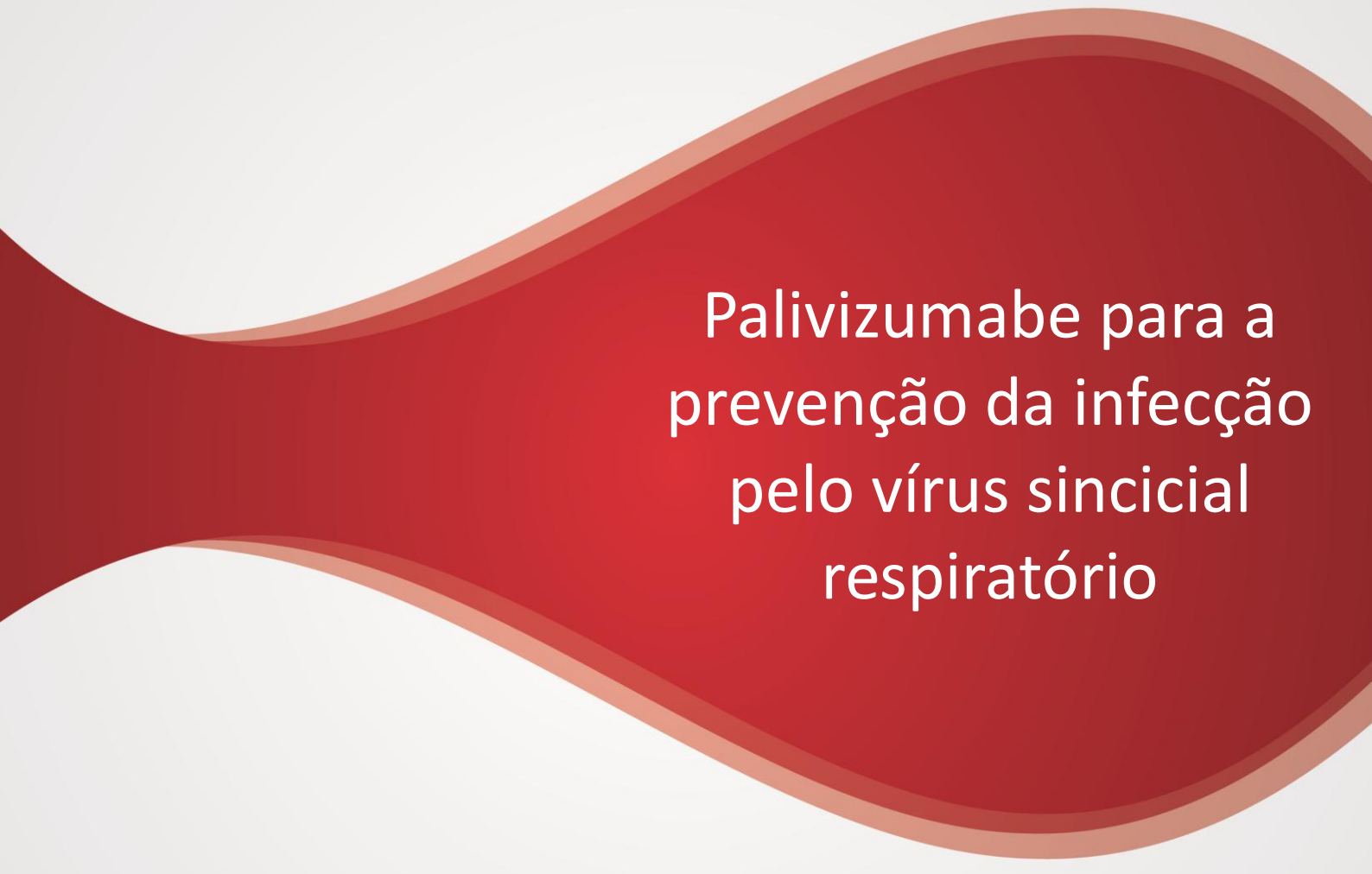


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Palivizumabe para a
prevenção da infecção
pelo vírus sincicial
respiratório

Dezembro de 2012

2012 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.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie -> Novas Tecnologias

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida por uma das unidades da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a

tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

1.	A DOENÇA.....	5
2.	A TECNOLOGIA.....	7
3.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	9
3.1	EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	9
4.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	12
5.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	19
6.	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	21
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	22
8.	CONSULTA PÚBLICA.....	294
9.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	27
10.	DECISÃO.....	27
11.	REFERÊNCIAS	22

1. A DOENÇA

Infecções agudas das vias aéreas inferiores são caracterizadas por processos inflamatórios agudos, infecciosos ou não, que acometem alvéolos, bronquíolos, brônquios e espaço intersticial. Essas doenças estão relacionadas a altos índices de morbidade e mortalidade infantil no mundo todo. A Organização Pan-americana da Saúde (OPAS) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) apontam que as infecções respiratórias agudas são responsáveis por cerca de 40 a 60% de todos os atendimentos ambulatoriais em pediatria na América Latina^{1,2}.

O vírus sincicial respiratório (VSR) é um dos principais agentes etiológicos envolvidos nas infecções respiratórias agudas no primeiro ano de vida, podendo ser responsável por até 75% das bronquiolites e 40% das pneumonias durante os períodos de sazonalidade. Cerca de 40 a 60% das crianças são infectadas pelo vírus no primeiro ano de vida e mais de 95% já foram infectadas aos 2 anos de idade. Na grande maioria das crianças, a infecção evolui como um resfriado comum, no entanto, cerca de 25% dessas crianças podem apresentar, em seu primeiro episódio, um quadro de bronquiolite ou pneumonia, inclusive necessitando de internação hospitalar por dificuldade respiratória aguda em cerca de 0,5 a 2% dos casos³.

Em estudo realizado em dois hospitais universitários de Campinas⁴, os autores examinaram a incidência e os riscos associados para a infecção por VSR em lactentes hospitalizados. Por meio de uma coorte prospectiva com 152 crianças hospitalizadas por infecções agudas do trato respiratório inferior, entre abril e setembro de 2004, dados clínicos e epidemiológicos foram obtidos e fatores associados à infecção por VSR foram avaliados por cálculo do risco relativo (RR). A incidência de infecção por RSV foi de 17,5%. Fatores de risco associados à infecção foram: idade gestacional (IG) inferior a 35 semanas (RR 4,17; IC95% 2,21-7,87), peso ao nascer igual ou inferior a 2.500 gramas (RR 2,69; IC95% 1,34-5,37), escolaridade da mãe inferior a cinco anos de escolaridade (RR 2,28; IC95% 1,13-4,59) e oximetria de pulso na admissão hospitalar inferior a 90% (RR 2,19; IC95% 1,10-4,37)⁴.

As taxas de mortalidade relacionadas à infecção por VSR estão próximas de 1% na população de crianças saudáveis. No estudo realizado no hospital de Campinas, a taxa de mortalidade das infecções respiratórias inferiores foi de 2,41%, com uma taxa de 1,53% no grupo positivo para VSR⁴.

Diversos estudos corroboram com a opinião de que o grande grupo de risco para a gravidade de infecções relacionadas ao VSR inclui lactentes prematuros (com IG < 35

semanas), doença pulmonar crônica e doença cardíaca congênita, alguns acrescentando ainda lactentes prematuros com imunodeficiência^{1,2,4}.

Esse grupo de crianças possui bronquíolos de menor diâmetro, sistema imunológico menos desenvolvido e recebem menor quantidade de anticorpos maternos transplacentários, tornando-se mais suscetíveis à ação do vírus³. Estes fatores de risco elevam consideravelmente o percentual de internação hospitalar para 10 a 15%³. Esses grupos representam a população que mais necessitaria de profilaxia. Abaixo, características sobre os principais grupos de risco.

GRUPOS DE RISCO²

Prematuridade

A prematuridade é um dos principais fatores de risco para hospitalização pelo VSR. Sistema imune imaturo, reduzida transferência de anticorpos maternos e reduzido calibre das vias aéreas são as condições associadas ao risco mais elevado. Associam-se a elas: baixa reserva energética, frequente desmame precoce, anemia, infecções de repetição e uso de corticoides. Em prematuros com menos de 32 semanas de IG, a taxa de internação hospitalar é de 13,4% (IC95% 11,8-13,8%)⁵. A taxa de hospitalização decresce com o aumento da idade gestacional.

Cardiopatía Congênita

A presença de malformações cardíacas está relacionada a uma maior gravidade e taxas de hospitalização maiores em infecções causadas pelo VSR. A hiperreatividade vascular pulmonar e a hipertensão pulmonar são responsáveis pela gravidade do quadro. A taxa de admissão hospitalar nesses quadros é de 10,4%, com maior necessidade de internação em terapia intensiva e ventilação mecânica – 37% vs 1,5%, $p < 0,01$ – e mortalidade de 3,4% comparada a uma taxa de 0,5% na população previamente sadia⁶.

Doença Pulmonar Crônica da Prematuridade

A DPC da prematuridade é uma condição onde uma injúria pulmonar se estabelece num pulmão imaturo, o que leva à necessidade de suplementação de oxigênio e outras terapias medicamentosas. Muitos estudos demonstram uma maior susceptibilidade desses bebês em desenvolver infecções graves pelo VSR. A taxa de internação hospitalar para crianças com DPC chega a 17%⁷.

Segundo estudos apontados pela Sociedade Brasileira de Pediatria² em suas diretrizes, as infecções pelo VSR ocorrem, em sua grande maioria, em estações anuais que duram de 16 a 20 semanas. Estas estações são mais bem definidas em regiões de clima temperado e

subtropical, geralmente no outono e inverno, sendo sua distribuição mais homogênea nas regiões equatoriais.

No Brasil há relatos referentes à sazonalidade das infecções pelo VSR em vários estados, evidenciando diferenças no padrão de circulação do vírus nas principais regiões do país^{1,4,8,9}. Dados oficiais do sistema de vigilância epidemiológica para influenza demonstram picos de circulação do VSR entre os meses de janeiro a junho nos últimos cinco anos².

Estudos abordando a prevalência e circulação de VSR em crianças com doenças respiratórias agudas em diferentes estados apontam uma maior circulação do vírus nos meses de abril a maio nas regiões sudeste, nordeste e centro-oeste^{1,4,8,9}. No sul, o pico de VSR ocorre mais tardiamente, entre junho e julho, concomitante com a estação do vírus influenza². Dados da região norte não estão disponíveis. Os requerentes desta demanda para incorporação sugerem a sazonalidade de abril a setembro, tentando garantir a cobertura da profilaxia nos meses de principal ocorrência do vírus em todo o país, porém não se pode garantir que esta seja a tendência de todas as regiões brasileiras.

2. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento.

Demandante: Justiça Federal da 4ª Região - Seção judiciária do Rio Grande do Sul.

Data da solicitação: 15/02/2012

Princípio Ativo: Palivizumabe.

O palivizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, direcionado para um epítipo no sítio antigênico A da proteína de fusão do vírus sincicial respiratório (VSR). Este anticorpo monoclonal humanizado é composto de 95% de sequências de aminoácidos humanos e 5% de murinos. O palivizumabe apresenta atividade neutralizante e inibitória da fusão contra o vírus sincicial respiratório (VSR)¹⁰. Palivizumabe foi inicialmente licenciado nos Estados Unidos em 1998 e na Europa em 1999 com extensão de seu licenciamento em 2003. Nos Estados Unidos a profilaxia nos grupos de alto risco reduziu as taxas de hospitalização em até 78% nos últimos anos. No entanto, o uso de profilaxia com palivizumabe em grupos não selecionados resulta em aumento significativo nos custos, pouca redução de gastos com menor taxa de hospitalização e nenhuma redução nas taxas de mortalidade².

Nome comercial: Synagis®.

Fabricante: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.

Indicação aprovada na Anvisa¹⁰: Palivizumabe é indicado para a prevenção de doença grave do trato respiratório inferior causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em pacientes pediátricos com alto risco para doença por VSR. Está indicado especificamente para crianças prematuras (IG < 35 semanas), crianças portadoras de displasia broncopulmonar sintomática e portadores de cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa menores de 2 anos de idade.

Posologia e Forma de Administração¹⁰: Palivizumabe deve ser administrado na posologia de 15 mg/kg, via intramuscular (I.M.), de preferência na face anterolateral da coxa. A posologia recomendada de palivizumabe é 15 mg/kg de peso corporal, administrados uma vez por mês durante períodos de risco de VSR previstos na comunidade. A primeira dose deve ser administrada antes do início do período de sazonalidade do VSR e as doses subsequentes devem ser administradas mensalmente durante este período. Em geral, 5 doses anuais são suficientes para promover proteção durante a sazonalidade inteira, no entanto, o período de ocorrência do VSR pode variar conforme a região. Neste sentido, cada estado ou região pode estabelecer o período ideal para início da administração do imunobiológico, considerando as peculiaridades climáticas de cada região e estudos epidemiológicos locais. Para evitar o risco de reinfecção, recomenda-se que crianças em tratamento com palivizumabe que apresentaram infecção por VSR continuem a receber doses mensais do palivizumabe durante toda a estação de VSR.

Tempo de tratamento: até 2 anos de idade.

Preço Fábrica (CMED):

Empresa	Apresentação	PMVG (Preço Máximo de Venda ao Governo) *
ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA	100 MG PO LIOF CX FA VD INC	2.734,82
ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA	100 MG PÓ LIOF INJ CT FA VD INC + AMP DIL X 1 ML	2.734,82

* Preço Fábrica CMED sem ICMS 18% e descontado o Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) de 21,87%, conforme Resolução da CMED.

Contraindicações¹⁰: Palivizumabe não deve ser utilizado em crianças com histórico de reação anterior grave ao palivizumabe, a qualquer de seus excipientes ou a outros anticorpos monoclonais humanizados. Este medicamento é contraindicado a pacientes adultos e não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação.

Eventos adversos¹⁰: Reações comuns: nervosismo, reações no local da injeção, febre. Reações incomuns: rinite, infecção do trato respiratório superior, infecção viral, tosse, sibilos, eczema, erupção cutânea, diarreia, vômitos, constipação, gastroenterites, dor no local da administração, hipercineses, sonolência, aumento da alanina aminotransferase, aumento do aspartato aminotransferase, teste anormal da função hepática, hemorragia, astenia.

Importante salientar que o palivizumabe não é uma vacina e, por isso, não estaria obrigatoriamente vinculado a programas de imunização. As vacinas representam uma forma de imunização ativa, ou seja, estimulam a produção de anticorpos pelo próprio organismo do indivíduo em razão do contato com o vírus atenuado. Para o problema em questão inexistem vacinas atualmente.

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Justiça Federal da 4ª Região - Seção judiciária do Rio Grande do Sul

3.1 Evidência Clínica:

No processo enviado, há menção a um documento da Sociedade Brasileira de Pediatria, nomeado “Recomendações para a Prevenção da Doença Respiratória Grave pelo Vírus Sincicial Respiratório”². Este documento comenta alguns estudos sobre a eficácia do Palivizumabe, os quais serão apresentados a seguir.

- **Estudo IMpact-RSV¹¹:**

Estudo clínico randomizado duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, conduzido nos Estados Unidos, Reino Unido e Canadá, no qual 1502 crianças com prematuridade (<35 semanas) ou com doença pulmonar crônica (broncodisplasia) foram alocadas aleatoriamente em 2 grupos: 5 injeções IM de palivizumabe ou placebo (15mg/kg 1 por mês). O seguimento foi de 150 dias (a duração da imunização + 30 dias de acompanhamento). O desfecho primário investigado foi hospitalização devido à infecção por VSR. Outros desfechos investigados foram: duração da internação, total de dias com suplemento de oxigênio, total de dias com doença moderada a grave do trato respiratório

inferior, e incidência e total de dias em terapia intensiva e ventilação mecânica. Como resultados, o estudo aponta:

- A profilaxia com palivizumabe resultou em 55% (IC95% 38-72%, $p=0,00004$) de redução total da hospitalização causada por VSR (10,6% placebo vs 4,8% palivizumabe).
- Para crianças com prematuridade sem broncodisplasia, houve uma redução de 78% na hospitalização por VSR (8,1% vs 1,8%).
- Para crianças com broncodisplasia, a redução foi de 39% (12,8% vs 7,9%).
- Em análise considerando a prematuridade, a redução na hospitalização por VSR foi de 47% ($p=0,003$) e 80% ($p=0,002$), em crianças com IG < 32 semanas e com IG entre 32 e 35 semanas, respectivamente.
- Crianças do grupo do palivizumabe apresentaram (por 100 crianças) menos dias de hospitalização por VSR (62,6 vs 36,4, $p<0,001$), menos dias de hospitalização por VSR com suplemento de oxigênio (50,6 vs 30,3, $p<0,001$), menos dias de hospitalização por VSR com doença do trato respiratório inferior moderada/grave (47,4 vs 29,6, $p<0,001$) e menos admissões na UTI (3% vs 1,3, $p=0,026$). Com relação à necessidade de ventilação mecânica, os resultados do grupo do palivizumabe se sobrepuseram (0,2% vs 0,7%, $p=0,280$), porém as diferenças não foram significativas.
- Os autores afirmaram não haver diferenças significativas com relação aos efeitos adversos entre os dois grupos. Os eventos adversos relatados foram: descontinuidade das injeções devido a eventos adversos (0,3%); reações no local da injeção (1,8% placebo vs 2,7% palivizumabe); elevações moderadas da aspartato-aminotransferase (1,6% placebo vs 3,6% palivizumabe); alanina-aminotransferase (2,0% placebo vs 2,3% palivizumabe). Segundo os autores, eventos adversos hepáticos e renais relacionados ao medicamento do estudo foram semelhantes nos dois grupos.

- **Cardiac Synagis Study¹²:**

Em ensaio clínico randomizado duplo-cego, controlado por placebo, 1287 crianças com doença cardíaca congênita foram randomizadas em dois grupos: 5 injeções IM de palivizumabe ou placebo (15mg/kg 1 por mês). O seguimento foi de 150 dias. O desfecho primário avaliado foi a internação por VSR. Os resultados estão a seguir:

- Os pacientes que receberam profilaxia com palivizumabe tiveram uma redução de risco relativo de 45% para hospitalizações por VSR (9,7% vs 5,3%, $p=0,003$), uma redução de 56% no total de dias de hospitalização por VSR por 100 crianças ($p=0,003$) e uma redução de 73% nos dias de internação hospitalar por VSR com oxigênio suplementar por 100 crianças ($p=0,014$).
- Os eventos adversos foram semelhantes entre os grupos e nenhuma criança interrompeu a utilização do medicamento devido a evento adverso relacionado.
- Eventos adversos graves ocorreram em 55,4% entre os que receberam palivizumabe e 63,1% dos que receberam placebo ($p<0,005$), nenhum deles foi relacionado com palivizumabe. 3,3% no grupo do palivizumabe e 4,2% no grupo do placebo morreram.

- **Estudo IRIS¹³:**

Estudo de coorte com prematuros que receberam profilaxia para VSR com palivizumabe que objetivou comparar taxas de hospitalização e fatores de risco para internação com crianças que não receberam profilaxia com o medicamento. O primeiro grupo (controle) foi derivado de 2 estudos anteriores e incluiu 1583 crianças seguidas durante 2 temporadas sazonais de VSR (1998 a 1999, 1999 a 2000), antes do início da profilaxia com palivizumabe na Espanha. A segunda coorte incluiu 1919 crianças que receberam profilaxia com palivizumabe por duas temporadas subsequentes (2000 a 2001, 2001 a 2002). Ambas as coortes eram de crianças pré-termo (IG <32 semanas) e <6 meses de idade no início da temporada do VSR. Os resultados alcançados pelo estudo são apresentados a seguir:

- A profilaxia com palivizumabe resultou em 70% de redução na taxa de hospitalização por VSR (3,95% na coorte com profilaxia vs 13,25% na coorte sem profilaxia).
- Crianças da coorte sem profilaxia tiveram um risco de hospitalização relacionada ao VSR quase 4 vezes maior em comparação aos pacientes com profilaxia (OR 3,86; IC 95% 2,83-5,25).
- Fatores de risco significativos para internação por VSR em ambas as coortes incluíram: menor idade gestacional, idade cronológica <3 meses no início da estação de VSR, irmãos em idade escolar e baixa escolaridade dos pais.
- A análise multivariada realizada na coorte com profilaxia demonstrou que o risco para hospitalização por VSR diminuiu com o aumento da idade gestacional (OR 0,86; IC95% 0,77-0,96, $p=0,006$) e em recém-nascidos cujos pais haviam concluído

o ensino primário (OR 0,47; IC95% 0,24-0,93, $p=0,02$). O risco para hospitalização por VSR foi maior em lactentes de idade cronológica de 3 meses no início da estação do VSR (OR 0,55; IC95% 0,33-0,92, $p=0,02$). A tendência de maior número de hospitalização por VSR também foi observada em crianças com irmãos em idade escolar (OR 1,6; IC95% 0,99-2,69, $p=0,05$).

- **Estudo Populacional Canadense¹⁴:**

Em estudo observacional de abrangência populacional realizado no Canadá, crianças de alto risco para infecções por VSR (lactentes com IG <36 semanas e de 33-35 semanas com risco moderado) de dois distritos canadenses foram comparadas. Um dos distritos – Calgary – havia implementado a profilaxia com palivizumabe para crianças de alto risco durante as últimas quatro estações de VSR, e o outro distrito – Edmonton – não havia implementado a profilaxia. O estudo comparou o período pré e pós-profilaxia entre as duas regiões demográficas. A prevalência de hospitalização por VSR antes e depois da profilaxia com palivizumabe foi determinada (1995-1998 e 1999-2002, respectivamente). Havia 411 crianças de alto risco elegíveis para receber palivizumabe antes da implementação da profilaxia (Pré) e 496 durante o programa de profilaxia (Pós) em Calgary. Havia 401 e 425 em Edmonton nos períodos Pré e Pós, respectivamente, onde nenhum programa de profilaxia foi implementado.

- Em Calgary, onde palivizumabe foi oferecido, a frequência de hospitalização por VSR foi reduzida significativamente: 7,3% pré vs 3,0% pós (OR 2,53; IC95% 1,34-4,76).
- Nenhuma redução foi observada em Edmonton, onde palivizumabe não foi oferecido: 5,0% pré vs 7,1% pós (OR, 1,45; IC95% 0,81-2,59, $p=0,212$).
- A frequência de hospitalizações por VSR não se alterou nas crianças de risco moderado que não receberam palivizumabe em Calgary (OR 1,26; IC95% 0,75-2,12, $p=0,389$).

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC realizou busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar a melhor evidência científica disponível sobre o tema. Para isso, foi considerada a estratégia de busca descrita na Tabela 1, tendo como principal critério de inclusão o tipo de estudo considerado a melhor evidência para avaliar a eficácia de uma tecnologia para tratamento, isto é, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR). Outro critério de inclusão foi

estudos que avaliassem a eficácia e/ou segurança do palivizumabe na prevenção de infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, estudos sobre outros medicamentos que não o de interesse, estudos que incluam outras indicações do medicamento, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I/II, estudos de extensão sem grupo comparador, relatos ou séries de casos, e estudos escritos em outro idioma que não inglês, português ou espanhol. Não houve restrições com relação à data de publicação.

Tabela 1. Estratégia de busca utilizada na pesquisa por evidências científicas.

Base	Termos	Encontrados	Selecionados	Utilizados
<i>The Cochrane Library</i> (via Bireme) ⁱ	Palivizumab and syncytial (RS e ECR)	36	4	1
<i>Medline</i> (via <i>Pubmed</i>) ⁱⁱ	("palivizumab" [Supplementary Concept]) AND ("Respiratory Syncytial Virus, Human"[Mesh] OR "Respiratory Syncytial Viruses"[Mesh]) Filtros ativados: Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, English, Portuguese, Spanish, Infant: birth-23 months	21	4	1
<i>Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD) ⁱⁱⁱ	Palivizumab and syncytial	36	9	3

RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado.

Além dos artigos obtidos com a estratégia de busca descrita na Tabela 1, foram verificados os “artigos relacionados” dos estudos incluídos, por meio da ferramenta *related*

ⁱ *The Cochrane Library* (via Bireme). Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=pt>>. Acessado em: 05/06/2012.

ⁱⁱ *Medline* (via *Pubmed*). Disponível em: www.pubmed.gov. Acessado em: 04/06/2012.

ⁱⁱⁱ *Center for Reviews and Dissemination* (CRD). Disponível em <www.york.ac.uk/inst/crd>. Acessado em: 08/06/2012.

articles do Pubmed, assim como as referências dos artigos incluídos, visando localizar estudos relevantes adicionais.

A busca realizada na Cochrane Library obteve como resultado 36 referências (entre revisões sistemáticas e ensaios clínicos): 5 revisões sistemáticas completas, 3 protocolos de revisão sistemática e 28 ensaios clínicos registrados na base CENTRAL. Destas, a partir da leitura dos títulos e resumos, foram selecionadas 4: 3 estudos já apresentados pelo demandante^{11,12,14} e 1 revisão sistemática¹⁵. Foram excluídas 12 referências devido ao tipo de estudo, 1 por se tratar de diagnóstico, 2 devido ao idioma, 4 duplicidades, 2 abstracts de congressos, 6 pela indicação e 5 pela intervenção. Sendo excluídas as duplicidades advindas do demandante, foi incluída apenas 1 revisão sistemática¹⁵.

A busca realizada no Medline obteve como resultado 21 referências, entre as quais inicialmente foram selecionadas 4: 2 estudos já apresentados pelo demandante^{11,14} e 2 revisões sistemáticas^{15,16}. Foram excluídas a princípio 16 referências pelo tipo de estudo e 1 pela indicação. Após leitura do texto completo, foram excluídas 3 duplicidades, advindas do demandante e da busca anterior, sendo selecionada uma revisão sistemática¹⁶.

A busca realizada no CRD retornou 36 resultados, sendo selecionadas previamente 9 referências. Foram excluídas 24 pelo tipo de estudo (avaliação econômica), 1 pela intervenção e 1 pela indicação. Uma revisão sistemática foi excluída por tratar-se de tratamento e não profilaxia¹⁷. Dentre as selecionadas, 6 foram excluídas por duplicidade. Foram selecionadas 3 referências, entre revisões sistemáticas¹⁸ e estudos de avaliação de tecnologias em saúde^{19,20}, porém um deles não estava disponível²⁰.

Com base nos critérios de inclusão e exclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foram incluídos 5 estudos, sendo 3 revisões sistemáticas e 2 estudos de avaliação de tecnologias em saúde. Os estudos serão apresentados por ordem cronológica crescente de publicação.

- **Simpson e col.¹⁸ (2001):**

A revisão sistemática de Simpson e col. foi a primeira revisão sistemática publicada sobre o tema. Devido à escassez de estudos publicados até a finalização das buscas dos autores, a revisão acabou por incluir apenas o estudo IMPact-RSV¹¹, o primeiro ensaio clínico publicado sobre o tema em 1998, e incluído em todas as outras revisões sistemáticas que serão aqui apresentadas. Por isso, seus resultados não serão descritos.

- **Dunfield e col.¹⁹(2007):**

O estudo de Dunfield e col. foi uma avaliação de tecnologias em saúde, com avaliação da efetividade clínica e custo-efetividade do palivizumabe para profilaxia da infecção grave por VSR em crianças, produzida para o CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*. Somente o resumo executivo deste estudo está disponível para o público em geral.

A busca foi realizada nas principais bases de dados em saúde, incluindo BIOSIS Previews, EMBASE, MEDLINE, PubMed e Biblioteca Cochrane. A busca também contemplou sites de agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais, incluindo a Universidade de York (CRD), ECRI, Euroscan, HEED e NICE. As buscas foram limitadas para humanos e idioma inglês ou francês. Não foram aplicadas restrições de data. Os tipos de estudo incluídos nos critérios de inclusão foram revisões sistemáticas, avaliações de tecnologias em saúde e ensaios clínicos controlados randomizados.

Os estudos incluídos foram IMPact-RSV¹¹ e Feltes¹², que compararam palivizumabe 15mg/Kg a placebo, ambos já descritos na seção das evidências apresentadas pelo demandante. O primeiro estudo¹¹ foi realizado em crianças com idade ≤ 6 meses, nascidas prematuramente (≤ 35 semanas), ou crianças com idade ≤ 24 meses, com doença pulmonar crônica da prematuridade tratada nos últimos 6 meses. O segundo estudo¹² foi realizado em crianças com idade ≤ 24 meses com doença cardíaca congênita hemodinamicamente significativa não operada ou parcialmente corrigida. Ambos os estudos foram considerados de alta qualidade metodológica.

No estudo IMPact-RSV¹¹, a profilaxia com palivizumabe resultou em 55% redução da hospitalização relacionada ao VSR (4,8% vs 10,6%, $p=0,0004$). A redução do risco absoluto (RRA) foi de 5,8%, o número necessário para tratar (NNT) foi de 17,2. Na análise de acordo com a indicação, houve uma redução de 78% ($p < 0,001$) em hospitalização relacionada ao VSR em crianças prematuras sem doença pulmonar, e redução de 39% ($p=0,038$) em crianças com doença pulmonar. Com relação à prematuridade, para crianças nascidas com IG < 32 semanas que receberam palivizumabe apresentaram uma redução de 47% na hospitalização relacionada ao VSR ($p=0,003$), enquanto que crianças nascidas com IG entre 32 e 35 semanas apresentaram uma redução na hospitalização relacionada ao VSR de 80% ($p=0,002$). Eventos adversos relacionado com o tratamento foram semelhantes em ambos os grupos (10% placebo vs 11% palivizumabe).

No estudo de Feltes e col.¹², uma redução de 45% foi observada para a hospitalização relacionada ao VSR no grupo que recebeu profilaxia com palivizumabe (9,7% vs 5,3%, $p=0,003$). A RRA foi de 4,4%, e o NNT foi de 22,7.

- **Wang e col.¹⁶(2008):**

O estudo realizado por Wang e col. teve como objetivo determinar a efetividade do palivizumabe na prevenção de infecções por VSR em crianças. Baseou-se nos mesmos dois ensaios clínicos randomizados considerados no estudo de Dunfield e col. (IMPact-RSV¹¹ e Feltes¹²). Portanto, os resultados dos estudos são os mesmos que os já apresentados.

Ambos os ensaios utilizados reportaram redução nos dias de hospitalização. O risco de admissão em UTI e o número de dias de internação em UTI foram significativamente reduzidos em crianças prematuras e crianças com doença pulmonar crônica, mas não em crianças com doença cardíaca congênita. Em um dos ensaios clínicos randomizados, foram reduzidos os dias de hospitalização e dias de hospitalização por infecções respiratórias, entretanto, os dias de ventilação mecânica e dias de hospitalização por causas não respiratórias não foram reduzidos. O segundo ensaio clínico randomizado reportou redução significativa nos dias de utilização de oxigênio suplementar, mas a redução não foi significativa quanto à admissão em UTI, dias de hospitalização em UTI e necessidade de ventilação mecânica.

Não houve evidência de que o palivizumabe estivesse associado a maior frequência de eventos adversos. Os eventos reportados mais frequentemente foram reações no local de injeção, febre e nervosismo. Não houve diferença significativa nas taxas de mortes.

- **Morris e col.²¹ (2009):**

A meta-análise de Morris e col. teve como objetivo principal investigar a eficácia da profilaxia com palivizumabe e imunoglobulina contra VSR com relação ao risco de hospitalização relacionada ao VSR. Os objetivos secundários foram determinar se a terapia com anticorpos diminui o risco de infecção por VSR, admissão em UTI, ventilação mecânica e mortalidade em populações de alto risco. Foi realizada análise de subgrupo para crianças prematuras, com doença pulmonar crônica e com doença cardíaca congênita, para o desfecho hospitalização por VSR.

A busca na literatura foi abrangente e realizada por dois revisores independentes e a qualidade dos estudos foi avaliada utilizando-se a escala de Jadad.

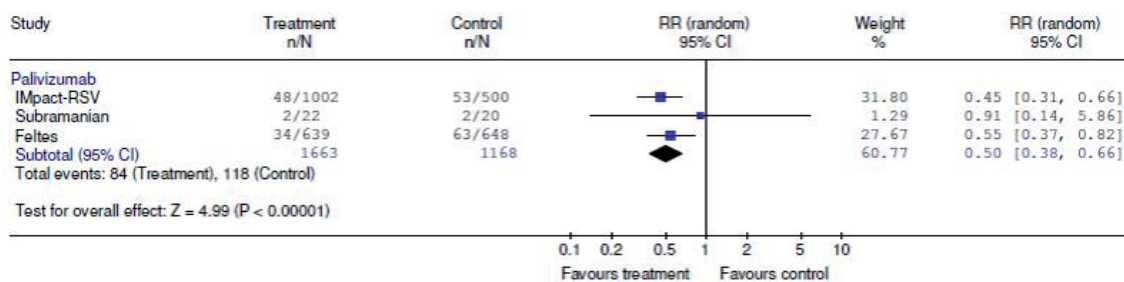
Dentre as 397 referências potencialmente relevantes identificadas na busca, apenas 6 atenderam aos critérios de inclusão e foram incluídas na meta-análise. Destas, 3 foram estudos utilizando RSV-IGIV (fora do escopo deste parecer) e 3 utilizando palivizumabe (total de 1.663 indivíduos randomizados nos grupos de tratamento). Dois dos estudos com palivizumabe^{11,12} já haviam sido incluídos nas revisões de Dunfield e col.¹⁹ e Wang e col.¹⁶, e o terceiro, Subramanian e col.²² foi um estudo de fase I/II, no qual o fármaco foi administrado por via

intravenosa ao invés de intramuscular. A inclusão deste último na meta-análise pode ter interferido na qualidade dos resultados obtidos.

Subramanian e col.²² utilizaram escalonamento de doses em diferentes braços de tratamento. A meta-análise considerou apenas os resultados do braço cuja posologia foi de 15mg/Kg.

Com relação ao desfecho hospitalização por VSR, o risco relativo (RR) foi 0,50 (IC 95% 0,38-0,66; $p < 0,00001$, $i^2 = 0\%$) (FIGURA 1). O NNT para prevenir uma hospitalização foi 20 (IC 95%, 14-33). Para o grupo dos prematuros houve uma tendência de maior benefício, sendo o RR para hospitalização de prematuros recebendo palivizumabe igual a 0,2 (IC95% 0,09-0,46; $p = 0,0001$), entretanto apenas um estudo apresentou dados para esta análise.

Figura 1. Resultados do estudo de Morris e col. com relação ao desfecho hospitalização por VSR.



O uso de palivizumabe resultou em uma diminuição significativa da admissão em UTI (RR=0,29; IC95% 0,14-0,59; $p = 0,0007$; $i^2 = 57,3\%$; NNT=20; IC95% 9-30). Um estudo avaliou o impacto de palivizumabe na infecção por VSR, mas não encontrou redução significativa para este desfecho. Também não houve redução significativa no risco de ventilação mecânica ou mortalidade pela profilaxia com anticorpos.

A taxa de mortalidade geral foi baixa e a maioria das mortes foi por causas não relacionadas à profilaxia ou à infecção por VSR. O RR de mortalidade em pacientes recebendo palivizumabe foi avaliado por dois estudos, com 1.641 pacientes tratados, apresentando resultado de 0,71 (IC95% 0,42-1,19; $p = 0,19$). Os eventos adversos associados ao palivizumabe foram raros e nenhum evento adverso específico mostrou-se estatisticamente mais significativo nos grupos de tratamento quando comparados aos grupos controle. Todos os resultados apresentam-se resumidos na TABELA 2.

Tabela 2. Resultados dos desfechos primários e secundários do estudo de Morris e col.

Medida de desfecho	RR Palivizumabe (IC95%)	Características dos estudos
Hospitalização por VSR	0,50 (0,38-0,66)	3 estudos ^{11,12,22} , 1663 tratados
Internação em UTI	0,29 (0,14-0,59)	2 estudos ^{11,12} , 1641 tratados
Ventilação mecânica	1,10 (0,20-6,09)	2 estudos ^{11,12} , 1641 tratados

Infecção por VSR	0,45 (0,09-2,22)	1 estudo ²² , 22 tratados
Mortalidade	0,71 (0,42-1,19)	2 estudos ^{11,12} , 1641 tratados

- **Checcia e col.¹⁵ (2011):**

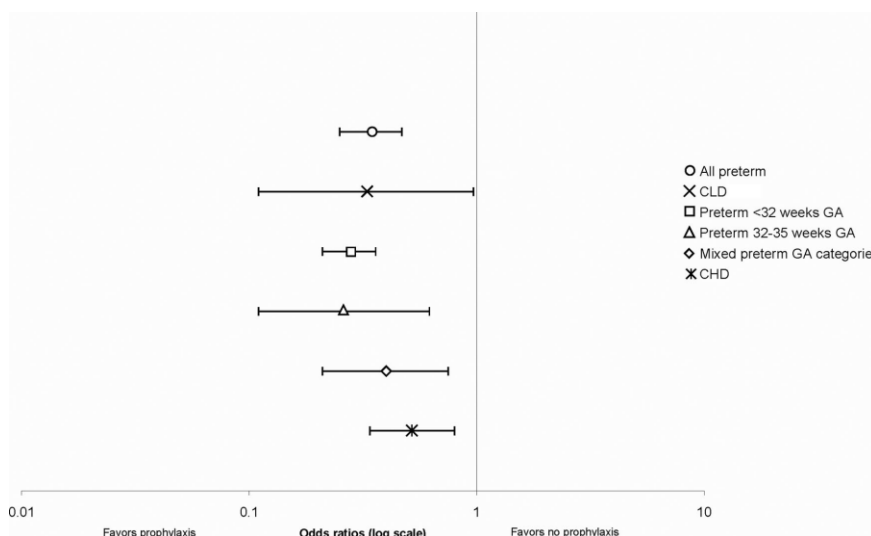
A revisão sistemática com meta-análise de Checcia e col. objetivou avaliar o impacto da profilaxia com palivizumabe na mortalidade e morbidade associadas com a infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças de alto risco (IG <35 semanas, doença pulmonar crônica e doença cardíaca congênita).

Os autores pesquisaram nas bases MEDLINE, EMBASE e CURRENT CONTENTS. Dois revisores selecionaram os estudos independentemente e apenas ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte prospectivos ou retrospectivos foram incluídos. Um total de 2473 referências foram escaneadas e 10 estudos comparativos sobre a profilaxia do palivizumabe, avaliando um total de mais de 15 mil crianças, foram incluídos. Os estudos clínicos contemplados nas outras revisões sistemáticas descritas nesta seção estavam incluídos (IMPACT-RSV¹¹, Feltes¹² e Subramanian²²), sendo os demais estudos observacionais de coorte, prospectivos e retrospectivos.

Os resultados da revisão de Checcia e col. com relação ao desfecho hospitalização por VSR foram analisados separadamente, dependendo da indicação. Tais resultados foram favoráveis, embora heterogêneos com relação aos critérios de elegibilidade, e são apresentados na

Figura 2 Pode-se observar que a taxa de hospitalização por VSR foi significativamente menor entre as crianças com profilaxia em comparação com aquelas sem profilaxia (4,1% vs 10,4%; OR 0,35; IC95% 0,25-0,47) e os melhores resultados são notados para prematuros com IG entre 32 e 35 semanas.

Figura 2. Resultados do estudo de Checcia e col. com relação ao desfecho hospitalização por VSR.



5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Foi realizada análise de impacto orçamentário da incorporação do palivizumabe no Sistema Único de Saúde pelo Departamento de Economia da Saúde, Investimentos e Desenvolvimento (DESID), da Secretaria Executiva do Ministério da Saúde do Brasil.

A análise foi delineada na perspectiva do Sistema Único de Saúde e com horizonte temporal de 5 anos. As populações elegíveis foram identificadas com base nos ensaios clínicos conduzidos com palivizumabe^{11,12}, sendo considerados elegíveis para a imunização: cenário 2: todos os recém-nascidos prematuros (IG<36 semanas) e crianças até 2 anos nascidas a termo portadoras de doença pulmonar crônica (DPC) ou doença cardíaca congênita (DCC); cenário 3: prematuros <31 semanas, crianças entre 32 e 36 semanas portadoras de DPC ou DCC e crianças a termo com DPC ou DCC até 2 anos de idade. O cenário que será considerado neste parecer será o 3º cenário.

O número de crianças brasileiras que se enquadram dentro dos critérios de elegibilidade foi retirado do Sistema de Informações de Nascidos Vivos (SINASC), considerando o quantitativo de recém-nascidos estratificados por IG e o quantitativo de recém-nascidos com anomalias pulmonares ou do sistema cardiovascular, para os anos de 2008, 2009 e 2010.

A imunização com palivizumabe requer cinco doses do medicamento, uma por mês, durante um período de 5 meses de maior incidência de infecções por VSR. Atualmente o palivizumabe é produzido por apenas uma companhia farmacêutica e está registrado na ANVISA em frascos de 50 e 100mg. A dose recomendada é 15 mg/Kg por mês, totalizando 75 mg/Kg por paciente para a imunização completa.

O peso ao nascer dos prematuros foi obtido a partir do SINASC e o peso médio das crianças entre zero e 2 anos foi obtido da Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). O preço do frasco de 100mg do medicamento foi extraído da base de registro de compras do governo federal (SIASG) para o ano de 2010. As taxas de internação hospitalar foram obtidas a partir dos ensaios clínicos que compararam este desfecho em populações imunizadas vs não imunizadas^{11,12}. Foram considerados os gastos com internações hospitalares, extraídos do Sistema de Informações Hospitalares (SIH SUS).

Os resultados da análise de impacto orçamentário podem ser vistos na TABELA 3.

Tabela 3. Resultados de gastos totais, gastos incrementais e impacto orçamentário no horizonte de 5 anos, considerando as taxas de incorporação (entre parênteses).

		Gastos Totais				
	Prematuridade	1º ano (10%)	2º ano (25%)	3º ano (50%)	4º ano (75%)	5º ano (100%)
Cenário 1	Até 36 semanas	14.924.980,00	15.945.306,00	17.035.386,00	18.199.988,00	19.444.209,00
	Até 31 semanas	2.665.014,00	2.846.051,00	3.041.136,00	3.247.450,00	3.471.261,00
Cenário 3	-	14.873.854,00	33.515.603,00	64.618.362,00	96.051.272,00	127.754.055,00
		Gastos Incrementais				
Cenário 3- Cenário 1	-	12.208.840,00	30.669.552,00	61.577.226,00	92.803.822,00	124.282.794,00
		Impactos Orçamentários				
Cenário 3- Cenário 1	-	0,01	0,03	0,07	0,10	0,14

Obs.: O cenário 1 reflete a situação atual, no qual as crianças que compõem o grupo de risco não são imunizadas. Os autores projetaram taxas de incorporação de 10%, 25%, 50%, 75% e 100% para os 5 anos do horizonte temporal da análise.

Importante salientar que o preço médio do frasco do medicamento palivizumabe utilizado na análise foi de R\$ 2.730,00, retirado da base de registro de compras do governo federal, SIASG, que difere do preço já mencionado anteriormente neste parecer.

A CONITEC também realizou busca por preços internacionais do medicamento palivizumabe que se encontram a seguir e demonstram que o Preço Máximo de Venda ao

Governo da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) é cerca de R\$ 1.000 superior ao menor preço encontrado que foi o da França.

País	Fonte	Apresentação	Preço Líquido em Moeda Local	Preço por MG	Preço por MG Líquido em Reais	Preço da apresentação em R\$
EUA	FSS	PALIVIZUMAB 100MG/VIL INJ	USD 1.345,88	USD 13,46	R\$ 27,19	R\$ 2.719,00
França	www.theriaque.org	SYNAGIS 100MG/1ML PDR ET SOL INJ	EUR 678,41	EUR 6,78	R\$ 17,17	R\$ 1.717,00
Grécia	www.virtualpharmacy.gr	SYNAGIS PS.INJ.SOL 1FLx100MG+SOLV 1ML	EUR 734,74	EUR 7,35	R\$ 18,60	R\$ 1.860,00
Itália	http://www.agenziafarma.co.it/it/attualita/1690	SYNAGIS/1FIALA IM 100 MG + 1 FIALA SOLV	EUR 904,83	EUR 9,05	R\$ 22,90	R\$ 2.290,00
Espanha	www.petroni.it	SYNAGIS 100 MG 1 VIAL	EUR 849,64	EUR 8,50	R\$ 21,50	R\$ 2.150,00

1 USD = R\$ 2,0201

1 EUR = R\$ 2,531

Valores para o dia 04 julho 2012

Além disso, o Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS) n° 15, de junho de 2011, que avaliou o uso do palivizumabe, apresentou o preço do Reino Unido de 600,10 libras para a apresentação de 100mg, extraído de uma revisão sistemática. Considerando a taxa de câmbio de 04/07/12 de R\$ 3,1505, o preço seria de R\$ 1.890,62.

6. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

Na estratégia de busca utilizada para localizar evidências científicas para eficácia, foram localizados 24 estudos de avaliação econômica sobre a utilização do medicamento palivizumabe para a profilaxia de infecção grave pelo VSR na base do CRD.

Na análise dos títulos e resumos, se identificou diferentes países: 8 estudos norte-americanos (EUA), 2 do Canadá, 2 da Áustria, 2 da Itália, 2 da Espanha, 1 da Suécia, 1 da Nova Zelândia, 1 da Argentina, e 1 tratava-se de um resumo executivo. Foram ainda identificados dois estudos já incluídos neste parecer, o estudo de Simpson e col.¹⁸, desconsiderado por não atender a todas as indicações possíveis, e Wang e col.¹⁶, que aparece com 3 publicações, uma de 2007²³, a de 2008 atualizada e uma de 2011²⁴, onde faz uma avaliação de subgrupos, mas não acrescenta mais nenhum estudo.

O estudo de custo-efetividade de Wang e col. incluiu 21 estudos, destes 3 eram revisões sistemáticas e 18 eram estudos de avaliação econômica primária. Estes estudos reportaram razões de custo-efetividade em diferentes medidas: custo por ano de vida ganho, custo por hospitalização evitada, custo por QALY (anos de vida ajustados pela qualidade).

Todas as 3 revisões sistemáticas incluídas chegaram à conclusão que **o palivizumabe não é custo-efetivo se utilizado para todos os pacientes previstos em sua bula, entretanto, sua utilização em crianças com alto risco é justificável.**

As razões de custo-efetividade incrementais entre os 18 estudos econômicos variaram de £25.800 a £404.900 libras por ano de vida ganho e de £3.200 a £1.489.700 libras por QALY. Para crianças com doença cardíaca congênita (DCC), as taxas variaram de £5.300 a £7.900 libras por ano de vida ganho e de £7.500 a £68.700 libras/QALY. O principal motivo para as discrepâncias supracitadas foram as diferentes taxas de mortalidade assumidas para o VSR nos diferentes estudos. Dada a grande heterogeneidade dos resultados encontrados nos estudos levantados pela revisão sistemática, o autor decidiu construir um novo modelo para avaliar o custo-efetividade, em termos de QALY, do palivizumabe na profilaxia do VSR, na perspectiva do sistema de saúde o Reino Unido.

O horizonte temporal utilizado foi de uma vida inteira (*life time*). Foi utilizada uma taxa de desconto de 3,5% ao ano, tanto para os custos quanto para os benefícios, e uma simulação de Monte Carlo para avaliar o impacto das incertezas. Os resultados foram expressos em libras/QALY e libras/ano de vida ganho. Os resultados obtidos pelo modelo foram de £454.100 libras/QALY para as crianças prematuras sem doença pulmonar crônica (DPC), £63.800 libras/QALY para crianças com DPC e £79.800/QALY para crianças com DCC. Em termos de anos de vida ganhos, os resultados foram £446.100 libras para as crianças sem DPC, £62.600 libras para crianças com DPC e £78.400 libras para crianças com DCC.

Assim como os outros estudos incluídos na revisão sistemática, os resultados do modelo demonstraram que o palivizumabe não é custo-efetivo, considerando a totalidade dos pacientes para os quais ele é indicado e uma disposição a pagar de £30.000 libras/QALY. Análises de subgrupo demonstraram que a profilaxia com palivizumabe pode ser custo-efetiva em crianças com diagnóstico mais específico.

7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

A evidência atualmente disponível sobre a eficácia da profilaxia com palivizumabe para a prevenção da infecção grave pelo vírus sincicial respiratório (VSR) é baseada em estudos de boa qualidade metodológica e grau de recomendação A e B, fundamentada em dois ensaios clínicos randomizados^{11,12} e revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados^{16,19,21} e estudos observacionais¹⁵.

Neste sentido, os resultados apresentados sugerem que a profilaxia com palivizumabe reduz a hospitalização relacionada ao VSR em 55% e 45%, em prematuros e portadores de doença pulmonar crônica (RRA 5,8%, NNT 17,2)¹¹ e em pacientes com doença cardíaca congênita (RRA 4,4%, NNT 20)¹², respectivamente, podendo chegar a 80% de redução, no subgrupo de prematuros com IG entre 32 e 35 semanas¹¹. A revisão sistemática que incluiu a maior quantidade de estudos mostrou uma redução total na taxa de hospitalização por VSR de 65% entre as crianças com profilaxia (4,1% vs 10,4%; OR 0,35; IC95% 0,25-0,47)¹⁵. A profilaxia com palivizumabe foi associada a uma redução em todas as causas de mortalidade e hospitalização por VSR entre os prematuros de alto risco. Houve também redução no número de dias de hospitalização relacionada ao VSR, no número de dias com uso de oxigênio, na frequência de internações em UTI e nos dias com infecção moderada ou grave do trato respiratório inferior.

Além de ser alvo de várias demandas judiciais em todo o Brasil, o palivizumabe já está incorporado em alguns estados e municípios brasileiros, como São Paulo (desde 2007), Santa Catarina (desde 2010), Minas Gerais (2010), Rio Grande do Sul (2011) Rio de Janeiro (2012), e Goiânia (desde 2010).

Embora a evidência disponível sugira que o medicamento é eficaz, três pontos de discussão foram cruciais para a tomada de decisão quanto à incorporação. O primeiro diz respeito às indicações para as quais a utilização é mais custo-efetiva. Não há estudos de custo-efetividade para a perspectiva do SUS, porém estudos de avaliação econômica internacionais sugerem que o medicamento não é custo-efetivo se utilizado conforme as indicações previstas em sua bula. Entretanto, sua utilização em crianças com alto risco seria justificável.

Outra questão versou sobre a sazonalidade do vírus, que é diferente de acordo com a região do país. Por isso, a imunização poderá ocorrer em períodos diferentes do ano de acordo com a região. Atualmente, nos estados onde já está incorporado, o palivizumabe é utilizado nos períodos de abril a agosto, em São Paulo, Santa Catarina, Minas Gerais, Rio de Janeiro e Goiânia, e de maio a setembro, no Rio Grande do Sul.

O terceiro ponto discutido foi a forma de disponibilização do medicamento. Nos estados onde já é disponibilizado, o palivizumabe é distribuído em Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIEs) ou em Unidades de Pronto Atendimento (UPAs).

Considerando o exposto, a CONITEC, na 6ª reunião ordinária de 05/07/12, recomendou a incorporação do palivizumabe para a prevenção da infecção grave associada ao vírus sincicial respiratório em crianças do subgrupo de mais alto risco para internações ou

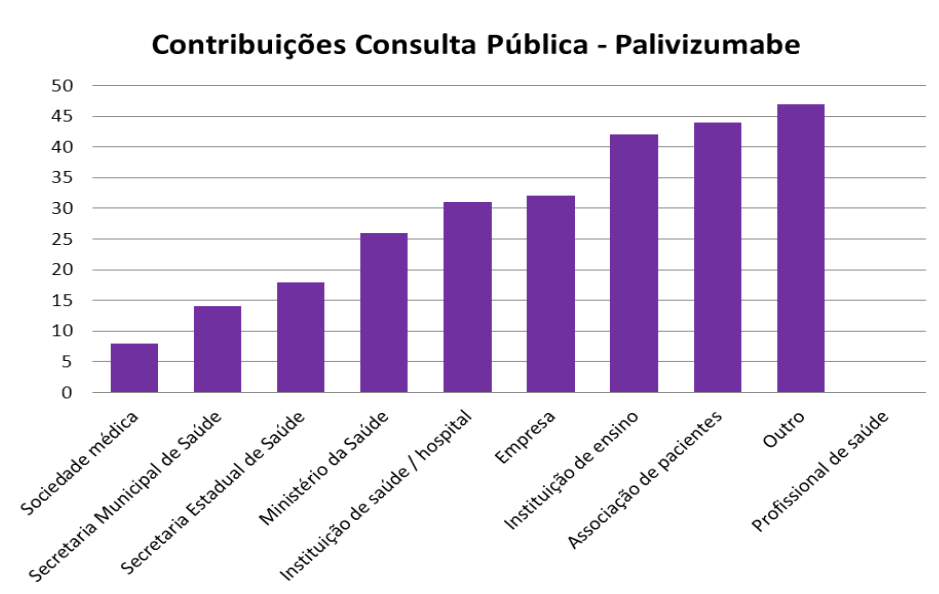
complicações, ou seja, prematuros com IG ≤ 28 semanas e crianças até 2 anos portadoras de doença pulmonar crônica e doença cardíaca congênita e com as seguintes condições:

- Elaboração de orientação de uso pelo Ministério da Saúde; e
- Redução significativa de preço do medicamento palivizumabe.

8. CONSULTA PÚBLICA

Realizada entre 18/07/12 e 27/07/12, 262 contribuições foram enviadas à consulta pública do medicamento palivizumabe, sendo a maioria das contribuições advindas das categorias “Outro” (47) e “Associações de pacientes” (44) (FIGURA 3). Notou-se, nesse caso, a ocorrência de preenchimento incorreto do formulário de consulta pública, pois mesmo nas outras categorias, a grande maioria das contribuições veio de pais, mães e familiares de crianças prematuras ou com doenças cardíacas ou pulmonares, que estariam dentro dos critérios de inclusão de uso do medicamento.

Figura 3. Contribuições da consulta pública do palivizumabe.



Segundo análise, as principais contribuições da consulta pública, constantes do Quadro 1, dizem respeito à solicitação relativa à inclusão de prematuros com idade gestacional ≤ 28 semanas (ou ≤ 35 semanas ou ainda ≤ 37 semanas) nas indicações de uso do palivizumabe. A persistência vista neste conjunto de contribuições se deve ao argumento de que em alguns

estados onde o medicamento já é disponibilizado indivíduos com esta faixa de prematuridade estariam contemplados dentro dos critérios de inclusão do protocolo de utilização.

Quadro 1. Principais contribuições da consulta pública do palivizumabe.

Principais contribuições	Justificativas
Solicitação de maior abrangência da incorporação, incluindo a população de prematuros com idade gestacional ≤ 32 semanas.	Apelo baseado nos critérios de inclusão de alguns protocolos clínicos estaduais, os quais não se confirmaram pela busca descrita no Quadro 2, e nas Diretrizes para o manejo da infecção causada pelo Vírus Sincial Respiratório da SBP (citada neste parecer).
Solicitação da inclusão de prematuros com idade gestacional ≤ 37 semanas.	
Oferta da dose intra-hospitalar de palivizumabe na sazonalidade para recém-nascidos ou crianças previstas no protocolo que encontram-se internadas em unidade neonatal ou de pediatria	O mecanismo de oferta do medicamento será definido pelo Ministério da Saúde no prazo de 180 dias a partir da publicação da decisão do Secretário de Ciência, Tecnologias e Insumos Estratégicos, conforme prevê o Decreto nº 7.646/2011.

Para esclarecer essa solicitação, a Secretaria Executiva da CONITEC realizou uma busca por protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas ou instruções de uso do medicamento palivizumabe naqueles estados onde já é disponibilizado. O resultado da busca revela que os estados que já incorporaram o medicamento o distribuem a prematuros com idade gestacional ≤ 28 semanas, segundo informações constantes no Quadro 2.

Quadro 2. Indicações de uso do palivizumabe nos estados e município onde já é disponibilizado.

Estado	Data de início	Sazonalidade	Protocolo
São Paulo	14/07/2007	Abril a agosto	Menores de 1 ano de idade que nasceram prematuros (IG ≤ 28 semanas), após alta hospitalar; crianças menores de 2 anos, portadores de patologia congênita com repercussão hemodinâmica significativa ou doença pulmonar crônica de prematuridade, que necessitaram tratamento nos 6 meses anteriores ao período de sazonalidade.
Minas Gerais	16/07/2010	Abril a agosto	Crianças menores de 6 meses de idade que nasceram prematuras (IG ≤ 28 semanas); crianças menores de 6 meses de idade, portadoras de patologia congênita com repercussão hemodinâmica importante ou com doença pulmonar crônica da prematuridade.

Goiânia	2010	Abril a agosto	Crianças menores de um ano de idade que nasceram prematuras (IG \leq 28 semanas), após alta hospitalar; crianças menores de dois anos de idade, portadores de patologia cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica importante ou com doença pulmonar crônica da prematuridade, que necessitaram tratamento nos seis meses anteriores ao período de sazonalidade do VSR.
Santa Catarina	2010	Abril a agosto	Crianças menores de 12 meses de idade que nasceram prematuras (IG \leq 28 semanas), após alta hospitalar; crianças menores de 12 meses de idade, portadoras de patologia congênita com repercussão hemodinâmica importante que: (a) estejam recebendo medicação para controlar a insuficiência cardíaca congestiva; (b) apresentem hipertensão pulmonar de grau moderado ou severo ou; (c) apresentem cardiopatia congênita cianótica. Para este último caso, o médico solicitante deve possuir especialidade em cardiologia: crianças menores de 2 anos de idade portadoras de doença pulmonar grave que fizeram tratamento nos 6 meses anteriores ao período de sazonalidade (oxigênio, diurético, broncodilatador, corticoide inalatório).
Rio Grande do Sul	Abril 2011	Mai a setembro	Crianças menores de um ano de idade que nasceram prematuras (idade gestacional \leq a 28 semanas e \leq a 1.250g), iniciando quando da alta hospitalar; crianças menores de dois anos de idade, portadoras de doença pulmonar crônica da prematuridade ou com cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa (com manifestações de insuficiência cardíaca congestiva, ou hipertensão pulmonar grave, ou doença cardíaca cianótica) e que necessitaram de tratamento para a doença pulmonar ou cardíaca nos seis meses anteriores ao período de sazonalidade do VSR.
Rio de Janeiro	19/03/2012	Abril a agosto	Menores de 1 ano de idade cujo nascimento tenha se dado com idade gestacional \leq 28 semanas (nascidos prematuramente); menores de 2 anos de idade, desde que portadores de cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa ou de doença pulmonar crônica de prematuridade, que tenham necessitado de tratamento nos 6 meses anteriores ao período de sazonalidade.

9. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 02/08/2012 deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do medicamento palivizumabe para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças do subgrupo de mais alto risco para internações ou complicações, ou seja, prematuros com idade gestacional ≤ 28 semanas e crianças até 2 anos com doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, com as seguintes condições:

- elaboração de orientação de uso pelo Ministério da Saúde; e
- redução significativa de preço do medicamento palivizumabe.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 12/2012, na 7ª reunião ordinária de 02/08/2012.

10. DECISÃO

O Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde subsidiado pela recomendação dos membros do plenário e pela viabilidade orçamentária tornou pública a incorporação do medicamento palivizumabe, ampliando o seu uso para prematuros com Idade Gestacional menor ou igual a ~~*32~~ 28 semanas.

PORTARIA SCTIE-MS Nº 53, de 30 de novembro de 2012

Torna pública a decisão de incorporar o medicamento palivizumabe para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório no Sistema Único de Saúde (SUS).

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve que:

Art. 1º Fica incorporado no SUS o medicamento palivizumabe para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças do subgrupo de mais alto risco para internações ou complicações, ou seja, prematuros com Idade Gestacional menor ou igual a ~~*32~~ 28 semanas e crianças até 2 anos com doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, com as seguintes condições: elaboração de orientação de uso pelo Ministério da Saúde e redução significativa de preço do medicamento palivizumabe.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646, as áreas técnicas do Ministério da Saúde terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar a oferta ao SUS, após a finalização da negociação de preços. A documentação objeto desta decisão está à disposição dos interessados no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 232, de 03 de dezembro de 2012, pág. 78.

***RETIFICAÇÃO**

Na Portaria Nº 53, de 30 de novembro de 2012, publicada do DOU n.º 232, de 3 de dezembro de 2012, Seção 1, página 78, onde se lê:

"Art. 1º Fica incorporado no SUS o medicamento palivizumabe para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças do subgrupo de mais alto risco para internações ou complicações, ou seja, prematuros com Idade Gestacional menor ou igual a 32 semanas e crianças até 2 anos com doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, com as seguintes condições: elaboração de orientação de uso pelo Ministério da Saúde e redução significativa de preço do medicamento palivizumabe.

Leia-se:

"Art. 1º Fica incorporado no SUS o medicamento palivizumabe para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças do subgrupo de mais alto risco para internações ou complicações, ou seja, prematuros com Idade Gestacional menor ou igual a 28 semanas e crianças até 2 anos com doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, com as seguintes condições: elaboração de orientação de uso pelo Ministério da Saúde e redução significativa de preço do medicamento palivizumabe."

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 90, de 13 de maio de 2013, pág. 56.

11. REFERÊNCIAS

-
- ¹ Salomão Junior JB, Gardinassi LGA, Simas PVM, Bittar CO, Souza FP, Rahal P, Zanetta DMT. Human respiratory syncytial virus in children hospitalized for acute lower respiratory infection. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(3):219-224.
- ² Sociedade Brasileira de Peditria (SBP). Diretrizes para o Manejo da Infecção Causada pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR). Disponível em: http://www.sbp.com.br/pdfs/diretrizes_manejo_infec_vsr_versao_final1.pdf. Acessado em: 11/06/2012.
- ³ BRATS – Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Uso Profilático do Palivizumabe em Crianças com Alto Risco para Doença por Vírus Sincicial Respiratório. Ano VI nº 15, junho de 2011.
- ⁴ Riccetto AGL, Ribeiro JD, Silva MTN, Almeida RS, Arns CW, Baracat ECE. Respiratory Syncytial Virus (RSV) in Infants Hospitalized for Acute Lower Respiratory Tract Disease: Incidence and Associated Risks. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2006;10(5):357-361.
- ⁵ Carbonell-Estrany X, Quero J. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(9):874-879.
- ⁶ Mac Donald NE, Hall CB, Suffin SC, et al. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med*. 1982;307:397-400.
- ⁷ Carpenter TC, Stenmark KR. Predisposition of infants with chronic lung disease to respiratory syncytial virus-induced respiratory failure: a vascular hypothesis. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(suppl 1):S33-S40
- ⁸ Calegari T, Queiroz DAO, Yokosawa J, Silveira HL, Costa LF, Oliveira TFM, Luiz LN, Oliveira RC, Diniz FC, Rossi LMG, Carvalho CJ, Lima AC, Mantese OC. Clinical-Epidemiological Evaluation of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children Attended in a Public Hospital in Midwestern Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2005;9(2):156-161.
- ⁹ Vieira SE, Stewien KE, Queiroz DAO, Durigon EL, Török TJ, Anderson LJ, Miyao CR, Hein N, Botosso VF, Pahl MM, Gilio AE, Ejzenberg B, Okay Y. Clinical Patterns and Seasonal Trends in Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations in São Paulo, Brazil. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 43(3):125-131, 2001.
- ¹⁰ ABBOTT. Bula do Synagis – Palivizumabe. Disponível em: http://www.abbottbrasil.com.br/abbott/upload/bulario/1326737800bu_08_synagis_jun_11_dem.doc.pdf?PHPSESSID=4o70p5I5mo5kqgcab4ithvau91. Acessado em: 08/06/2012.
- ¹¹ The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*. 1998 Sep;102(3 Pt 1):531-7

-
- ¹² Feltes TF, Cabalka AK, Meissner C, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, Connor EM, Sondheimer HM, The Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab Prophylaxis Reduces Hospitalization Due To Respiratory Syncytial Virus In Young Children With Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease *J Pediatr* 2003;143:532-40.
- ¹³ Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J, The Iris Study Group. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in Premature Infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2003;22:823–7.
- ¹⁴ Mitchell I, Tough S, Gillis L, Majaesic C. Beyond randomized controlled trials: a "real life" experience of respiratory syncytial virus infection prevention in infancy with and without palivizumab. *Pediatr Pulmonol*. 2006 Dec;41(12):1167-74.
- ¹⁵ Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Xu Y, Fahrbach K, Welliver RC Sr. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med*. 2011 Sep;12(5):580-8.
- ¹⁶ Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008 Dec;12(36):iii, ix-x, 1-86.
- ¹⁷ Hu J, Robinson JL. Treatment of respiratory syncytial virus with palivizumab: a systematic review. *World Journal of Pediatrics* 2010; 6(4): 296-300.
- ¹⁸ Simpson S, Burls A. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of palivizumab (Synagis) in the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants at high risk of infection Birmingham: University of Birmingham, Department of Public Health and Epidemiology. West Midlands Development and Evaluation Service Report; 30. 2001.
- ¹⁹ Dunfield L, Mierzwinski-Urban M. Palivizumab prophylaxis against respiratory syncytial virus. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Technology Report No 80. 2007.
- ²⁰ Pichon-Riviere A, Augustovski F, Garcia Marti S, Bardach A, Lopez A, Regueiro A, Glujovsky D, Alcaraz A, Colantonio L, Aruj P, Calcagno J. Palivizumab to prevent respiratory syncytial virus infections of the lower tract. Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS). Informe de Respuesta Rapida No.121. 2007.
- ²¹ Morris SK, Dzolganovski B, Beyene J, Sung L. A metaanalysis of the effect of antibody therapy for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection. *BMC Infectious Diseases* 2009; 9:106.
- ²² Subramanian KN, Weisman LE, Rhodes T, Ariagno R, Sánchez PJ, Steichen J, Givner LB, Jennings TL, Top FH Jr, Carlin D, Connor E. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody

to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. MEDI-493 Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 Feb;17(2):110-5.

²³ Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A. The clinical and cost-effectiveness of immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus with palivizumab in children. Birmingham: University of Birmingham, West Midlands Health Technology Assessment Group. 2007

²⁴ Wang D, Bayliss S, Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses *Health Technology Assessment* 2011; 15(5): 1-124