a sensibilidade respiratória dele começou após ter contato com o vírus.

O vídeo da 135ª Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#).

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 135ª Reunião da Conitec, realizada no dia 07 de novembro de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável para os bebês prematuros até 29 semanas e 6 dias e desfavorável para os bebês prematuros entre 30 semanas e 36 semanas e 6 dias e crianças a termo com comorbidades. O nirsevimabe tem melhor posologia comparado ao palivizumabe (dose fixa e única que confere proteção por 6 meses ao bebê). Por sua vez, para palivizumabe deve-se calcular a dose de acordo com peso, e são necessárias uma dose mensal por 5 meses. Também apresentou vantagem econômica na população atual coberta pelo palivizumabe, compreendendo menor custo de tratamento por paciente e menor impacto orçamentário. Para os demais bebês prematuros entre 30 semanas e 36 semanas e 6 dias e crianças a termo com comorbidades a recomendação inicial foi negativa pelo elevado impacto orçamentário. O plenário abordou que era interessante calcular a economia de recurso com a potencial incorporação do niservimabe, somada a possibilidade de a demandante apresentar nova proposta de preço na consulta pública, para estimar quanto novos prematuros poderiam ser cobertos com o recurso hoje dispendido.

14. REFERÊNCIAS

1. Ávila Kfourri R, dos Santos Rodrigues Sadeck L, Avila Moura A, Chassot Bresolin A, Lopes Miralha A, Moraes Pimentel A, et al. Diretrizes para o manejo da infecção causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) [Internet]. 2017 [cited 2024 Sep 25]. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Diretrizes_manejo_infeccao_causada_VSR2017.pdf
2. Verwey C, Madhi SA. Review and Update of Active and Passive Immunization Against Respiratory Syncytial Virus. *BioDrugs*. 2023 May 25;37(3):295–309.
3. Langley JM, Bianco V, Domachowske JB, Madhi SA, Stoszek SK, Zaman K, et al. Incidence of Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infections During the First 2 Years of Life: A Prospective Study Across Diverse Global Settings. *J Infect Dis*. 2022 Aug 26;226(3):374–85.
4. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022 May;399(10340):2047–64.
5. Shi T, McAllister DA, O’Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *The Lancet*. 2017 Sep;390(10098):946–58.
6. BRASIL; Ministério de Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Informe: Vigilância das Síndromes Gripais - Semana epidemiológica 52. Vol. 52, Informe de Vigilância das Síndromes Gripais: Influenza, covid-19 e outros vírus respiratórios de importância em saúde pública - Semana Epidemiológica. 2023 Jan.
7. Suryadevara M, Domachowske JB. Epidemiology and Seasonality of Childhood Respiratory Syncytial Virus Infections in the Tropics. *Viruses*. 2021 Apr 16;13(4):696.
8. Caserta MT, O’Leary ST, Munoz FM, Ralston SL, O’Leary ST, Campbell JD, et al. Palivizumab Prophylaxis in Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics*. 2023 Jul 1;152(1).
9. BRASIL; Ministério da Saúde. Informe Semana Epidemiológica 40 de 2024 | Vigilância das Síndromes Gripais Influenza, covid-19 e outros vírus respiratórios de importância em saúde pública [Internet]. [cited 2024 Oct 21]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/covid-19/atualizacao-de-casos/informe-se-40-de-2024.pdf/view>
10. Verwey C, Madhi SA. Review and Update of Active and Passive Immunization Against Respiratory Syncytial Virus. *BioDrugs*. 2023 May 25;37(3):295–309.
11. Kieffer A, Beuvelet M, Sardesai A, Musci R, Milev S, Roiz J, et al. Expected Impact of Universal Immunization With Nirsevimab Against RSV-Related Outcomes and Costs Among All US Infants in Their First RSV Season: A Static Model. *Journal of Infectious Diseases*. 2022 Aug 15;226:S282–92.

12. de Ávila Kfourir R, dos Santos Rodrigues Sadeck L, Avila Moura A, Chassot Bresolin A, Lopes Miralha A, Moraes Pimentel A, et al. DIRETRIZES PARA O MANEJO DA INFECÇÃO CAUSADA PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO (VSR)-2017 DIRETRIZES Departamentos Científicos de Cardiologia, Imunizações, Infectologia, Neonatologia e Pneumologia Colaboradores: Revisores. [cited 2024 Oct 21]; Available from: www.redeneonatal.fi
13. BRASIL; SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE SECRETARIA DE CIÊNCIA TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. PORTARIA CONJUNTA Nº 23 -Protocolo de Uso do Palivizumabe paraaPrevenção da Infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório [Internet]. 2018. Available from: <http://portals.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>,
14. Verwey C, Nunes MC, Dangor Z, Madhi SA. Pulmonary function sequelae after respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Jul 4;55(7):1567–83.
15. Makrinioti H, Hasegawa K, Lakoumentas J, Xepapadaki P, Tsolia M, Castro-Rodriguez JA, et al. The role of respiratory syncytial virus- and rhinovirus-induced bronchiolitis in recurrent wheeze and asthma—A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2022 Mar 10;33(3).
16. Jiang MY, Duan YP, Tong XL, Huang QR, Jia MM, Yang WZ, et al. Clinical manifestations of respiratory syncytial virus infection and the risk of wheezing and recurrent wheezing illness: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Pediatrics*. 2023 Nov 2;19(11):1030–40.
17. Rosas-Salazar C, Chirkova T, Gebretsadik T, Chappell JD, Peebles RS, Dupont WD, et al. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study. *The Lancet*. 2023 May;401(10389):1669–80.
18. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [cited 2024 Oct 23]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/3648700?nomeProduto=abrysvo>
19. European Medicines Agency (EMA). Abrysvo [Internet]. [cited 2024 Oct 23]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abrysvo>
20. USA; Food and Drug Agency (FDA). FDA Approves First Vaccine for Pregnant Individuals to Prevent RSV in Infants | FDA [Internet]. [cited 2024 Oct 23]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-vaccine-pregnant-individuals-prevent-rsv-infants>
21. Esposito S, Abu-Raya B, Bonanni P, Cahn-Sellem F, Flanagan KL, Martinon Torres F, et al. Coadministration of Anti-Viral Monoclonal Antibodies With Routine Pediatric Vaccines and Implications for Nirsevimab Use: A White Paper. *Front Immunol*. 2021 Aug 11;12.
22. Robbie GJ, Zhao L, Mondick J, Lososky G, Roskos LK. Population Pharmacokinetics of Palivizumab, a Humanized Anti-Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, in Adults and Children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Sep;56(9):4927–36.
23. Caserta MT, O’Leary ST, Munoz FM, Ralston SL, O’Leary ST, Campbell JD, et al. Palivizumab Prophylaxis in Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics*. 2023 Jul 1;152(1).

24. Frogel M, Nerwen C, Cohen A, VanVeldhuisen P, Harrington M, Boron M. Prevention of hospitalization due to respiratory syncytial virus: results from the Palivizumab Outcomes Registry. *Journal of Perinatology*. 2008 Jul 27;28(7):511–7.
25. Frogel MP, Stewart DL, Hoopes M, Fernandes AW, Mahadevia PJ. A Systematic Review of Compliance with Palivizumab Administration for RSV Immunoprophylaxis [Internet]. Vol. 16, *Journal of Managed Care Pharmacy*. Available from: www.amcp.org
26. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jul 30;383(5):415–25.
27. Domachowske JB, Khan AA, Esser MT, Jensen K, Takas T, Villafana T, et al. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of MEDI8897, an Extended Half-life Single-dose Respiratory Syncytial Virus Prefusion F-targeting Monoclonal Antibody Administered as a Single Dose to Healthy Preterm Infants. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2018 Sep 1;37(9):886–92.
28. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Bula BEYFORTUS®.
29. Jones JM, Fleming-Dutra KE, Prill MM, Roper LE, Brooks O, Sánchez PJ, et al. Use of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Disease Among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023 Aug 25;72(34):920–5.
30. BRASIL; Instituto Nacional da Propriedade Industrial. INPI [Internet]. [cited 2024 Oct 23]. Available from: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController>
31. BRASIL; Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde (BPS) [Internet]. [cited 2024 Oct 23]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos>
32. BRASIL; Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Listas de preços [Internet]. [cited 2024 Oct 23]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
33. European Medicines Agency (EMA). Beyfortus [Internet]. [cited 2024 Oct 23]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus>
34. CANADA; Drug and Health Products Portal. Summary Basis of Decision for Beyfortus [Internet]. [cited 2024 Oct 23]. Available from: <https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SBD1686249847840>
35. FDA Approves First Vaccine for Pregnant Individuals to Prevent RSV in Infants | FDA [Internet]. [cited 2024 Oct 23]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-vaccine-pregnant-individuals-prevent-rsv-infants>
36. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH INNOVATION PREDICTABILITY ACCESS. 2024;
37. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *New England Journal of Medicine*. 2022 Mar 3;386(9):892–4.

38. Domachowske JB, Chang Y, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, Nguyen KA, et al. Safety of Re-dosing Nirsevimab Prior to RSV Season 2 in Children with Heart or Lung Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2023 Aug 1;12(8):477–80.
39. Sun M, Lai H, Na F, Li S, Qiu X, Tian J, et al. Monoclonal Antibody for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus in Infants and Children: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2023 Feb 17;6(2):E230023.
40. O'Brien KL, Chandran A, Weatherholtz R, Jafri HS, Griffin MP, Bellamy T, et al. Efficacy of motavizumab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in healthy Native American infants: a phase 3 randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2015 Dec;15(12):1398–408.
41. Subramanian KN, Weisman LE, Rhodes T, Ariagno R, Sánchez PJ, Steichen J, et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J.* 1998 Feb;17(2):110–5.
42. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *New England Journal of Medicine.* 2022 Mar 3;386(9):837–46.
43. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JLL, et al. Respiratory Syncytial Virus and Recurrent Wheeze in Healthy Preterm Infants. *New England Journal of Medicine.* 2013 May 9;368(19):1791–9.
44. Feltes TF, Sondheimer HM, Tulloh RMR, Harris BS, Jensen KM, Losonsky GA, et al. A Randomized Controlled Trial of Motavizumab Versus Palivizumab for the Prophylaxis of Serious Respiratory Syncytial Virus Disease in Children With Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease [Internet]. Vol. 70, *Pediatr Res.* 2011. Available from: www.pedresearch.org
45. Carbonell-Estrany X, Simões EAF, Dagan R, Hall CB, Harris B, Hultquist M, et al. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: A noninferiority trial. *Pediatrics.* 2010 Jan;125(1).
46. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Journal of Pediatrics.* 2003;143(4):532–40.
47. Connor EM. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics.* 1998 Sep;102(3 I):531–7.
48. Simões EAF, Forleo-Neto E, Geba GP, Kamal M, Yang F, Cicirello H, et al. Suptavumab for the Prevention of Medically Attended Respiratory Syncytial Virus Infection in Preterm Infants. *Clinical Infectious Diseases.* 2021 Dec 6;73(11):e4400–8.
49. Scheltema NM, Nibbelke EE, Pouw J, Blanken MO, Rovers MM, Naaktgeboren CA, et al. Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018 Apr;6(4):257–64.

50. Tavsu I, Gursoy T, Dirman S, Erbil N, Ovali F. Palivizumab Prophylaxis: Does It Have Any Influence on the Growth and Development of the Infants? *Am J Perinatol*. 2013 Sep 10;31(08):667–72.
51. Fernández P, Trenholme A, Abarca K, Griffin MP, Hultquist M, Harris B, et al. A phase 2, randomized, double-blind safety and pharmacokinetic assessment of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis with motavizumab and palivizumab administered in the same season. *BMC Pediatr*. 2010 Dec 3;10(1):38.
52. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;l4898.
53. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, et al. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *New England Journal of Medicine*. 2023 Dec 28;389(26):2425–35.
54. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*. 2019;366.
55. PORTUGAL; Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). Relatório Público de Avaliação Beyfortus (nirsevimab).
56. PORTUGAL; Direção-Geral da Saúde; Direção de Serviços de Prevenção da Doença e Promoção da Saúde; Divisão de Saúde Sexual Reprodutiva Infantil e Juvenil. Imunização Sazonal contra o Vírus Sincicial Respiratório em Idade Pediátrica: Outono-Inverno 2024-2025. 2024 [cited 2024 Oct 23];1–15. Available from: <https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product->
57. CANADA; Canada's Drug Agency. Nirsevimab for RSV prophylaxis.
58. FRANÇA; Haute Autorité de Santé. BEYFORTUS (nirsévimab) - Virus respiratoire syncytial [Internet]. 2023 [cited 2024 Oct 23]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3456503/fr/beyfortus-nirsevimab-virus-respiratoire-syncytial
59. REINO UNIDO; Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Respiratory syncytial virus: the green book, chapter 27a - GOV.UK [Internet]. 2024 [cited 2024 Oct 23]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/respiratory-syncytial-virus-the-green-book-chapter-27a>
60. AUSTRALIA; Queensland Government. Queensland Paediatric Respiratory Syncytial Virus Prevention Program | Queensland Health [Internet]. 2024 [cited 2024 Oct 23]. Available from: <https://www.health.qld.gov.au/clinical-practice/guidelines-procedures/diseases-infection/immunisation/paediatric-rsv-prevention-program>
61. AUSTRALIA; New South Wales Government. RSV (Respiratory Syncytial Virus) Program - Clinician Guide [Internet]. 2024 [cited 2024 Oct 23]. Available from: <https://www.health.nsw.gov.au/immunisation/Pages/rsv-program-guide.aspx>
62. BRASIL; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [cited 2024 Oct 21]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/>
63. Clarivate [Internet]. [cited 2024 Oct 21]. Available from: <https://access.clarivate.com/login?app=cortellis>

64. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cited 2024 Oct 21]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
65. ESTADOS UNIDOS; Food and Drug Administration. FDA-Approved Drugs [Internet]. [cited 2024 Oct 21]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
66. Home | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2024 Oct 21]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
67. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, Dagan R, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *New England Journal of Medicine*. 2023 Apr 20;388(16):1533–4.
68. Dagan R, Hammitt LL, Nuñez BS, Cots MB, Bosheva M, Madhi SA, et al. Infants Receiving a Single Dose of Nirsevimab to Prevent RSV Do Not Have Evidence of Enhanced Disease in Their Second RSV Season. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2024 Feb 1;13(2):144–7.
69. Moline HL, Tannis A, Toepfer AP, Williams J V, Boom JA, Englund JA, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Early Estimate of Nirsevimab Effectiveness for Prevention of Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalization Among Infants Entering Their First Respiratory Syncytial Virus Season-New Vaccine Surveillance Network [Internet]. 2023. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/214737Orig1s001.pdf
70. López-Lacort M, Muñoz-Quiles C, Mira-Iglesias A, Xavier López-Labrador F, Mengual-Chuliá B, Fernández-García C, et al. Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants. Available from: www.eurosurveillance.org
71. Coma E, Martínez-Marcos M, Hermsilla E, Mendioroz J, Reñé A, Fina F, et al. Effectiveness of nirsevimab immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus-related outcomes in hospital and primary care settings: a retrospective cohort study in infants in Catalonia (Spain) Authors: *Corresponding autor [Internet]. Available from: <https://ssrn.com/abstract=4749763>
72. Estrella-Porter P, Blanco-Calvo C, Lameiras-Azevedo AS, Juaneda J, Fernández-Martínez S, Gómez-Pajares F, et al. Effectiveness of nirsevimab introduction against respiratory syncytial virus in the Valencian Community: A preliminary assessment. *Vaccine*. 2024 Sep 17;42(22):126030.
73. Creus-Costa A, Piñana M, Malavez A, Andrés C, Saltor V, Verdés R, et al. Hospitalized children with RSV after implementing nirsevimab in Catalonia (Spain). 2024;
74. Levy C, Werner A, Rybak A, Béchet S, Batard C, Hassid F, et al. Early Impact of Nirsevimab on Ambulatory All-Cause Bronchiolitis: A Prospective Multicentric Surveillance Study in France. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2024 Jul 1;13(7):371–3.
75. Consolati A, Farinelli M, Serravalle P, Rollandin C, Apprato L, Esposito S, et al. Safety and Efficacy of Nirsevimab in a Universal Prevention Program of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Newborns and Infants in the First Year of Life in the Valle d’Aosta Region, Italy, in the 2023–2024 Epidemic Season. *Vaccines (Basel)*. 2024 May 1;12(5).

76. Ernst C, Bejko D, Gaasch L, Hannelas E, Kahn I, Pierron C, et al. Impact of nirsevimab prophylaxis on paediatric respiratory syncytial virus (RSV)-related hospitalisations during the initial 2023/24 season in Luxembourg. *Eurosurveillance*. 2024 Jan 25;29(4).
77. Ares-Gómez S, Mallah N, Santiago-Pérez MI, Pardo-Seco J, Pérez-Martínez O, Otero-Barrós MT, et al. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *Lancet Infect Dis*. 2024 Aug 1;24(8):817–28.
78. Paireau J, Durand C, Raimbault S, Cazaubon J, Mortamet G, Viriot D, et al. Nirsevimab effectiveness against cases of respiratory syncytial virus bronchiolitis hospitalised in pediatric intensive care units in France Main text.
79. Turalde-Mapili MWR, Mapili JAL, Turalde CWR, Pagcatipunan MR. The efficacy and safety of nirsevimab for the prevention of RSV infection among infants: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2023 Apr 4;11.
80. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *New England Journal of Medicine*. 2022 Mar 3;386(9):837–46.
81. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;j4008.
82. Tavsı I, Gursoy T, Dirman S, Erbil N, Ovalı F. Palivizumab prophylaxis: Does it have any influence on the growth and development of the infants? *Am J Perinatol*. 2014;31(8):667–72.
83. Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, Atanasova V, Bosheva M, Cabañas F, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023 Mar 1;7(3):180–9.
84. Núcleo de Bioestatística e Bioinformática do Instituto Nacional de Cardiologia. Network metanálise com dados binários [Internet]. [cited 2024 Oct 23]. Available from: <http://shiny.nbbinc.info/NMABin>

APÊNDICE 1 - Evidência clínica enviada pelo demandante

O demandante elaborou um dossiê com objetivo de analisar as evidências científicas sobre eficácia e segurança do nirsevimabe, estando a pergunta de pesquisa estruturada na Figura 9.

P (população)	Crianças candidatas à profilaxia com nirsevimabe, definida como: <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.
I (intervenção)	Nirsevimabe
C (comparador)	Placebo, ausência de profilaxia ou palivizumabe
O (desfecho)	Desfechos de eficácia: necessidade de atendimento médico e hospitalização por VSR. Desfechos de segurança: eventos adversos, eventos adversos graves, eventos adversos sérios.
T (tipos de estudos)	Ensaio clínico randomizado, estudos de mundo real com no mínimo 100 pacientes, revisões sistemáticas

Figura 9 - Pergunta de pesquisa estruturada demandante
Fonte: Extraído dossiê demandante.

A busca do demandante foi realizada nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via PubMed), Embase, Cochrane CENTRAL em março de 2024. A estratégia de busca do demandante retornou 597 referências e foi considerada muito ampla pelos pareceristas, pois só incluiu o nome da intervenção, conforme Figura 10, sendo realizada nova busca pelos pareceristas incluindo os termos específicos referente a população.

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

Figura 10 - Estratégia de busca do demandante

A seleção do estudo foi realizada, após a remoção das duplicatas, por dois revisores, inicialmente por título e resumo e em uma segunda etapa por texto completo, estando o fluxograma de seleção disponível na Figura 11. Das 597 referencias, 291 eram duplicatas, sendo selecionada para leitura de texto completo 25 referencias, além de oito referencias identificadas em busca de citações. Destas após a leitura do texto completo foram incluídos 5 estudos com 10 artigos no total, além de duas revisões sistemáticas e 12 estudos de mundo real, totalizando 22 artigos. Adicionalmente, o demandante também incluiu outras evidências que não se encaixavam nos critérios de inclusão, como evidência complementar.

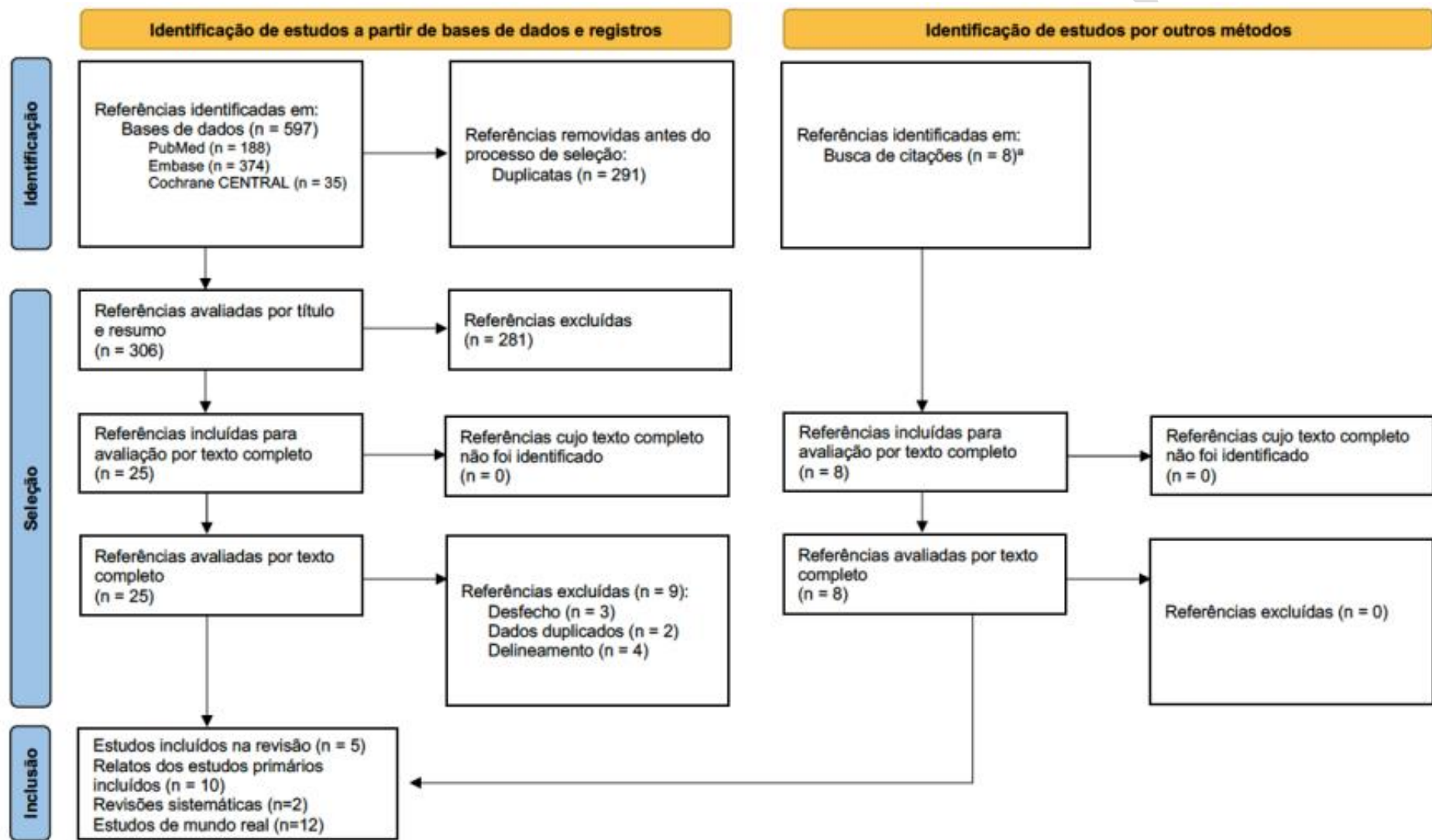


Figura 11 - Seleção dos estudos realizada pelo demandante

As principais características dos estudos incluídos pelo demandante e se estes foram incluídos ou excluídos pelos pareceristas, estão disponíveis na tabela 8.

Tabela 7 – Avaliação dos estudos incluídos pelo demandante

Estudo	Comentário	Incluído pelos pareceristas?
Ensaio clínico randomizado		
Griffin, 2020 (26)	Compara nirsevimabe e placebo em prematuros saudáveis de até 1 ano com idade gestacional ≥ 29 a ≤ 34 semanas e 6 dias.	Sim.
MELODY (Hammit, 2022) (43)	Compara nirsevimabe e placebo em indivíduos com menos de 1 ano, 86% dos indivíduos nascidos com idade gestacional $= >37$ semanas.	Não, população*.
MELODY (Muller, 2023) (68)	Compara nirsevimabe e placebo em indivíduos com menos de 1 ano, 88% dos indivíduos nascidos a termo.	Não, população*.
MELODY (Dagan, 2024) (69)	Acompanhou os participantes do estudo MELODY na segunda temporada, sem nova intervenção na segunda temporada.	Não, população*.
MEDLEY (Domachoswke, 2022) (37)	Compara nirsevimabe e palivizumabe em prematuros extremos ou indivíduos com cardiopatia congênita ou pneumopatia crônica no primeiro ano de vida. Avalia desfechos de segurança e atendimento médico.	Sim.
MEDLEY (Domachoswke, 2023) (38)	Compara nirsevimabe e palivizumabe em indivíduos com cardiopatia congênita ou pneumopatia crônica na segunda temporada de VSR. Avalia desfechos de segurança.	Sim.
HARMONIE (Drysdale, 2023) (54)	Estudo fase IIIb aberto, com braço controle, população a termo (≥ 37 semanas): 85%, não apresenta os dados separados de indivíduos com comorbidades ou prematuros.	Não, população*.
Estudo observacional		
Moline, 2023 (70)	Estudo observacional prospectivo de eficácia, sem desfecho de segurança.	Não, desfecho e tipo de estudo*.
Lopez Lacort, 2024 (71)	Estudo observacional prospectivo de eficácia, sem desfecho de segurança.	Não, desfecho e tipo de estudo*.
Coma, 2024 (72)	Coorte retrospectiva com informação de bases de dados sem descrição de desfecho de segurança.	Não, desfecho e tipo de estudo*.
Estrella Porter, 2024 (73)	Estudo observacional prospectivo de eficácia, sem desfecho de segurança.	Não, desfecho e tipo de estudo*.
Creus Costa, 2024 (74)	Coorte com comparador histórico, publicação (pôster)	Não, desfecho e tipo de estudo*.
Levy, 2024 (75)	Coorte com comparador histórico.	Não, desfecho e tipo de estudo*.
Consolati, 2024 (76)	Coorte com comparador histórico.	Não, desfecho e tipo de estudo*.
Ernst, 2024 (77)	Coorte com comparador histórico.	Não, desfecho e tipo de estudo*.
Cantais, 2024	Referência não localizada no dossiê do demandante.	Não localizado
Ares Gómes, 2024 (78)	Estudo de coorte prospectiva. Relata apenas que nenhum evento adverso grave relacionado ao nirsevimabe foi registrado. Relata que foram observados 3 eventos adversos graves em 9.408 crianças imunizadas, mas não descreve quais eventos ocorreram.	Não, dados insuficientes.
Paireau, 2024 (79)	Estudo caso-controle que comparou entre os 288 pacientes internados em unidade intensiva com bronquiolite e comparou aqueles com teste positivo para VSR se haviam recebido nirsevimabe.	Não, desfecho e tipo de estudo*.
Revisões sistemáticas		
Sun, 2023 (39)	Incluiu ensaios clínicos randomizados que avaliou o uso de anticorpo monoclonal para profilaxia da infecção associada ao VSR em crianças até 24 meses. Não apresenta dados separados por subgrupo.	Sim.***
Turalde Mapili, 2023 (80)	Incluiu os ensaios clínicos randomizados que avaliou o uso de nirsevimabe para profilaxia da infecção associada ao VSR em crianças até 24 meses. Não apresenta dados separados por subgrupo.	Não, população*.

Legenda: *Motivo da exclusão diferente dos critérios previstos pelos pareceristas, população de interesse: indivíduos menores de um ano, prematuros nascidos antes de 37 semanas de gestação ou crianças com até dois anos e com uma das seguintes comorbidades: imunocomprometidas, displasia broncopulmonar, cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica, síndrome de Down, fibrose cística,

doença neuromuscular, anomalias congênitas das vias aéreas. Tipo de estudo incluído: Ensaios clínicos randomizados de fase III, revisões sistemáticas e estudo observacional avaliando desfecho de segurança; ***Revisão incluída como evidência adicional para localização dos estudos primários com a população de interesse.

A avaliação do risco de viés para os desfechos de eficácia e segurança foram realizadas pelo demandante com a ferramenta da Cochrane RoB-2 (*Risk of Bias 2*), sendo considerado todos de baixo risco de viés, exceto o estudo HARMONIE (54), que foi penalizado em relação ao domínio 4 (aferição da medida de desfecho), conforme Figura 12.

Study	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	+	+	+	+	+	+

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

Figura 12 - Avaliação do risco de viés realizada pelo demandante

A certeza da evidência dos três ensaios clínicos randomizados (26,54,81) incluídos foi avaliada com a metodologia GRADE pelo demandante para comparação do nirsevimabe e ausência de profilaxia, sendo em relação aos desfechos de eficácia e de segurança, a certeza da evidência classificada como alta (tabela 9 e 10), não sendo penalizado pelo demandante em relação a evidência indireta, apesar de ter incluído os estudos com população de indivíduos à termo e saudáveis na análise (HARMONY (54) e MELODY (43), onde mais de 85% da população incluída nasceu após 37 semanas em ambos os estudos).

Tabela 8 - Avaliação da certeza da evidência realizada pelo demandante para desfechos de eficácia

Nirsevimabe comparado a placebo para infecção do trato respiratório inferior associado a VSR

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)
-----------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------	-----------------	-----------------	---------------------------------	-------------	--

Tabela 9 - Avaliação da certeza da evidência realizada pelo demandante para desfecho de segurança

Avaliação da Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Eventos adversos											
12.476 (3 ECRs)	Não grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	2557/5495 (46,5%)	3986/6981 (57,1%)	RR 1,04 (0,97 para 1,11)	465 por 1.000	19 mais por 1.000 (de 14 menos para 47 mais)
Eventos adversos graves											
12.476 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	144/5495 (2,6%)	186/6981 (2,7%)	RR 0,79 (0,59 para 1,06)	26 por 1.000	6 menos por 1.000 (de 11 menos para 2 menos)
Eventos adversos sérios											
12.476 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	222/5495 (4,0%)	322/6981 (4,6%)	RR 0,90 (0,60 para 1,34)	40 por 1.000	4 menos por 1.000 (de 16 menos para 14 menos)

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

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo.

Fonte: elaboração própria.

As revisões sistemáticas foram avaliadas em relação a qualidade metodológica com a ferramenta AMSTAR-2 (82), Porém apesar do demandante não ter apresentado o resultado da avaliação, os pareceristas utilizaram a mesma ferramenta disponível no *check-list* no endereço eletrônico www.amstar.ca/Amstar-2.php (82), e com as respostas (Quadro 10) enviadas pelo demandante para as questões do AMSTAR-2 para cada artigo (enviado no dossiê), ambas as revisões sistemáticas (Sun e colaboradores (39) e Turalde Mapili e colaboradores (80)) foram avaliadas com qualidade criticamente baixa.

Quadro 10 - AMSTAR-2 apresentado pelo demandante

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

A revisão de Sun e colaboradores (39) foi incluída pelos pareceristas como evidência adicional, sendo identificado os artigos primários apenas dos grupos de interesse desta demanda (prematturos nascidos com idade gestacional < 37 semanas e crianças até 24 meses com comorbidades específicas) e os dados foram extraídos e sumarizados (Apêndice 5). Já a revisão de Turalde Mapili (80) e colaboradores não foi incluída neste relatório, pois não apresentava os dados separados para a população de interesse e os estudos já haviam sido incluídos.

O risco de viés dos estudos observacionais não foi avaliado pelo demandante.

APÊNDICE 2- Estratégia de Busca

Quadro 11 - Estratégia de busca

Data	Base de dados	Estratégia	Resultado
15/08/2024	Medline via Pubmed	(Respiratory Syncytial Virus Infection[Title/Abstract] OR RSV Infection[Title/Abstract] OR RSV Infections[Title/Abstract] OR "Respiratory Syncytial Virus Infections"[Mesh]) AND ("nirsevimab" [Supplementary Concept] OR beyfortus[Title/Abstract] OR nirsevimab[Title/Abstract]) AND ((Infants[Title/Abstract]) OR (Infant[Title/Abstract]) OR ("Infant"[Mesh]))	106
15/08/2024	EMBASE	('newborn disease'/exp OR 'congenital, hereditary, and neonatal diseases and abnormalities' OR 'diseases of newborn and infant' OR 'infant, newborn, diseases' OR 'neonatal disease' OR 'neonatal diseases and abnormalities' OR 'neonatal disorder' OR 'neonatus disease' OR 'newborn disease' OR 'newborn disorder' OR 'newborn infant disease' OR 'newborn sickness' OR 'perinatal complication' OR 'infant'/exp OR 'infant') AND ('nirsevimab'/exp OR 'beyfortus' OR 'medi 8897' OR 'medi8897' OR 'nirsevimab' OR 'nirsevimab alip' OR 'nirsevimab-alip' OR 'nirsevimab' OR 'sp 0232' OR 'sp 232' OR 'sp0232' OR 'sp232') AND ('human respiratory syncytial virus'/exp OR 'human orthopneumovirus' OR 'human respiratory syncytial virus' OR 'rs virus (lung)' OR 'rs virus (pulmonary)' OR 'rsv (lung)' OR 'respiratory syncytial pneumovirus' OR 'respiratory syncytial virus' OR 'syncytial virus' OR 'chimpanzee coryza agent' OR 'respiratory chimpanzee coryza agent' OR 'respiratory syncytial virus' OR 'respiratory syncytial virus, human' OR 'respirosyncytial virus' OR 'syncytial respiratory virus' OR 'virus, respiratory syncytial' OR 'respiratory syncytial virus infection'/exp OR 'rsv infection' OR 'rsv infections' OR 'human respiratory syncytial virus infection' OR 'infection by rsv' OR 'infection by respiratory syncytial virus' OR 'infection by the respiratory syncytial virus' OR 'infection caused by rsv' OR 'infection caused by respiratory syncytial virus' OR 'infection due to rsv' OR 'infection due to respiratory syncytial virus' OR 'respiratory syncytial viral infection' OR 'respiratory syncytial viral infections' OR 'respiratory syncytial virus (rsv) infection' OR 'respiratory syncytial virus infection' OR 'respiratory syncytial virus infections') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	83
15/08/2024	Cochrane library	Respiratory Syncytial Virus Vaccines AND Nirsevimab AND Infant	20
Total			209

APÊNDICE 3 - Fluxograma Prisma

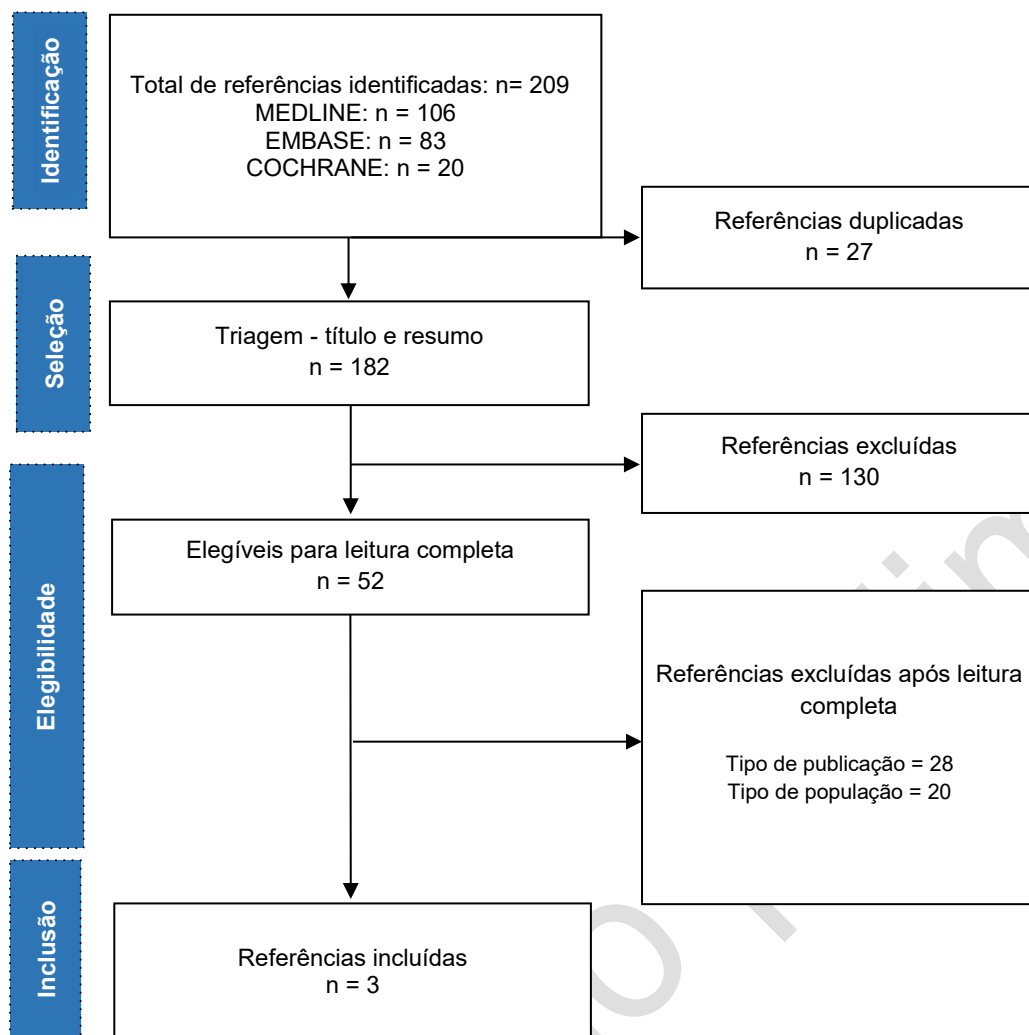


Figura 13 - Fluxograma Prisma

APÊNDICE 4- Evento adverso na segunda temporada

Tabela 10 - Eventos adversos graves até 150 dias após a primeira dose de nirsevimabe ou palivizumabe

Eventos adversos graves (>=grau 3)	Maior grau de severidade ^b	P/P, n (%) N=42	P/N, n (%) N=40	N/N, n (%) N=180
1 ou mais evento adverso grave	3	1 (2,4)	4 (10,0)	13 (7,2)
	4	0	0	1 (0,6)
Distúrbios cardíacos	3	0	0	2 (1,1)
Arritmia	3	0	0	1 (0,6)
Bloqueio atrioventricular	3	0	0	1 (0,6)
Insuficiência cardíaca	3	0	0	1 (0,6)
Distúrbios gastrointestinais	3	0	0	2 (1,1)
Úlcera duodenal	3	0	0	1 (0,6)
Obstrução intestinal	3	0	0	1 (0,6)
Desordens gerais e condições relacionadas ao local de administração	3	0	0	1 (0,6)
Febre	3	0	0	1 (0,6)
Infecções e infestações	3	1 (2,4)	4 (10,0)	10 (5,6)
Infecção do trato respiratório inferior	3	0	1 (2,5)	2 (1,1)
Bronquite viral	3	0	0	2 (1,1)
COVID-19	3	0	0	2 (1,1)
Infecção do trato respiratório superior	3	0	0	2 (1,1)
Otite média aguda	3	0	2 (5,0)	0
Gastroenterite	3	1 (2,4)	0	1 (0,6)
Faringite	3	0	0	1 (0,6)
Pneumonia	3	0	0	1 (0,6)
Infecção urinária	3	0	0	1 (0,6)
Abscesso ósseo	3	0	1 (2,5)	0
Infecção no ouvido	3	0	1 (2,5)	0
Infecção gastrointestinal	3	0	1 (2,5)	0
Mastoidite	3	0	1 (2,5)	0
Distúrbios vasculares	3	0	0	1 (0,6)
Cianose	3	0	0	1 (0,6)

Legenda: Classificação dos eventos adversos: Grau 1 = Leve, Grau 2 = Moderado, Grau 3 = Grave, Grau 4 = Ameaça à vida, Grau 5 Fatal; N: total de participantes no grupo; N:nirsevimabe; P:palivizumabe.

Adaptado de: Domachowske, 2023(38)

APÊNDICE 5 - Análise dos estudos primários incluídos na revisão sistemática

A revisão sistemática realizada por Sun e colaboradores (39) incluiu 14 ensaios clínicos randomizados, totalizando 18.042 participantes. Os estudos primários incluídos na revisão e aqueles que foram incluídos pelos pareceristas, com a justificativa quando não foram considerados, estão apresentados no Quadro 12.

Quadro 12 - Estudos selecionados pelos pareceristas

Autor, ano	Incluído?	Motivo	Justificativa
Griffin et al, 2020 (26)	sim	NA	NA
Hammitt et al, 2022 (43)	Não	População	Maioria dos participantes nascidos com idade gestacional superior a 37 semanas
Domachowske et al, 2018 (27)	não	Tipo de estudo e intervenção (dose diferente)	Estudo fase 2 com diferentes posologias de palivizumabe
Subramanian et al, 1998 (52)	Não	Tipo de estudo e intervenção (dose diferente)	Estudo fase 2 com diferentes posologias de palivizumabe
Blanken et al, 2013 (44)	Sim	NA	NA
Feltes et al, 2003 (47)	Sim	NA	NA
Impact-RSV Study Group, 1998 (48)	Sim	NA	NA
Scheltema et al, 2018 (50)	Não	Tipo de estudo	Estudo de extensão do ensaio clínico randomizado de Blanken, 2013
Tavsu et al, 2014 (83)	sim	NA	NA
O'Brien et al, 2015 (41)	Não	População	Lactentes nascidos com idade gestacional superior a 36 semanas
Feltes et al, 2011 (45)	Sim	NA	NA
Carbonell-Estrany et al, 2010 (46)	Sim	NA	NA
Simões et al, 2023 (84)	Não	População	Não apresenta os dados separados para a população do estudo de fase 2b (prematurados) e do melody (>35 semanas)
Simões, 2021 (49)	Não	Intervenção	Suptavumab comparado ao placebo
Fernandez, 2010 (52)	Não	Intervenção	Avaliou a associação do motavizumabe ao palivizumabe

Legenda: NA: Não se aplica, já que estudo foi incluído. Motivo da exclusão e justificativa da exclusão do estudo pelos pareceristas.

As características dos estudos incluídos na metanálise realizada pelos pareceristas, como população, intervenção e desfecho estão apresentadas no Quadro 13. Em relação aos desfechos, foram extraídos os desfechos infecção associada ao VSR, hospitalização relacionada a infecção associada ao VSR, hospitalização em unidade de terapia intensiva relacionada a infecção associada ao VSR, óbito por todas as causas e evento adverso grave, estando os dados apresentados na tabela 12.

Quadro 13 - Característica da população dos estudos incluídos

Autor, ano	População	Inter	Dose	Comp	Dose	Tempo (dias)	Desfecho primário
Griffin et al, 2020 (26)	Pré-termos saudáveis entre 29 semanas e 0 dias e 34 semanas e 6 dias entrando na primeira estação do VSR antes de completar 1 ano	Nirse	50 mg IM	Plac	NA	150	Atendimento médico por infecção de vias aéreas inferiores associado a VSR em 150 dias
Blanken et al, 2013 (44)	Pré-termos saudáveis entre 33 e 35 semanas com até 6 meses na temporada de VSR	Pali	15 mg/kg x por 5 meses	Plac	NA	365	Número de responsáveis reportando que o lactente apresentava sibilância no primeiro ano de vida
Feltes et al, 2003 (45)	Crianças até 2 anos com cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica significativa	Pali	15 mg/kg x por 5 meses	Plac	NA	150	Hospitalização por infecção associada ao VSR confirmada
Impact-RSV Study Group, 1998 (48)	Prematuros de até 35 semanas com até 6 meses ou crianças com até 24 meses com displasia broncopulmonar	Pali	15 mg/kg x por 5 meses	Plac	NA	150	Hospitalização com infecção associada ao VSR confirmada
Tavsu et al, 2014 (83)	Prematuros com até 32 semanas com menos de 6 meses. Prematuros com menos de 28 semanas de gestação até 12 meses	Pali	15 mg/kg 30 dias	Plac	NA	660	Hospitalização
Feltes et al, 2011 (45)	Crianças até 2 anos com cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica significativa	Mota	15 mg/kg x por 5 meses	Pali	15 mg/kg x 5 meses	150	Evento adverso
Carbonell-Estrany et al, 2010 (46)	Pré-termos < 35 semanas até 6 meses ou crianças até 2 anos com doença pulmonar crônica do prematuro	Mota	15 mg/kg x por 5 meses	Pali	15 mg/kg x por 5 meses	150	Hospitalização por VSR e segurança

Legenda: Inter: Intervenção; Comp: Comparador; Nirse: Nirsevimabe; Pali: Palivizumabe; Mota: Motavizumabe; Plac: Placebo.

Tabela 11 - Número de participantes e desfechos dos estudos incluídos

Autor, ano	(I)	(C)	N (I)	N (C)	Hosp. (I)	Hosp. (C)	UTI (I)	UTI (C)	Atend. Med. (I)	Atend. Med. (C)	EA GRV (I)	EA GRV (C)	Óbito (I)	Óbito (C)
Griffin et al, 2020 (26)	Nirse	Plac	969	484	8	20	0	5	25	46	108	81	2	3
Blanken et al, 2013 (44)	Pali	Plac	214	215	2	11	NA	NA	2	10	NA	NA	NA	NA
Feltes et al, 2003 (45)	Pali	Plac	639	648	34	63	13	24	NA	NA	354	409	21	27
Impact-RSV Study Group, 1998 (48)	Pali	Plac	1002	500	48	53	13	15	NA	NA	NA	NA	4	5
Tavsu et al, 2014 (83)	Pali	Plac	39	41	0	10	NA	NA	9	22	NA	NA	NA	NA
Feltes et al, 2011 (45)	Mota	Pali	624	612	12	16	5	6	3	6	292	304	9	10
Carbonell-Estrany et al, 2010 (46)	Mota	Pali	3329	3306	46	62	10	19	24/1227	46/1183	485	506	8	4

Legenda: N: Número de participantes total; Atend. Med.: Infecção de vias aéreas inferiores associadas ao VSR; Hosp.: hospitalização; EA GRV: Evento adverso grave; Óbito: óbito por todas as causas; (I): grupo intervenção; (C): grupo comparador; Nirse: Nirsevimabe; Pali: Palivizumabe; Mota: Motavizumabe; Plac: Placebo.

Os dados extraídos dos estudos primários foram analisados no *shiny* de metanálise em rede com dados binários com o método *Mixed Treatment Comparison*, disponível no endereço eletrônico <http://shiny.nbbinc.info/NMABin> (85)(acessado em 30/09/2024). O palivizumabe foi considerado a tecnologia de referência, foram analisados os seguintes desfechos: infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR com atendimento médico, hospitalização relacionada a infecção associada ao VSR (geral e em unidade de terapia intensiva), óbito por todas as causas, e evento adverso grave. A medida de desfecho utilizada foi o *odds ratio* e a metanálise foi realizada utilizando o modelo de efeito randômico.

Conforme observado na Figura 14, a comparação entre nirsevimabe e palivizumabe não apresentou diferença estatística significativa em nenhum dos desfechos de eficácia avaliados e ambas apresentam vantagem em relação ao placebo. Já em relação aos desfechos de segurança, o nirsevimabe e o palivizumabe não apresentaram diferença estatisticamente significativa para o desfecho óbito por todas as causas, quando comparado ao placebo.

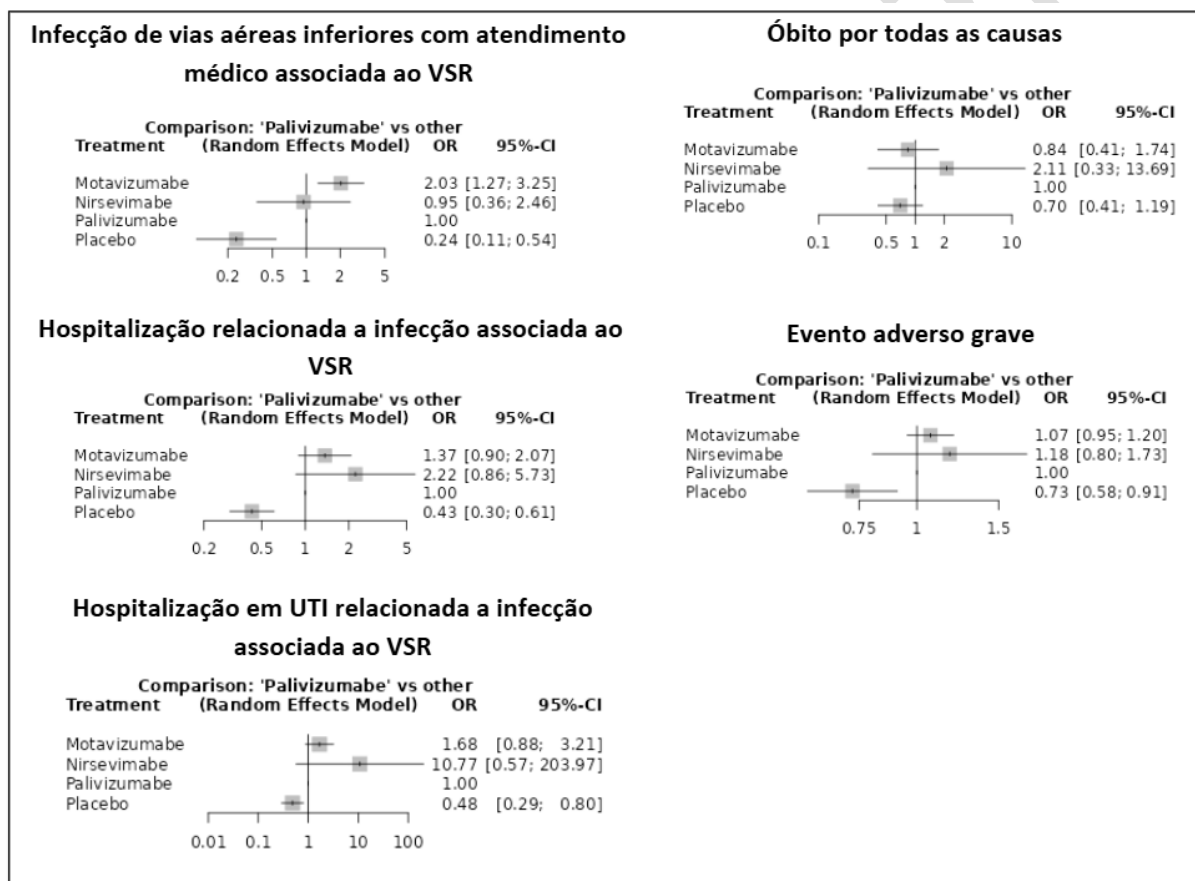


Figura 14 – Comparação indireta realizada pelos pareceristas.

APÊNDICE 6 - Qualidade metodológica da revisão sistemática

A avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática de Sun e colaboradores, realizado com a ferramenta AMSTAR 2 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*)(82) foi considerada de alta qualidade. A resposta de cada pergunta está disponível no Quadro 14.

Quadro 14 - Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática

Pergunta	Resposta
Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Y/Y/Y/Y/Y
Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Y/Y/Y/Y/Y/Y/Y/Y
Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Y/Y
Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	PY/Y/Y/Y/Y
Did the review authors perform study selection in duplicate?	Y/Y
Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Y/Y
Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Y/Y/Y
Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Y/Y/Y/Y/Y/Y/Y/Y/Y/Y
Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review? (RCT)	Y
Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Y/Y
If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Y
If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Y
Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	Y/Y
Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Y/Y
If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	Y/Y
Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Y/Y

Legenda: Y: Yes; PY : Partial Yes ; N: No.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE **136**
SAÚDE