

Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Omalizumabe para asma alérgica grave - CONITEC

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
20/12/2015	Profissional de saúde	1ª - Não 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Boa 7ª -	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
31/12/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, O paciente grave e mal controlado apesar de uso da terapêutica convencional necessita opções de tratamento para melhorar qualidade de vida (incluindo melhora de fatores objetivos e subjetivos), evitando afastá-lo por período prolongado das suas atividade laborais e sociais.</p> <p>2ª - Sim, O controle da asma grave resistente a medicações reduziria em muito os gastos financeiros com idas a serviços de urgência e internações. Lembro que nossos serviços de saúde estão superlotados e o mau atendimento destes pacientes leva a mortes evitáveis, grandes períodos de incapacidade temporária e a sequelas incapacitantes, que oneram em mais a sociedade/ Estado. Afastamentos prolongados aumento gastos da Previdência Pública com Auxílios Doenças (sendo a asma uma doença crônica, tende a gerar a chamada `consolidação da incapacidade`, em que segurado que está muito tempo afastado do trabalho tende a resistir ao retorno às atividade, pleiteando indefinidamente maiores afastamentos e aposentadorias, o que gera inclusive o efeito `nocebo` ~ a possibilidade de retorno ao trabalho se melhora do quadro leva a sensação de nunca estar bem o suficiente para arcar com suas próprias despesas e de dependentes). Os pacientes mal controlados demandam cuidados extras não só do Estado, bem como de familiares, que deixam de trabalhar e produzir (ciclo vicioso de gastos). A população está cada vez mais ciente de seus direitos (porém infelizmente associado a existência de Advogados com objetivos equivocados e Magistrados com decisões questionáveis) leva a chamada `Judicialização da Saúde`, com gastos diretos e indiretos com processos Judiciais. Resumindo, o uso associado de uma medicação para melhorar uma doença crônica e muito prevalente na Sociedade levaria a redução de custos em todas as esferas.</p> <p>3ª - Sim, Idem item 7: O controle da asma grave resistente a medicações reduziria em muito os gastos financeiros com idas a serviços de urgência e internações. Lembro que nossos serviços de saúde estão superlotados e o mau atendimento destes pacientes leva a mortes evitáveis, grandes períodos de incapacidade temporária e a sequelas incapacitantes, que oneram em mais a sociedade/ Estado. Afastamentos prolongados aumento gastos da Previdência Pública com Auxílios Doenças (sendo a asma uma doença crônica, tende a gerar a chamada `consolidação da incapacidade`, em que segurado que está muito tempo afastado do trabalho tende a resistir ao retorno às atividade, pleiteando indefinidamente maiores afastamentos e aposentadorias, o que gera inclusive o efeito `nocebo` ~ a possibilidade de retorno ao trabalho se melhora do quadro leva a sensação de nunca estar bem o suficiente para arcar com suas próprias despesas e de dependentes). Os pacientes mal controlados demandam cuidados extras não só do Estado, bem como de familiares, que deixam de trabalhar e produzir (ciclo vicioso de gastos). A população está cada vez mais ciente de seus direitos (porém infelizmente associado a existência de Advogados com objetivos equivocados e Magistrados com decisões questionáveis) leva a chamada `Judicialização da Saúde`, com gastos diretos e indiretos com processos Judiciais. Resumindo, o uso associado de uma medicação para melhorar uma doença crônica e muito prevalente na Sociedade levaria a redução de custos em todas as esferas.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Boa</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		7ª -	
05/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Boa</p> <p>7ª - Os estudos sobre o omalizumabe no tratamento de pacientes com asma alérgicagrave demonstraram a eficácia do omalizumabe na redução de exacerbações e hospitalizações nos pacientes com asma moderada a grave, não controlada com o uso de CI + LABA.</p>	
05/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Existem evidências clínicas, inclusive através de revisões sistemáticas como esta da Cochrane de 2014, que demonstram que o uso do omalizumabe é capaz de reduzir o número de exacerbações relacionadas à asma e melhorar a qualidade de vida, além de reduzir a dose de corticoide necessária para o controle da doença. Isto pode ter um impacto significativo para o controle da asma e redução de efeitos colaterais do corticoide, em especial para crianças, apesar da existência de menor número de estudos em crianças.</p> <p>2ª - Sim, Existem trabalhos demonstrando a custo-efetividade do omalizumabe no tratamento da asma grave, mas talvez necessitemos de mais estudos avaliando aspectos da nossa realidade.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Existem casos bem específicos nos quais o omalizumabe tem um grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. Talvez fosse necessário estabelecer critérios rígidos para a utilização da medicação antes de fazer uma recomendação não favorável.</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Boa</p> <p>7ª -</p>	
06/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Muito boa</p> <p>7ª - É mais uma alternativa de melhorar a qualidade de vida de Paciente com diagnóstico de asma moderadas severa no momento em que há um controle do quadro com este novo imunomodulador</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
06/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Estamos tratando de pessoas e não simplesmente de números. Estudos de real-life demonstram boa resposta ao tratamento em questão. Ao meu ver (não sou especialista em estatística), outros estudos excluídos deveriam ter sido incluídos.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, Não sou especialista em estatística, mas gostaria de saber como os gastos com as hospitalizações por asma e/ou insuficiência respiratória aguda em adultos e crianças brasileiras foram contabilizados para o cálculo. Sou pediatra, trato crianças e adolescentes com doença grave diariamente e sei que os gastos com internação e idas à emergência por essa patologia são muito altos. Além das hospitalizações, há os gastos indiretos com a morbidade, como ausência falta ao trabalho dos pais, auxílio-doença, e demais auxílios. Gostaria de solicitar uma nova análise incluindo esses números, se possível.</p> <p>4ª - Sim, O relatório da Conitec considerou bastante a estatística, números. Sabemos que a saúde trata pessoas, e não números. Faço um convite aos relatores sugerindo que possam sair dos escritórios e conhecer a realidade prática desses pacientes e com asma de difícil controle e seus familiares, com todas as dificuldades e riscos que vivem. Sabendo que há uma alternativa muito segura de tratamento que foi colocada como primeira opção terapêutica segundo as recomendações do GINA (uma das entidades mais respeitadas no mundo científico) nas diretrizes de 2015, essa opção deveria sim ser aprovada para uso no SUS, desde que esses pacientes sejam acompanhados por equipe especializada na área. Essa é a modesta opinião de uma pneumopediatra (não especialista em estatística), clínica, que lida diariamente com crianças e adolescentes com doença grave e impactante na qualidade de vida dos mesmos. Sabemos dos riscos relacionados ao uso do corticoide oral aos pacientes, incluindo hipertensão, imunossupressão, etc, ou seja, mais doença, e mais internação, e mais medicações, e mais gastos. Isso não é contabilizado... Reavaliem essa recomendação, por favor... Seria apenas padronizar bem as indicações pelo SUS e quando suspender nos casos de falha de resposta. Além disso, o paciente precisa estar acompanhando com equipe especializada e treinada em centros de referência. Obrigada!</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª -</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
06/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Tenho experiencia no uso da referida droga para Asma Moderada/grave com cerca de 13 pacientes com resultado favorável, levando a redução de uso de drogas e melhora da qualidade de vida.</p> <p>2ª - Sim, Embora seja uma droga de alto custo, a redução de internações e atendimentos em emergências e UTI, leva a uma compensação de custo beneficio.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Penso que avaliação primária do Conites não esteja valorizando a mudança clínica visível no acompanhamento destes pacientes, onde uma paciente de 15 anos deixou de frequentar a escola durante 1 ano por incapacidade respiratória e depois do Omalizumab voltou a participar de atividades físicas e desejo de voltar este ano a estudar e redução do uso de corticosteroide oral.</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Boa</p> <p>7ª - Acredito que o estudo seja serio , mas que esta droga devido seu custo, deva ser indicada e aplicada por profissionais especializados na área respiratória e com experiência , evitando o abuso de seu uso.</p>	
07/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, pacientes com asma alérgica que não respondam ao tratamento convencional, chegando a doses elevadas, poderiam se beneficiar do monoclonal anti-IgE assim que fosse demonstrada a não resposta àquele tratamento (Corticoide inalado + LABA). a falta de controle da asma propicia a exacerbações que são muito prejudiciais aos pacientes.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Boa</p> <p>7ª -</p>	
07/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Omalizumabe trata-se de uma droga segura e extremamente eficaz no tratamento de asma grave, com significativa melhora clinica e de qualidade de vida para os pacientes</p> <p>2ª - Sim, Ha uma significativa redução de idas a pronto socorros com redução em taxas de hospitalizações e uso de medicamentos de resgate.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Ha estudos científicos evidenciando os aspectos positivos e de superioridade do omalizumabe em relação a outras drogas em asma grave</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Boa</p> <p>7ª -</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
07/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Sou médico pneumologista do Pam Campos Sales e responsável pela aplicação de omalizumabe, hoje com um total de 16 pacientes.Todos obtiveram grande melhora clínica da asma com este medicamento, alguns pacientes deixando de usar corticoide oral , outros deixando de internar. Houve nítido ganho de qualidade de vida E todos os pacientes manifestam desejo de continuar esta medicação .Portanto, desde que haja a indicação correta do omalizumabe, a maioria dos pacientes se beneficia.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Muito boa</p> <p>7ª -</p>	
08/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, MELHORA DA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, DIMINUI INTERNAÇÃO E O USO DE MEDICAMENTOS COMO CORTICOIDE ORAL E INALATÓRIOS</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Muito boa</p> <p>7ª -</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
09/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, O Omalizumabe é uma droga que reduz exacerbação da asma, melhora a função pulmonar como também a qualidade de vida. Indicado na Asma Grave, no grupo de pacientes portadores de IGE elevados conforme recomendação de Sociedades Científicas reconhecidas como a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Considero a minha experiência com a substância Omalizumabe extremamente satisfatória. Tenho experiência com 4 pacientes e em todos a resposta foi a ausência de internações e da necessidade do resgate, melhora dos sintomas após a segunda dose. A Omalizumabe tem vários efeitos colaterais citados em bula, entretanto nenhum dos pacientes que atendo apresentou quaisquer efeitos colaterais o que facilitou a adesão ao tratamento. É interessante ressaltar a rapidez de ação. A experiência com o uso do Omalizumabe há anos, mostra que, quando usado com indicações corretas é uma arma terapêutica indispensável, com grande impacto na qualidade de vida dos pacientes e no controle da asma.</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Boa</p> <p>7ª -</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
10/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Omalizumab não é uma medicação nova. Pelo contrário. Ela já está sendo usada há 15 anos em todo o mundo com muito sucesso para a sua indicação: asma grave não controlada que não responde ao tratamento com CI e LABA. Isso representa um percentual pequeno dos pacientes com asma, mas esses pacientes são muito graves, com grande risco de evoluir para o óbito. Esses pacientes internam repetidamente e consomem uma enorme quantidade de medicamentos. Devem fazer uso de corticoide oral de forma perene, o que causa graves eventos adversos, especialmente osteoporose, diabetes, hipertensão arterial, glaucoma e catarata. O omalizumab é bem aceito na maioria dos casos e reduz drasticamente a taxa de exacerbações e internações, como exposto no próprio documento da CONITEC, além de reduzir a quantidade de corticoide oral a ser ingerida pelo paciente. Quanto à observação de que há poucos estudos em pacientes pediátricos, é verdade, pois se evita ao máximo fazer estudo em crianças. No entanto, os estudos existentes são bastante conclusivos quanto aos benefícios do omalizumab nesse grupo quando a asma grave não é controlada de forma adequada com o tratamento habitual.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Me oponho de forma veemente à recomendação da CONITEC. A asma é uma doença grave, que pode levar ao óbito e que vem sendo negligenciada em nosso país. Novos tratamentos estão sendo testados em outros países e o Brasil está muito atrasado em relação ao tratamento da asma. O omalizumab não é um medicamento novo, mas um tratamento consagrado na literatura médica como uma alternativa para a abordagem de pacientes com asma grave. A GINA, da qual o Brasil faz parte ,já incorporou o omalizumab na sua grade de tratamento. A discussão atual é sobre a introdução de novos imunobiológicos nessa grade.</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Ruim</p> <p>7ª -</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
11/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Melhora clínica de paciente jovem dependente de corticoide oral, já apresentando complicações pelo uso deste medicamento (catarata). O Omalizumabe permitiu a suspensão do corticoide oral.</p> <p>2ª - Sim, O controle da doença com o uso do Omalizumabe vai permitir a inclusão do paciente no mercado de trabalho, a redução das consultas em serviços de emergência e redução das hospitalizações. O impacto econômico positivo decorrente dos fatos citados é um estímulo à padronização do medicamento em questão para o tratamento da Asma.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª - Apesar de análise de vários estudos de pesquisa, não conseguiu definir a medicação em questão como principal responsável pela melhora do paciente. A melhora da qualidade de vida é um item que deve ser enfatizado.</p>	
11/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Omalizumabe é uma imunoterapia inespecífica anti-IgE indicada para adultos e crianças (acima de 6 anos de idade) com asma alérgica persistente moderada a grave cujos sintomas são inadequadamente controlados com corticosteroides inalatórios.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª -</p>	
11/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª -</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
11/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Estudos europeus, publicados na Allergy, demonstraram que o o maçizumabe tem eficiencia no subgrupo de asmaticos graves que tem muitas hospitalizações.</p> <p>2ª - Sim, A falta de estudos de custos da asma no BRasil realmente é um problema para a aplicação dos modelos de análise economica em saúde. Há 1 ano defendi tese de DO na UERJ avaliando os custos da asma em pacientes maiores de 12 anos no em situação de vida real no Rlo de Janeiro durante 12 meses. Encontramos custos medios e custos estratificados em asma grave e moderada bem superiores aos relatados no relatorio como utilizados na analise economica. A tese está submetida para publicação. Não posso ainda disponibiliza-la na integra, mas posso fornecer dados isolados se forem uteis.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, O omalizumabe deveria ser aprovado apenas para individuos com asma grave que necessitam usam continuo de CE oral ou para os que estão em uso de doses grandes de CI + LABa, que já tentaram usar anti-LT associados por pelo menos 2 meses (não o tiotropio pelo altissimo custo), que necessitam 3 ou mais cursos de CE oral por ano e que necessitaram de ao menos 1 internação por ama nos ultimos 12 meses. E sua administração só poderia ser realizada por especialistas (alergistas-imunologias ou pneumologistas) em centros de referencia.</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Muito boa</p> <p>7ª - Sou chefe do Serviço de Alergia-Imunologia da UERJ e doutor pela UERJ, tendo feito trabalho na area de custo da asma, além de coordenador do grupo de assessoria em ASma da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). NA UERJ trabalhamos em conjunto com a Pneumologia no atendimento a asma de dificil controle, na qual temos utilizado o omalizumabe com exelente resposta clinica e de qualidade de vida dos pacientes. Acredito que a seleção adequada de asma de dificil controle é o principal ponto para adequar e otimizar o uso do omalizimebe no SUS. Temos interesse em colaborar com o SUS local ou naciaionalmente nas questões de tratamento e custos da asma no SUS, para melhorar o acesso e a efetividade do SUS no tratamento da asma e outras doenças alérgicas. Atenciosamente.</p>	
11/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Boa</p> <p>7ª -</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
12/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Experiência clinica em centro de pesquisa evidenciando melhora clínica em 80% dos pacientes quando estes são bem selecionados</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Boa</p> <p>7ª -</p>	
13/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Temos paciente em uso da medicação com exuberante melhora de sua qualidade de vida e redução do perfil de corticodependencia</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Considero medicamento de grande valor no grupo de asmaticos de dificil controle e asmaticos graves. Temos experiencia em nosso serviço e interesse em aumentar a qualidade de vida com o uso deste medicamento.</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª -</p>	
13/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, melhora da qualidade de vida do paciente</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Muito boa</p> <p>7ª -</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
13/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, naco concordo com a recomendação ja que a revisão sistemática analisada por vcs ja demonstra uma redução de hospitalização significativa e de usode corticoides orais, sem falar no uso de medicação de resgate.</p> <p>5ª - Sim, Deve- se levar em conta que esse custo com a medicação vai acarretar menos visitas as emergências ja superlotadas desse pais.</p> <p>6ª - Ruim</p> <p>7ª - Esse medicamento ja é usado com sucesso ha muitos anos. Tenho diversos pacientes em uso que dão presentes frequentemente pois o tratamento realmente mudou sua vida. Acredito que o uso dessa medicação produz um efeito muito maior do que os ensaios clínicos puderam comprovar, diferentemente de muitas outras medicamos no mercado.</p>	
14/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Experiência clínica com o produto com ótimos resltados</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª - A medicação já está indicada como parte do consenso brasileiro e da Gina</p>	
14/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, O paciente com asma grave apresenta-se como um segmento que as medicações convencionais não são suficientes para o controle da doença e estabilidade do quadro clínico.O Omalizumabe surge como uma excelente ferramenta de tratamento aliada à sua segurança, baixos e feitos adverso e praticidade.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Muito boa</p> <p>7ª - Spwcrivq</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
14/01/2016	Profissional de saúde	1ª - Não 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Muito boa 7ª -	
15/01/2016	Profissional de saúde	1ª - Sim, Experiência clínica positiva e favorável com o produto 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Sim, Não concordo em virtude da recomendação da Conitec estar baseada em conceitos antigos e ultrapassados. 5ª - Não 6ª - Ruim 7ª - Ruim em virtude do embasamento da Conitec ser feito em cima de resoluções não mais utilizadas nas diretrizes atuais.	
16/01/2016	Profissional de saúde	1ª - Não 2ª - Sim, Seria de impacto relevante a economia de gastos com a saúde pois evitaria internações q são mais dispendiosas. 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Muito boa 7ª -	
16/01/2016	Profissional de saúde	1ª - Não 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Muito boa 7ª -	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
18/01/2016	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Não 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Boa 7ª -	
18/01/2016	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Não 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Muito boa 7ª -	
18/01/2016	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Não 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Muito boa 7ª -	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
18/01/2016	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Não 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Muito boa 7ª -	
18/01/2016	Interessado no tema	1ª - Não 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Muito boa 7ª -	
18/01/2016	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Não 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Muito boa 7ª -	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
20/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Muito boa</p> <p>7ª - Minha formação é biologia molecular e celular, com doutorado nesta área e um pós-doutorado no exterior. Trabalho com asma severo na procura de marcadores genéticos para o diagnóstico precoce na Pontifícia Universidade Católica de Rio Grande do Sul. Desde meu ponto de vista, é de soma importância a incorporação deste anticorpo para o tratamento desta patologia. Evidências clínicas comprovadamente demonstram o benefício claro e visível sobre a qualidade de vida dos pacientes e das famílias que estes formam parte. Desde o ponto de vista de pesquisa (nível molecular), ainda se está engatinhando no entendimento dos mecanismos moleculares que causam a doença. A utilização de Omalizumabe é uma saída prática que permite-nos aos pesquisadores poder trabalhar com margens de tempo maiores para poder compreender a fundo esta patologia para a implementação de novas tecnologias.</p>	
20/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Muito boa</p> <p>7ª -</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
20/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Apesar de ser tratamento efetivo de outras doenças alérgicas como urticária/angioedema, dermatite atópica, anafilaxia, vou comentar especificamente na asma pois tenho ambulatório de asma grave pediátrica no HC-UFPR. Omalizumabe é uma opção terapêutica para asma de difícil controle com a terapêutica habitual. Evidente que não é eficaz em 100% dos casos mas pode ajudar e muito alguns pacientes cuja doença não está bem controlada e com comprometimento da qualidade de vida, incluindo nas crianças o comprometimento atividades físicas diárias, aproveitamento escolar e qualidade do sono.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Muito boa</p> <p>7ª - Parabenizar pela avaliação detalhada e isenta das contribuições</p>	
21/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Paciente mal controlado em relação à asma brônquica, em uso de corticoide inalatório e corticoide sistêmico em baixas doses com boa resposta clínica após a introdução do Omalizumab.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª - Sabemos que a maioria dos pacientes, na faixa etária pediátrica escolar (de 05 a 18 anos), podem ser controlados com as medicações das etapas iniciais das Diretrizes Brasileiras e Consensos Internacionais para asma brônquica, mas, um grupo de pacientes se beneficiarão com o uso da anti IgE. Consideramos que as justificativas do uso do medicamento e os critérios de inclusão desses pacientes deverão ser bem documentados. O acesso a anti IgE pode ser mais fácil diante da inclusão do medicamento pelo Ministério da Saúde. Lembramos, também, que em situações especiais, bem esclarecidas, de dermatite atópica e urticária crônica, o medicamento também tem o seu valor. É necessário criar critérios de inclusão e exclusão, bem caracterizados, para não haver a superestimação ou subestimação do tratamento.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
21/01/2016	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Não 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Muito boa 7ª -	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
24/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Sou medica , pneumologista formada há 38 anos, coordeno ambulatorio de asma grave no Hospital Federal dos Servidores do Estado há 11 anos. Faço acompanhamento no momento cerca de 60 a 65 pacientes de asma grave sendo que cercade 85% fazem uso de omalizumabe. Há cercade 15% já não fazem mais uso de Omalizumabe. Houveram mortes de 3 pacientes em decorrenca das comorbidades e devido a gravidade da proprai doença.Os pacintes atópicos com comprovação da atopia pelos marcadores indicados nas diretrizes nacionais e internacionais candidados ao Omalizumabe devem ser minuciosamente selecionados, durante um periodo de avaliação de 3 a 6 meses com correta medicação(altas doses de farmacos) e após esse periodo não obtendo controle dos sintomas deverá ser introduzido Omalizumabe e ainda manter avaliação num periodo de 16 semanas.O controle dos sintomas bem como a diminuição das exacerbações fazem parte da eficacia do medicamento em questão. Após 10 anos do uso de Omalizumabe , essa medicação encontra-se com indicação para outras doenças atopicas , bem como uso de forma preventiva para reduzir as exacerbações de asma em pacientes ,particularmente crianças, que desencadeiam crises asmaticas por virus. Sabe-se , atualmente que antiIgE, (omalizumabe) tem importante papel para reprimir a remodelação bronquica , e na doença denomida de polipose nasal gerando sinusites graves de repetição e contribuindo para agravamento da asma(sabe-se que o anti IgE contribue para redimir a mucosa nasal perante um grave processo inflamatorio ocasoinado não mais pelo germe mais comum, Staphylococcus aureus, e sim pela sua toxina) . Portanto novos caminhos estão se abrindo para uso dessa medicação, o que já vem sendo publicado de forma ampla nos periodicos da literatura medica</p> <p>2ª - Sim, Omalizumabe é considerado uma medicação de alto custo, porém nas avaliações de metanalise bem como custo e beneficio é sempre aprovado seu uso devido ao impcato que ocorre ao paciente ,uma vez que o mesmo consegue controle de sua doença e na grande maioria das vezes retornar ao trabalho. Cito trabalho que é de facil acesso na litertura no site pubmed.gov: Real-life effectiveness studies of omalizumb in adult patients with sevre allergic asthma: syztematic review. Abrahan I, et all Alerrgy 2015 Dec8, doi:10.1111/all12815</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, O Brasil é ate o momento o unico pais que não possui Omalizumabe para tratamento da asma grave . É certo que esta aprovado pela ANVISA, mas o paciente não tem acesso ,somente atraves de mandato judicial , fato esse que encarece enorrmente aos cofres publicos. PCDT em consulta pública numero 31 de 26 de dezembro de 2010 por considerar necessario a atualização do PCDT -asma Grave , portaria SAS/MS numero 1012 de 23 de dezembro de 2002, escreve na pagina 7/14 quarto paragrafo, linha 17 "... pacientes com falta de controle após seis meses de terapia otimizada ou com efeitos adversos que necessitem modificação do tratamento devem ser direcionados para serviço especializado no tratamento de asma grave de dificil contorle(22-25)" Naõ é possivel aceitar essa afirmação e além é citado bibliogafia dos importantes estudos de Omalizumabe e ao mesmo ser negligenciado !!! . Esse fato repete-se em diario oficial para aprovação do PCDT-Asma da portaria numero 1317 de 25 de novembro de 1013 pagina 9 , terceiro paragrafo pratiacamente com os mesmos dizeres mas agora sem referencias bibliográficas inclusive na pagina 15 onde são todas reunidas. Portanto a negligencia persiste . Não podemos andar na contra mão da modernidade ,</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>uma vez que omalizumabe já encontra-se com indicação para outrasa doenças e após 10anos ainda estamos tenatndo aprovação para uma doeçna tão grave que leva à morte</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Muito ruim</p> <p>7ª - A negligencia persistente da asma grave no PCDT , conforme citado citado acima e a falta de experiencia total pela CONITEC expõe o Brasil cada vez mais como um pais que não se desenvolve , não se atualiza e deixa a população que necessirta dessa medicação em risco de vida.</p>	
25/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, desejo incorporar a medicação pois contribui muito para doentes asmatico graves para tratamento em estapa 5 da doença</p> <p>6ª - Ruim</p> <p>7ª -</p>	
25/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Já estamos utilizando o Omalizumabe em nossos pacientes com Asma de difícil controle com resultados satisfatórios, conforme orientação do documento GINA, desde 2011. Inúmeros estudos comprovam sua eficácia, mas cito um estudo publicado no CHEST em 2013 (143(2): 398-405) que conclui que o produto, na vida real, esteve associado com significativa redução da frequência de exacerbações, sendo uma importante alternativa terapêutica.</p> <p>6ª - Ruim</p> <p>7ª - A luz das evidencias científicas e dos GUILINES que norteiam nossas condutas e tratamentos, o Omalizumabe deve continuar sendo uma alternativa a mais no tratamento da Asma de difícil controle.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
26/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, é um medicamento efetivo e seguro em pacientes com asma moderada a grave não controlados</p> <p>2ª - Sim, O asmático grave controlado, diminui muito os custos de ida às emergências e por conseguinte com as internações hospitalares.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Boa</p> <p>7ª -</p>	
26/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, é um medicamento efetivo e seguro em pacientes com asma moderada a grave não controlados</p> <p>2ª - Sim, O asmático grave controlado, diminui muito os custos de ida às emergências e por conseguinte com as internações hospitalares.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Boa</p> <p>7ª -</p>	
26/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Boa</p> <p>7ª -</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
26/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Comentários: Um desfecho clínico importante a ser considerado no paciente asmático grave não controlado é a frequência de exacerbações, principalmente as exacerbações graves com risco de vida que exigem visitas a emergências ou hospitalizações. O parecer atual da CONITEC se baseia na publicação da Cochrane 2014 (2), "Os dados da literatura científica demonstram que o Omalizumabe é um medicamento efetivo e seguro, quando comparado ao placebo, na redução das exacerbações e hospitalizações relacionadas à asma, em pacientes com asma moderada a grave não controlados com a terapia padrão (CI+LABA). Entretanto, nos pacientes mais graves, em uso ou não de corticosteroides orais, esses benefícios não apresentaram significância estatística em relação ao placebo." A revisão da Cochrane (2) incluiu 21 ECR, porém considerou para o desfecho de exacerbações em asmáticos graves apenas dois estudos, de Chaney 2010 (3), com apenas 31 pacientes incluídos, cujo objetivo primário era investigar alterações no receptor Fc3RI de basófilos e células dendríticas, e o estudo de Holgate 2004 (4), com 146 pacientes incluídos, cujo objetivo primário era avaliar a redução da dose de fluticasona após 32 semanas de tratamento com Omalizumabe, inadequados para avaliar tal desfecho de importância clínica. Além disso, o desfecho utilizado foi "Número de participantes com pelo menos uma exacerbação (usuários de ICS e OCS)." Sabemos que os pacientes asmáticos graves dificilmente irão cursar sem alguma exacerbação, mesmo ao uso de Omalizumabe ou outra medicação, sendo que a redução no número e gravidade de exacerbações seria um desfecho mais adequado. Outro grave problema na avaliação desta metanálise é a definição de asma grave, que não é uniforme nos estudos. A definição atual, da força tarefa ATS/ERS é: • Utilização de tratamento sugerido pelo GINA (4) passos 4-5 (altas doses de corticóide inalatório (CI) e beta agonistas de ação longa (LABA) ou antileucotrienos/teofilina) pelo ano anterior (ver quadro I) ou/ Uso de corticoides sistêmicos por 50% dos dias do último ano para prevenir descontrole da asma, ou/ que permanece não controlada apesar desta medicação. • O paciente deve manter descontrole da asma com o tratamento acima, com critérios de descontrole explicitado (1). Nesta definição, existe uma tabela definindo o que é dose alta de corticóide inalatório, ficando claro que para a definição de asma grave não é necessário o uso contínuo de corticóide oral. Por esta definição, nem o estudo de Holgate (4) (excluiu pacientes com uso de teofilina e antileucotrienos) ou o de Chaney (3) (dose de beclometasona de 1000mcg, no protocolo da ATS/ERS é de 2000 mcg) se adequam a esta definição atual. Logo a inclusão e o desfecho não são aplicáveis à definição atual de asma grave e a realidade de nossos pacientes do ambulatório de asma grave. O estudo pivotal INNOVATE (5), apesar de utilizar dose de corticóide inalatório menor que o proposto atualmente (1000 mcg no INNOVATE x 2000 mcg de beclometasona ou equivalente no ATS/ERS) se aproxima mais dos pacientes com critérios atuais de asma grave, e seu objetivo primário é o efeito do Omalizumabe nas exacerbações. Neste estudo houve diminuição significativa de exacerbações graves e exacerbações por asma e hospitalizações (0.24 x 0.48, p=0.002) e visitas a emergências (0.24 x 0.43, p= 0.038). A metanálise de Rodrigo 2011 (6) não foi utilizada no parecer da CONITEC, pois todos os estudos desta metanálise também foram incluídos na metanálise da Cochrane. Porém, diferentemente, concluiu que Omalizumabe diminuiu significativamente exacerbações, tanto na fase de corticóide estável (RR =0.57; 95% CI, 0.48-0.66; p= 0.0001) quanto após ajuste de corticóide (RR = 0.55; 95% CI, 0.47-0.64; p= 0.0001) e em análise pos hoc, e não houve diferença quanto à idade, sexo e gravidade da asma. Esta metanálise incluiu o estudo INNOVATE (5)</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>classificado como de pacientes com asma grave. Em metanálise recente (6), de Lai T. ET AL. 2015, que utilizou ECR de duração maior que 52 semanas, de tempo mínimo de utilização de Omalizumabe, incluiu 6 estudos com 2749 pacientes, mostrando melhora das exacerbações ao uso de Omalizumabe, inclusive no grupo de asma grave (RR= 0.58 [0.49, 0.69] p= 0.00001), porém questiona a força desta evidência devido à diferença de definição de exacerbações entre os estudos e aumento das exacerbações quanto se reduz a dose das medicações habituais para asma. Sugestão: Com base nesta argumentação, sugiro que a conclusão apresentada neste laudo da CONITEC de que o Omalizumabe não reduz exacerbações em asma grave seja considerada sem relevância clínica. E que seja feito novo levantamento da eficácia do Omalizumabe na redução de exacerbações graves, com inclusão de pacientes dentro da definição atual de asma grave e desfechos clinicamente significativos (ATS/ERS). Isto já foi inicialmente mostrado nos estudos citados (INNOVATE e Rodrigo). Dados em estudos pragmáticos também tem direcionado para um desfecho favorável ao Omalizumabe na redução das exacerbações.</p>	
		2ª - Não	
		3ª - Não	
		<p>4ª - Sim, Sou médico de um ambulatório do SUS de asma grave, onde utilizamos Omalizumabe em um número restrito de pacientes, seguindo protocolo internacional (atualmente o guideline da ATS/ERS), após tentar todas as outras medicações por um período mínimo de 6 meses (1). A nossa experiência é similar aos estudos pragmáticos e alguns estudos clínicos, com resposta ao Omalizumabe em torno de 70%, com melhora importante na qualidade de vida, redução de exacerbações e internações hospitalares e uso de corticóide oral e diminuição dos eventos adversos destes. Em resumo, é uma droga que melhora significativamente a vida de um pequeno grupo de pacientes, desesperançados com a doença, diminui as crises de asma com risco de morte e a utilização freqüente de serviços de saúde (emergências, internações em enfermarias e UTIs). A constatação de que o Omalizumabe não é diferente do placebo em reduzir as exacerbações em asma grave, conforme este relatório da CONITEC, não condiz com a resposta dos pacientes por nós tratados. Pergunta no contexto: P- Pacientes com asma grave (conforme definição ATS/ERS) I- Uso de Omalizumabe como terapia "add on" ao tratamento padrão para asma grave C- Pacientes com tratamento padrão para asma grave O- Desfecho: diminuição da freqüência de exacerbações significativas</p>	Clique aqui
		5ª - Não	
		6ª - Ruim	
		7ª -	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
27/01/2016	Profissional de saúde	1ª - Sim, utilizar a medicação e confirmar a eficácia 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Boa 7ª - o uso deste medicamento foi uma revolução para tratamento da asma	
27/01/2016	Profissional de saúde	1ª - Sim, Pacientes em uso com excelente melhora clínica 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Regular 7ª - Baseados em diretrizes 2006	
27/01/2016	Profissional de saúde	1ª - Não 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Muito boa 7ª -	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
27/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Prezados, temos observado que pacientes com asma grave apresentam melhora na qualidade de vida e melhora clínica com o tratamento. No consenso internacional que inclui diferentes sociedade médicas, para o tratamento de pacientes com asma grave, encontra-se a indicação do omalizumabe. Muitos estudos confirmam sua indicação.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, Considerando-se o alto custo no tratamento das crises agudas de asma, e a mortalidade da doença, o tratamento com omalizumabe reduz o impacto sócio-econômico da doença.</p> <p>4ª - Sim, Acho que diante das conclusões de pesquisas científicas e da confiança dos profissionais envolvidos na avaliação de diretrizes e consenso para o tratamento da asma, acredito que não cabe o parecer.</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Ruim</p> <p>7ª - Não concordo com o parecer da CONITEC</p>	
27/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Participo do ambulatório de asma grave de difícil controle da santa casa de misericórdia de São Paulo e usamos essa medição desde 2007 em pacientes com asma grave não controladaA medicação tem ótimos resultados quando obedecidos os critérios para sua utilização com redução de internação, em idas ao PS, de uso de corticoide sistêmico e principalmente em melhora de qualidade de vida</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Muito boa</p> <p>7ª -</p>	
28/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Reverter negativa em relação ao OMALIZUMABE.</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Muito ruim</p> <p>7ª - Reverter negativa quanto a disponibilidade de uso de OMALIZUMABE. Há benefícios comprovados em relação a pacientes com asma de difícil controle.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
28/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, O impacto na prática clínica pneumolológica mostra evolução favorável nos casos de asma grave difícil controle. O omalizabe abriu novo horizonte tanto para médicos quanto para pacientes.</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª - O impacto na prática clínica pneumolológica mostra evolução favorável nos casos de asma grave difícil controle. O omalizabe abriu novo horizonte tanto para médicos quanto para pacientes.</p>	
29/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Acompanho vários pacientes em tratamento com Omalizumabe e tenho a clara convicção que esse tratamento mudou a vida a vida dessas pessoas, por outro lado entendo que o custo elevado de um determinado tratamento deve ser muito bem pautado nas contas que todos nos pagamos, por isso anexei alguns dados para reflexão de vocês. Essas informação foram retirada do DATASUS, as internações por asma representam mais que o dobro das internações por Infarto e Hipertensão e mais de 50% em relação às internações por diabetes em nosso país. Dessa forma novas tecnologias de tratamento são bemvindas para que possamos reduzir o numero de internações de asma no Brasil. Ademais os recursos destinados aos pacientes com IAM, Hipertensão e Diabetes são infinitamente maiores que os destinados para as doenças respiratórias.</p> <p>5ª - Sim, Sou contra a decisão inicial de não incorporação</p> <p>6ª - Muito boa</p> <p>7ª - Agradeço pela oportunidade de expressar meu ponto de vista.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
29/01/2016	Secretaria Estadual de Saúde	<p>1ª - Sim, A revisão de Normansell foi usada como base e, nesta, explicita-se que "... muitos dos estudos desta revisão incluíram pacientes com asma moderada... são necessários outros estudos com foco em asma mais grave...". O uso do Omalizumab seria indicado para resgate de asma refratária aos demais tratamentos possíveis, Etapa 5 da Diretriz da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2012; ref.11 na CP), visando evitar pelo menos um terço até a metade dos 700 óbitos anuais (em crianças e adultos jovens) por esta condição observados no DATASUS (ver resumo 1, Anexo), e isto merece um estudo de coorte cuidadoso que o Ministério da Saúde poderia priorizar/demandar. Estamos discutindo os mesmos assuntos há 03 anos...</p> <p>2ª - Sim, A estimativa do custo de exacerbações envolveu a identificação de todos os recursos em saúde consumidos durante a exacerbação, a quantificação e a valoração (atribuição do custo de cada item) do estudo da Suécia. As probabilidades de transição de um estado de saúde para outro não foram validadas no Brasil e não constam no documento, não foi possível refazer as contas com custos do nosso meio. De qualquer forma, existe reconhecimento internacional de que os estudos econômicos não são exportáveis.No estudo no Brasil (Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX), usado para subsidiar a diferença em efeito, há clara inconsistência dizendo, no resumo, que os escores melhoraram mas: - There was no significant difference with respect to the use of rescue medication, incidence of asthma exacerbation, and adverse events between treatment groups...; infelizmente não tivemos acesso à referência completa)</p> <p>3ª - Sim, As premissas são inadequadas, por exemplo, assumiu-se no caso base a taxa de mortalidade por asma de 2% obtida do DATASUS para a população acima de 45 anos. Como está publicamente disponível no DATASUS 2013 (doc 1 Anexo) a mortalidade varia por grupo etário. A indicação como resgate após falha de todos os tratamentos disponíveis [Etapa 5 da Diretriz] restringe o grupo a 0,0048% (12/ 2500 no HC-FMUSP) reduziria o número dos pacientes elegíveis a menos de 1.000 por ano, entretanto isto dependeria de ter os grupos assistenciais de referência treinados e gerando conhecimento sobre os protocolos de uso apropriados, duração e custos no Brasil.Além disto, inferências sobre o fato da duração do tratamento aumentar o número de exacerbações evitadas são inapropriadas, pois se manteve sob tratamento apenas o grupo selecionado daqueles 50% ou 60% dos pacientes que responderam na 16a. semana + não há evidências disponíveis sobre a duração que o tratamento deva ter, nem se contínuo ou intermitente (a exemplo dos MAb's em reumatologia), portanto acreditamos ser imperativo haver um estudo de coorte bem desenhado.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Faltou reconhecer que é necessário mais pesquisas e quais desenhos de estudos responderiam às lacunas de conhecimentos.</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª - Houve erros de tipografia, espaços em branco e o formato claro e padronizado nas Tabelas auxiliaria a manter a atenção durante a leitura do conteúdo.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
29/01/2016	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª - Sim, 1.1. Estudos incluídos na Revisão Sistemática Dentre as evidências enviadas pela Novartis, sobre eficácia e segurança de omalizumabe, a CONITEC considerou somente as revisões sistemáticas e os ensaios clínicos randomizados controlados e duplos cegos, não sendo avaliados os estudos abertos, os estudos observacionais, estudos sem grupo controle e análises de subgrupos. Sendo assim, dos 27 estudos encaminhados pela Novartis, a CONITEC desconsiderou 15 destes por serem estudos observacionais. Vale lembrar a importância dos estudos observacionais na tomada de decisão, uma vez que esses estudos avaliam a eficácia do medicamento em condições reais de uso e, por isso, são complementares aos estudos clínicos randomizados e controlados [Garrison L.P. et. al., 2007]. Além disso, a recomendação da CONITEC está na contramão das principais agências internacionais de avaliação e tecnologia em saúde, como por exemplo, a NICE [Norman, 2013]. A postura da CONITEC em não considerar os estudos de vida real nos surpreende, uma vez que em avaliações anteriores, a ausência de experiência clínica com determinado medicamento foi motivo de não recomendação e/ou recomendação com restrições. Com o objetivo de localizar evidências complementares, a CONITEC realizou uma nova busca pesquisando apenas revisões sistemáticas e avaliações de tecnologia em saúde. Como resultado, apenas um estudo foi incluído, uma revisão sistemática (RS) de Normansell (2014). É importante esclarecer que, na RS realizada pela Novartis, este estudo foi excluído após leitura completa do artigo, uma vez que os estudos randomizados e controlados incluídos, avaliaram o omalizumabe em populações que não atendem a pergunta PICO, ou seja, pacientes com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de média ou alta dose de CI associado ao LABA (terapia padrão). Vale ressaltar que na RS de Normansell 2014, foram incluídos 25 estudos, dentre os quais, 18 não atendem a pergunta PICO proposta pela Novartis, 1 não foi encontrado nas bases recomendadas pela Diretriz de Revisão Sistemática do Ministério da Saúde e apenas 6 estão de acordo com a RS realizada pela Novartis, conforme detalhado na Tabela a seguir.</p> <p>•Tabela de estudos incluídos na RS de Normansell e as considerações Novartis sobre os estudos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Estudo de considerações Novartis Bardelas 2012: De acordo Boulet 1997: População inadequada: asma leve e estável. Busse 2001: Comparador inadequado: corticoide inalatório isolado Busse 2011: De acordo Chané 2010: Desfecho inadequado: expressão do receptor de IgE (F&#630;RI) Djukanovic 2004: Desfecho inadequado: metacolina Fahy 1997: População inadequada: asma leve Fahy 1999: População inadequada: asma leve Garcia 2012: População inadequada: asma não alérgica Gevaert 2012: População inadequada: asma alérgica e não alérgica; pólipos nasal e asma; Tipo de publicação inadequado: Resumo de congresso Hanania 2011: De acordo Holgate 2004a: População inadequada: asma controlada Holgate 2004b: População inadequada: asma controlada INNOVATE: De acordo Lanier 2009: De acordo Massanari 2010: População inadequada: asma moderada e estável Milgrom 1999: População inadequada: asma estável Milgrom 2001: População inadequada: asma estável NCT00096954: Não encontrado nas bases recomendadas NCT01007149: População inadequada: asma não atópica Ohta 2009: De acordo Prieto 2006: Desfecho inadequado: responsividade do fluxo aéreo SOLAR: População inadequada: asma e rinite Solèr 2001: População inadequada: maioria asma moderada (78%) Van Rensen 2009: Desfecho inadequado: metacolina PC200 termo “asma mais grave” adotado pela RS da Cochrane de 2014 [Normansell et al., 2014] define o paciente como aquele que necessita de altas doses de corticoide inalatório ou corticoide oral para controle da asma, ou seja, aqueles pacientes que necessitam do step 4 ou 5 do GINA [GINA 2015]. No 	Clique aqui

entanto, é importante esclarecer que independente da nomenclatura utilizada, o paciente elegível para o omalizumabe mantém-se o mesmo, ou seja, paciente com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de média ou alta dose de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA). Sendo assim, na RS realizada pela Novartis, foi incluída apenas uma RS, a de Norman G. et. al., 2013, cujo objetivo foi avaliar a efetividade de omalizumabe em pacientes com asma alérgica grave não controlada apesar de altas doses de corticoide inalatório (CI) associado a beta-agonista de longa ação (LABA), ou seja, a população-alvo do pleito submetido à CONITEC. Ainda, dentre os onze estudos clínicos randomizados incluídos na RS da Novartis, cinco estudos foram excluídos da RS de Normansell (2004), apesar de apresentar a população exata para omalizumabe, tais como: Rubin A.S. et. al., 2012, que foi um estudo brasileiro randomizado aberto de grupos paralelos com duração de 20 semanas, com 116 pacientes com idade entre 12-75 anos, com asma alérgica grave persistente não controlada apesar do tratamento com corticoide inalatório (CI, i.e. 500µg/dia fluticasona ou equivalente) associado a um -agonista de longa ação (LABA). Bousquet J. et. al., 2011, que foi um estudo multicêntrico randomizado aberto de grupos paralelos, com 32 semanas de duração, com 400 pacientes com idade entre 12-75 anos, com asma alérgica grave persistente não controlada apesar do tratamento diário com corticoide inalatório (CI, i.e. 800µg/dia de dipropionato de beclometasona ou equivalente) associado a um -agonista de longa ação (LABA). Iiven R. et. al., 2008, que foi uma análise post-hoc de subgrupo do estudo de Ayres et. al. 2004 (randomizado, aberto, de 1 ano e multicêntrico). O subgrupo analisado consistia de 164 pacientes com asma alérgica persistente grave inadequadamente controlados apesar de altas doses de corticoide inalatório (CI, i.e. >1000 µg/dia de beclometasona ou equivalente) associado a um beta-agonista de longa ação (LABA). Ayres J.G. et. al., 2004, que foi um estudo multicêntrico randomizado aberto de grupos paralelos, com 12 meses de duração, com 312 pacientes com idade entre 12 e 73 anos, com asma alérgica moderada a grave que eram sintomáticos apesar de receberem média ou altas doses de corticosteroide inalatório (CI), podendo estar em uso regular ou não de um -agonista de longa ação, LABA (78% dos pacientes incluídos faziam uso contínuo de CI/LABA) e 21,2% também utilizavam corticoide sistêmico. Gulus M. et. al., 2010, que foi uma análise de subgrupo do estudo de Lanier et al., 2009, um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, de grupos paralelos. O subgrupo avaliado consistia de 235 crianças (6 a 12 anos) com asma grave inadequadamente controlada, apesar de altas doses de corticoide inalatório (CI, 500µg/dia de fluticasona ou equivalente) associado a um -agonista de longa ação (LABA), com ou sem associação com outro medicamento de controle. Diante do exposto, é possível concluir que a recomendação preliminar da CONITEC não foi pautada nas melhores evidências existentes para a população em questão. Vale ressaltar a experiência de 14 anos com omalizumabe em estudos clínicos, envolvendo mais de 79.000 pacientes em centros de pesquisa em mais de 90 países. Sua eficácia clínica em pacientes com asma alérgica moderada a grave foi avaliada em diversos estudos clínicos ao longo dos últimos anos, com estudos de longo prazo com mais de sete anos de seguimento, que avaliaram a eficácia e segurança do omalizumabe envolvendo aproximadamente 7500 pacientes [RESOLUCAO-RE Nº 356; Corren 2009]. Até o momento, mais de 94 países já aprovaram a comercialização de XOLAIR® (omalizumabe), como por exemplo, Alemanha, Reino Unido, Suécia, Suíça, Austrália, Argentina, México,

Japão, entre outros. Nos últimos anos, mais de 155.000 pacientes já foram tratados com XOLAIR® (omalizumabe), em estudos clínicos ou por recomendação clínica em vida real. . No Brasil, XOLAIR® (omalizumabe) foi aprovado pela ANVISA em outubro de 2004, e estima-se, de acordo com dados de mercado, que atualmente 1.803 pacientes estejam em tratamento com o medicamento.

1.2. Avaliação dos desfechos de omalizumabe

A CONITEC critica que no grupo de pacientes com asma mais grave, as diferenças no número de exacerbações não foram significativas em relação ao placebo e os intervalos de confiança foram bem amplos, deixando uma incerteza sobre os resultados nesse subgrupo. Todavia, vale ressaltar que existem vários estudos demonstrando a redução do número de exacerbações em pacientes com asma alérgica grave não controlada apesar de média ou alta dose de CI/LABA, conforme segue:

- Aminati et. al., 2014 foi um estudo multicêntrico com 59 pacientes adultos com asma alérgica grave que demonstrou que a proporção de pacientes sem eventos de exacerbação foi significativamente maior quando comparada à proporção de pacientes antes do início do tratamento com omalizumabe ($p < 0,01$).
- Barnes et. al., 2013, em um estudo observacional com 136 pacientes com asma alérgica grave, acima de 12 anos em uso de omalizumabe por 12 meses, mostraram que o número de exacerbações diminuiu em 53% após 12 meses do início de omalizumabe.
- Braunstahl et. al., 2013 (eXpeRience) em um estudo de registro de pacientes de 2 anos para avaliar a efetividade e segurança do omalizumabe em 943 pacientes com asma alérgica persistente não controlada, que tinham iniciado omalizumabe dentro das 15 semanas prévias ao estudo, mostraram que a proporção de pacientes sem exacerbações clinicamente significativas aumentou de 6,8% durante o período de 12 meses de pré-tratamento, para 54,1% e 67,3%, em 12 e 24 meses respectivamente.
- Schumann et. al., 2012 (Xclusive) em um estudo aberto, prospectivo observacional com seguimento de 6 meses, mostraram que houve melhora significativa na taxa de exacerbação (-74,9%) ($p < 0,0001$) após um período de tratamento de 16 semanas.
- Tzortzaki et. al., 2012 em um estudo registro de pacientes, com 60 pacientes com idade 12 anos e diagnóstico de asma alérgica grave persistente não controlada, apesar do tratamento diário com altas doses de corticoide inalatório (CI) associado com beta-agonista de longa ação (LABA), de acordo com o GINA, mostraram que a taxa de exacerbações reduziu significativamente em 65% ($p = 0,0002$) em 1 ano, e redução de 70% ($p < 0,0001$) em 4 anos.
- Wittchen et. al., 2012, em um estudo de vida real com 106 pacientes adultos asma alérgica grave não controlada de acordo com o GINA, mostraram que a proporção de pacientes com pelo menos uma exacerbação grave no mês anterior reduziu de 35,9% (baseline) para 17% (2-3 meses) e 18,9% (6-8 meses) no grupo omalizumabe ($p = 0,028$).
- Anania et. al., 2011, em um estudo randomizado, com 48 semanas de duração, incluindo 850 pacientes a partir de 12 anos, mostraram que as taxas de exacerbações foram significativamente reduzidas no grupo de pacientes que receberam omalizumabe quando comparados com o grupo que recebeu placebo (0,66 versus 0,88 por paciente; $p = 0,006$), representando uma redução relativa de 25% (RR 0,75; IC 95%, 0,61-0,92), durante a fase de 48 semanas de duração do tratamento.
- Mazzola et. al., 2010, em um estudo observacional com 12 meses de seguimento, com 142 pacientes com idade 12 anos e asma alérgica grave persistente não controlada, mostraram que durante o ano que antecedeu o tratamento com omalizumabe, o número de exacerbações médio era de 4,87 e após tratamento, a taxa anual de exacerbação reduziu em

79%.Russelle et. al., 2009 (PERSIST) em um estudo observacional com 158 pacientes com idade ≥ 12 anos, com asma alérgica grave não controlada, mostraram que após 52 semanas de tratamento, >65% dos pacientes ficaram livre de exacerbações graves (P <0,001).Orn et. al., 2009, em um estudo observacional com 280 pacientes com idade ≥ 12 anos com diagnóstico de asma alérgica grave não controlada, mostraram que após 6 meses de tratamento, a taxa de exacerbações mostrou uma redução de 82%.Iiven et. al., 2008, em um ensaio clínico aberto de 1 ano com 164 pacientes com asma alérgica persistente grave inadequadamente controlados, apesar de altas doses de CI associado a LABA, mostraram que a taxa anual de exacerbação da asma foi significativamente reduzida em 59% no grupo omalizumabe vs. controle (1,26 vs. 3,06; p < 0,001). Para os pacientes tratados com omalizumabe, 71/102 (70%) foram definidos como respondedores à terapia. Entre estes respondedores, a taxa de exacerbação foi reduzida em 64% vs. controle (1,12 vs. 3,06; p < 0,001) demonstrando o benefício real de omalizumabe na prática clínica.A CONITEC também afirma que não foram encontrados resultados de redução de hospitalização em pacientes com asma mais grave. No entanto, a literatura traz diversos estudos que demonstram a redução da taxa de hospitalização em pacientes com asma alérgica não controlada apesar de média ou alta dose de CI/LABA após receberem omalizumabe, conforme segue:Na revisão sistemática descrita por Norman et. al., 2013, realizada a partir de estudos envolvendo pacientes ≥12 anos com asma alérgica persistente grave ou crianças entre 6 e 12 anos com asma alérgica persistente grave, foi relatada redução nas hospitalizações tanto nos estudos clínicos randomizados (INNOVATE: razão da taxa: 0,54; IC 95% 0,25 – 1,17; EXALT: razão da taxa: 0,33; IC 95% 0,12 – 0,94), quanto nos observacionais (APEX: de 1,30/ano no baseline para 0,51/ano em 12 meses; p< 0,001; EXPERIENCE: de 6,2/ano no baseline para 0,3/8 meses em 8 meses) [Humbert et. al., 2005; Barnes et. al., 2013; Braunstahl et. al., 2013].No estudo INNOVATE (Humbert et. al., 2005), randomizado, duplo-cego, placebo controlado de grupos paralelos, envolvendo 482 pacientes com asma alérgica grave, foi observada redução na frequência de hospitalizações (0,06 vs 0,12, omalizumabe e placebo respectivamente; IC 95% 0,250-1,166; P = 0,117), após 28 semanas de tratamento com o omalizumabe. Bousquet et. al., 2011, realizaram um estudo randomizado aberto de grupos paralelos, com 32 semanas de duração, envolvendo 400 pacientes, onde foi demonstrada uma razão de risco para hospitalizações devido à asma na semana 32 do estudo de 0,33 (IC 95% 0,118-0,937; p=0,037), sendo que no grupo omalizumabe, essa taxa foi de 0,05 e no grupo da terapia padrão foi de 0,1. Barnes et. al., 2013, em um estudo retrospectivo, envolvendo 136 pacientes (> 12 anos) com asma alérgica grave que estavam em uso de omalizumabe por ≥12 meses, foi observada redução em 61% nas hospitalizações nos pacientes tratados com omalizumabe, passados 12 meses.Dafeuille et. al., 2013, em um estudo retrospectivo observacional, envolvendo 3.044 pacientes, verificou-se que o tratamento consistente de 12 meses com omalizumabe foi associado com uma redução de 28% em hospitalizações devido à asma. Dafeuille et. al., 2012, em outro estudo de caráter semelhante, envolvendo 644 pacientes com asma não controlada com altas doses de corticoide inalatório (CI) + beta2-agonista de longa ação (LABA), observaram redução de 40,8% nas hospitalizações (25,0% vs 14,8%, respectivamente; p<0,001).Cazzola et. al., 2010, em um estudo prospectivo observacional, envolvendo 142 pacientes com idade ≥ 12 anos, com asma alérgica grave persistente não controlada, apesar do

tratamento diário com altas doses de CI associado a um LABA, observaram redução de 95% nas hospitalizações após o tratamento com omalizumabe. Korn et al., 2009, em um estudo observacional, envolvendo 280 pacientes com asma alérgica grave não controlada, apesar do tratamento diário com altas doses de CI associado com LABA, observaram que após 6 meses de tratamento com omalizumabe, houve redução de 78% nas hospitalizações. Ao contrário do que a CONITEC relata em relação à redução das doses ou retirada de corticoides orais, existem vários estudos na literatura mostrando o efeito poupador de corticoide oral do omalizumabe em pacientes com asma alérgica grave, com desfechos positivos a favor desses pacientes [Molimard et al., 2010; Siergiejko et al., 2011; Brodliet al., 2012; Barnes et al., 2013; Braunstahl et al., 2013]. Siergiejko et al., 2011, em um estudo randomizado, avaliaram o efeito poupador de corticoide oral (CO) do omalizumabe quando adicionado à terapia padrão de asma (média ou alta dose de CI/LABA) comparada à terapia padrão isolada. Foram avaliados pacientes a partir de 12 anos de idade com asma alérgica grave não controlada apesar da terapia otimizada (step 4 GINA) por 32 semanas. Oitenta e dois pacientes estavam recebendo corticoide oral diário no início do estudo. Ao final de 32 semanas, 37 (62,7%) dos pacientes do grupo omalizumabe diminuíram ou pararam o uso do CO versus 7 (30,4%) dos pacientes recebendo apenas terapia padrão (p=0.013). Molimard et al., 2010, em um estudo para avaliar o potencial de omalizumabe sobre o uso de corticoide oral (CO) na prática clínica (vida real) com 346 pacientes que estavam em uso de omalizumabe por mais de 16 semanas, mostraram que 84 (50,6%) pacientes que utilizavam CO no baseline reduziram/pararam a dose de CO, sendo que 34 (20,5%) pararam e 50 (30,1%) reduziram o CO. Em todos os pacientes em terapia de manutenção com CO no baseline, a redução média a partir do baseline na dose diária de CO foi de 29,6%. Em pacientes que reduziram/pararam a manutenção com CO, a redução média a partir do baseline na dose diária de CO foi de 74,3%. Em estudo multicêntrico do Reino Unido avaliou 136 pacientes a partir de 12 anos com asma alérgica grave que estavam em uso de omalizumabe por 12 meses sobre o uso de corticoide oral (CO), em 12 meses antes e depois do omalizumabe. O estudo mostrou que a quantidade média total de CO prescrito por um ano, diminuiu em 34% entre os doze meses pré e pós-omalizumabe. Durante os 12 meses pós-omalizumabe, 87 pacientes (64%) pararam ou reduziram o uso de CO em 20% ou mais, e 66 (49%) pararam completamente o uso de CO [Barnes et al., 2013]. No estudo de registro de Braunstahl et al., 2013, com 943 pacientes com asma alérgica grave em uso de omalizumabe, para avaliar o efeito de omalizumabe no uso de corticosteroide oral (CO), os autores mostraram que a proporção de pacientes recebendo CO para manutenção da asma apresentou uma redução marcante em 12 meses (16,1%) e 24 meses (14,2%) após início do tratamento com omalizumabe comparado com o baseline (28,6%; população intent-to treat). Brodliet al., 2012, em um estudo para avaliar o efeito poupador de corticoide oral (CO) do omalizumabe em crianças, 34 crianças com asma grave tratadas com corticoide oral de manutenção foram avaliadas por 16 semanas. O estudo mostrou que após 16 semanas de tratamento com adição de omalizumabe, a dose média diária de prednisolona foi reduzida de 20 mg para 5 mg (n = 34, p<0,0001), incluindo 7 crianças que pararam o CO completamente. Também em relação ao uso de medicamento de resgate, diferentemente do que a CONITEC expõe, existem vários estudos demonstrando que o omalizumabe reduz o uso de medicação de resgate em

pacientes com asma alérgica não controlada apesar de média ou alta dose de CI/LABA, conforme segue: Hanania et. al., 2011, em um estudo randomizado, com 48 semanas de duração, com 850 pacientes com idade entre 12-75 anos, com asma alérgica grave persistente não controlada apesar do tratamento com altas doses de CI/LABA com ou sem outro medicamento de controle (ex. corticoide oral), mostraram que o omalizumabe reduziu a necessidade de uso de medicamento de resgate comparado ao placebo. Wyres et. al., 2004, em um estudo randomizado com 12 meses de duração, com 312 pacientes com idade entre 12 e 73 anos e diagnóstico de asma alérgica moderada a grave, mostraram que 41,4% dos pacientes tratados com omalizumabe reduziu o uso de medicação de resgate para <1dia/semana, comparado a 20,7% no grupo placebo (p<0,001). Braunstahl et. al., 2013 (eXpeRience), em um estudo observacional de registro de 2 anos em 943 pacientes com asma alérgica em uso de omalizumabe, mostraram que o uso de medicação de resgate foi reduzido em >50% a partir do baseline em 24 meses. Por fim, apesar de a CONITEC ter desconsiderado o desfecho em relação às medidas de função pulmonar, vários estudos incluídos na RS realizada pela Novartis, além da RS de Normansell (2014) e outros estudos, mostram o benefício clinicamente significativo no uso do omalizumabe: Dhta et. al., 2009, realizaram um estudo randomizado com duração de 16 semanas em pacientes com asma moderada a grave, onde os autores mostraram que a alteração no pico de fluxo basal durante a manhã foi de 15,45 L/min no grupo que recebeu omalizumabe e 2,25L/min no grupo placebo (p=0,0004). Iiven et. al., 2008, em um ensaio clínico aberto de 1 anos com 164 pacientes para avaliar a eficácia do omalizumabe em subgrupo de pacientes com asma alérgica persistente grave inadequadamente controlados apesar de altas doses de corticoide inalatório (CI, i.e. >1000 µg/dia de beclometasona ou equivalente) associado a um beta-agonista de longa ação (LABA), mostraram que o omalizumabe apresentou melhora significativa no VEF1 predito (71% vs. 60%; p<0,001). Humbert et. al., 2005 (INNOVATE), em um estudo randomizado com 28 semanas de duração com 482 pacientes com idade entre 12-75 anos, com asma alérgica grave persistente não controlada apesar do tratamento diário com altas doses de corticoide inalatório associado a um beta-agonista de longa ação (LABA), mostraram que o omalizumabe proporcionou uma melhora significativa no pico de fluxo expiratório pela manhã (p=0,042). Wyres et. al., 2004, realizaram um estudo randomizado aberto de grupos paralelos, multicêntrico em 49 centros localizados em cinco países da Europa e com 12 meses de duração, incluindo 312 pacientes com idade entre 12 e 73 anos e diagnóstico de asma alérgica moderada a grave, diagnosticados a mais de dois anos, que eram sintomáticos apesar de receberem média ou altas doses diárias de corticosteroide inalatório (CI), podendo estar em uso regular ou não de um beta-agonista de longa ação, LABA (78% dos pacientes incluídos faziam uso contínuo de CI/LABA) e 21,2% também utilizavam corticoide sistêmico. Como resultado, o omalizumabe demonstrou melhoras significativas na função pulmonar quando comparados com o melhor cuidado de suporte (2,48L e 2,28L respectivamente p=0,02). Aminati et. al., 2014, em um estudo multicêntrico com 59 pacientes adultos com asma alérgica grave em uso de omalizumabe, em que os pacientes foram divididos em dois grupos distintos, sendo o primeiro composto por pacientes com VEF1 acima de 60% e o segundo com valores de VEF1 menor ou igual a 60%, no início do estudo, mostraram que após o tratamento com o omalizumabe, foi observada uma melhora estatisticamente significativa na função pulmonar, com aumento

dos valores de VEF1 e de CVF, em ambos os grupos ($p < 0,05$). Barnes et. al., 2013, foi um estudo observacional com 136 pacientes com asma alérgica grave, idade acima de 12 anos e que estavam em uso de omalizumabe por 12 meses. No estudo foi mostrado que o percentual médio do VEF1* aumentou de 66% no baseline para 75,2% na semana 16 do uso de omalizumabe.

Braunstahl et. al., 2013 (eXpeRience), em um estudo de registro de pacientes em uso de omalizumabe, com duração de 2 anos, no cenário de mundo real em 943 pacientes, mostraram que os dados de função pulmonar com valor normal (VEF1 80% do predito ou do melhor pessoal) foram observados em 37,7% e 36,2% dos pacientes em 12 e 24 meses respectivamente, comparado com 13,6% na semana anterior ao baseline.

Schumann et. al., 2012 (Xclusive), em um estudo observacional com seguimento de 6 meses, em pacientes acima de 12 anos com asma grave não controlada, apesar do tratamento diário com altas doses de corticoide inalatório (CI) associado com beta-agonista de longa ação (LABA), de acordo com o GINA, mostraram que o tratamento com omalizumabe melhorou o VEF1 predito em 13,7% ($p < 0,05$).

Zortzaki et. al., 2012, em um estudo registro de pacientes, com 60 pacientes com idade 12 anos e diagnóstico de asma alérgica grave persistente não controlada, apesar do tratamento diário com altas doses de corticoide inalatório (CI) associado com beta-agonista de longa ação (LABA), de acordo com o GINA, mostraram que o VEF1 melhorou de forma significativa em todos os períodos avaliados quando comparado com o baseline (VEF1 pred = +21%, $p = 0,008$ no 4º mês; VEF1 = +24,5%, $p < 0,0001$ após 4 anos de tratamento). Um aumento estatisticamente significativo de CVF versus baseline foi observado (CVF pred = +20%, $p = 0,02$ no mês 4; CVF pred = 22,6%; $p = 0,0002$ no ano 4).

4.1.3. Estudos de omalizumabe em crianças

A CONITEC considerou apenas dois ensaios clínicos randomizados em pacientes pediátricos, Lanier et al., 2009 e Busse et al., 2011, ambos com metodologias publicadas conforme abaixo:

Lanier et. al., 2009 foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, de grupos paralelos para avaliar a eficácia e segurança do Omalizumabe durante 52 semanas. Foram incluídas 627 crianças de 6 a 12 anos com asma moderada a grave inadequadamente controlada, apesar do tratamento com médias ou altas doses de corticoide inalatório (CI, 200-956 µg/dia de fluticasona ou equivalente) associado a um beta-agonista de longa ação (LABA), com ou sem associação com outro medicamento de controle. Neste estudo, o omalizumabe reduziu significativamente as exacerbações graves com perfil de segurança aceitável, sem diferença na incidência geral de eventos adversos em comparação com placebo.

Busse et. al., 2011, foi um estudo randomizado, placebo-controlado, duplo cego, de grupos paralelos, multicêntrico para avaliar a efetividade do omalizumabe adicionado à terapia baseada no guideline, por 60 semanas. Foram incluídas 419 pacientes de 6 a 20 anos, com diagnóstico de asma persistente não controlada, com hospitalização ou consulta de emergência sem agendamento prévio ocorridas em 6 a 12 meses antes do início do estudo, apesar do uso da terapia padrão (LABA+CI). O omalizumabe reduziu o número de dias com sintomas de asma, reduziu a proporção de participantes que tiveram uma ou mais exacerbações. Corroborando com esses achados, a literatura científica traz outros estudos com desfecho positivo para pacientes pediátricos que receberam omalizumabe, conforme segue:

Rodrigo e Neffen 2015, realizaram uma revisão sistemática com 60 artigos, dos quais 3 estudos preencheram os critérios de seleção, incluindo 1.381 pacientes. Na fase estável, o

omalizumabe diminuiu o número de pacientes com no mínimo uma exacerbação significativa (26,7% vs 40,6%, NNTB=7, IC: 5;11). Na fase de redução do esteroide, omalizumabe reduziu o número de pacientes com no mínimo uma exacerbação (RR=0,48 IC: 0,38; 0,61, NNTB=6 IC: 4;8) e também reduziu a média de exacerbações por paciente (MD= -0,44 IC: -0,72;-0,17) quando comparado ao placebo. A frequência de eventos adversos sérios foi similar entre os grupos omalizumabe (5,2%) e placebo (5,6%) e não há evidência de aumento de risco para reações de hipersensibilidade nem para neoplasma maligno. Os autores concluíram que a eficácia da adição de omalizumabe, em pacientes com asma alérgica moderada a grave não controlada com corticoide inalatório é acompanhada por um perfil de segurança aceitável. Kulus et. al., 2010 realizaram uma análise de subgrupo do estudo de Lanier et. al., 2009, onde foram avaliados 235 pacientes de 6 a 12 anos com asma grave inadequadamente controlada, apesar de altas doses de corticoide inalatório associado ao LABA, com ou sem associação com outro medicamento de controle. A taxa de exacerbações clinicamente significativas (ECS) foi significativamente menor no grupo omalizumabe vs. grupo placebo com uma redução de 34% com omalizumabe (p=0,047) ao longo de 24 semanas. No período total de 52 semanas, a redução da taxa de ECS foi de 50% (p<0,001). O percentual de redução na dose de CI no período de 28 semanas (fase de CI ajustável) foi pequeno e similar entre os grupos (omalizumabe 2,5%; placebo 2%). Apesar disso, da 25ª até 52ª semana, a taxa de ECS reduziu em 63% no grupo omalizumabe (p<0,001). Mais pacientes tratados com omalizumabe do que com placebo, mostraram resposta excelente ou boa ao tratamento em 52 semanas (118 [74,2%] vs 42 [55,3%]; p<0,001), na avaliação GETE dos médicos. A incidência geral de eventos adversos foi similar nos dois grupos. A incidência de eventos adversos sérios foi menor no grupo omalizumabe (3,6%) do que no grupo placebo (10%). Deschildre et. al., 2013, realizaram um estudo observacional onde foram avaliadas 104 crianças (<18 anos) com asma alérgica grave (etapa 5 da diretriz internacional de tratamento – GINA) tratadas com adição de omalizumabe na prática clínica. Neste estudo, os pacientes apresentaram uma melhora importante no controle da asma – no início do estudo, 0% tinha controle adequado, 18% com controle parcial e 82% com controle inadequado da doença. Após 20 semanas, esses índices melhoraram para 53%, 30% e 17%, e após 52 semanas, para 67%, 25% e 8%, respectivamente (p<0,0001). Houve uma redução significativa no número de exacerbações durante o tratamento com adição de omalizumabe comparado com o ano anterior (sem omalizumabe), a taxa média de exacerbações graves diminuiu de 4,4 (3,7-5,2) por paciente durante o ano anterior para 1,25 (0,55-1,95) respectivamente (p<0,0001). O percentual de crianças que precisou de hospitalização diminuiu de 44% no ano sem omalizumabe para 6,7% (p<0,001). Houve redução de 88,5% de internações hospitalares. Durante o ano do tratamento com adição de omalizumabe, a dose de CI foi reduzida em 30%. A proporção de 46,7% dos pacientes atingiram ≥50% na dose administrada de CI, e apenas 5,4% mantiveram a dose inalterada entre as visitas V0 e V2. Deschildre et. al., 2015, apresentaram o resultado de 2 anos de seu estudo de vida real (Deschildre et. al., 2013) com o omalizumabe. Das 92 crianças submetidas ao tratamento ao final do primeiro ano, 73 (79,3%) ainda estavam recebendo o tratamento de 2 anos e foram incluídos na análise. Ao final do 2º ano de tratamento, observou-se a manutenção dos benefícios relatados há 1 ano nas crianças que receberam ainda omalizumabe. A taxa de exacerbação grave continuou a diminuir, apresentando uma redução de 83% em relação ao primeiro ano (p = 0,0001). Não foram relatadas

hospitalizações nas crianças acompanhadas. Observou-se uma melhoria significativa no nível de controle da doença, com 80% bem controlada, 15% parcialmente controlada e 5% não controlada ($p = 0,17$). No final do segundo ano, nenhum paciente interrompeu o tratamento com CI. No entanto, 45 (63%) pacientes beneficiaram com uma diminuição de pelo menos 50% da dose inicial do CI. Referências utilizadas nas contribuições relacionadas às evidências clínicas: Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004; 59(7):701-708. Barnes N, Menzies-Gow A, Mansur AH, et al. Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Retrospective UK Real-World Study. *J Asthma*. 2013 Jun;50(5):529-36. Bousquet J., Siergiejko Z., S'wiebocka E., Humbert M., et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy* 2011;66:671-678. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, et al. The eXpERience registry: the 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med*. 2013 Aug;107(8):1141-51. Brodli M, McKean MC, Moss S, et al. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. *Arch Dis Child*. 2012 Jul;97(7):604-9. Brusselle G, Michils A, Louis R, et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med*. 2009 Nov;103(11):1633-42. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med*. 2011 Mar 17;364(11):1005-15. Caminati M, Senna G, Bianchi FC, et al. Omalizumab Management Beyond Clinical Trials: The Added Value of a Network Model. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014 Oct;29(1):74-9. Cazzola M, Camiciottoli G, Bonavia M, et al. Italian real-life experience of omalizumab. *Respir Med*. 2010 Oct;104(10):1410-6. Corren J, Casale TB, Lanier B, et al. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy*. 2009 Jun;39(6):788-97. Deschildre A, Marguet C, Langlois C, et al. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma. *Eur Respir J*. 2015 Sep;46(3):856-9. Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J*. 2013 Nov;42(5):1224-33. Diário Oficial da União. Publicação do dia 07.10.2014. RESOLUCAO-RE N° 356, pagina 355, de 5 de Outubro de 2004. Garrison Jr. LP, Neumann PJ, Erickson P, et al. Using real-world data for coverage and payment decisions: The ISPOR real-world data task force report. *Value Health* 2007;10:326-35. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Disponível em: <http://www.ginasthma.org>. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, et al. Omalizumab in Severe Allergic Asthma Inadequately Controlled With Standard Therapy. A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2011 May 3;154(9):573-82. Humbert M, Beasley R, Ayres J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005 Mar;60(3):309-16. Korn S, Thielen A, Seyfried S, et al. Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. *Respir Med*. 2009 Nov;103(11):1725-31. Kulus M, Hébert J, Garcia E, et al. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin*. 2010 Jun;26(6):1285-93. Kulus M, Hébert J, Garcia E, et al. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin*. 2010 Jun;26(6):1285-93. Lafeuille M-H, Dean J, Zhang J, et al. Impact of omalizumab on emergency-department visits, hospitalizations, and corticosteroid use among patients with

uncontrolled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012 Jul;109(1):59-64. Lafeuille M-H, Gravel J, Zhang J, et al. Association Between Consistent Omalizumab Treatment and Asthma Control. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013 Jan;1(1):51-7. Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Dec;124(6):1210-6. Molimard M, Buhl R, Niven R, et al. Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data. *Respir Med.* 2010 Sep;104(9):1381-5. Niven R., Chung K.F., Panahloo Z., et al. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Respir Med.* 2008 Oct;102(10):1371-8. Norman G, Faria R, Paton F, Llewellyn A, Fox D, Palmer S, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013;17(52). Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 13;1:CD003559. Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, et al. Efficacy and Safety of Omalizumab in an Asian Population With Moderate-to-Severe Persistent Asthma. *Respirology.* 2009 Nov;14(8):1156-65. Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015 Sep;26(6):551-6. Rubin A, Souza-Machado A, Andrade-Liam M, Ferreira F, Honda A., Matozo T. Effect of Omalizumab as Add-on Therapy on asthma-related Quality of life in Severe Allergic Asthma: A Brazilian study (QUALITX). *Asthma J.* 2012;1-6. Schumann C, Kropf C, Wibmer T, et al. Omalizumab in patients with severe asthma: the XCLUSIVE study. *Clin Respir J.* 2012 Oct;6(4):215-27. Siergiejko Z, Swiebocka E, Smith N, et al. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. *Curr Med Res Opin.* 2011 Nov;27(11):2223-8. Tzortzaki EG, Georgiou A, Kampas D, et al. Long-term omalizumab treatment in severe allergic asthma: the South-Eastern Mediterranean "real-life" experience. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012 Feb;25(1):77-82. Wittchen HU, Mühlhig S, Klotsche J, et al. Omalizumab versus "usual care": results from a naturalistic longitudinal study in routine care. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;159(1):83-93.

2ª - Sim, Sobre as limitações apontadas pela CONITEC quanto à análise de custo-utilidade de omalizumabe inicialmente submetida pela Novartis, é importante que sejam esclarecidos os seguintes pontos: conforme descrito, de fato, considerou-se que 100% dos pacientes aderiram ao tratamento. Porém, é importante ressaltar que a mesma taxa de adesão foi adotada nos dois grupos de tratamento comparados (terapia padrão isolada e omalizumabe associado à terapia padrão). Como o foco da análise consistiu na diferença incremental entre os dois grupos, a suposição de 100% de adesão não beneficiou nenhum grupo quando comparados. A CONITEC também fez crítica ao tempo de tratamento com omalizumabe adotado na análise (por toda a vida), no entanto, a decisão de considerar o tratamento "por toda a vida" foi oriunda das orientações da própria CONITEC, após discussão desse tópico em reunião presencial, antes da submissão deste pleito. A análise de custo-utilidade inicialmente apresentada pela Novartis à CONITEC considerava, no caso base, que os pacientes respondedores à terapia de adição com omalizumabe permaneceriam em tratamento por cinco anos e, após este período, seguiriam o tratamento apenas com terapia padrão, acreditando ser este um cenário mais conservador. No entanto, esse parâmetro foi alterado para "por toda a vida" na análise oficialmente submetida, atendendo, portanto, a orientação

desta Comissão. Vale ressaltar ainda, que dois cenários adicionais para este parâmetro foram testados na análise de sensibilidade univariada, conforme apresentado no relatório submetido: 5 e 10 anos; os resultados reduziram minimamente para R\$51.807 e R\$51.723 por QALY ganho, respectivamente, em relação ao caso base (R\$ 53.890). Ou seja, o tempo de duração do tratamento com omalizumabe não foi um fator impactante, de acordo com o modelo apresentado. Adicionalmente, na análise de sensibilidade probabilística os parâmetros de eficácia do omalizumabe também foram testados de acordo com curvas de distribuição apropriadas para cada caso (lognormal ou beta) e os resultados confirmam a robustez do modelo, com RCEI médio de R\$ 53.910 (IC95% R\$ 48.959, R\$ 59.190). Outro ponto de crítica ao modelo apresentado foi a fonte de dados utilizada no modelo, o registro EXPERIENCE, um estudo observacional pós-marketing, multicêntrico, que avaliou a efetividade e a segurança do uso de omalizumabe em pacientes com asma alérgica grave não controlada [Braunstaahl 2011]. O EXPERIENCE foi utilizado neste modelo, por ser um estudo de mundo real, que representa os resultados do uso de omalizumabe na prática clínica habitual. Este registro foi multicêntrico envolvendo 14 países da Europa, Américas e Ásia, que acompanhou 943 pacientes tratados com omalizumabe por 2 anos [Braunstaahl 2013a, Braunstaahl 2013b]. Foi um estudo abrangente, com diversidade na composição étnica da população e que envolveu países em diferentes estágios de desenvolvimento e, portanto, podendo ser representativo da população brasileira. CONITEC sugere um potencial viés de seleção, pois da população total do estudo (n=943), foram selecionados 416 pacientes, cujos dados estavam completamente disponíveis. Vale esclarecer que a disponibilidade completa dos dados permitiu que o mesmo grupo de pacientes fosse seguido ao longo de todo o período do estudo, tornando desnecessária a imputação de dados (reposição de dados faltantes), o que poderia comprometer a robustez do modelo. Além de diminuir as incertezas, o seguimento do mesmo grupo de pacientes a partir de um ano antes do início de omalizumabe até dois anos após início do tratamento com este fármaco foi importante, pois assim, o efeito de omalizumabe não foi diluído. Ressaltamos, ainda, que o n de 416 pacientes é relativamente representativo neste caso, da asma alérgica grave não controlada, elegíveis ao tratamento com o omalizumabe. Este número representa aproximadamente 21% do total de brasileiros hoje em tratamento com este medicamento. Além disso, efetivamente, pode-se considerar que o modelo tem dados de 832 pacientes, ou seja, 416 pacientes com terapia padrão isolada, e mais 416 pacientes com omalizumabe adicionado à terapia padrão. Adicionalmente, outro motivo que descarta o viés de seleção do estudo foi os critérios de identificação dos pacientes utilizados, os quais não favorecem nenhum grupo desigualmente. Os critérios de exclusão foram: pacientes fora do 'intention to treat' (n=27); pacientes com histórico de tratamento com omalizumabe ou sem informação sobre o tratamento utilizado anteriormente (n=6); pacientes que estavam em uso de omalizumabe por mais de 15 semanas antes de entrar no estudo (n=3); pacientes com dados incompletos de exacerbação (n=318); pacientes com avaliação da resposta ao tratamento com omalizumabe antes do período de 15 semanas ou após 17 semanas de tratamento (n=163); pacientes sem a avaliação da resposta ao tratamento com omalizumabe (n=9); paciente cuja quantidade de exacerbações graves foi maior do que o total de exacerbações no ponto '3 meses antes' do estudo (n=1). O mesmo estudo também foi utilizado como fonte do desfecho de utilidade para os estados "sintomas diários" e neste caso,

esta informação estava disponível para apenas 37 pacientes. De acordo com este estudo, os pacientes respondedores ao omalizumabe tiveram uma utilidade incremental de 0,21, muito próximo do valor encontrado em outros estudos de omalizumabe: 0,22 no QUALITX (estudo brasileiro randomizado aberto de 20 semanas envolvendo 116 pacientes), 0,24 no ETOPA (estudo multicêntrico randomizado aberto de 12 meses com 312 pacientes), 0,15 no PERSIST (estudo multicêntrico observacional prospectivo de 52 semanas com 158 pacientes). Desta forma, o resultado foi próximo de outros estudos de mundo real que avaliaram este desfecho com uma população relativamente maior, inclusive do estudo brasileiro, QUALITX [Rubin et. al., 2012]. Ainda em relação aos dados de utilidade, a CONITEC sugere uma possível superestimação do efeito de omalizumabe sobre a qualidade de vida em relação à terapia padrão, pois o modelo atribuiu melhor qualidade de vida para os pacientes sintomáticos em uso de omalizumabe em relação aos pacientes sintomáticos em uso da terapia padrão isolada, antes mesmo do acompanhamento da frequência e gravidade das exacerbações. Conforme já informado anteriormente, essa diferença foi reflexo da intensidade e frequência dos sintomas entre estes dois grupos de acordo com seus registros, ou seja, os sintomas diurnos e noturnos, que acometem o dia-a-dia do paciente asmático. Há várias evidências que mostram também esse benefício de omalizumabe, como no estudo de Korn e cols. (2009), de mundo real realizado na Alemanha, envolvendo 280 pacientes com asma persistente grave não controlada, tratados com omalizumabe e prospectivamente observados. Após seis meses, houve melhora significativa nos sintomas diários (-79,6%) e noturnos (-86,4%), com $p < 0,001$, respectivamente. Adicionalmente, conforme apontado pela CONITEC, a análise de custo-efetividade foi refeita, incluindo o valor do procedimento “Dosagem de Imunoglobulina E (IgE)”, a qual deve ser realizada antes do início do tratamento com omalizumabe, resultando numa RCEI de R\$ 53.892 por QALY ganho. Como o valor do procedimento é baixo, a inclusão deste custo na análise praticamente não alterou o valor inicialmente encontrado (caso base: R\$ 53.890). CONITEC, por fim, afirma sobre a dificuldade de encontrar os valores utilizados nas probabilidades de transição entre os estados de Markov, embora a Novartis tenha disponibilizado o modelo completo em Excel® Microsoft®, juntamente com o documento principal deste processo. Portanto, esclarece que: a transição do estado “sintomas diários da asma” para “morte” é baseada na probabilidade de morte relacionada à idade (tábuas de mortalidade do IBGE). Como os pacientes podem sofrer mais de uma exacerbação em um ciclo de 3 meses, as probabilidades de ocorrer a exacerbação são estimadas diretamente a partir das taxas de exacerbação. Adicionalmente, considera-se que cada exacerbação dura somente 12,8 dias (conforme tabela 19 do documento principal submetido), e não um ciclo completo. Referências utilizadas nas contribuições relacionadas à avaliação econômica: Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004;59:701–708. Braunstahl G.J., Chen C.W., Maykut R., et. al. The eXpeRience registry: The ‘real-world’ effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respiratory Medicine* (2013a);107: 1141-1151. Braunstahl G.J., Chlumský J., Peachey G. and Chen C.-W. Reduction in oral corticosteroid use in patients receiving omalizumab for allergic asthma in the real-world setting. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2013b; 9:47. Braunstahl G.-J., Peachey J.L.J.T.G. and Maykut R. Uncontrolled Persistent allergic asthma in practice:

eXpeRience registry baseline characteristics. *Curr Med Res Opin* 2011; 27:761-67. Brüssel G., Michils A., Louis R., et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med.* 2009 Nov;103(11):1633-42. Korn S., Thielen A., Seyfried S., et al. Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. *Respir Med.* 2009 Nov;103(11):1725-31. Rubin A, Souza-Machado A, Andrade-Liam M, Ferreira F, Honda A., Matozo T. Effect of Omalizumab as Add-on Therapy on asthma-related Quality of life in Severe Allergic Asthma: A Brazilian study (QUALITX). *Asthma J.* 2012;1-6. OBS: O documento na íntegra contendo todas as contribuições da Novartis foi anexada na primeira contribuição deste formulário.

3ª - Sim, Conforme descrito em seu relatório de recomendação, a CONITEC afirma que a estimativa de impacto orçamentário apresentada pela Novartis foi subestimada, pois acredita que o impacto anual possa atingir R\$ 215.448.400 e o impacto acumulado em 5 anos, seja de até R\$ 630.861.718. Primeiramente, vale esclarecer que a metodologia adotada pela Novartis em sua estimativa, sugere uma incorporação gradual crescente ano a ano de omalizumabe até o quinto ano da incorporação. Em seu relatório, a Novartis sugere quatro possíveis cenários, sendo que o mais agressivo considera que em cinco anos, 95% do total da população elegível ao omalizumabe (quase 12 mil pacientes acima de 6 anos), estariam em uso do medicamento. Ou seja, considerar que quase a totalidade dos pacientes elegíveis seja tratada com omalizumabe não parece estar subestimado, pois se comparado com outras patologias hoje tratadas pelo SUS, é pouco provável que a totalidade dos pacientes brasileiros com aquela doença tenha acesso aos medicamentos no SUS, na prática. Segundo, a CONITEC afirma que a proporção de 60% adotada para estimar os pacientes com nível de IgE entre 30 e 1.500 UI/mL está incorreta e sugere o dado do estudo de Hostt e cols. (2000), ou seja, 90%. No entanto, essa proporção de 90% refere-se à população pediátrica e, portanto, inadequada para a análise de impacto orçamentário em questão, que considera a população geral acima de 6 anos. Além disso, vale destacar que o dado de 60% foi, de fato, originado pelo estudo de Casale et. al. (2009), um estudo observacional de 3 fases, e na sua segunda fase, foi avaliado o nível de IgE nos pacientes com asma persistente. Terceiro, conforme sugerido pela CONITEC, a análise de impacto orçamentário foi recalculada, incluindo o custo relacionado ao procedimento de dosagem de IgE a R\$ 9,25, a qual deve ser realizada antes do início do tratamento com omalizumabe. Esta inclusão gerou um acréscimo médio de R\$ 21 mil por ano ou de R\$ 107 mil acumulado em 5 anos, em relação ao cenário originalmente apresentado. Por fim, estima-se que seja necessário um investimento de até R\$ 234 milhões, ao final de cinco anos, assistindo quase a totalidade dos pacientes elegíveis ao tratamento com omalizumabe. Esse investimento equivale a menos de um terço do valor que o Ministério da Saúde investe anualmente no tratamento de outras doenças crônicas (ex. artrite reumatoide, hepatite C, etc.). Fica, portanto, a questão: por que os pacientes com outras doenças podem ter acesso a um arsenal terapêutico completo e com as melhores terapias disponíveis no mercado, e por outro lado, pacientes com asma alérgica grave, cujas exacerbações são inadequadamente controladas mesmo com uso otimizado de outras terapias, não podem ter acesso a um medicamento comprovadamente seguro e eficaz no controle da doença, com melhora dos sintomas e redução de exacerbações, e assim, ter a possibilidade de retomar as atividades diárias, e enfim, uma melhora na sua qualidade de vida? Referências utilizadas nas contribuições relacionadas ao impacto orçamentário: Casale T.B.

and Martin R.J. Clinical Importance of Identifying Immunoglobulin E-Mediated Disease in patients With Asthma. Clin Cornerstone 2009; 9(4): 20-29. Høst A, Halken S. The role of allergy in childhood asthma. Allergy. 2000 Jul;55(7):600-8. OBS: O documento na íntegra contendo todas as contribuições da Novartis foi anexada na primeira contribuição deste formulário.

4ª - Sim, A recomendação da CONITEC se baseia, primariamente, na afirmação de que os benefícios de omalizumabe não são comprovados nos pacientes com a forma mais grave da doença. No entanto, o termo asma “mais grave” adotado pela revisão da Cochrane de 2014 [Normansell et al., 2014] define o paciente como aquele que necessita de altas doses de corticoide inalatório ou corticoide oral para controle da asma, ou seja, aqueles pacientes que necessitam do step 4 ou 5 do GINA [GINA 2015]. Diante disso, reforçamos que independente da nomenclatura utilizada, o paciente elegível para o omalizumabe mantém-se o mesmo, ou seja, paciente com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de média ou alta dose de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA), que foi exatamente a população considerada na revisão sistemática apresentada pela Novartis. O corticoide oral é uma terapia opcional ao paciente no step 5, com nível de evidência D, recomendado apenas para adultos e oferece risco frequente de eventos adversos, enquanto que o omalizumabe é a terapia preferencial com nível de evidência A, indicado a partir de 6 anos de idade. Diante de todas as evidências apresentadas sobre os benefícios de omalizumabe no tratamento de pacientes com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de CI/LABA, acima de 6 anos, é possível concluir que o investimento com omalizumabe é, de fato, justificado, neste perfil de pacientes e que respondem ao tratamento. Vale ressaltar novamente, que os pacientes com a asma grave não controlada, mesmo com uso de médias ou altas doses de CI/LABA, são os pacientes que mais precisam de uma alternativa terapêutica eficaz e segura, para o controle dos seus sintomas, redução de exacerbações e melhora na qualidade de vida. Além disso, esses pacientes estão predispostos a efeitos adversos significativos das medicações, especialmente corticosteroides [Louis 2000; Marshall 2004] e, apresentam ainda um número maior de comorbidades como refluxo gastroesofágico, rinosinusite, ansiedade, depressão e distúrbios do sono [Heaney 2005; Rabe 2000; Rabe 2004]. Embora esses pacientes sejam a minoria, eles respondem por uma grande parte dos custos indiretos e diretos relacionados ao cuidado da asma e consomem uma quantidade desproporcional de recursos e tempo do médico [Marshall 2004]. Adicionalmente, as crianças, principalmente de 6 a 11 anos de idade, tem o omalizumabe como uma opção eficaz e segura no tratamento da asma alérgica grave não controlada, apesar de média ou alta dose de CI/LABA [Bula Xolair®; GINA 2015], pois os pacientes pediátricos têm opções limitadas de tratamento no step 5, uma vez que o corticoide oral só é recomendado para adultos, em doses baixas e sob risco de eventos adversos o tiotrópio não é indicado para crianças menores de 18 anos [GINA 2015; bula do Spiriva Respimat]. Portanto, ainda é necessária a disponibilização de um tratamento eficaz e seguro para asma alérgica grave não controlada no SUS. Há diversas evidências na literatura mostrando que a maioria dos pacientes que recebem terapia adicional com omalizumabe responde ao tratamento, por exemplo, no estudo de Braunstahl e cols. (2013), envolvendo 943 pacientes, 69,9% dos pacientes com asma alérgica grave foram respondedores ao omalizumabe após 16 semanas de tratamento, ou seja, a maioria dos pacientes que precisam do step 5 de tratamento para asma alérgica, poderá se beneficiar do tratamento com omalizumabe.

Outros estudos reforçam o dado acima: Bousquet et al. 2011, em um estudo com 400 pacientes, mostraram que 72,8% dos pacientes com asma alérgica grave foram respondedores a omalizumabe após 16 semana de tratamento; Niven et al., 2008, em estudo com 164 pacientes (115 no grupo omalizumabe e 49 no grupo placebo), mostraram que entre os pacientes tratados com omalizumabe, 71/102 (70%) foram definidos como respondedores ao omalizumabe; Caminati et. al., 2014, em um estudo com 59 pacientes com asma grave em uso de omalizumabe, 77,4% foram considerados respondedores ao omalizumabe; Schumann et al., 2012, em um estudo com 195 pacientes em uso de omalizumabe, observou-se uma taxa de 78,8% de respondedores ao omalizumabe. Com relação à ausência de estudos de omalizumabe comparativos com tiotrópio, vale esclarecer que o omalizumabe tem nível de evidência A para o tratamento de pacientes com asma alérgica grave não controlada apesar do tratamento com step 4 [GINA 2015], além de ser um medicamento já estabelecido (registro ANVISA desde 21/10/2004) neste mercado. Portanto, o omalizumabe deve ser o comparador selecionado nos estudos clínicos para as novas terapias desenvolvidas posteriormente, que queiram comprovar a sua não inferioridade na mesma indicação terapêutica [Pinto, 2010]. O tiotrópio foi recentemente aprovado no Brasil (2015) como tratamento adicional de manutenção em pacientes adultos com asma grave em tratamento com CI/LABA [Bula Spiriva® Respimat®]. Com relação a inexistência de estudos de omalizumabe comparativos ao antagonista de leucotrieno se deve ao fato de que este comparador não é adequado, pois sua indicação terapêutica não é a mesma do omalizumabe: a asma grave que requer tratamento com step 5 [GINA 2015]. Por fim, em relação ao impacto econômico, estima-se que seja necessário um investimento de até R\$ 234 milhões, ao final de cinco anos, assistindo quase a totalidade dos pacientes elegíveis ao tratamento com omalizumabe. Esse investimento equivale a menos de um terço do valor que o Ministério da Saúde investe anualmente no tratamento de outras doenças crônicas, como por exemplo, artrite reumatoide, hepatite C, etc. Por qual motivo, pacientes com outras condições merecem ter um arsenal terapêutico completo, tendo à sua disposição terapias modernas no SUS, enquanto que em outros casos, como na asma grave, cujos sintomas e exacerbações são inadequadamente controlados, mesmo em uso de doses médias ou altas de CI/LABA, e têm uma qualidade de vida precária, não podem ter o mesmo direito. Como já citado diversas vezes, mesmo tendo a maioria dos pacientes assistida com os medicamentos atualmente disponibilizados pelo SUS, ainda existe uma necessidade médica não atendida, conforme mostra os indicadores relacionados à asma no Brasil: cerca de 160.000 hospitalizações por ano relacionadas à asma, constitui-se na quarta causa de hospitalização no país, além de ser a causa de 2500 óbitos por ano, representando cerca de sete óbitos por dia [DATASUS 2015]. Referências utilizadas nas contribuições relacionadas à recomendação inicial da CONITEC: Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, et al. Persistence of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011 May;66(5):671-8. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, et al. The eXpeRience registry: the `real-world` effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med*. 2013 Aug;107(8):1141-51. Bula Spiriva® Respimat®, Boehringer Ingelheim. Aprovada pela ANVISA em 18/09/2015. Bula Xolair®, Novartis, 2015. Aprovada pela ANVISA em 14/12/2015. Caminati M, Senna G, Chieco Bianchi F, et al. Omalizumab management beyond clinical trials: the added value of a network model. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014 Oct;29(1):74-9. DATASUS. Informações de saúde, TABNET. Disponível em:

<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>. Acessado em: 13/08/2015. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Disponível em: <http://www.ginasthma.org>. Heaney LG, Conway E, Kelly C, Gamble J. Prevalence of psychiatric morbidity in a difficult asthma population: relationship to asthma outcome. *Respir Med*. 2005 Sep;99(9):1152-9. Louis R, Lau LC, Bron AO, Roldaan AC, Radermecker M, Djukanovic R. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):9-16. Marshall GD, Jr., Sorkness CA. IgE-blocking therapy for difficult-to-treat asthma: a brief review. *Manag Care*. 2004;13(3):45-50. Niven R., Chung K.F., Panahloo Z., et al. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Respir Med*. 2008 Oct;102(10):1371-8. Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 13;1:CD003559. Pinto VF. Estudos clínicos de não-inferioridade: fundamentos e controvérsias. *J Vasc Bras*. 2010;9(3):145-151. Rabe KF, Adachi M, Lai CK et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(1):40-47. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J*. 2000 Nov;16(5):802-7. Schumann C, Kropf C, Wibmer T, et al. Omalizumab in patients with severe asthma: the XCLUSIVE study. *Clin Respir J*. 2012 Oct;6(4):215-27. OBS: O documento na íntegra contendo todas as contribuições da Novartis foi anexada na primeira contribuição deste formulário.

5ª - Sim, Atualmente, o Ministério da Saúde contempla um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Asma, aprovado e regulamentado através da Portaria SAS/MS nº 1317, de 25 de novembro de 2013 [Ministério da Saúde 2013]. Neste PCDT, a classificação da gravidade da asma foi baseada nas IV diretrizes brasileiras para o manejo da asma de 2006 [SBPT 2006], mesmo já tendo sido publicada uma diretriz brasileira mais atual em 2012 [SBPT 2012]. Este PCDT [Ministério da Saúde 2013] não contempla o uso de anticorpos monoclonais específicos contra a IgE (omalizumabe) para o tratamento de pacientes com asma grave alérgica não controlada, ao contrário da diretriz brasileira de 2012 [SBPT 2012]. Assim sendo o PCDT do Ministério da Saúde está desalinhado com o que a Sociedade Médica e a prática clínica brasileira consideram atualmente e, já consideravam no momento da publicação do PCDT, ser uma abordagem mais adequada para pacientes com asma alérgica grave não controlada. Ainda é importante salientar que as diretrizes brasileiras da SBPT são baseadas nas diretrizes internacionais GINA (Global Initiative for Asthma). A partir de 2014, o GINA passou a considerar a terapia anti-IgE como uma opção preferencial de tratamento para pacientes com asma não controlada apesar de médias ou altas doses de CI/LABA, com nível de evidência A e passou o corticoide oral em baixas doses (≤7.5 mg/dia prednisona ou equivalente) para tratamento opcional com nível de evidência D, alertando para os frequentes efeitos colaterais associados, recomendando que seja considerado apenas em adultos [GINA 2014; GINA 2015]. O GINA ainda recomenda que esses pacientes em uso de corticoide oral devam ser monitorados quanto ao risco de osteoporose secundária à corticoterapia, e àqueles tratados por períodos maiores que 3 meses devam receber aconselhamento sobre o estilo de vida e prescrição de terapia preventiva de osteoporose (quando apropriado) [GINA 2015]. Adicionalmente, de acordo com GINA 2015, além do corticoide, o tiotrópio também não é recomendado para crianças [GINA 2015]. Diante desse cenário, as crianças estão limitadas quanto às opções de tratamento na etapa 5, sendo o

omalizumabe uma opção eficaz e segura para crianças a partir de 6 anos com asma alérgica grave que necessita de tratamento nesta etapa [Bula Xolair®; GINA 2015]. Além disso, ao contrário do entendimento da CONITEC, a European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS) define a asma grave como a asma que requer tratamento com corticosteróides inalados de dose elevada, além de um segundo controlador (e/ou corticosteróides sistêmicos) para impedir que se torne ou permaneça ‘descontrolada’, apesar dessa terapia e, ainda conclui que a adição do anticorpo monoclonal anti-IgE é o primeiro tratamento aprovado com melhor resposta ao tratamento de pacientes com asma alérgica grave, referindo que a adição do primeiro tratamento biológico aprovado para a asma levou a um otimismo renovado de melhoras nos resultados, em alguns pacientes com asma alérgica grave [Chung et. al., 2014]. Portanto, comparado às diretrizes internacionais, o PCDT encontra-se defasado em pelo menos 10 anos, restando assim, para os pacientes brasileiros com asma alérgica grave não controlada, o uso de corticoide oral como única alternativa. Logo, faz-se necessário esclarecer por que os pacientes brasileiros com asma grave têm hoje como única opção de tratamento os corticoides orais, cujo uso contínuo pode levar ao aparecimento de efeitos adversos potencialmente graves como diabetes, hipertensão, obesidade, osteoporose, glaucoma dentre outras comorbidades, conforme já ressaltado pelas diretrizes da SBPT-2012. No presente documento, a Novartis apresenta sua contribuição à Consulta Pública de 18 de dezembro de 2015, elaborada a partir do Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação e Tecnologia no SUS – CONITEC, e vem, muito respeitosamente, apresentar esclarecimentos adicionais, a fim de contribuir com as análises desta Comissão na decisão sobre a recomendação de não recomendação de omalizumabe para o tratamento da asma alérgica grave no Sistema Único de Saúde brasileiro. Para tanto, a Novartis contrapõe, pontualmente, o relatório em questão, conforme apresentado a seguir:

- Contradição na realização das revisões sistemáticas realizadas. O termo “asma mais grave” (nomenclatura obsoleta) adotado pela RS da Cochrane de 2014 [Normansell et al., 2014] define o paciente como aquele que necessita de altas doses de corticoide inalatório ou corticoide oral para controle da asma, ou seja, aqueles pacientes que necessitam do step 4 ou 5 do GINA [GINA 2015]. No entanto, é importante esclarecer que independente da nomenclatura utilizada, o paciente elegível para o omalizumabe mantém-se o mesmo, ou seja, paciente com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de média ou alta dose de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA).
- Não utilização de corticoide oral como comparador nos estudos com omalizumabe se explica porque o corticoide oral é uma terapia indicada principalmente para o tratamento agudo das exacerbações de asma e seu uso de maneira contínua não está recomendado por mais de 3 meses devido ao grande risco de eventos adversos relacionado com seu uso crônico. O corticoide oral é uma terapia opcional ao paciente no step 5, com nível de evidência D, recomendado apenas para adultos, enquanto que o omalizumabe é a terapia preferencial com nível de evidência A, indicado a partir de 6 anos de idade.
- Consideração de apenas dois ensaios clínicos randomizados em pacientes pediátricos para corroborar a eficácia de omalizumabe nessa população. Ao utilizar o termo atualizado para a revisão sistemática, a literatura científica traz outros estudos com desfecho positivo para pacientes pediátricos que receberam omalizumabe.
- Não inclusão de estudos de mundo real ou observacionais, contradizendo sua importância e impacto na prática clínica e nas avaliações das Agências Internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde.
- Omalizumabe (XOLAIR®),

aprovado no Brasil desde outubro/2004 possui eficácia e segurança amplamente comprovadas com evidências de nível A, consistindo em uma alternativa terapêutica importante para aqueles pacientes com asma alérgica grave, cujas exacerbações não são adequadamente controladas com a terapia padrão, mesmo em altas doses. Nestes pacientes, o investimento com Xolair® se justifica, pois os benefícios se resumem em: redução das exacerbações, diminuição das hospitalizações por asma, melhora dos sintomas e da qualidade de vida, redução do uso de corticoides, perfil de segurança adequado. • Estamos convencidos que os pacientes brasileiros com asma grave merecem as mesmas condições, com um arsenal terapêutico completo, que pacientes com outras doenças crônicas. Referências utilizadas nas contribuições relacionadas a outros aspectos: Bula Xolair®, Novartis. Aprovada pela ANVISA em 14/12/2015. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014 Feb;43(2):343-73. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2006. Disponível em: <http://www.ginasthma.org> Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Disponível em: <http://www.ginasthma.org> Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Disponível em: <http://www.ginasthma.org> Ministério da Saúde. Portaria nº 1.317, 25 de novembro de 2013. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/ANEXO/anexo_prt1317_25_11_2013.pdf. SBPT. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma - 2012. J Bras Pneumol. v.38, Suplemento 1, p. S1-S46 Abril 2012. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma - 2006. J Bras Pneumol. 2006;32(Supl 7):S 447-S 474. OBS: O documento na íntegra contendo todas as contribuições da Novartis foi anexada na primeira contribuição deste formulário.

6ª - Ruim

7ª - Primeiramente, a RS realizada pela CONITEC apresenta limitações importantes tais como: não foram considerados estudos de mundo real ou observacionais, o que está na contramão das principais agências internacionais de avaliação e tecnologia em saúde, como por exemplo, a NICE. Como podem ser desconsiderados para a tomada de decisão, os estudos que justamente respondem se o medicamento é efetivo na prática clínica, e assim complementam a informação dos estudos clínicos randomizados e controlados? CONITEC realizou uma nova RS com o objetivo de complementar a RS apresentada pela Novartis, cuja busca resultou na seleção do estudo de Normansell (2014), uma RS da Cochrane. Conforme ressaltado anteriormente, diversos estudos incluídos na RS de Normansell, não apresentavam a população adequada elegível ao omalizumabe, que são os pacientes com asma grave não controlada apesar do uso de médias ou altas doses de CI/LABA. Por outro lado, a CONITEC desconsidera a RS de Norman et. al. (2013), uma RS do NICE e que foi incluída na revisão da Novartis, onde apenas estudos com a população exatamente elegível ao omalizumabe foram considerados. Com relação à avaliação econômica, todas as limitações apontadas pela CONITEC foram devidamente justificadas anteriormente, sendo que a maioria delas já havia sido relatada pela Novartis no relatório e modelo econômicos submetidos à apreciação

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>desta Comissão. Por fim, na análise de impacto orçamentário, conforme já discutido, foi estimado um investimento de aproximadamente R\$ 234 milhões, ao final de 5 anos, e foi considerada a assistência farmacêutica à 95% dos pacientes com asma grave não controlada, cujas exacerbações são inadequadamente controladas, apesar do uso otimizado da terapia padrão. Ou seja, considerar que quase a totalidade dos pacientes elegíveis seja tratada com omalizumabe não parece estar subestimado, pois se comparado com outras patologias hoje tratadas pelo SUS, é pouco provável que todos os pacientes brasileiros com aquela doença tenha acesso aos medicamentos no SUS, na prática. O omalizumabe (XOLAIR®), aprovado no Brasil desde outubro/2004, é um anticorpo monoclonal humanizado, cuja eficácia e segurança são amplamente comprovadas com evidências de nível A, consiste em uma alternativa terapêutica importante para aqueles pacientes com asma alérgica grave, não controlada com a terapia padrão. Nestes pacientes, o investimento com Xolair® se justifica, pois os benefícios se resumem em: redução das exacerbações, diminuição das hospitalizações por asma, melhora dos sintomas e da qualidade de vida, redução do uso de corticoides, perfil de segurança adequado. Referências utilizadas nas contribuições relacionadas à qualidade do relatório: Norman G, Faria R, Paton F, Llewellyn A, Fox D, Palmer S, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2013;17(52). Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 13; 1:CD003559. OBS: O documento na íntegra contendo todas as contribuições da Novartis foi anexada na primeira contribuição deste formulário.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
29/01/2016	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª - Sim, 1.1. Estudos incluídos na Revisão Sistemática Dentre as evidências enviadas pela Novartis, sobre eficácia e segurança de omalizumabe, a CONITEC considerou somente as revisões sistemáticas e os ensaios clínicos randomizados controlados e duplos cegos, não sendo avaliados os estudos abertos, os estudos observacionais, estudos sem grupo controle e análises de subgrupos. Sendo assim, dos 27 estudos encaminhados pela Novartis, a CONITEC desconsiderou 15 destes por serem estudos observacionais. Vale lembrar a importância dos estudos observacionais na tomada de decisão, uma vez que esses estudos avaliam a eficácia do medicamento em condições reais de uso e, por isso, são complementares aos estudos clínicos randomizados e controlados [Garrison L.P. et. al., 2007]. Além disso, a recomendação da CONITEC está na contramão das principais agências internacionais de avaliação e tecnologia em saúde, como por exemplo, a NICE [Norman, 2013]. A postura da CONITEC em não considerar os estudos de vida real nos surpreende, uma vez que em avaliações anteriores, a ausência de experiência clínica com determinado medicamento foi motivo de não recomendação e/ou recomendação com restrições. Com o objetivo de localizar evidências complementares, a CONITEC realizou uma nova busca pesquisando apenas revisões sistemáticas e avaliações de tecnologia em saúde. Como resultado, apenas um estudo foi incluído, uma revisão sistemática (RS) de Normansell (2014). É importante esclarecer que, na RS realizada pela Novartis, este estudo foi excluído após leitura completa do artigo, uma vez que os estudos randomizados e controlados incluídos avaliaram o omalizumabe em populações que não atendem a pergunta PICO, ou seja, pacientes com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de média ou alta dose de CI associado ao LABA (terapia padrão). Vale ressaltar que na RS de Normansell 2014, foram incluídos 25 estudos, dentre os quais, 18 não atendem a pergunta PICO proposta pela Novartis, 1 não foi encontrado nas bases recomendadas pela Diretriz de Revisão Sistemática do Ministério da Saúde e apenas 6 estão de acordo com a RS realizada pela Novartis, conforme detalhado na Tabela a seguir.</p> <p>• Tabela de estudos incluídos na RS de Normansell e as considerações Novartis sobre os estudos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Estudo de considerações Novartis Bardelas 2012: De acordo Boulet 1997: População inadequada: asma leve e estável. Busse 2001: Comparador inadequado: corticoide inalatório isolado Busse 2011: De acordo Chané 2010: Desfecho inadequado: expressão do receptor de IgE (F&#630;RI) Djukanovic 2004: Desfecho inadequado: metacolina Fahy 1997: População inadequada: asma leve Fahy 1999: População inadequada: asma leve Garcia 2012: População inadequada: asma não alérgica Gevaert 2012: População inadequada: asma alérgica e não alérgica; pólipos nasal e asma; Tipo de publicação inadequado: Resumo de congresso Hanania 2011: De acordo Holgate 2004a: População inadequada: asma controlada Holgate 2004b: População inadequada: asma controlada INNOVATE: De acordo Lanier 2009: De acordo Massanari 2010: População inadequada: asma moderada e estável Milgrom 1999: População inadequada: asma estável Milgrom 2001: População inadequada: asma estável NCT00096954: Não encontrado nas bases recomendadas NCT01007149: População inadequada: asma não atópica Ohta 2009: De acordo Prieto 2006: Desfecho inadequado: responsividade do fluxo aéreo SOLAR: População inadequada: asma e rinite Solèr 2001: População inadequada: maioria asma moderada (78%) Van Rensen 2009: Desfecho inadequado: metacolina PC200 termo “asma mais grave” adotado pela RS da Cochrane de 2014 [Normansell et al., 2014] define o paciente como aquele que necessita de altas doses de corticoide inalatório ou corticoide oral para controle da asma, ou seja, aqueles pacientes que necessitam do step 4 ou 5 do GINA [GINA 2015]. No 	<p>Clique aqui</p>

entanto, é importante esclarecer que independente da nomenclatura utilizada, o paciente elegível para o omalizumabe mantém-se o mesmo, ou seja, paciente com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de média ou alta dose de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA). Sendo assim, na RS realizada pela Novartis, foi incluída apenas uma RS, a de Norman G. et. al., 2013, cujo objetivo foi avaliar a efetividade de omalizumabe em pacientes com asma alérgica grave não controlada apesar de altas doses de corticoide inalatório (CI) associado a beta-agonista de longa ação (LABA), ou seja, a população-alvo do pleito submetido à CONITEC. Ainda, dentre os onze estudos clínicos randomizados incluídos na RS da Novartis, cinco estudos foram excluídos da RS de Normansell (2004), apesar de apresentar a população exata para omalizumabe, tais como: Rubin A.S. et. al., 2012, que foi um estudo brasileiro randomizado aberto de grupos paralelos com duração de 20 semanas, com 116 pacientes com idade entre 12-75 anos, com asma alérgica grave persistente não controlada apesar do tratamento com corticoide inalatório (CI, i.e. 500µg/dia fluticasona ou equivalente) associado a um -agonista de longa ação (LABA). Bousquet J. et. al., 2011, que foi um estudo multicêntrico randomizado aberto de grupos paralelos, com 32 semanas de duração, com 400 pacientes com idade entre 12-75 anos, com asma alérgica grave persistente não controlada apesar do tratamento diário com corticoide inalatório (CI, i.e. 800µg/dia de dipropionato de beclometasona ou equivalente) associado a um -agonista de longa ação (LABA). Iiven R. et. al., 2008, que foi uma análise post-hoc de subgrupo do estudo de Ayres et. al. 2004 (randomizado, aberto, de 1 ano e multicêntrico). O subgrupo analisado consistia de 164 pacientes com asma alérgica persistente grave inadequadamente controlados apesar de altas doses de corticoide inalatório (CI, i.e. >1000 µg/dia de beclometasona ou equivalente) associado a um beta-agonista de longa ação (LABA). Ayres J.G. et. al., 2004, que foi um estudo multicêntrico randomizado aberto de grupos paralelos, com 12 meses de duração, com 312 pacientes com idade entre 12 e 73 anos, com asma alérgica moderada a grave que eram sintomáticos apesar de receberem média ou altas doses de corticosteroide inalatório (CI), podendo estar em uso regular ou não de um -agonista de longa ação, LABA (78% dos pacientes incluídos faziam uso contínuo de CI/LABA) e 21,2% também utilizavam corticoide sistêmico. Julius M. et. al., 2010, que foi uma análise de subgrupo do estudo de Lanier et al., 2009, um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, de grupos paralelos. O subgrupo avaliado consistia de 235 crianças (6 a 12 anos) com asma grave inadequadamente controlada, apesar de altas doses de corticoide inalatório (CI, 500µg/dia de fluticasona ou equivalente) associado a um -agonista de longa ação (LABA), com ou sem associação com outro medicamento de controle. Diante do exposto, é possível concluir que a recomendação preliminar da CONITEC não foi pautada nas melhores evidências existentes para a população em questão. Vale ressaltar a experiência de 14 anos com omalizumabe em estudos clínicos, envolvendo mais de 79.000 pacientes em centros de pesquisa em mais de 90 países. Sua eficácia clínica em pacientes com asma alérgica moderada a grave foi avaliada em diversos estudos clínicos ao longo dos últimos anos, com estudos de longo prazo com mais de sete anos de seguimento, que avaliaram a eficácia e segurança do omalizumabe envolvendo aproximadamente 7500 pacientes [RESOLUCAO-RE Nº 356; Corren 2009]. Até o momento, mais de 94 países já aprovaram a comercialização de XOLAIR® (omalizumabe), como por exemplo, Alemanha, Reino Unido, Suécia, Suíça, Austrália, Argentina, México,

Japão, entre outros. Nos últimos anos, mais de 155.000 pacientes já foram tratados com XOLAIR® (omalizumabe), em estudos clínicos ou por recomendação clínica em vida real. . No Brasil, XOLAIR® (omalizumabe) foi aprovado pela ANVISA em outubro de 2004, e estima-se, de acordo com dados de mercado, que atualmente 1.803 pacientes estejam em tratamento com o medicamento.1.2. Avaliação dos desfechos de omalizumabeA CONITEC critica que no grupo de pacientes com asma mais grave, as diferenças no número de exacerbações não foram significativas em relação ao placebo e os intervalos de confiança foram bem amplos, deixando uma incerteza sobre os resultados nesse subgrupo. Todavia, vale ressaltar que existem vários estudos demonstrando a redução do número de exacerbações em pacientes com asma alérgica grave não controlada apesar de média ou alta dose de CI/LABA, conforme segue:Aminati et. al., 2014 foi um estudo multicêntrico com 59 pacientes adultos com asma alérgica grave que demonstrou que a proporção de pacientes sem eventos de exacerbação foi significativamente maior quando comparada à proporção de pacientes antes do início do tratamento com omalizumabe (p<0,01).Barnes et. al., 2013, em um estudo observacional com 136 pacientes com asma alérgica grave, acima de 12 anos em uso de omalizumabe por ≥12 meses, mostraram que o número de exacerbações diminuiu em 53% após 12 meses do início de omalizumabe.Braunstaahl et. al., 2013 (eXpeRience) em um estudo de registro de pacientes de 2 anos para avaliar a efetividade e segurança do omalizumabe em 943 pacientes com asma alérgica persistente não controlada, que tinham iniciado omalizumabe dentro das 15 semanas prévias ao estudo, mostraram que a proporção de pacientes sem exacerbações clinicamente significativas aumentou de 6,8% durante o período de 12 meses de pré-tratamento, para 54,1% e 67,3%, em 12 e 24 meses respectivamenteSchumann et. al., 2012 (Xclusive) em um estudo aberto, prospectivo observacional com seguimento de 6 meses, mostraram que houve melhora significativa na taxa de exacerbação (-74,9%) (p <0,0001) após um período de tratamento de 16 semanas.Tzortzaki et. al., 2012 em um estudo registro de pacientes, com 60 pacientes com idade ≥ 12 anos e diagnóstico de asma alérgica grave persistente não controlada, apesar do tratamento diário com altas doses de corticoide inalatório (CI) associado com beta-agonista de longa ação (LABA), de acordo com o GINA, mostraram que a taxa de exacerbações reduziu significativamente em 65% (p=0,0002) em 1 ano, e redução de 70% (p <0,0001) em 4 anos.Wittchen et. al., 2012, em um estudo de vida real com 106 pacientes adultos asma alérgica grave não controlada de acordo com o GINA, mostraram que a proporção de pacientes com pelo menos uma exacerbação grave no mês anterior reduziu de 35,9% (baseline) para 17% (2-3 meses) e 18,9% (6-8 meses) no grupo omalizumabe (p=0,028).Zanania et. al., 2011, em um estudo randomizado, com 48 semanas de duração, incluindo 850 pacientes a partir de 12 anos, mostraram que as taxas de exacerbações foram significativamente reduzidas no grupo de pacientes que receberam omalizumabe quando comparados com o grupo que recebeu placebo (0,66 versus 0,88 por paciente; p=0,006), representando uma redução relativa de 25% (RR 0,75; IC 95%, 0,61-0,92), durante a fase de 48 semanas de duração do tratamento.Zazzola et. al., 2010, em um estudo observacional com 12 meses de seguimento, com 142 pacientes com idade ≥ 12 anos e asma alérgica grave persistente não controlada, mostraram que durante o ano que antecedeu o tratamento com omalizumabe, o número de exacerbações médio era de 4,87 e após tratamento, a taxa anual de exacerbação reduziu em

79%.Russelle et. al., 2009 (PERSIST) em um estudo observacional com 158 pacientes com idade ≥ 12 anos, com asma alérgica grave não controlada, mostraram que após 52 semanas de tratamento, >65% dos pacientes ficaram livre de exacerbações graves (P <0,001).Orn et. al., 2009, em um estudo observacional com 280 pacientes com idade ≥ 12 anos com diagnóstico de asma alérgica grave não controlada, mostraram que após 6 meses de tratamento, a taxa de exacerbações mostrou uma redução de 82%.Iiven et. al., 2008, em um ensaio clínico aberto de 1 ano com 164 pacientes com asma alérgica persistente grave inadequadamente controlados, apesar de altas doses de CI associado a LABA, mostraram que a taxa anual de exacerbação da asma foi significativamente reduzida em 59% no grupo omalizumabe vs. controle (1,26 vs. 3,06; p < 0,001). Para os pacientes tratados com omalizumabe, 71/102 (70%) foram definidos como respondedores à terapia. Entre estes respondedores, a taxa de exacerbação foi reduzida em 64% vs. controle (1,12 vs. 3,06; p < 0,001) demonstrando o benefício real de omalizumabe na prática clínica.A CONITEC também afirma que não foram encontrados resultados de redução de hospitalização em pacientes com asma mais grave. No entanto, a literatura traz diversos estudos que demonstram a redução da taxa de hospitalização em pacientes com asma alérgica não controlada apesar de média ou alta dose de CI/LABA após receberem omalizumabe, conforme segue:Na revisão sistemática descrita por Norman et. al., 2013, realizada a partir de estudos envolvendo pacientes ≥12 anos com asma alérgica persistente grave ou crianças entre 6 e 12 anos com asma alérgica persistente grave, foi relatada redução nas hospitalizações tanto nos estudos clínicos randomizados (INNOVATE: razão da taxa: 0,54; IC 95% 0,25 – 1,17; EXALT: razão da taxa: 0,33; IC 95% 0,12 – 0,94), quanto nos observacionais (APEX: de 1,30/ano no baseline para 0,51/ano em 12 meses; p< 0,001; EXPERIENCE: de 6,2/ano no baseline para 0,3/8 meses em 8 meses) [Humbert et. al., 2005; Barnes et. al., 2013; Braunstahl et. al., 2013].No estudo INNOVATE (Humbert et. al., 2005), randomizado, duplo-cego, placebo controlado de grupos paralelos, envolvendo 482 pacientes com asma alérgica grave, foi observada redução na frequência de hospitalizações (0,06 vs 0,12, omalizumabe e placebo respectivamente; IC 95% 0,250-1,166; P = 0,117), após 28 semanas de tratamento com o omalizumabe. Bousquet et. al., 2011, realizaram um estudo randomizado aberto de grupos paralelos, com 32 semanas de duração, envolvendo 400 pacientes, onde foi demonstrada uma razão de risco para hospitalizações devido à asma na semana 32 do estudo de 0,33 (IC 95% 0,118-0,937; p=0,037), sendo que no grupo omalizumabe, essa taxa foi de 0,05 e no grupo da terapia padrão foi de 0,1. Barnes et. al., 2013, em um estudo retrospectivo, envolvendo 136 pacientes (> 12 anos) com asma alérgica grave que estavam em uso de omalizumabe por ≥12 meses, foi observada redução em 61% nas hospitalizações nos pacientes tratados com omalizumabe, passados 12 meses.Dafeuille et. al., 2013, em um estudo retrospectivo observacional, envolvendo 3.044 pacientes, verificou-se que o tratamento consistente de 12 meses com omalizumabe foi associado com uma redução de 28% em hospitalizações devido à asma. Dafeuille et. al., 2012, em outro estudo de caráter semelhante, envolvendo 644 pacientes com asma não controlada com altas doses de corticoide inalatório (CI) + beta2-agonista de longa ação (LABA), observaram redução de 40,8% nas hospitalizações (25,0% vs 14,8%, respectivamente; p<0,001).Cazzola et. al., 2010, em um estudo prospectivo observacional, envolvendo 142 pacientes com idade ≥ 12 anos, com asma alérgica grave persistente não controlada, apesar do

tratamento diário com altas doses de CI associado a um LABA, observaram redução de 95% nas hospitalizações após o tratamento com omalizumabe. Korn et. al., 2009, em um estudo observacional, envolvendo 280 pacientes; 12 anos com asma alérgica grave não controlada, apesar do tratamento diário com altas doses de CI associado com LABA, observaram que após 6 meses de tratamento com omalizumabe, houve redução de 78% nas hospitalizações. Ao contrário do que a CONITEC relata em relação à redução das doses ou retirada de corticoides orais, existem vários estudos na literatura mostrando o efeito poupador de corticoide oral do omalizumabe em pacientes com asma alérgica grave, com desfechos positivos a favor desses pacientes [Molimard et al., 2010; Siergiejko et al., 2011; Brodliet al., 2012; Barnes et al., 2013; Braunstahl et al., 2013]. Siergiejko et. al., 2011, em um estudo randomizado, avaliaram o efeito poupador de corticoide oral (CO) do omalizumabe quando adicionado à terapia padrão de asma (média ou alta dose de CI/LABA) comparada à terapia padrão isolada. Foram avaliados pacientes a partir de 12 anos de idade com asma alérgica grave não controlada apesar da terapia otimizada (step 4 GINA) por 32 semanas. Oitenta e dois pacientes estavam recebendo corticoide oral diário no início do estudo. Ao final de 32 semanas, 37 (62,7%) dos pacientes do grupo omalizumabe diminuíram ou pararam o uso do CO versus 7 (30,4%) dos pacientes recebendo apenas terapia padrão (p=0.013). Molimard et. al., 2010, em um estudo para avaliar o potencial de omalizumabe sobre o uso de corticoide oral (CO) na prática clínica (vida real) com 346 pacientes que estavam em uso de omalizumabe por mais de 16 semanas, mostraram que 84 (50,6%) pacientes que utilizavam CO no baseline reduziram/pararam a dose de CO, sendo que 34 (20,5%) pararam e 50 (30,1%) reduziram o CO. Em todos os pacientes em terapia de manutenção com CO no baseline, a redução média a partir do baseline na dose diária de CO foi de 29,6%. Em pacientes que reduziram/pararam a manutenção com CO, a redução média a partir do baseline na dose diária de CO foi de 74,3%. Em estudo multicêntrico do Reino Unido avaliou 136 pacientes a partir de 12 anos com asma alérgica grave que estavam em uso de omalizumabe por 12 meses sobre o uso de corticoide oral (CO), em 12 meses antes e depois do omalizumabe. O estudo mostrou que a quantidade média total de CO prescrito por um ano, diminuiu em 34% entre os doze meses pré e pós-omalizumabe. Durante os 12 meses pós-omalizumabe, 87 pacientes (64%) pararam ou reduziram o uso de CO em 20% ou mais, e 66 (49%) pararam completamente o uso de CO [Barnes et al., 2013]. No estudo de registro de Braunstahl et. al., 2013, com 943 pacientes com asma alérgica grave em uso de omalizumabe, para avaliar o efeito de omalizumabe no uso de corticosteroide oral (CO), os autores mostraram que a proporção de pacientes recebendo CO para manutenção da asma apresentou uma redução marcante em 12 meses (16,1%) e 24 meses (14,2%) após início do tratamento com omalizumabe comparado com o baseline (28,6%; população intent-to treat). Brodliet al., 2012, em um estudo para avaliar o efeito poupador de corticoide oral (CO) do omalizumabe em crianças, 34 crianças com asma grave tratadas com corticoide oral de manutenção foram avaliadas por 16 semanas. O estudo mostrou que após 16 semanas de tratamento com adição de omalizumabe, a dose média diária de prednisolona foi reduzida de 20 mg para 5 mg (n = 34, p<0,0001), incluindo 7 crianças que pararam o CO completamente. Também em relação ao uso de medicamento de resgate, diferentemente do que a CONITEC expõe, existem vários estudos demonstrando que o omalizumabe reduz o uso de medicação de resgate em

pacientes com asma alérgica não controlada apesar de média ou alta dose de CI/LABA, conforme segue: Hanania et. al., 2011, em um estudo randomizado, com 48 semanas de duração, com 850 pacientes com idade entre 12-75 anos, com asma alérgica grave persistente não controlada apesar do tratamento com altas doses de CI/LABA com ou sem outro medicamento de controle (ex. corticoide oral), mostraram que o omalizumabe reduziu a necessidade de uso de medicamento de resgate comparado ao placebo. Ayres et. al., 2004, em um estudo randomizado com 12 meses de duração, com 312 pacientes com idade entre 12 e 73 anos e diagnóstico de asma alérgica moderada a grave, mostraram que 41,4% dos pacientes tratados com omalizumabe reduziu o uso de medicação de resgate para <1dia/semana, comparado a 20,7% no grupo placebo (p<0,001). Braunstahl et. al., 2013 (eXpeRience), em um estudo observacional de registro de 2 anos em 943 pacientes com asma alérgica em uso de omalizumabe, mostraram que o uso de medicação de resgate foi reduzido em >50% a partir do baseline em 24 meses. Por fim, apesar de a CONITEC ter desconsiderado o desfecho em relação às medidas de função pulmonar, vários estudos incluídos na RS realizada pela Novartis, além da RS de Normansell (2014) e outros estudos, mostram o benefício clinicamente significativo no uso do omalizumabe: Dhta et. al., 2009, realizaram um estudo randomizado com duração de 16 semanas em pacientes com asma moderada a grave, onde os autores mostraram que a alteração no pico de fluxo basal durante a manhã foi de 15,45 L/min no grupo que recebeu omalizumabe e 2,25L/min no grupo placebo (p=0,0004). Iiven et. al., 2008, em um ensaio clínico aberto de 1 anos com 164 pacientes para avaliar a eficácia do omalizumabe em subgrupo de pacientes com asma alérgica persistente grave inadequadamente controlados apesar de altas doses de corticoide inalatório (CI, i.e. >1000 µg/dia de beclometasona ou equivalente) associado a um beta-agonista de longa ação (LABA), mostraram que o omalizumabe apresentou melhora significativa no VEF1 predito (71% vs. 60%; p<0,001). Humbert et. al., 2005 (INNOVATE), em um estudo randomizado com 28 semanas de duração com 482 pacientes com idade entre 12-75 anos, com asma alérgica grave persistente não controlada apesar do tratamento diário com altas doses de corticoide inalatório associado a um beta-agonista de longa ação (LABA), mostraram que o omalizumabe proporcionou uma melhora significativa no pico de fluxo expiratório pela manhã (p=0,042). Ayres et. al., 2004, realizaram um estudo randomizado aberto de grupos paralelos, multicêntrico em 49 centros localizados em cinco países da Europa e com 12 meses de duração, incluindo 312 pacientes com idade entre 12 e 73 anos e diagnóstico de asma alérgica moderada a grave, diagnosticados a mais de dois anos, que eram sintomáticos apesar de receberem média ou altas doses diárias de corticosteroide inalatório (CI), podendo estar em uso regular ou não de um beta-agonista de longa ação, LABA (78% dos pacientes incluídos faziam uso contínuo de CI/LABA) e 21,2% também utilizavam corticoide sistêmico. Como resultado, o omalizumabe demonstrou melhoras significativas na função pulmonar quando comparados com o melhor cuidado de suporte (2,48L e 2,28L respectivamente p=0,02). Aminati et. al., 2014, em um estudo multicêntrico com 59 pacientes adultos com asma alérgica grave em uso de omalizumabe, em que os pacientes foram divididos em dois grupos distintos, sendo o primeiro composto por pacientes com VEF1 acima de 60% e o segundo com valores de VEF1 menor ou igual a 60%, no início do estudo, mostraram que após o tratamento com o omalizumabe, foi observada uma melhora estatisticamente significativa na função pulmonar, com aumento

dos valores de VEF1 e de CVF, em ambos os grupos ($p < 0,05$). Barnes et. al., 2013, foi um estudo observacional com 136 pacientes com asma alérgica grave, idade acima de 12 anos e que estavam em uso de omalizumabe por 12 meses. No estudo foi mostrado que o percentual médio do VEF1* aumentou de 66% no baseline para 75,2% na semana 16 do uso de omalizumabe. Braunstahl et. al., 2013 (eXpeRience), em um estudo de registro de pacientes em uso de omalizumabe, com duração de 2 anos, no cenário de mundo real em 943 pacientes, mostraram que os dados de função pulmonar com valor normal (VEF1 80% do predito ou do melhor pessoal) foram observados em 37,7% e 36,2% dos pacientes em 12 e 24 meses respectivamente, comparado com 13,6% na semana anterior ao baseline. Schumann et. al., 2012 (Xclusive), em um estudo observacional com seguimento de 6 meses, em pacientes acima de 12 anos com asma grave não controlada, apesar do tratamento diário com altas doses de corticoide inalatório (CI) associado com beta-agonista de longa ação (LABA), de acordo com o GINA, mostraram que o tratamento com omalizumabe melhorou o VEF1 predito em 13,7% ($p < 0,05$). Zortzaki et. al., 2012, em um estudo registro de pacientes, com 60 pacientes com idade 12 anos e diagnóstico de asma alérgica grave persistente não controlada, apesar do tratamento diário com altas doses de corticoide inalatório (CI) associado com beta-agonista de longa ação (LABA), de acordo com o GINA, mostraram que o VEF1 melhorou de forma significativa em todos os períodos avaliados quando comparado com o baseline (VEF1 pred = +21%, $p = 0,008$ no 4º mês; VEF1 = +24,5%, $p < 0,0001$ após 4 anos de tratamento). Um aumento estatisticamente significativo de CVF versus baseline foi observado (CVF pred = +20%, $p = 0,02$ no mês 4; CVF pred = 22,6%; $p = 0,0002$ no ano 4.1.3. Estudos de omalizumabe em crianças A CONITEC considerou apenas dois ensaios clínicos randomizados em pacientes pediátricos, Lanier et al., 2009 e Busse et al., 2011, ambos com metodologias publicadas conforme abaixo: Lanier et. al., 2009 foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, de grupos paralelos para avaliar a eficácia e segurança do Omalizumabe durante 52 semanas. Foram incluídas 627 crianças de 6 a 12 anos com asma moderada a grave inadequadamente controlada, apesar do tratamento com médias ou altas doses de corticoide inalatório (CI, 200-956 µg/dia de fluticasona ou equivalente) associado a um β-agonista de longa ação (LABA), com ou sem associação com outro medicamento de controle. Neste estudo, o omalizumabe reduziu significativamente as exacerbações graves com perfil de segurança aceitável, sem diferença na incidência geral de eventos adversos em comparação com placebo. Busse et. al., 2011, foi um estudo randomizado, placebo-controlado, duplo cego, de grupos paralelos, multicêntrico para avaliar a efetividade do omalizumabe adicionado à terapia baseada no guideline, por 60 semanas. Foram incluídas 419 pacientes de 6 a 20 anos, com diagnóstico de asma persistente não controlada, com hospitalização ou consulta de emergência sem agendamento prévio ocorridas em 6 a 12 meses antes do início do estudo, apesar do uso da terapia padrão (LABA+CI). O omalizumabe reduziu o número de dias com sintomas de asma, reduziu a proporção de participantes que tiveram uma ou mais exacerbações. Corroborando com esses achados, a literatura científica traz outros estudos com desfecho positivo para pacientes pediátricos que receberam omalizumabe, conforme segue: Rodrigo e Neffen 2015, realizaram uma revisão sistemática com 60 artigos, dos quais 3 estudos preencheram os critérios de seleção, incluindo 1.381 pacientes. Na fase estável, o

omalizumabe diminuiu o número de pacientes com no mínimo uma exacerbação significativa (26,7% vs 40,6%, NNTB=7, IC: 5;11). Na fase de redução do esteroide, omalizumabe reduziu o número de pacientes com no mínimo uma exacerbação (RR=0,48 IC: 0,38; 0,61, NNTB=6 IC: 4;8) e também reduziu a média de exacerbações por paciente (MD= -0,44 IC: -0,72;-0,17) quando comparado ao placebo. A frequência de eventos adversos sérios foi similar entre os grupos omalizumabe (5,2%) e placebo (5,6%) e não há evidência de aumento de risco para reações de hipersensibilidade nem para neoplasma maligno. Os autores concluíram que a eficácia da adição de omalizumabe, em pacientes com asma alérgica moderada a grave não controlada com corticoide inalatório é acompanhada por um perfil de segurança aceitável. Kulus et. al., 2010 realizaram uma análise de subgrupo do estudo de Lanier et. al., 2009, onde foram avaliados 235 pacientes de 6 a 12 anos com asma grave inadequadamente controlada, apesar de altas doses de corticoide inalatório associado ao LABA, com ou sem associação com outro medicamento de controle. A taxa de exacerbações clinicamente significativas (ECS) foi significativamente menor no grupo omalizumabe vs. grupo placebo com uma redução de 34% com omalizumabe (p=0,047) ao longo de 24 semanas. No período total de 52 semanas, a redução da taxa de ECS foi de 50% (p<0,001). O percentual de redução na dose de CI no período de 28 semanas (fase de CI ajustável) foi pequeno e similar entre os grupos (omalizumabe 2,5%; placebo 2%). Apesar disso, da 25ª até 52ª semana, a taxa de ECS reduziu em 63% no grupo omalizumabe (p<0,001). Mais pacientes tratados com omalizumabe do que com placebo, mostraram resposta excelente ou boa ao tratamento em 52 semanas (118 [74,2%] vs 42 [55,3%]; p<0,001), na avaliação GETE dos médicos. A incidência geral de eventos adversos foi similar nos dois grupos. A incidência de eventos adversos sérios foi menor no grupo omalizumabe (3,6%) do que no grupo placebo (10%). Deschildre et. al., 2013, realizaram um estudo observacional onde foram avaliadas 104 crianças (<18 anos) com asma alérgica grave (etapa 5 da diretriz internacional de tratamento – GINA) tratadas com adição de omalizumabe na prática clínica. Neste estudo, os pacientes apresentaram uma melhora importante no controle da asma – no início do estudo, 0% tinha controle adequado, 18% com controle parcial e 82% com controle inadequado da doença. Após 20 semanas, esses índices melhoraram para 53%, 30% e 17%, e após 52 semanas, para 67%, 25% e 8%, respectivamente (p<0,0001). Houve uma redução significativa no número de exacerbações durante o tratamento com adição de omalizumabe comparado com o ano anterior (sem omalizumabe), a taxa média de exacerbações graves diminuiu de 4,4 (3,7-5,2) por paciente durante o ano anterior para 1,25 (0,55-1,95) respectivamente (p<0,0001). O percentual de crianças que precisou de hospitalização diminuiu de 44% no ano sem omalizumabe para 6,7% (p<0,001). Houve redução de 88,5% de internações hospitalares. Durante o ano do tratamento com adição de omalizumabe, a dose de CI foi reduzida em 30%. A proporção de 46,7% dos pacientes atingiram ≥50% na dose administrada de CI, e apenas 5,4% mantiveram a dose inalterada entre as visitas V0 e V2. Deschildre et. al., 2015, apresentaram o resultado de 2 anos de seu estudo de vida real (Deschildre et. al., 2013) com o omalizumabe. Das 92 crianças submetidas ao tratamento ao final do primeiro ano, 73 (79,3%) ainda estavam recebendo o tratamento de 2 anos e foram incluídos na análise. Ao final do 2º ano de tratamento, observou-se a manutenção dos benefícios relatados há 1 ano nas crianças que receberam ainda omalizumabe. A taxa de exacerbação grave continuou a diminuir, apresentando uma redução de 83% em relação ao primeiro ano (p = 0,0001). Não foram relatadas

hospitalizações nas crianças acompanhadas. Observou-se uma melhoria significativa no nível de controle da doença, com 80% bem controlada, 15% parcialmente controlada e 5% não controlada ($p = 0,17$). No final do segundo ano, nenhum paciente interrompeu o tratamento com CI. No entanto, 45 (63%) pacientes beneficiaram com uma diminuição de pelo menos 50% da dose inicial do CI. Referências utilizadas nas contribuições relacionadas às evidências clínicas: Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004; 59(7):701-708. Barnes N, Menzies-Gow A, Mansur AH, et al. Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Retrospective UK Real-World Study. *J Asthma*. 2013 Jun;50(5):529-36. Bousquet J., Siergiejko Z., S'wiebocka E., Humbert M., et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy* 2011;66:671-678. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, et al. The eXpERience registry: the 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med*. 2013 Aug;107(8):1141-51. Brodli M, McKean MC, Moss S, et al. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. *Arch Dis Child*. 2012 Jul;97(7):604-9. Brusselle G, Michils A, Louis R, et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med*. 2009 Nov;103(11):1633-42. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med*. 2011 Mar 17;364(11):1005-15. Caminati M, Senna G, Bianchi FC, et al. Omalizumab Management Beyond Clinical Trials: The Added Value of a Network Model. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014 Oct;29(1):74-9. Cazzola M, Camiciottoli G, Bonavia M, et al. Italian real-life experience of omalizumab. *Respir Med*. 2010 Oct;104(10):1410-6. Corren J, Casale TB, Lanier B, et al. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy*. 2009 Jun;39(6):788-97. Deschildre A, Marguet C, Langlois C, et al. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma. *Eur Respir J*. 2015 Sep;46(3):856-9. Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J*. 2013 Nov;42(5):1224-33. Diário Oficial da União. Publicação do dia 07.10.2014. RESOLUCAO-RE N° 356, pagina 355, de 5 de Outubro de 2004. Garrison Jr. LP, Neumann PJ, Erickson P, et al. Using real-world data for coverage and payment decisions: The ISPOR real-world data task force report. *Value Health* 2007;10:326-35. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Disponível em: <http://www.ginasthma.org>. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, et al. Omalizumab in Severe Allergic Asthma Inadequately Controlled With Standard Therapy. A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2011 May 3;154(9):573-82. Humbert M, Beasley R, Ayres J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005 Mar;60(3):309-16. Korn S, Thielen A, Seyfried S, et al. Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. *Respir Med*. 2009 Nov;103(11):1725-31. Kulus M, Hébert J, Garcia E, et al. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin*. 2010 Jun;26(6):1285-93. Kulus M, Hébert J, Garcia E, et al. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin*. 2010 Jun;26(6):1285-93. Lafeuille M-H, Dean J, Zhang J, et al. Impact of omalizumab on emergency-department visits, hospitalizations, and corticosteroid use among patients with

uncontrolled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012 Jul;109(1):59-64. Lafeuille M-H, Gravel J, Zhang J, et al. Association Between Consistent Omalizumab Treatment and Asthma Control. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013 Jan;1(1):51-7. Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Dec;124(6):1210-6. Molimard M, Buhl R, Niven R, et al. Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data. *Respir Med.* 2010 Sep;104(9):1381-5. Niven R., Chung K.F., Panahloo Z., et al. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Respir Med.* 2008 Oct;102(10):1371-8. Norman G, Faria R, Paton F, Llewellyn A, Fox D, Palmer S, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013;17(52). Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 13;1:CD003559. Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, et al. Efficacy and Safety of Omalizumab in an Asian Population With Moderate-to-Severe Persistent Asthma. *Respirology.* 2009 Nov;14(8):1156-65. Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015 Sep;26(6):551-6. Rubin A, Souza-Machado A, Andrade-Liam M, Ferreira F, Honda A., Matozo T. Effect of Omalizumab as Add-on Therapy on asthma-related Quality of life in Severe Allergic Asthma: A Brazilian study (QUALITX). *Asthma J.* 2012;1-6. Schumann C, Kropf C, Wibmer T, et al. Omalizumab in patients with severe asthma: the XCLUSIVE study. *Clin Respir J.* 2012 Oct;6(4):215-27. Siergiejko Z, Swiebocka E, Smith N, et al. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. *Curr Med Res Opin.* 2011 Nov;27(11):2223-8. Tzortzaki EG, Georgiou A, Kampas D, et al. Long-term omalizumab treatment in severe allergic asthma: the South-Eastern Mediterranean "real-life" experience. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012 Feb;25(1):77-82. Wittchen HU, Mühlhig S, Klotsche J, et al. Omalizumab versus "usual care": results from a naturalistic longitudinal study in routine care. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;159(1):83-93.

2ª - Sim, Sobre as limitações apontadas pela CONITEC quanto à análise de custo-utilidade de omalizumabe inicialmente submetida pela Novartis, é importante que sejam esclarecidos os seguintes pontos: conforme descrito, de fato, considerou-se que 100% dos pacientes aderiram ao tratamento. Porém, é importante ressaltar que a mesma taxa de adesão foi adotada nos dois grupos de tratamento comparados (terapia padrão isolada e omalizumabe associado à terapia padrão). Como o foco da análise consistiu na diferença incremental entre os dois grupos, a suposição de 100% de adesão não beneficiou nenhum grupo quando comparados. A CONITEC também fez crítica ao tempo de tratamento com omalizumabe adotado na análise (por toda a vida), no entanto, a decisão de considerar o tratamento "por toda a vida" foi oriunda das orientações da própria CONITEC, após discussão desse tópico em reunião presencial, antes da submissão deste pleito. A análise de custo-utilidade inicialmente apresentada pela Novartis à CONITEC considerava, no caso base, que os pacientes respondedores à terapia de adição com omalizumabe permaneceriam em tratamento por cinco anos e, após este período, seguiriam o tratamento apenas com terapia padrão, acreditando ser este um cenário mais conservador. No entanto, esse parâmetro foi alterado para "por toda a vida" na análise oficialmente submetida, atendendo, portanto, a orientação

desta Comissão. Vale ressaltar ainda, que dois cenários adicionais para este parâmetro foram testados na análise de sensibilidade univariada, conforme apresentado no relatório submetido: 5 e 10 anos; os resultados reduziram minimamente para R\$51.807 e R\$51.723 por QALY ganho, respectivamente, em relação ao caso base (R\$ 53.890). Ou seja, o tempo de duração do tratamento com omalizumabe não foi um fator impactante, de acordo com o modelo apresentado. Adicionalmente, na análise de sensibilidade probabilística os parâmetros de eficácia do omalizumabe também foram testados de acordo com curvas de distribuição apropriadas para cada caso (lognormal ou beta) e os resultados confirmam a robustez do modelo, com RCEI médio de R\$ 53.910 (IC95% R\$ 48.959, R\$ 59.190). Outro ponto de crítica ao modelo apresentado foi a fonte de dados utilizada no modelo, o registro EXPERIENCE, um estudo observacional pós-marketing, multicêntrico, que avaliou a efetividade e a segurança do uso de omalizumabe em pacientes com asma alérgica grave não controlada [Braunstahl 2011]. O EXPERIENCE foi utilizado neste modelo, por ser um estudo de mundo real, que representa os resultados do uso de omalizumabe na prática clínica habitual. Este registro foi multicêntrico envolvendo 14 países da Europa, Américas e Ásia, que acompanhou 943 pacientes tratados com omalizumabe por 2 anos [Braunstahl 2013a, Braunstahl 2013b]. Foi um estudo abrangente, com diversidade na composição étnica da população e que envolveu países em diferentes estágios de desenvolvimento e, portanto, podendo ser representativo da população brasileira. CONITEC sugere um potencial viés de seleção, pois da população total do estudo (n=943), foram selecionados 416 pacientes, cujos dados estavam completamente disponíveis. Vale esclarecer que a disponibilidade completa dos dados permitiu que o mesmo grupo de pacientes fosse seguido ao longo de todo o período do estudo, tornando desnecessária a imputação de dados (reposição de dados faltantes), o que poderia comprometer a robustez do modelo. Além de diminuir as incertezas, o seguimento do mesmo grupo de pacientes a partir de um ano antes do início de omalizumabe até dois anos após início do tratamento com este fármaco foi importante, pois assim, o efeito de omalizumabe não foi diluído. Ressaltamos, ainda, que o n de 416 pacientes é relativamente representativo neste caso, da asma alérgica grave não controlada, elegíveis ao tratamento com o omalizumabe. Este número representa aproximadamente 21% do total de brasileiros hoje em tratamento com este medicamento. Além disso, efetivamente, pode-se considerar que o modelo tem dados de 832 pacientes, ou seja, 416 pacientes com terapia padrão isolada, e mais 416 pacientes com omalizumabe adicionado à terapia padrão. Adicionalmente, outro motivo que descarta o viés de seleção do estudo foi os critérios de identificação dos pacientes utilizados, os quais não favorecem nenhum grupo desigualmente. Os critérios de exclusão foram: pacientes fora do 'intention to treat' (n=27); pacientes com histórico de tratamento com omalizumabe ou sem informação sobre o tratamento utilizado anteriormente (n=6); pacientes que estavam em uso de omalizumabe por mais de 15 semanas antes de entrar no estudo (n=3); pacientes com dados incompletos de exacerbação (n=318); pacientes com avaliação da resposta ao tratamento com omalizumabe antes do período de 15 semanas ou após 17 semanas de tratamento (n=163); pacientes sem a avaliação da resposta ao tratamento com omalizumabe (n=9); paciente cuja quantidade de exacerbações graves foi maior do que o total de exacerbações no ponto '3 meses antes' do estudo (n=1). O mesmo estudo também foi utilizado como fonte do desfecho de utilidade para os estados "sintomas diários" e neste caso,

esta informação estava disponível para apenas 37 pacientes. De acordo com este estudo, os pacientes respondedores ao omalizumabe tiveram uma utilidade incremental de 0,21, muito próximo do valor encontrado em outros estudos de omalizumabe: 0,22 no QUALITX (estudo brasileiro randomizado aberto de 20 semanas envolvendo 116 pacientes), 0,24 no ETOPA (estudo multicêntrico randomizado aberto de 12 meses com 312 pacientes), 0,15 no PERSIST (estudo multicêntrico observacional prospectivo de 52 semanas com 158 pacientes). Desta forma, o resultado foi próximo de outros estudos de mundo real que avaliaram este desfecho com uma população relativamente maior, inclusive do estudo brasileiro, QUALITX [Rubin et. al., 2012]. Ainda em relação aos dados de utilidade, a CONITEC sugere uma possível superestimação do efeito de omalizumabe sobre a qualidade de vida em relação à terapia padrão, pois o modelo atribuiu melhor qualidade de vida para os pacientes sintomáticos em uso de omalizumabe em relação aos pacientes sintomáticos em uso da terapia padrão isolada, antes mesmo do acompanhamento da frequência e gravidade das exacerbações. Conforme já informado anteriormente, essa diferença foi reflexo da intensidade e frequência dos sintomas entre estes dois grupos de acordo com seus registros, ou seja, os sintomas diurnos e noturnos, que acometem o dia-a-dia do paciente asmático. Há várias evidências que mostram também esse benefício de omalizumabe, como no estudo de Korn e cols. (2009), de mundo real realizado na Alemanha, envolvendo 280 pacientes com asma persistente grave não controlada, tratados com omalizumabe e prospectivamente observados. Após seis meses, houve melhora significativa nos sintomas diários (-79,6%) e noturnos (-86,4%), com $p < 0,001$, respectivamente. Adicionalmente, conforme apontado pela CONITEC, a análise de custo-efetividade foi refeita, incluindo o valor do procedimento “Dosagem de Imunoglobulina E (IgE)”, a qual deve ser realizada antes do início do tratamento com omalizumabe, resultando numa RCEI de R\$ 53.892 por QALY ganho. Como o valor do procedimento é baixo, a inclusão deste custo na análise praticamente não alterou o valor inicialmente encontrado (caso base: R\$ 53.890). CONITEC, por fim, afirma sobre a dificuldade de encontrar os valores utilizados nas probabilidades de transição entre os estados de Markov, embora a Novartis tenha disponibilizado o modelo completo em Excel® Microsoft®, juntamente com o documento principal deste processo. Portanto, esclarece que: a transição do estado “sintomas diários da asma” para “morte” é baseada na probabilidade de morte relacionada à idade (tábuas de mortalidade do IBGE). Como os pacientes podem sofrer mais de uma exacerbação em um ciclo de 3 meses, as probabilidades de ocorrer a exacerbação são estimadas diretamente a partir das taxas de exacerbação. Adicionalmente, considera-se que cada exacerbação dura somente 12,8 dias (conforme tabela 19 do documento principal submetido), e não um ciclo completo. Referências utilizadas nas contribuições relacionadas à avaliação econômica: Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004;59:701–708. Braunstahl G.J., Chen C.W., Maykut R., et. al. The eXpeRience registry: The ‘real-world’ effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respiratory Medicine* (2013a);107: 1141-1151. Braunstahl G.J., Chlumský J., Peachey G. and Chen C.-W. Reduction in oral corticosteroid use in patients receiving omalizumab for allergic asthma in the real-world setting. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2013b; 9:47. Braunstahl G.-J., Peachey J.L.J.T.G. and Maykut R. Uncontrolled Persistent allergic asthma in practice:

eXpeRience registry baseline characteristics. Curr Med Res Opin 2011; 27:761-67. Brüssel G., Michils A., Louis R., et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. Respir Med. 2009 Nov;103(11):1633-42. Korn S., Thielen A., Seyfried S., et al. Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. Respir Med. 2009 Nov;103(11):1725-31. Rubin A, Souza-Machado A, Andrade-Liam M, Ferreira F, Honda A., Matozo T. Effect of Omalizumab as Add-on Therapy on asthma-related Quality of life in Severe Allergic Asthma: A Brazilian study (QUALITX). Asthma J. 2012;1-6. OBS: O documento na íntegra contendo todas as contribuições da Novartis foi anexada na primeira contribuição deste formulário.

3ª - Sim, Conforme descrito em seu relatório de recomendação, a CONITEC afirma que a estimativa de impacto orçamentário apresentada pela Novartis foi subestimada, pois acredita que o impacto anual possa atingir R\$ 215.448.400 e o impacto acumulado em 5 anos, seja de até R\$ 630.861.718. Primeiramente, vale esclarecer que a metodologia adotada pela Novartis em sua estimativa, sugere uma incorporação gradual crescente ano a ano de omalizumabe até o quinto ano da incorporação. Em seu relatório, a Novartis sugere quatro possíveis cenários, sendo que o mais agressivo considera que em cinco anos, 95% do total da população elegível ao omalizumabe (quase 12 mil pacientes acima de 6 anos), estariam em uso do medicamento. Ou seja, considerar que quase a totalidade dos pacientes elegíveis seja tratada com omalizumabe não parece estar subestimado, pois se comparado com outras patologias hoje tratadas pelo SUS, é pouco provável que a totalidade dos pacientes brasileiros com aquela doença tenha acesso aos medicamentos no SUS, na prática. Segundo, a CONITEC afirma que a proporção de 60% adotada para estimar os pacientes com nível de IgE entre 30 e 1.500 UI/mL está incorreta e sugere o dado do estudo de Hostt e cols. (2000), ou seja, 90%. No entanto, essa proporção de 90% refere-se à população pediátrica e, portanto, inadequada para a análise de impacto orçamentário em questão, que considera a população geral acima de 6 anos. Além disso, vale destacar que o dado de 60% foi, de fato, originado pelo estudo de Casale et. al. (2009), um estudo observacional de 3 fases, e na sua segunda fase, foi avaliado o nível de IgE nos pacientes com asma persistente. Terceiro, conforme sugerido pela CONITEC, a análise de impacto orçamentário foi recalculada, incluindo o custo relacionado ao procedimento de dosagem de IgE a R\$ 9,25, a qual deve ser realizada antes do início do tratamento com omalizumabe. Esta inclusão gerou um acréscimo médio de R\$ 21 mil por ano ou de R\$ 107 mil acumulado em 5 anos, em relação ao cenário originalmente apresentado. Por fim, estima-se que seja necessário um investimento de até R\$ 234 milhões, ao final de cinco anos, assistindo quase a totalidade dos pacientes elegíveis ao tratamento com omalizumabe. Esse investimento equivale a menos de um terço do valor que o Ministério da Saúde investe anualmente no tratamento de outras doenças crônicas (ex. artrite reumatoide, hepatite C, etc.). Fica, portanto, a questão: por que os pacientes com outras doenças podem ter acesso a um arsenal terapêutico completo e com as melhores terapias disponíveis no mercado, e por outro lado, pacientes com asma alérgica grave, cujas exacerbações são inadequadamente controladas mesmo com uso otimizado de outras terapias, não podem ter acesso a um medicamento comprovadamente seguro e eficaz no controle da doença, com melhora dos sintomas e redução de exacerbações, e assim, ter a possibilidade de retomar as atividades diárias, e enfim, uma melhora na sua qualidade de vida? Referências utilizadas nas contribuições relacionadas ao impacto orçamentário: Casale T.B.

and Martin R.J. Clinical Importance of Identifying Immunoglobulin E-Mediated Disease in patients With Asthma. Clin Cornerstone 2009; 9(4): 20-29. Høst A, Halken S. The role of allergy in childhood asthma. Allergy. 2000 Jul;55(7):600-8. OBS: O documento na íntegra contendo todas as contribuições da Novartis foi anexada na primeira contribuição deste formulário.

4ª - Sim, A recomendação da CONITEC se baseia, primariamente, na afirmação de que os benefícios de omalizumabe não são comprovados nos pacientes com a forma mais grave da doença. No entanto, o termo asma “mais grave” adotado pela revisão da Cochrane de 2014 [Normansell et al., 2014] define o paciente como aquele que necessita de altas doses de corticoide inalatório ou corticoide oral para controle da asma, ou seja, aqueles pacientes que necessitam do step 4 ou 5 do GINA [GINA 2015]. Diante disso, reforçamos que independente da nomenclatura utilizada, o paciente elegível para o omalizumabe mantém-se o mesmo, ou seja, paciente com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de média ou alta dose de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA), que foi exatamente a população considerada na revisão sistemática apresentada pela Novartis. O corticoide oral é uma terapia opcional ao paciente no step 5, com nível de evidência D, recomendado apenas para adultos e oferece risco frequente de eventos adversos, enquanto que o omalizumabe é a terapia preferencial com nível de evidência A, indicado a partir de 6 anos de idade. Diante de todas as evidências apresentadas sobre os benefícios de omalizumabe no tratamento de pacientes com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de CI/LABA, acima de 6 anos, é possível concluir que o investimento com omalizumabe é, de fato, justificado, neste perfil de pacientes e que respondem ao tratamento. Vale ressaltar novamente, que os pacientes com a asma grave não controlada, mesmo com uso de médias ou altas doses de CI/LABA, são os pacientes que mais precisam de uma alternativa terapêutica eficaz e segura, para o controle dos seus sintomas, redução de exacerbações e melhora na qualidade de vida. Além disso, esses pacientes estão predispostos a efeitos adversos significativos das medicações, especialmente corticosteroides [Louis 2000; Marshall 2004] e, apresentam ainda um número maior de comorbidades como refluxo gastroesofágico, rinossinusite, ansiedade, depressão e distúrbios do sono [Heaney 2005; Rabe 2000; Rabe 2004]. Embora esses pacientes sejam a minoria, eles respondem por uma grande parte dos custos indiretos e diretos relacionados ao cuidado da asma e consomem uma quantidade desproporcional de recursos e tempo do médico [Marshall 2004]. Adicionalmente, as crianças, principalmente de 6 a 11 anos de idade, tem o omalizumabe como uma opção eficaz e segura no tratamento da asma alérgica grave não controlada, apesar de média ou alta dose de CI/LABA [Bula Xolair®; GINA 2015], pois os pacientes pediátricos têm opções limitadas de tratamento no step 5, uma vez que o corticoide oral só é recomendado para adultos, em doses baixas e sob risco de eventos adversos e o tiotrópio não é indicado para crianças menores de 18 anos [GINA 2015; bula do Spiriva Respimat]. Portanto, ainda é necessária a disponibilização de um tratamento eficaz e seguro para asma alérgica grave não controlada no SUS. Há diversas evidências na literatura mostrando que a maioria dos pacientes que recebem terapia adicional com omalizumabe responde ao tratamento, por exemplo, no estudo de Braunstahl e cols. (2013), envolvendo 943 pacientes, 69,9% dos pacientes com asma alérgica grave foram respondedores ao omalizumabe após 16 semanas de tratamento, ou seja, a maioria dos pacientes que precisam do step 5 de tratamento para asma alérgica, poderá se beneficiar do tratamento com omalizumabe.

Outros estudos reforçam o dado acima: Bousquet et al. 2011, em um estudo com 400 pacientes, mostraram que 72,8% dos pacientes com asma alérgica grave foram respondedores a omalizumabe após 16 semana de tratamento; Niven et al., 2008, em estudo com 164 pacientes (115 no grupo omalizumabe e 49 no grupo placebo), mostraram que entre os pacientes tratados com omalizumabe, 71/102 (70%) foram definidos como respondedores ao omalizumabe; Caminati et. al., 2014, em um estudo com 59 pacientes com asma grave em uso de omalizumabe, 77,4% foram considerados respondedores ao omalizumabe; Schumann et al., 2012, em um estudo com 195 pacientes em uso de omalizumabe, observou-se uma taxa de 78,8% de respondedores ao omalizumabe. Com relação à ausência de estudos de omalizumabe comparativos com tiotrópio, vale esclarecer que o omalizumabe tem nível de evidência A para o tratamento de pacientes com asma alérgica grave não controlada apesar do tratamento com step 4 [GINA 2015], além de ser um medicamento já estabelecido (registro ANVISA desde 21/10/2004) neste mercado. Portanto, o omalizumabe deve ser o comparador selecionado nos estudos clínicos para as novas terapias desenvolvidas posteriormente, que queiram comprovar a sua não inferioridade na mesma indicação terapêutica [Pinto, 2010]. O tiotrópio foi recentemente aprovado no Brasil (2015) como tratamento adicional de manutenção em pacientes adultos com asma grave em tratamento com CI/LABA [Bula Spiriva® Respimat®]. Com relação a inexistência de estudos de omalizumabe comparativos ao antagonista de leucotrieno se deve ao fato de que este comparador não é adequado, pois sua indicação terapêutica não é a mesma do omalizumabe: a asma grave que requer tratamento com step 5 [GINA 2015]. Por fim, em relação ao impacto econômico, estima-se que seja necessário um investimento de até R\$ 234 milhões, ao final de cinco anos, assistindo quase a totalidade dos pacientes elegíveis ao tratamento com omalizumabe. Esse investimento equivale a menos de um terço do valor que o Ministério da Saúde investe anualmente no tratamento de outras doenças crônicas, como por exemplo, artrite reumatoide, hepatite C, etc. Por qual motivo, pacientes com outras condições merecem ter um arsenal terapêutico completo, tendo à sua disposição terapias modernas no SUS, enquanto que em outros casos, como na asma grave, cujos sintomas e exacerbações são inadequadamente controlados, mesmo em uso de doses médias ou altas de CI/LABA, e têm uma qualidade de vida precária, não podem ter o mesmo direito. Como já citado diversas vezes, mesmo tendo a maioria dos pacientes assistida com os medicamentos atualmente disponibilizados pelo SUS, ainda existe uma necessidade médica não atendida, conforme mostra os indicadores relacionados à asma no Brasil: cerca de 160.000 hospitalizações por ano relacionadas à asma, constitui-se na quarta causa de hospitalização no país, além de ser a causa de 2500 óbitos por ano, representando cerca de sete óbitos por dia [DATASUS 2015]. Referências utilizadas nas contribuições relacionadas à recomendação inicial da CONITEC: Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, et al. Persistence of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011 May;66(5):671-8. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, et al. The eXpeRience registry: the `real-world` effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med*. 2013 Aug;107(8):1141-51. Bula Spiriva® Respimat®, Boehringer Ingelheim. Aprovada pela ANVISA em 18/09/2015. Bula Xolair®, Novartis, 2015. Aprovada pela ANVISA em 14/12/2015. Caminati M, Senna G, Chieco Bianchi F, et al. Omalizumab management beyond clinical trials: the added value of a network model. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014 Oct;29(1):74-9. DATASUS. Informações de saúde, TABNET. Disponível em:

<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>. Acessado em: 13/08/2015. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Disponível em: <http://www.ginasthma.org>. Heaney LG, Conway E, Kelly C, Gamble J. Prevalence of psychiatric morbidity in a difficult asthma population: relationship to asthma outcome. *Respir Med*. 2005 Sep;99(9):1152-9. Louis R, Lau LC, Bron AO, Roldaan AC, Radermecker M, Djukanovic R. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):9-16. Marshall GD, Jr., Sorkness CA. IgE-blocking therapy for difficult-to-treat asthma: a brief review. *Manag Care*. 2004;13(3):45-50. Niven R., Chung K.F., Panahloo Z., et al. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Respir Med*. 2008 Oct;102(10):1371-8. Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 13;1:CD003559. Pinto VF. Estudos clínicos de não-inferioridade: fundamentos e controvérsias. *J Vasc Bras*. 2010;9(3):145-151. Rabe KF, Adachi M, Lai CK et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(1):40-47. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J*. 2000 Nov;16(5):802-7. Schumann C, Kropf C, Wibmer T, et al. Omalizumab in patients with severe asthma: the XCLUSIVE study. *Clin Respir J*. 2012 Oct;6(4):215-27. OBS: O documento na íntegra contendo todas as contribuições da Novartis foi anexada na primeira contribuição deste formulário.

5ª - Sim, Atualmente, o Ministério da Saúde contempla um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Asma, aprovado e regulamentado através da Portaria SAS/MS nº 1317, de 25 de novembro de 2013 [Ministério da Saúde 2013]. Neste PCDT, a classificação da gravidade da asma foi baseada nas IV diretrizes brasileiras para o manejo da asma de 2006 [SBPT 2006], mesmo já tendo sido publicada uma diretriz brasileira mais atual em 2012 [SBPT 2012]. Este PCDT [Ministério da Saúde 2013] não contempla o uso de anticorpos monoclonais específicos contra a IgE (omalizumabe) para o tratamento de pacientes com asma grave alérgica não controlada, ao contrário da diretriz brasileira de 2012 [SBPT 2012]. Assim sendo o PCDT do Ministério da Saúde está desalinhado com o que a Sociedade Médica e a prática clínica brasileira consideram atualmente e, já consideravam no momento da publicação do PCDT, ser uma abordagem mais adequada para pacientes com asma alérgica grave não controlada. Ainda é importante salientar que as diretrizes brasileiras da SBPT são baseadas nas diretrizes internacionais GINA (Global Initiative for Asthma). A partir de 2014, o GINA passou a considerar a terapia anti-IgE como uma opção preferencial de tratamento para pacientes com asma não controlada apesar de médias ou altas doses de CI/LABA, com nível de evidência A e passou o corticoide oral em baixas doses (≤7.5 mg/dia prednisona ou equivalente) para tratamento opcional com nível de evidência D, alertando para os frequentes efeitos colaterais associados, recomendando que seja considerado apenas em adultos [GINA 2014; GINA 2015]. O GINA ainda recomenda que esses pacientes em uso de corticoide oral devam ser monitorados quanto ao risco de osteoporose secundária à corticoterapia, e àqueles tratados por períodos maiores que 3 meses devam receber aconselhamento sobre o estilo de vida e prescrição de terapia preventiva de osteoporose (quando apropriado) [GINA 2015]. Adicionalmente, de acordo com GINA 2015, além do corticoide, o tiotrópio também não é recomendado para crianças [GINA 2015]. Diante desse cenário, as crianças estão limitadas quanto às opções de tratamento na etapa 5, sendo o

omalizumabe uma opção eficaz e segura para crianças a partir de 6 anos com asma alérgica grave que necessita de tratamento nesta etapa [Bula Xolair®; GINA 2015]. Além disso, ao contrário do entendimento da CONITEC, a European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS) define a asma grave como a asma que requer tratamento com corticosteróides inalados de dose elevada, além de um segundo controlador (e/ou corticosteróides sistêmicos) para impedir que se torne ou permaneça ‘descontrolada’, apesar dessa terapia e, ainda conclui que a adição do anticorpo monoclonal anti-IgE é o primeiro tratamento aprovado com melhor resposta ao tratamento de pacientes com asma alérgica grave, referindo que a adição do primeiro tratamento biológico aprovado para a asma levou a um otimismo renovado de melhoras nos resultados, em alguns pacientes com asma alérgica grave [Chung et. al., 2014]. Portanto, comparado às diretrizes internacionais, o PCDT encontra-se defasado em pelo menos 10 anos, Restando assim, para os pacientes brasileiros com asma alérgica grave não controlada, o uso de corticoide oral como única alternativa. Logo, faz-se necessário esclarecer por que os pacientes brasileiros com asma grave têm hoje como única opção de tratamento os corticoides orais, cujo uso contínuo pode levar ao aparecimento de efeitos adversos potencialmente graves como diabetes, hipertensão, obesidade, osteoporose, glaucoma dentre outras comorbidades, conforme já ressaltado pelas diretrizes da SBPT-2012. No presente documento, a Novartis apresenta sua contribuição à Consulta Pública de 18 de dezembro de 2015, elaborada a partir do Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação e Tecnologia no SUS – CONITEC, e vem, muito respeitosamente, apresentar esclarecimentos adicionais, a fim de contribuir com as análises desta Comissão na decisão sobre a recomendação de não recomendação de omalizumabe para o tratamento da asma alérgica grave no Sistema Único de Saúde brasileiro. Para tanto, a Novartis contrapõe, pontualmente, o relatório em questão, conforme apresentado a seguir:

- Contradição na realização das revisões sistemáticas realizadas. O termo “asma mais grave” (nomenclatura obsoleta) adotado pela RS da Cochrane de 2014 [Normansell et al., 2014] define o paciente como aquele que necessita de altas doses de corticoide inalatório ou corticoide oral para controle da asma, ou seja, aqueles pacientes que necessitam do step 4 ou 5 do GINA [GINA 2015]. No entanto, é importante esclarecer que independente da nomenclatura utilizada, o paciente elegível para o omalizumabe mantém-se o mesmo, ou seja, paciente com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de média ou alta dose de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA).
- Não utilização de corticoide oral como comparador nos estudos com omalizumabe se explica porque o corticoide oral é uma terapia indicada principalmente para o tratamento agudo das exacerbações de asma e seu uso de maneira contínua não está recomendado por mais de 3 meses devido ao grande risco de eventos adversos relacionado com seu uso crônico. O corticoide oral é uma terapia opcional ao paciente no step 5, com nível de evidência D, recomendado apenas para adultos, enquanto que o omalizumabe é a terapia preferencial com nível de evidência A, indicado a partir de 6 anos de idade.
- Consideração de apenas dois ensaios clínicos randomizados em pacientes pediátricos para corroborar a eficácia de omalizumabe nessa população. Ao utilizar o termo atualizado para a revisão sistemática, a literatura científica traz outros estudos com desfecho positivo para pacientes pediátricos que receberam omalizumabe.
- Não inclusão de estudos de mundo real ou observacionais, contradizendo sua importância e impacto na prática clínica e nas avaliações das Agências Internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde.
- Omalizumabe (XOLAIR®),

aprovado no Brasil desde outubro/2004 possui eficácia e segurança amplamente comprovadas com evidências de nível A, consistindo em uma alternativa terapêutica importante para aqueles pacientes com asma alérgica grave, cujas exacerbações não são adequadamente controladas com a terapia padrão, mesmo em altas doses. Nestes pacientes, o investimento com Xolair® se justifica, pois os benefícios se resumem em: redução das exacerbações, diminuição das hospitalizações por asma, melhora dos sintomas e da qualidade de vida, redução do uso de corticoides, perfil de segurança adequado. • Estamos convencidos que os pacientes brasileiros com asma grave merecem as mesmas condições, com um arsenal terapêutico completo, que pacientes com outras doenças crônicas. Referências utilizadas nas contribuições relacionadas a outros aspectos: Bula Xolair®, Novartis. Aprovada pela ANVISA em 14/12/2015. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014 Feb;43(2):343-73. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2006. Disponível em: <http://www.ginasthma.org> Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Disponível em: <http://www.ginasthma.org> Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Disponível em: <http://www.ginasthma.org> Ministério da Saúde. Portaria nº 1.317, 25 de novembro de 2013. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/ANEXO/anexo_prt1317_25_11_2013.pdf. SBPT. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma - 2012. J Bras Pneumol. v.38, Suplemento 1, p. S1-S46 Abril 2012. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma - 2006. J Bras Pneumol. 2006;32(Supl 7):S 447-S 474. OBS: O documento na íntegra contendo todas as contribuições da Novartis foi anexada na primeira contribuição deste formulário.

6ª - Ruim

7ª - Primeiramente, a RS realizada pela CONITEC apresenta limitações importantes tais como: não foram considerados estudos de mundo real ou observacionais, o que está na contramão das principais agências internacionais de avaliação e tecnologia em saúde, como por exemplo, a NICE. Como podem ser desconsiderados para a tomada de decisão, os estudos que justamente respondem se o medicamento é efetivo na prática clínica, e assim complementam a informação dos estudos clínicos randomizados e controlados? CONITEC realizou uma nova RS com o objetivo de complementar a RS apresentada pela Novartis, cuja busca resultou na seleção do estudo de Normansell (2014), uma RS da Cochrane. Conforme ressaltado anteriormente, diversos estudos incluídos na RS de Normansell, não apresentavam a população adequada elegível ao omalizumabe, que são os pacientes com asma grave não controlada apesar do uso de médias ou altas doses de CI/LABA. Por outro lado, a CONITEC desconsidera a RS de Norman et. al. (2013), uma RS do NICE e que foi incluída na revisão da Novartis, onde apenas estudos com a população exatamente elegível ao omalizumabe foram considerados. Com relação à avaliação econômica, todas as limitações apontadas pela CONITEC foram devidamente justificadas anteriormente, sendo que a maioria delas já havia sido relatada pela Novartis no relatório e modelo econômicos submetidos à apreciação

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>desta Comissão. Por fim, na análise de impacto orçamentário, conforme já discutido, foi estimado um investimento de aproximadamente R\$ 234 milhões, ao final de 5 anos, e foi considerada a assistência farmacêutica à 95% dos pacientes com asma grave não controlada, cujas exacerbações são inadequadamente controladas, apesar do uso otimizado da terapia padrão. Ou seja, considerar que quase a totalidade dos pacientes elegíveis seja tratada com omalizumabe não parece estar subestimado, pois se comparado com outras patologias hoje tratadas pelo SUS, é pouco provável que todos os pacientes brasileiros com aquela doença tenha acesso aos medicamentos no SUS, na prática. O omalizumabe (XOLAIR®), aprovado no Brasil desde outubro/2004, é um anticorpo monoclonal humanizado, cuja eficácia e segurança são amplamente comprovadas com evidências de nível A, consiste em uma alternativa terapêutica importante para aqueles pacientes com asma alérgica grave, não controlada com a terapia padrão. Nestes pacientes, o investimento com Xolair® se justifica, pois os benefícios se resumem em: redução das exacerbações, diminuição das hospitalizações por asma, melhora dos sintomas e da qualidade de vida, redução do uso de corticoides, perfil de segurança adequado. Referências utilizadas nas contribuições relacionadas à qualidade do relatório: Norman G, Faria R, Paton F, Llewellyn A, Fox D, Palmer S, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2013;17(52). Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 13; 1:CD003559. OBS: O documento na íntegra contendo todas as contribuições da Novartis foi anexada na primeira contribuição deste formulário.</p>	
29/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Eu como alergista pediátrica atendo crianças com asma, dermatite atópica e conjuntivite alérgicas graves que não respondem a tratamentos convencionais estabelecidos pelos consensos. Quando chegamos no último recurso a oferecer a família para aliviar o sofrimento do filho, entramos em uma fila burocrática para conseguirmos liminar na justiça para liberação do omalizumab que já consta nos consensos internacionais e nacionais com critérios e doses para uso. Portanto acredito para o SUS também é mais viável ter a medicação disponível a um preço viável do que comprar através de liminar da justiça com custo bem mais elevado</p> <p>2ª - Sim, descrevi junto a avaliação clinica</p> <p>3ª - Sim, descrevi junto a avaliação clinica</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Boa</p> <p>7ª -</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
29/01/2016	Instituição de saúde	<p>1ª - Sim, Argumento 1: Asmáticos graves não foram incluídos nos estudos controlados. Considerações: Em suas considerações finais, o relatório afirma que “nos pacientes mais graves, em uso ou não de corticosteroides orais, esses benefícios não apresentaram significância estatística em relação ao placebo”. Argumentamos que pacientes realmente graves não foram representados nos estudos clínicos controlados. A revisão de Normansell e col. de 2014 (arquivo anexo) explicita este dado ao citar que “... muitos dos estudos desta revisão incluíram pacientes com asma moderada... são necessários outros estudos com foco em asma mais grave...”. A própria definição de asma grave é controversa na literatura (Gibson e col. 2007 - artigo anexo). Um grupo de trabalho internacional criado pela OMS definiu a asma não controlada tipo III como aquela que não controla com altas doses de corticosteroides orais (Bousquet e col. 2010- artigo anexo), para os quais o uso de alternativas terapêuticas é mandatório. Chamamos a atenção para uma discordância na análise da CONITEC em relação ao demandante. A análise da CONITEC utiliza o PCDT de 2013 que se refere à gravidade da doença sem tratamento, enquanto o demandante discute o controle da asma de acordo com as etapas de tratamento proposta na estratégia da Iniciativa Global contra Asma GINA (www.ginasthma.org/documents). A diferença parece semântica, mas não o é, porque a recomendação da CONITEC sugere estudo comparativo de Omalizumabe com antagonistas de leucotrienos ou brometo de tiotrópio, indicados em etapas de controle anteriores à etapa 5. Sustentamos que a indicação de Omalizumabe somente tem sustentação como alternativa a imunossuppressores (incluindo os corticosteroides orais), sabidamente causadores de graves eventos adversos. Argumento 2: Estudos controlados com omalizumabe em asma grave não serão realizados. Considerações: O omalizumabe foi aprovado em todo o mundo há uma década, incluindo o Brasil. Como o relatório deixa claro, o fármaco é efetivo e seguro na redução das exacerbações e hospitalizações relacionadas à asma. Diante destas evidências, um estudo controlado e aleatorizado em pacientes com asma grave não seria ético. Argumento 3: Estudos de vida real sugerem que a resposta em asma grave não difere da observada em estudos controlados. Considerações: Embora não tenham sido considerados no relatório, há estudos de vida real bem conduzidos, que consideramos devam ser analisados tendo em vista a impossibilidade de avaliar o omalizumabe em estudos controlados em asma grave. Imediatamente após a aprovação do omalizumabe pelo governo australiano, Gibson e col. 3m 2007 (arquivo anexo) analisaram 12 pacientes com asma grave, em um delineamento tipo n=1, em que o medicamento foi suspenso após 12 semanas de tratamento, permitindo uma comparação entre os períodos com e sem a droga. 50% dos pacientes avaliados tiveram resposta total ou parcial. Recentemente foram publicados os resultados de um estudo francês, realizado por imposição do governo daquele país (Grimaldi-Bensouda e col. 2013- artigo anexo). Como descrito na introdução, as autoridades seguiram a recomendação da European Medicine Agency e aprovaram o omalizumabe em 2006 para o tratamento da asma grave inadequadamente controlada com altas doses de corticoide inalatório associada a beta agonistas de ação prolongada. A aprovação foi condicionada a que a empresa Novartis patrocinasse um estudo pós marketing, de vida real, independente. Todos os pneumologistas franceses foram convidados por carta a participar, incluindo pacientes com asma grave não controlada, que estivessem aos seus cuidados por ao menos um ano. Os critérios de inclusão, muito mais restritivos dos que os utilizados nos estudos controlados, foram: Exacerbação no ano anterior apesar do uso de corticoide inalatório (equivalente</p>	

a 1 mg/dia de beclometasona ou equivalente) + broncodilatador adrenérgico de longa duração e ao menos um dos seguintes: • Uso de prednisona ou equivalente na dose de 5 mg contínuo por ao menos 6 meses • Três ou mais cursos de corticoide sistêmico no último ano • Dois cursos de corticoide sistêmico no último ano e limitação ao fluxo caracterizada na espirometria (VEF1 < 80%). Foram incluídos 767 pacientes. 163 (21,3%) preenchem o critério de utilização de prednisona por no mínimo 6 meses, 163 (44,6%) tinham três ou mais cursos de corticoide sistêmico no último ano e 342 (20,8%) preenchem o critério de dois cursos de corticoide sistêmico no último ano e limitação ao fluxo caracterizada na espirometria (Volume Expiratório Forçado 1º. segundo < 80%). Dos 767 pacientes incluídos, 374 usaram ao menos uma dose de omalizumabe. Destes, 61 (16,3%) suspenderam a medicação durante o seguimento, seja por falta de eficácia, por efeitos colaterais, melhora clínica ou preferência do paciente. O risco de exacerbações graves (necessitando hospitalização ou visita à emergência) foi significativamente menor nos pacientes expostos ao fármaco, numa redução da ordem de aproximadamente 50% (CI 95%: 0,43-0,78).

Argumento 4: Experiência de um centro de referência universitário brasileiro é semelhante à dos estudos de vida real internacional. Considerações: Conduzimos uma avaliação, recentemente concluída, por demanda da Câmara de Fármacos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. De um universo total de 2500 pacientes com asma de difícil controle atendidos anualmente nos ambulatórios das Disciplinas de Alergia/Imunologia e Pneumologia, administramos Omalizumabe a 12 pacientes que concluíram 16 semanas de tratamento (entre outubro de 2012 e fevereiro de 2015). Seguindo critérios estritos, foi oferecido o tratamento apenas a pacientes aderentes ao tratamento, e seguidos há no mínimo um ano. Destacamos que os critérios de elegibilidade (ver abaixo) para esta avaliação foram bastante objetivos, como o uso de questionário de controle de asma (ACQ) demonstrando uma asma não controlada (ACQ >1,5) ou controlada em uso de corticosteroide oral (Etapa 5 GINA), uso de recursos de saúde mesmo com o tratamento e comprovação de asma alérgica.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO – Asma grave não controlada (ACQ > 1,5) + Alta dose de corticosteroide inalado (>1500 mcg de beclometasona ou equivalente) + beta2 agonistas de longa ação ou necessidade de corticosteroide oral de manutenção contínuo ou intercalado (≥ 3 meses no último ano) – Asma grave controlada (ACQ ≤ 1,5) com corticoides sistêmicos, associada a eventos adversos – Adultos > 18 anos aderentes ao tratamento, em seguimento há ≥ 6 meses – Peso entre 30 e 150 kg – E sérico total entre 30 e 1500 UI/mL – Asma alérgica, confirmada clinicamente e por teste cutâneo ou por exame de IgE específica in vitro – ≥ 2 visitas à emergência ou ≥ 1 internação por asma no último ano – Não ou ex-fumantes

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO – Gestante – Exacerbação infecciosa nos últimos 30 dias ACQ = questionário de controle da asma. Sete dos doze pacientes tiveram boa resposta. Uma paciente não obteve qualquer benefício. Em quatro doentes a resposta foi considerada parcial; em três a medicação foi suspensa e em um, mantida. Em resumo, oito dos doze pacientes selecionados continuaram o uso de Omalizumabe após as 16 semanas de avaliação. Importante salientar que embora não fosse um critério obrigatório de inclusão, todos os pacientes (à exceção de um) eram usuários, de forma constante ou contínua, de corticoides orais além de altas doses de corticoides inalatórios. Estas características correspondem às atualmente utilizadas tanto pelo DUSC australiano quanto pelo National Institute of Clinical Excellence (NICE) britânico. A avaliação de eficácia após 16 semanas que aplicamos em nossa experiência é reconhecida em diversos

estudos/protocolos e utilizada em alguns países, como Austrália e Reino Unido. Esta medida permite manter em tratamento apenas aqueles pacientes com asma grave e que realmente se beneficiam do omalizumabe.

2ª - Sim, Vide considerações no item impacto orçamentário.

3ª - Sim, Argumento 1: O número de pacientes elegíveis ao tratamento é inferior ao sugerido no relatório. Considerações: Alegamos que um fármaco de alto custo como o omalizumabe deve ter seu uso restrito a pacientes graves. O simples critério de não controle com associação beta agonista + corticoide inalatório não é suficiente para tornar pacientes elegíveis. Não foi o critério utilizado em nossa experiência piloto, nem é a forma como o Reino Unido e a Austrália incorporaram a medicação. A experiência prática nos mostrou que pacientes graves que preenchem os critérios de inclusão determinados são em número inferior ao que julgávamos. Tínhamos uma estimativa de que concluiríamos a análise dos 12 pacientes em um ano. Entretanto, obedecendo estritamente os critérios pré-estabelecidos, foram necessários praticamente três anos para incluirmos os 12 doentes. Esta experiência é semelhante à reportada recentemente pelo subcomitê de utilização de fármacos do Ministério da Saúde australiano, onde contra uma estimativa inicial da inclusão de aproximadamente 1000 pacientes por ano nos primeiros cinco anos do programa, foram atendidos apenas 148 no primeiro ano e 156 novos pacientes no segundo. Argumento 2: A avaliação econômica e o impacto orçamentário devem ser refeitos considerando a prescrição somente para asmáticos graves. Considerações: Conforme se observa no quadro VIII a avaliação econômica do demandante usou como população alvo pacientes refratários ao controle com CI + LABA. Reiteramos que apenas este critério é insuficiente para um fármaco de alto custo como o omalizumabe. O impacto certamente será diferente se apenas pacientes graves, exacerbadores, que requerem acesso a serviços de saúde com frequência, que tem sua capacidade laborativa limitada e após a avaliação das 16 semanas realmente se beneficiarem do medicamento. Note-se que dos 2500 pacientes do nosso ambulatório citados anteriormente, encontramos 125 (5%) com asma grave não controlada em estudo realizado pelo nosso grupo (Carvalho Pinto e col. – artigo anexo). Por tratar-se de centro de referência terciária, podemos inferir que 0,5% (meio) dos asmáticos foram elegíveis, e apenas 0,3% usaram e realmente se beneficiaram do omalizumabe. Estes percentuais reforçam a necessidade de avaliação por centros especializados para indicação do tratamento utilizando critérios de elegibilidade e eficácia bem definidos, como acontece em outros países. Argumento 3: O tempo de uso do omalizumabe é desconhecido. Evidências recentes sugerem que não obrigatoriamente seja por toda a vida. Considerações: Conforme se observa no quadro VIII o demandante admitiu como horizonte temporal por toda a vida, com concordância dos responsáveis pelo relatório. Não há dados consistentes na literatura quanto ao tempo de tratamento, mas informações recentes sugerem que o omalizumabe tenha um efeito positivo sobre o remodelamento brônquico (Samitas e col. 2015 - artigo anexo) e que a suspensão do tratamento é possível em uma parcela dos pacientes (Molimard e col. 2013 - artigo anexo).

4ª - Sim, A asma grave é uma “doença órfã”. Não há estudos controlados com o omalizumabe neste segmento de pacientes que sofre e requer um gasto pessoal e público desproporcionalmente amplo em relação ao restante do contingente de asmáticos. Evidências obtidas de estudos de vida real sugerem que uma parcela destes pacientes se beneficia do omalizumabe, com substancial ganho em qualidade de vida,

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>bem como em redução dos gastos com recursos de saúde. A exemplo da recomendação de incorporação em outros países, propomos que o omalizumabe seja liberado para utilização APENAS em centros de referência, mediante protocolo bem definido, contemplando apenas asmáticos graves não controlados. Sugerimos ainda que a CONITEC utilize esta consulta pública para propor ao demandante um ajuste na solicitação de acordo com a nossa experiência, evitando postergar a decisão de incorporação de omalizumabe para esta parcela de pacientes.</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª - Pelo exposto anteriormente sugerimos à CONITEC solicitar à Secretaria de Assistência à Saúde a revisão do PCDT de asma para contemplar o uso do Omalizumabe dentro dos critérios de gravidade de controle especificados nas evidências científicas mais atuais.</p>	
29/01/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª -</p>	
30/01/2016	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Muito boa</p> <p>7ª -</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
31/01/2016	Profissional de saúde	1ª - Sim, importante opção como medida terapêutica na asma alérgica moderada a grave não controlada com corticoide inalado e LABA 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Muito boa 7ª -	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
02/02/2016	Sociedade médica	<p>1ª - Sim, Os resultados dos estudos clínicos duplo-cego, controlados com placebo, publicados antes de 2009, demonstraram que o omalizumabe reduziu o número de exacerbações, incrementou a função pulmonar, permitiu redução das doses de corticoides sistêmicos e propiciou melhora da qualidade de vida dos pacientes e fundamentaram a aprovação do omalizumabe pelas agências reguladoras. Entretanto, estes resultados foram motivo de controvérsia e alguns pesquisadores sugeriam que a eficiência do omalizumabe era discreta, não justificando o seu uso em larga escala. Apesar disso, havia consenso de que uma parcela dos pacientes com asma grave, de difícil controle, beneficiava-se da medicação, embora, essa população não fosse muito bem caracterizada nos estudos. A seguir, diversos estudos foram publicados e uma revisão sistemática da Cochrane (2014), ressalta que a maioria deles foi realizada em pacientes com asma moderada. Portanto, nesses estudos, incluídos na revisão da Cochrane, os asmáticos mais graves não estariam representados. Assim sendo, não se pode extrapolar, como foi colocado no relatório, no primeiro parágrafo das Considerações Finais, página 49, que os benefícios não apresentavam significância estatística nessa população específica, uma vez que ela não está efetivamente representada nos estudos. A asma grave é uma doença heterogênea e neste escopo muito se tem discutido sobre critérios para sua definição. Apesar dessa discussão, por padronização da definição, através de critérios mais bem determinados, sabe-se que é um grupo pequeno de pacientes (5 a no máximo 10% dos asmáticos), mas que consomem desproporcionalmente as maiores taxas dos recursos da saúde, com consultas não agendadas, consultas na emergência e hospitalizações, causando grande ônus para o sistema de saúde, além do ônus pessoal e familiar. Olhando por essa ótica e fundamentado nos estudos publicados, cujos principais desfechos são redução de exacerbações e hospitalizações, pode-se inferir a possibilidade de que os asmáticos mais graves poderiam representar os que potencialmente se beneficiariam do uso de uma medicação cujo resultados estão ligados a esses desfechos. Portanto, embora esses estudos não contemplem essa população específica de pacientes mais graves, fica a sinalização de que esses poderiam, em tese, se beneficiar do uso do omalizumabe. A condução de estudos controlados com asmáticos mais graves, como sugerido no relatório da consulta pública, tendo o omalizumabe como terapia adicional, levando-se em consideração o estado atual do conhecimento científico, só caberia para compará-lo a outras terapêuticas adicionais, uma vez que compará-lo com placebo, nesses pacientes, deixa de ser ético. No presente relatório foram considerados somente estudos randomizados. Os estudos de vida real não foram levados em consideração. Entretanto, estudos de vida real permitem avaliar uma amostra maior e mais representativa de pacientes do dia-a-dia, inclusive com possibilidade de avaliação da ocorrência de eventos adversos das drogas, por vezes não documentados em sua plenitude em estudos randomizados, seja pelo tamanho da amostra, pela seleção estrita de pacientes, que por vezes não representam a vida real, pela exclusão de pacientes devido à presença de comorbidades ou ainda por subnotificação. Vale aqui ressaltar a importância da avaliação da resposta à terapêutica. Nesse sentido, deve-se determinar critérios bem estabelecidos que permitam avaliar a resposta ao uso da medicação. A maioria dos estudos indica que a avaliação da eficácia deve ser realizada após 16 semanas do início da medicação, critérios também utilizados pela agencias internacionais como o Drug Utilisation Sub Committee (DUSC) da Austrália e o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) britânico. A incorporação desses critérios permite identificar os pacientes que se beneficiaram do</p>	

tratamento e que, portanto devem permanecer recebem a droga, daqueles nos quais a interrupção da medicação está indicada e avaliação de outras terapêuticas se faz necessária, de acordo com as orientações de identificação de tratamentos personalizados para os diferentes fenótipos/endotipos. Quanto ao tempo de uso do omalizumabe, apesar de o relatório colocar que o tempo de utilização do omalizumabe é para sempre, na realidade, o tempo de tratamento é desconhecido. Não existem dados consistentes de literatura em relação ao tempo de tratamento com omalizumabe. Um estudo recentemente publicado indica que a interrupção do tratamento é possível em uma parcela de pacientes (Molimard M et al. Respiratory Medicine, 2014: 571 – 576 [em anexo]) . A perda do controle da asma foi documentada em 55,7%, com um intervalo médio entre a interrupção e a perda de controle de 13,0 meses (média de 20,4 ± 2,6 [95% CI: 8,3 - 281]).

2ª - Não

3ª - Não

4ª - Sim, A asma é uma doença heterogênea, com vários fenótipos/endotipos e diversos estudos têm direcionado esforços para identificá-los e determinar alvos terapêuticos. O omalizumabe está indicado para uma subpopulação desses pacientes, com asma alérgica. Embora estudos controlados/randomizados apresentem relevante rigor científico, resultados advindos de estudos de vida real sugerem que uma parcela destes pacientes tem benefício com o tratamento com omalizumabe, com melhora da qualidade de vida, e redução dos gastos com recursos de saúde. A Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia (SPPT) no início de 2014 esteve engajada na questão do tratamento de asmáticos graves no Estado de São Paulo e através do Comitê de Asma e DPOC da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, do qual é participante, teve acesso à informação de que naquela época haviam aproximadamente 290 pacientes recebendo Omalizumabe no Estado de São Paulo, através de Mandado Judicial ou Processo administrativo, custeados pela SES, sem protocolos padronizados. Desta forma, como já ocorre em outros países, a incorporação de omalizumabe, para tratamento de asmáticos graves não controlados, definidos por critérios bem determinados e acompanhados em centros de referencia, garantindo a seleção de pacientes e avaliação do benefício, é por nós recomendada.

5ª - Não

6ª - Regular

7ª -

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
02/02/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, No final da década de 90, pesquisadores já discutiam questões relevantes sobre a asma resistente à terapia / Asma de Difícil Controle (ADC) e chamavam a atenção para a importância de uma abordagem sistemática para avaliação e tratamento desses pacientes. Apesar de a asma ser uma doença heterogênea, a maioria dos pacientes responde ao tratamento adequado. Entretanto uma parcela permanece não controlada apesar do uso de corticosteroide inalado (CI) em altas doses associado a beta 2-agonista de longa duração (LABA). Geralmente, recebem a denominação asma grave e/ou resistente à terapia e/ou ADC. São pacientes que se encontram nas etapas 4 e 5 de tratamento da Global Initiative for Asthma (GINA) (algoritmo 1).2 Embora representem 5% a 10% dos asmáticos, consomem proporcionalmente a maior parte dos recursos de saúde. Ao longo dos últimos 15 anos, a comunidade científica vem empenhando-se em discutir essa questão, uma vez que os estudos têm usado diferentes critérios de inclusão e exclusão, para melhor definição desses pacientes. No início deste século, a American Thoracic Society (ATS) aborda os aspectos relacionados à dificuldade de caracterização desses pacientes e propõe uma combinação de critérios para identificar asmáticos com controle inadequado de asma, apesar do tratamento com altas doses de corticosteroide (CS),3 e também ressalta a importância de avaliação sistemática incluindo confirmação de diagnóstico, verificação de aderência e controle de fatores desencadeantes e de comorbidades. Nos anos seguintes, surgem novas ações com o objetivo de discutir aspectos peculiares a essa condição, e as características de coortes internacionais (Enfumosa, TENOR, SARP) foram publicadas. Vários documentos discutiram o tema ressaltando a necessidade de estudos para identificar esses pacientes. Em 2010, especialistas mundiais abordam novamente essa questão e propõem a uniformização da definição de asma grave e a divisão em três grupos (fluxograma 1).5 Apresentam um fluxograma para definição e caracterização desses pacientes e indicam estratégias de saúde pública. Com base nas recomendações atuais, o CI é aceito como a medicação de primeira linha no tratamento de asma persistente. Entretanto uma parcela permanece não controlada, apesar do tratamento com CI em altas doses associado a LABA. Nessa linha, o omalizumabe, um anticorpo monoclonal anti-IgE, está disponível para uso em pacientes com asma alérgica grave não controlada.7,8,11 Diversos estudos abordam o perfil de pacientes que respondem à anti-IgE, sendo os principais desfechos: melhor controle da asma, redução de exacerbações e de utilização dos recursos da saúde, além de melhora da qualidade de vida.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, A asma grave é uma condição com risco de vida que muitas vezes leva a recorrentes exacerbações graves e, com alta prevalência de morbi-mortalidade. Pessoas com asma grave são 15 vezes mais propensas a visitar o serviço de emergência, e são 20 vezes mais suscetíveis a admissão hospitalar com necessidade de internação/hospitalização em UTI associado ventilação mecânica. Adicionalmente, aproximadamente 250.000 pessoas morrem prematuramente a cada ano como resultado da asma. Isto é particularmente preocupante, porque muito destas mortes podem ser prevenidas. Consequentemente, ocasiona um elevado gasto dos recursos em saúde e alto impacto orçamentário aos órgãos públicos.</p> <p>4ª - Sim, O omalizumabe é indicado para asma alérgica moderada a grave não controlada com terapia convencional. A GINA recomenda o omalizumabe para pacientes com asma alérgica moderada ou grave que</p>	

se mantêm não controlados apesar do tratamento nível 4. A dose de omalizumabe varia de 75 mg a 600 mg via subcutânea, a cada duas ou quatro semanas, conforme o nível de IgE total (30 UI/mL a 1.500 UI/mL) e o peso corporeo (20 kg a 150 kg). Vários estudos controlados demonstraram a eficácia e a segurança de omalizumabe na asma alérgica. Estudos de revisão sistemática, que avaliaram o uso de omalizumabe a curto e a longo prazo (oito e 60 semanas), demonstraram que o medicamento foi eficaz na redução de exacerbações e de hospitalizações por asma e na melhora da função pulmonar como terapia adjunta ao CI e durante as fases de redução do corticoide. O omalizumabe foi geralmente bem tolerado, com reações locais prevalentes quando comparadas ao placebo. Cruz et al avaliaram o risco de parasitoses (helmintos intestinais) nos pacientes em uso de omalizumabe por 52 semanas e observaram que a terapia com omalizumabe foi bem tolerada e não esteve associada a um aumento da morbidade atribuída a infecções por helmintos. Long et al avaliaram a incidência de câncer em pacientes em uso de omalizumabe para asma moderada a grave, por um período de cinco anos, e não observaram que o uso desse medicamento não estava associado a um risco aumentado de câncer quando comparado a um grupo controle. A incidência de anafilaxia atribuída ao uso de omalizumabe em estudos controlados foi de 0,14% versus 0,07% do placebo, entretanto essa taxa é semelhante à incidência de anafilaxia para outros medicamentos, como penicilina oral e anti-inflamatórios não esteroidais. A anafilaxia pode ocorrer não somente durante as primeiras aplicações, mas também durante as aplicações subsequentes. Molimard e colaboradores publicaram um estudo de vida real europeu com 346 pacientes que estavam em uso de omalizumabe por mais de 16 semanas. Um total de 166 pacientes (48%) estava em uso contínuo de corticosteroide oral, dos quais 50,6% puderam parar ou reduzir a dose após receberem omalizumabe. O autor concluiu que houve redução ou cessação do uso de corticosteroide oral em, aproximadamente, metade dos pacientes, o que está em linha com vários estudos clínicos (Molimard et al., 2010). O estudo EXALT demonstrou uma redução ou interrupção da dose de corticosteroide oral em 37 pacientes (62,7%) ao final da 32ª semana significativamente maior no grupo do omalizumabe ($p=0,002$) em comparação com 7 pacientes (30,4%) que receberam somente terapia padrão ($p=0,013$) (Siergiejko et al., 2011). Um estudo retrospectivo do Reino Unido avaliou 136 pacientes durante 12 meses de seguimento após o início do omalizumabe e foi observada uma diminuição de 34% ($p<0,001$) na dose total de corticosteroides orais prescritos antes do tratamento quando comparado com o período de seguimento; 49% dos pacientes não usaram mais corticosteroides orais e 64% pararam ou reduziram o uso em 20% ou mais. Melhoras significativas no número de exacerbações de asma (3,67 vs. 1,7 eventos / ano; $p<0,001$) e FEV1 ($n=32$; 69,9 vs. 78,6%; $p<0,001$) também foram observadas (Barnes et al., 2013). Em um estudo com crianças e adolescentes (de idade entre 5-16 anos) com asma alérgica grave não controlada no Reino Unido, após 16 semanas de tratamento com adição de omalizumabe, a dose média diária de prednisolona foi reduzida de 20 mg, inicialmente, para 5 mg ($n=34$, $p<0,0001$). Além disso, a pontuação do mini AQLQ aumentou de 3,5 no início do estudo para 5,9 ($n=24$) e a pontuação do ACT aumentou de 12 para 20 pontos ($n=23$, $p<0,0001$ para todas as comparações) (Brodie et al., 2012). Na revisão sistemática de 2015 em crianças em idade escolar e adolescentes com asma alérgica moderada a grave não controlada, o Omalizumabe se mostrou eficaz e seguro como terapia adicional para pacientes em uso de corticóide inalatório. Em outros dois estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo com crianças entre 6 e 12 anos e no estudo ICATA

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>em crianças e adolescentes (de 6 a 20 anos) foram observadas redução significativa da taxa de exacerbações e diminuição da dose de CI. Outros benefícios observados nestes estudos incluíram redução de sintomas, hospitalizações e uso de medicação de resgate, entre outros. Em outro estudo, envolvendo 246 crianças entre 6 e 12 anos, também foi observada redução significativa da taxa de exacerbações em comparação ao placebo. Brodly e colaboradores demonstraram uma redução significativa na dose diária de prednisolona durante as 16 semanas em ensaios terapêuticos de omalizumabe em 34 crianças com asma grave e, foi associada com a melhora do controle e qualidade de vida em mais de 90% das crianças asmáticas. Em 29 crianças (85%) a dose prednisolona foi reduzida, com queda média de 15 mg, uma criança permaneceu com a mesma dose e sete crianças suspenderam o uso da prednisolona de manutenção completamente. Benefícios semelhantes foram observados em crianças acima e abaixo de 12 anos de idade. Uma análise de dados de segurança avaliou os efeitos em longo prazo do omalizumabe em 334 crianças de 6 a 12 anos. O perfil de segurança de 52 semanas foi semelhante ao do placebo e o omalizumabe foi bem tolerado. Outra análise agrupada de dois estudos duplo-cegos controlados por placebo em crianças de 6 a 12 anos constatou que o omalizumabe possui perfil de segurança aceitável, com a incidência de eventos adversos similar ao placebo.</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Ruim</p> <p>7ª - Sugiro que a conclusão apresentada pela CONITEC seja reavaliada, principalmente referente aos desfechos clínicos. O Omalizumabe apresenta redução importante da exacerbações e com relevância clínica para pacientes com asma grave. Um paciente que não precisa ir ao pronto socorro, não necessita ficar internado, não precisa faltar no trabalho/escola tem melhor qualidade de vida e melhor produtividade. A incorporação de outras opções de tratamento são essenciais na vida dos pacientes asmáticos.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
02/02/2016	Sociedade médica	<p>1ª - Sim, O Protocolo de Diretrizes Terapêuticas da Asma [PCDT – Asma, 2013] baseia-se na IV Diretrizes Brasileiras de Manejo da Asma de 2006 [SBPT 2006], onde a classificação da doença é realizada seguindo o GINA 2006 como referência, o qual ainda apresentava a classificação de gravidade da asma como intermitente ou persistente (leve, moderada e grave) [GINA 2006]. Entretanto, desde 2013, o GINA passou a classificar a gravidade da asma de acordo com o nível de tratamento necessário para controlar os sintomas e as exacerbações [GINA 2012, atualizado em 2013; GINA 2015], sendo considerada atualmente asma grave aquela que requer a etapa 4 ou a etapa 5 de tratamento, ou seja, média ou alta dose de CI + LABA associado ou não a anti-IgE ou tiotrópio ou corticoide oral [GINA 2015]. A partir de 2014, o GINA passou a terapia anti-IgE para opção preferencial de tratamento para pacientes com asma não controlada apesar de medias ou altas doses de CI+LABA, com nível de evidência A e passou o corticoide oral em baixas doses (&#8804;7.5 mg/dia prednisona ou equivalente) para tratamento opcional com nível de evidência D, alertando para os frequentes efeitos colaterais associados, recomendando que seja considerado apenas em adultos [GINA 2014; GINA 2015]. Na literatura existem vários estudos mostrando o efeito poupador de corticoide oral do omalizumabe em pacientes com asma alérgica grave, com desfechos positivos a favor desses pacientes [Molimard et al., 2010; Siergiejko et al., 2011; Brodlie et al., 2012; Barnes et al., 2013; Braunstahl et al., 2013]. Há várias evidências na literatura de que a maioria dos pacientes que recebem terapia adicional com omalizumabe são respondedores ao tratamento, por exemplo, de acordo com Braunstahl et al., 2013, num estudo com 943 pacientes, 69,9% dos pacientes com asma alérgica grave foram respondedores ao omalizumabe após 16 semanas de tratamento, ou seja, a maioria dos pacientes que precisam do step 5 de tratamento para asma alérgica poderão se beneficiar do tratamento com omalizumabe. Outros estudos reforçam o dado acima: Bousquet et al. 2011; Niven et al., 2008; Caminati et al., 2014; Schumann et al., 2012. Além disso, diferentes centros brasileiros especializados no tratamento da asma, ligados a ASBAI, tem observado nos últimos anos os benefícios clínicos da inclusão do omalizumabe no tratamento de pacientes com asma grave alérgica de difícil controle, quando adequadamente selecionados para tal. O perfil de paciente elegível ao omalizumabe é o paciente com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de média ou alta dose de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA), após a exclusão de co-morbidades e outros fatores que dificultam o controle da doença (SBPT 2012; GINA 2015). Daí a importância da adequada seleção dos pacientes para início do uso do omalizumabe, que a nosso ver deve ser feita por especialista (alergista ou pneumologista) em centros de referência com experiência no tratamento da asma. A experiência de diversos centros de referência no tratamento da asma alérgica aponta para a excelente efetividade do tratamento a partir de uma seleção adequada dos pacientes candidatos. Existem vários estudos demonstrando a redução do número de exacerbações em pacientes com asma alérgica não controlada apesar de media ou alta dose de CI/LABA: Caminati et al., 2014; Barnes et al., 2013 ; Braunstahl et al., 2013 ; Schumann et al., 2012 ; Tzortzaki et al., 2012; Wittchen et al., 2012; Hanania et al., 2011; Cazzola et al., 2010 ; Brusselle et al., 2009; Korn et al., 2009; Niven et al., 2008. A literatura também traz diversos estudos que demonstram a redução da taxa de hospitalização em pacientes com asma alérgica não controlada apesar de media ou alta dose de CI/LABA após receberem omalizumabe: Norman et al., 2013, Humbert et al., 2005; Bousquet et al., 2011; Barnes et al., 2013; Lafeuille et al., 2013; Lafeuille et al.,</p>	

2012; Cazzola et al., 2010; Korn et al., 2009, assim como o efeito poupador de corticoide oral em pacientes com asma alérgica grave, com desfechos positivos a favor desses pacientes [Molimard et al., 2010; Siergiejko et al., 2011; Brodlie et al., 2012; Barnes et al., 2013; Braunstahl et al., 2013]. Quanto a desfechos funcionais, a revisão sistemática de Normansell 2014 mostrou benefício significativo no uso do omalizumabe versus placebo na melhora do VEF1 predito e do PFE (pico de fluxo expiratório) matinal. Corroborando esses resultados há outros achados na literatura científica: Ohta et al., 2009; Niven et al., 2008; Humbert et al., 2005; Ayres et al., 2004; Caminati et al., 2014; Barnes et al., 2013; Braunstahl et al., 2013; Schumann et al., 2012; Tzortzaki et al., 2012. as crianças, principalmente de 6 a 11 anos de idade, tem o omalizumabe como uma opção eficaz e segura para asma grave que necessita de tratamento no step 5 [GINA 2015]. Quanto a segurança do omalizumabe em crianças, a Food and Drug Administration (EUA) já aprovou o medicamento para uso a partir de 6 anos de idade, devido a sua eficácia e segurança nessa faixa etária. Além dos 2 ensaios clínicos randomizados em pacientes pediátricos considerados na avaliação da CONITEC (Lanier et al., 2009 e Busse et al., 2011), outros estudos demonstraram achados positivos que reforçam sua eficácia e segurança em crianças (Rodrigo e Neffen 2015; Kulus et al., 2010; Deschildre et al., 2013; Deschildre et al., 2015). Reduzir doses de CI e evitar o uso contínuo ou frequente de corticosteroides sistêmicos na população pediátrica é uma meta altamente desejável, devido aos riscos a longo prazo do uso desses medicamentos nessa população.

2ª - Sim, Tais resultados certamente impactam positivamente a evolução da doença e reduzem riscos futuros, além de colaborar na redução de custos do tratamento da asma no Brasil, visto que essa minoria de asmáticos graves e de difícil controle são os que proporcionalmente absorvem maiores recursos do Sistema, devido ao maior número de exacerbações e hospitalizações e, possivelmente, ao desenvolvimento ou agravamento de condições como diabetes mellitus, obesidade, osteoporose e HAS, efeitos adversos do uso de corticoides sistêmicos, com todas as suas consequências para a sociedade. A ausência de estudos no meio brasileiro não deve ser um impeditivo para esta análise, visto que o grande impacto econômico da asma não controlada está bem definido na literatura em diferentes países.

3ª - Não

4ª - Sim, A Comissão de Assessoria em Asma da ASBAI, considera que o anticorpo monoclonal anti-IgE (omalizumabe) deva ser incorporado ao rol de medicamentos do SUS, e disponibilizado para uso especificamente em pacientes maiores de 6 anos de idade com ASMA ALÉRGICA GRAVE NÃO CONTROLADA, ou seja, asma com IgE específica para aeroalergenos identificada (por testes cutâneos ou exame sanguíneo) e IgE total sanguínea aumentada, que não obtém controle clínico de sintomas apesar do uso de média/alta dose de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA), após terem sido excluídas comorbidades (doença do refluxo gastroesofágico, sinusopatia crônica não tratada, micoses broncopulmonares alérgicas) e outros fatores que contribuem para dificuldade de controle da doença, como má aderência ao tratamento e fatores ambientais presentes no domicílio, trabalho ou escola. A adequada avaliação destes pacientes, para sua correta seleção, em centros de referência no tratamento da asma poderá ser de grande utilidade para a otimização do uso desta excepcional ferramenta terapêutica para o

controle dos casos graves e difíceis da doença.

5ª - Não

6ª - Regular

7ª - PARECER DA COMISSÃO DE ASSESSORIA EM ASMA DA ASBAI - ÍNTEGRARio de Janeiro, 29 de janeiro de 2016
Comissão de Assessoria em Asma da ASBAIA comissão de Assessoria em Asma da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), respondendo a solicitação de sua presidência, com o objetivo de colaborar para o esclarecimento de eventuais dúvidas e questionamentos da CONITEC/MS, assim como fornecer mais dados que contribuam para favorecer o acesso de pacientes brasileiros com asma de difícil controle às novas tecnologias em saúde, vem externar sua posição sobre a incorporação do omalizumabe ao rol de medicamentos disponibilizados pelo SUS. Quanto à classificação de gravidade da asma O Protocolo de Diretrizes Terapêuticas da Asma [PCDT – Asma, 2013] baseia-se na IV Diretrizes Brasileiras de Manejo da Asma de 2006 [SBPT 2006], onde a classificação da doença é realizada seguindo o GINA 2006 como referência, o qual ainda apresentava a classificação de gravidade da asma como intermitente ou persistente (leve, moderada e grave) [GINA 2006]. Entretanto, desde 2013, o GINA passou a classificar a gravidade da asma de acordo com o nível de tratamento necessário para controlar os sintomas e as exacerbações [GINA 2012, atualizado em 2013; GINA 2015], sendo considerada atualmente asma grave aquela que requer a etapa 4 ou a etapa 5 de tratamento, ou seja, média ou alta dose de CI + LABA associado ou não a anti-IgE ou tiotrópio ou corticoide oral [GINA 2015]. Estima-se que apenas 2,4% dos casos de asma requerem a etapa 5 de tratamento [Hoskins, et al. 2000]. Em linha com o GINA, a SBPT atualizou a classificação da gravidade da asma em suas diretrizes 2012, considerando asma grave aquela que necessita alta intensidade de tratamento (etapas 4 e 5) [SBPT 2012]. Há, portanto, uma defasagem na categorização da gravidade da asma e de seu controle no PCDT – Asma 2013, já posteriormente atualizada pelas sociedades internacionais e nacionais. Quanto ao tratamento da asma grave e o uso de corticosteroides sistêmicos e inalados em altas doses Ressaltamos que o PCDT 2013 foi baseado na diretriz de tratamento do GINA 2006 e SBPT 2006 [PCDT – Asma, 2013]. No entanto, a partir de 2014, o GINA passou a terapia anti-IgE para opção preferencial de tratamento para pacientes com asma não controlada apesar de medias ou altas doses de CI+LABA, com nível de evidência A e passou o corticoide oral em baixas doses (≤7.5 mg/dia prednisona ou equivalente) para tratamento opcional com nível de evidência D, alertando para os frequentes efeitos colaterais associados, recomendando que seja considerado apenas em adultos [GINA 2014; GINA 2015]. O GINA ainda recomenda que esses pacientes em uso de corticóide oral devam ser monitorados quanto ao risco de osteoporose secundária à corticoterapia, e àqueles tratados por períodos maiores que 3 meses devam receber aconselhamento de estilo de vida e prescrição de terapia preventiva de osteoporose (quando apropriado) [GINA 2015]. Na literatura existem vários estudos mostrando o efeito poupador de corticoide oral do omalizumabe em pacientes com asma alérgica grave, com desfechos positivos a favor desses pacientes [Molimard et al., 2010; Siergiejkó et al., 2011; Brodlié et al., 2012; Barnes et al., 2013; Braunstahl et al., 2013]. Com relação aos efeitos colaterais do uso contínuo de corticosteroides inalados (CI), a opção de qualquer medicação é baseada no equilíbrio de benefícios e riscos. Efeitos colaterais sistêmicos que podem

ser vistos em longo prazo, como no uso CI em altas doses, incluem aumento da incidência de osteoporose para além do risco relacionado com a idade usual, ocorrência de catarata e glaucoma; e supressão adrenal. Efeitos colaterais locais dos CI incluem candidíase oral e disфонia. [GINA 2015]. Evitá-los ou minimizá-los também é um objetivo desejável no tratamento da asma grave de difícil controle. Quanto à resposta ao tratamento com omalizumabe Há várias evidências na literatura de que a maioria dos pacientes que recebem terapia adicional com omalizumabe são respondedores ao tratamento, por exemplo, de acordo com Braunstahl et al., 2013, num estudo com 943 pacientes, 69,9% dos pacientes com asma alérgica grave foram respondedores ao omalizumabe após 16 semanas de tratamento, ou seja, a maioria dos pacientes que precisam do step 5 de tratamento para asma alérgica poderão se beneficiar do tratamento com omalizumabe. Outros estudos reforçam o dado acima: Bousquet et al. 2011; Niven et al., 2008; Caminati et al., 2014; Schumann et al., 2012. Além disso, diferentes centros brasileiros especializados no tratamento da asma, ligados a ASBAI, tem observado nos últimos anos os benefícios clínicos da inclusão do omalizumabe no tratamento de pacientes com asma grave alérgica de difícil controle, quando adequadamente selecionados para tal. Consideramos ainda, que uma vez que o omalizumabe tem nível de evidência A para o tratamento de pacientes com asma moderada a grave não controlada apesar do tratamento com step 4 [GINA 2015] e já está estabelecido (registro ANVISA desde 21/10/2004), este deve ser usado como comparador para as novas terapias desenvolvidas. Vale lembrar também que o tiotrópio foi aprovado no Brasil para asma como tratamento adicional de manutenção em pacientes adultos com asma grave em tratamento com CI/LABA e que permaneçam sintomáticos apenas em 2015 e que o antagonista de leucotrieno não é indicado como terapia para asma grave que requer tratamento com step 5 [GINA 2015]. Reforçamos que, de acordo com a mais recente atualização do GINA, as opções terapêuticas para pacientes que precisam do step 5 para controlar a asma são as seguintes [GINA 2015]:- Anti-imunoglobulina E (omalizumabe): A adição do omalizumabe é considerada preferencial ao controle da asma no step 5 de tratamento e apresenta nível de Evidência A.- Tiotrópio: sua adição é considerada uma opção de tratamento no step 5, porém não é indicado em pacientes menores de 18 anos e apresenta nível de evidência B.- Corticoide oral em baixas doses: sua adição em doses ≤7,5 mg/dia de prednisona (ou equivalente) pode ser efetiva em adultos com asma grave, porém são frequentemente associados com efeitos adversos substanciais que vão gerar impactos futuros na morbidade e custos, e apresenta nível de evidência D. O omalizumabe é o único medicamento indicado neste step que apresenta nível de evidência A, de acordo com o GINA [GINA 2015]. Quanto ao perfil do paciente elegível para uso de omalizumabe O perfil de paciente elegível ao omalizumabe é o paciente com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de média ou alta dose de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA), após a exclusão de co-morbidades e outros fatores que dificultam o controle da doença (SBPT 2012; GINA 2015). Daí a importância da adequada seleção dos pacientes para início do uso do omalizumabe, que a nosso ver deve ser feita por especialista (alergista ou pneumologista) em centros de referência com experiência no tratamento da asma. A experiência de diversos centros de referência no tratamento da asma alérgica aponta para a excelente efetividade do tratamento a partir de uma seleção adequada dos pacientes candidatos. O termo asma mais grave citado pela CONITEC foi adotado pela revisão da Cochrane de 2014 [Normansell et al., 2014], na qual esse paciente foi definido como

aquele que necessita de altas doses de corticoide inalatório ou corticóide oral para controle da asma, ou seja, aqueles pacientes que necessitam do step 4 ou 5 do GINA [GINA 2015]. Diante disso, avaliamos que independente da nomenclatura utilizada, o paciente elegível para o omalizumabe mantém-se o mesmo, ou seja, paciente com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de média ou alta dose de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA), podendo ser beneficiado com os desfechos clínicos demonstrados nos estudos. Desfechos avaliados em relação a eficácia do omalizumabe Existem vários estudos demonstrando a redução do número de exacerbações em pacientes com asma alérgica não controlada apesar de média ou alta dose de CI/LABA: Caminati et al., 2014; Barnes et al., 2013; Braunstahl et al., 2013; Schumann et al., 2012; Tzortzaki et al., 2012; Wittchen et al., 2012; Hanania et al., 2011; Cazzola et al., 2010; Brusselle et al., 2009; Korn et al., 2009; Niven et al., 2008. A literatura também traz diversos estudos que demonstram a redução da taxa de hospitalização em pacientes com asma alérgica não controlada apesar de média ou alta dose de CI/LABA após receberem omalizumabe: Norman et al., 2013, Humbert et al., 2005; Bousquet et al., 2011; Barnes et al., 2013; Lafeuille et al., 2013; Lafeuille et al., 2012; Cazzola et al., 2010; Korn et al., 2009, assim como o efeito poupador de corticoide oral em pacientes com asma alérgica grave, com desfechos positivos a favor desses pacientes [Molimard et al., 2010; Siergiejkó et al., 2011; Brodlié et al., 2012; Barnes et al., 2013; Braunstahl et al., 2013]. Quanto a desfechos funcionais, a revisão sistemática de Normansell 2014 mostrou benefício significativo no uso do omalizumabe versus placebo na melhora do VEF1 predito e do PFE (pico de fluxo expiratório) matinal. Corroborando esses resultados há outros achados na literatura científica: Ohta et al., 2009; Niven et al., 2008; Humbert et al., 2005; Ayres et al., 2004; Caminati et al., 2014; Barnes et al., 2013; Braunstahl et al., 2013; Schumann et al., 2012; Tzortzaki et al., 2012. Tais resultados certamente impactam positivamente a evolução da doença e reduzem riscos futuros, além de colaborar na redução de custos do tratamento da asma no Brasil, visto que essa minoria de asmáticos graves e de difícil controle são os que proporcionalmente absorvem maiores recursos do Sistema, devido ao maior número de exacerbações e hospitalizações e, possivelmente, ao desenvolvimento ou agravamento de condições como diabetes mellitus, obesidade, osteoporose e HAS, efeitos adversos do uso de corticoides sistêmicos, com todas as suas consequências para a sociedade. Uso do omalizumabe em crianças com asma Pacientes pediátricos com asma alérgica grave não controlada apesar de média ou alta dose de CI/LABA têm opções limitadas de tratamento, pois o corticóide oral só é recomendado para adultos, em doses baixas e sob risco de eventos adversos, a teofilina de longa ação não é recomendada para crianças entre 6-11 anos de idade e o tiotrópio não é indicado para crianças menores de 18 anos [GINA 2015]. Diante desse cenário, as crianças, principalmente de 6 a 11 anos de idade, tem o omalizumabe como uma opção eficaz e segura para asma grave que necessita de tratamento no step 5 [GINA 2015]. Quanto a segurança do omalizumabe em crianças, a Food and Drug Administration (EUA) já aprovou o medicamento para uso a partir de 6 anos de idade, devido a sua eficácia e segurança nessa faixa etária. Além dos 2 ensaios clínicos randomizados em pacientes pediátricos considerados na avaliação da CONITEC (Lanier et al., 2009 e Busse et al., 2011), outros estudos demonstraram achados positivos que reforçam sua eficácia e segurança em crianças (Rodrigo e Neffen 2015; Kulus et al., 2010; Deschildre et al., 2013; Deschildre et al., 2015). Reduzir doses de CI e evitar o uso contínuo ou frequente de corticosteroides sistêmicos na população

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>pediátrica é uma meta altamente desejável, devido aos riscos a longo prazo do uso desses medicamentos nessa população. Conclusão A Comissão de Assessoria em Asma da ASBAI, considera que o anticorpo monoclonal anti-IgE (omalizumabe) deva ser incorporado ao rol de medicamentos do SUS, e disponibilizado para uso especificamente em pacientes maiores de 6 anos de idade com ASMA ALÉRGICA GRAVE NÃO CONTROLADA, ou seja, asma com IgE específica para aeroalergenos identificada (por testes cutâneos ou exame sanguíneo) e IgE total sanguínea aumentada, que não obtém controle clínico de sintomas apesar do uso de média/alta dose de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA), após terem sido excluídas comorbidades (doença do refluxo gastroesofágico, sinusopatia crônica não tratada, micoses broncopulmonares alérgicas) e outros fatores que contribuem para dificuldade de controle da doença, como má aderência ao tratamento e fatores ambientais presentes no domicílio, trabalho ou escola. A adequada avaliação destes pacientes, para sua correta seleção, em centros de referência no tratamento da asma poderá ser de grande utilidade para a otimização do uso desta excepcional ferramenta terapêutica para o controle dos casos graves e difíceis da doença. COMISSÃO DE ASSESSORIA EM ASMA - COORDENADOR Eduardo Costa ASBAI - PRESIDENTE José Perini</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
02/02/2016	Sociedade médica	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, A Comissão de Assessoria em Asma da ASBAI, considera que o anticorpo monoclonal anti-IgE (omalizumabe) deva ser incorporado ao rol de medicamentos do SUS, e disponibilizado para uso especificamente em pacientes maiores de 6 anos de idade com ASMA ALÉRGICA GRAVE NÃO CONTROLADA, ou seja, asma com IgE específica para aeroalergenos identificada (por testes cutâneos ou exame sanguíneo) e IgE total sanguínea aumentada, que não obtém controle clínico de sintomas apesar do uso de média/alta dose de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA), após terem sido excluídas comorbidades (doença do refluxo gastroesofágico, sinusopatia crônica não tratada, micoses broncopulmonares alérgicas) e outros fatores que contribuem para dificuldade de controle da doença, como má aderência ao tratamento e fatores ambientais presentes no domicílio, trabalho ou escola. A adequada avaliação destes pacientes, para sua correta seleção, em centros de referência no tratamento da asma poderá ser de grande utilidade para a otimização do uso desta excepcional ferramenta terapêutica para o controle dos casos graves e difíceis da doença.</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Boa</p> <p>7ª - Rio de Janeiro, 29 de janeiro de 2016 Comissão de Assessoria em Asma da ASBAI - Parecer (íntegra) A comissão de Assessoria em Asma da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), respondendo a solicitação de sua presidência, com o objetivo de colaborar para o esclarecimento de eventuais dúvidas e questionamentos da CONITEC/MS, assim como fornecer mais dados que contribuam para favorecer o acesso de pacientes brasileiros com asma de difícil controle às novas tecnologias em saúde, vem externar sua posição sobre a incorporação do omalizumabe ao rol de medicamentos disponibilizados pelo SUS. Quanto à classificação de gravidade da asma O Protocolo de Diretrizes Terapêuticas da Asma [PCDT – Asma, 2013] baseia-se na IV Diretrizes Brasileiras de Manejo da Asma de 2006 [SBPT 2006], onde a classificação da doença é realizada seguindo o GINA 2006 como referência, o qual ainda apresentava a classificação de gravidade da asma como intermitente ou persistente (leve, moderada e grave) [GINA 2006]. Entretanto, desde 2013, o GINA passou a classificar a gravidade da asma de acordo com o nível de tratamento necessário para controlar os sintomas e as exacerbações [GINA 2012, atualizado em 2013; GINA 2015], sendo considerada atualmente asma grave aquela que requer a etapa 4 ou a etapa 5 de tratamento, ou seja, média ou alta dose de CI + LABA associado ou não a anti-IgE ou tiotrópio ou corticoide oral [GINA 2015]. Estima-se que apenas 2,4% dos casos de asma requerem a etapa 5 de tratamento [Hoskins, et al. 2000]. Em linha com o GINA, a SBPT atualizou a classificação da gravidade da asma em suas diretrizes 2012, considerando asma grave aquela que necessita alta intensidade de tratamento (etapas 4 e 5) [SBPT 2012]. Há, portanto, uma defasagem na categorização da gravidade da asma e de seu controle no PCDT – Asma 2013, já posteriormente atualizada pelas sociedades internacionais e nacionais. Quanto ao tratamento da asma grave e o uso de corticosteroides sistêmicos e</p>	

inalados em altas doses. Ressaltamos que o PCDT 2013 foi baseado na diretriz de tratamento do GINA 2006 e SBPT 2006 [PCDT – Asma, 2013]. No entanto, a partir de 2014, o GINA passou a terapia anti-IgE para opção preferencial de tratamento para pacientes com asma não controlada apesar de médias ou altas doses de CI+LABA, com nível de evidência A e passou o corticoide oral em baixas doses (7.5 mg/dia prednisona ou equivalente) para tratamento opcional com nível de evidência D, alertando para os frequentes efeitos colaterais associados, recomendando que seja considerado apenas em adultos [GINA 2014; GINA 2015]. O GINA ainda recomenda que esses pacientes em uso de corticóide oral devam ser monitorados quanto ao risco de osteoporose secundária à corticoterapia, e àqueles tratados por períodos maiores que 3 meses devam receber aconselhamento de estilo de vida e prescrição de terapia preventiva de osteoporose (quando apropriado) [GINA 2015]. Na literatura existem vários estudos mostrando o efeito poupador de corticoide oral do omalizumabe em pacientes com asma alérgica grave, com desfechos positivos a favor desses pacientes [Molimard et al., 2010; Siergiejkó et al., 2011; Brodlié et al., 2012; Barnes et al., 2013; Braunstahl et al., 2013]. Com relação aos efeitos colaterais do uso contínuo de corticosteroides inalados (CI), a opção de qualquer medicação é baseada no equilíbrio de benefícios e riscos. Efeitos colaterais sistêmicos que podem ser vistos em longo prazo, como no uso CI em altas doses, incluem aumento da incidência de osteoporose para além do risco relacionado com a idade usual, ocorrência de catarata e glaucoma; e supressão adrenal. Efeitos colaterais locais dos CI incluem candidíase oral e disфонia. [GINA 2015]. Evitá-los ou minimizá-los também é um objetivo desejável no tratamento da asma grave de difícil controle. Quanto à resposta ao tratamento com omalizumabe Há várias evidências na literatura de que a maioria dos pacientes que recebem terapia adicional com omalizumabe são respondedores ao tratamento, por exemplo, de acordo com Braunstahl et al., 2013, num estudo com 943 pacientes, 69,9% dos pacientes com asma alérgica grave foram respondedores ao omalizumabe após 16 semanas de tratamento, ou seja, a maioria dos pacientes que precisam do step 5 de tratamento para asma alérgica poderão se beneficiar do tratamento com omalizumabe. Outros estudos reforçam o dado acima: Bousquet et al. 2011; Niven et al., 2008; Caminati et al., 2014; Schumann et al., 2012. Além disso, diferentes centros brasileiros especializados no tratamento da asma, ligados a ASBAI, tem observado nos últimos anos os benefícios clínicos da inclusão do omalizumabe no tratamento de pacientes com asma grave alérgica de difícil controle, quando adequadamente selecionados para tal. Consideramos ainda, que uma vez que o omalizumabe tem nível de evidência A para o tratamento de pacientes com asma moderada a grave não controlada apesar do tratamento com step 4 [GINA 2015] e já está estabelecido (registro ANVISA desde 21/10/2004), este deve ser usado como comparador para as novas terapias desenvolvidas. Vale lembrar também que o tiotrópio foi aprovado no Brasil para asma como tratamento adicional de manutenção em pacientes adultos com asma grave em tratamento com CI/LABA e que permaneçam sintomáticos apenas em 2015 e que o antagonista de leucotrieno não é indicado como terapia para asma grave que requer tratamento com step 5 [GINA 2015]. Reforçamos que, de acordo com a mais recente atualização do GINA, as opções terapêuticas para pacientes que precisam do step 5 para controlar a asma são as seguintes [GINA 2015]:- Anti-imunoglobulina E (omalizumabe): A adição do omalizumabe é considerada preferencial ao controle da asma no step 5 de tratamento e apresenta nível de Evidência A.- Tiotrópio: sua adição é considerada uma opção de tratamento no step 5, porém não é indicado

em pacientes menores de 18 anos e apresenta nível de evidência B.- Corticoide oral em baixas doses: sua adição em doses ≤7,5 mg/dia de prednisona (ou equivalente) pode ser efetiva em adultos com asma grave, porém são frequentemente associados com efeitos adversos substanciais que vão gerar impactos futuros na morbidade e custos, e apresenta nível de evidência D.O omalizumabe é o único medicamento indicado neste step que apresenta nível de evidência A, de acordo com o GINA [GINA 2015]. Quanto ao perfil do paciente elegível para uso de omalizumabeO perfil de paciente elegível ao omalizumabe é o paciente com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de média ou alta dose de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA), após a exclusão de co-morbidades e outros fatores que dificultam o controle da doença (SBPT 2012; GINA 2015). Daí a importância da adequada seleção dos pacientes para início do uso do omalizumabe, que a nosso ver deve ser feita por especialista (alergista ou pneumologista) em centros de referência com experiência no tratamento da asma. A experiência de diversos centros de referência no tratamento da asma alérgica aponta para a excelente efetividade do tratamento a partir de uma seleção adequada dos pacientes candidatos.O termo asma mais grave citado pela CONITEC foi adotado pela revisão da Cochrane de 2014 [Normansell et al., 2014], na qual esse paciente foi definido como aquele que necessita de altas doses de corticoide inalatório ou corticóide oral para controle da asma, ou seja, aqueles pacientes que necessitam do step 4 ou 5 do GINA [GINA 2015]. Diante disso, avaliamos que independente da nomenclatura utilizada, o paciente elegível para o omalizumabe mantém-se o mesmo, ou seja, paciente com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de média ou alta dose de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA), podendo ser beneficiado com os desfechos clínicos demonstrados nos estudos. Desfechos avaliados em relação a eficácia do omalizumabeExistem vários estudos demonstrando a redução do número de exacerbações em pacientes com asma alérgica não controlada apesar de média ou alta dose de CI/LABA: Caminati et al., 2014; Barnes et al., 2013 ; Braunstahl et al., 2013 ; Schumann et al., 2012 ; Tzortzaki et al., 2012; Wittchen et al., 2012; Hanania et al., 2011; Cazzola et al., 2010 ; Brusselle et al., 2009; Korn et al., 2009; Niven et al., 2008.A literatura também traz diversos estudos que demonstram a redução da taxa de hospitalização em pacientes com asma alérgica não controlada apesar de média ou alta dose de CI/LABA após receberem omalizumabe: Norman et al., 2013, Humbert et al., 2005; Bousquet et al., 2011; Barnes et al., 2013; Lafeuille et al., 2013; Lafeuille et al., 2012; Cazzola et al., 2010; Korn et al., 2009, assim como o efeito poupador de corticoide oral em pacientes com asma alérgica grave, com desfechos positivos a favor desses pacientes [Molimard et al., 2010; Siergiejo et al., 2011; Brodlie et al., 2012; Barnes et al., 2013; Braunstahl et al., 2013]. Quanto a desfechos funcionais, a revisão sistemática de Normansell 2014 mostrou benefício significativo no uso do omalizumabe versus placebo na melhora do VEF1 predito e do PFE (pico de fluxo expiratório) matinal. Corroborando esses resultados há outros achados na literatura científica: Ohta et al., 2009; Niven et al., 2008; Humbert et al., 2005; Ayres et al., 2004; Caminati et al., 2014; Barnes et al., 2013; Braunstahl et al., 2013; Schumann et al., 2012; Tzortzaki et al., 2012.Tais resultados certamente impactam positivamente a evolução da doença e reduzem riscos futuros, além de colaborar na redução de custos do tratamento da asma no Brasil, visto que essa minoria de asmáticos graves e de difícil controle são os que proporcionalmente absorvem maiores recursos do Sistema, devido ao maior número de exacerbações e hospitalizações e, possivelmente, ao

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>desenvolvimento ou agravamento de condições como diabetes mellitus, obesidade, osteoporose e HAS, efeitos adversos do uso de corticoides sistêmicos, com todas as suas consequências para a sociedade. Uso do omalizumabe em crianças com asma Pacientes pediátricos com asma alérgica grave não controlada apesar de média ou alta dose de CI/LABA têm opções limitadas de tratamento, pois o corticóide oral só é recomendado para adultos, em doses baixas e sob risco de eventos adversos, a teofilina de longa ação não é recomendada para crianças entre 6-11 anos de idade e o tiotrópio não é indicado para crianças menores de 18 anos [GINA 2015]. Diante desse cenário, as crianças, principalmente de 6 a 11 anos de idade, tem o omalizumabe como uma opção eficaz e segura para asma grave que necessita de tratamento no step 5 [GINA 2015]. Quanto a segurança do omalizumabe em crianças, a Food and Drug Administration (EUA) já aprovou o medicamento para uso a partir de 6 anos de idade, devido a sua eficácia e segurança nessa faixa etária. Além dos 2 ensaios clínicos randomizados em pacientes pediátricos considerados na avaliação da CONITEC (Lanier et al., 2009 e Busse et al., 2011), outros estudos demonstraram achados positivos que reforçam sua eficácia e segurança em crianças (Rodrigo e Neffen 2015; Kulus et al., 2010; Deschildre et al., 2013; Deschildre et al., 2015). Reduzir doses de CI e evitar o uso contínuo ou frequente de corticosteroides sistêmicos na população pediátrica é uma meta altamente desejável, devido aos riscos a longo prazo do uso desses medicamentos nessa população. Conclusão A Comissão de Assessoria em Asma da ASBAI, considera que o anticorpo monoclonal anti-IgE (omalizumabe) deva ser incorporado ao rol de medicamentos do SUS, e disponibilizado para uso especificamente em pacientes maiores de 6 anos de idade com ASMA ALÉRGICA GRAVE NÃO CONTROLADA, ou seja, asma com IgE específica para aeroalergenos identificada (por testes cutâneos ou exame sanguíneo) e IgE total sanguínea aumentada, que não obtém controle clínico de sintomas apesar do uso de média/alta dose de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA), após terem sido excluídas comorbidades (doença do refluxo gastroesofágico, sinusopatia crônica não tratada, micoses broncopulmonares alérgicas) e outros fatores que contribuem para dificuldade de controle da doença, como má aderência ao tratamento e fatores ambientais presentes no domicílio, trabalho ou escola. A adequada avaliação destes pacientes, para sua correta seleção, em centros de referência no tratamento da asma poderá ser de grande utilidade para a otimização do uso desta excepcional ferramenta terapêutica para o controle dos casos graves e difíceis da doença. Comissão de Assessoria em Asma - ASBAI - Coordenador Eduardo Costa ASBAI - Presidente - José Perini</p>	
02/02/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Pacientes assim tratados mostraram bons resultados</p> <p>2ª - Sim, Há vantagens para o paciente apesar do preço do medicamento.</p> <p>3ª - Sim, O Serviço público de saúde tem vantagens econômicas</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Muito boa</p> <p>7ª - Espero que a liberação do medicamento seja em breve.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
02/02/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Há evidências científicas de eficácia e segurança do uso de omalizumabe em asma de difícil controle. Gostaria de reforçar a importância e liberação do uso, também, em crianças. Assim como em adolescentes e adultos, há um percentual de crianças com asma moderada/grave que mesmo recebendo doses altas de corticoide, não obtém controle da doença. São crianças com exacerbações e uso de corticoide oral frequente e o omalizumabe é uma opção para se reduzir (e conseqüentemente minimizar o impacto causado pelo uso) de corticoterapia em alta dose inalatória e/ou sistêmica, também na faixa etária</p> <p>2ª - Sim, Considerando os pacientes GRAVES, a qualidade de vida nesse grupo, bem como comorbidades que advém da corticoterapia e mortalidade, há que se considerar uma boa relação custo-efetividade.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Ruim</p> <p>7ª - Considerando análise de evidências científicas associada de conhecimento de especialistas em tratamento de asma grave, o documento contém impropriedades que necessitam de revisão.</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
02/02/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Discordo do conteúdo e conclusão da PORTARIA Nº 603, de 21 de julho de 2014 achar que as evidências apresentadas para não inclusão de Omalizumabe no tratamento da Asma Grave não foram acompanhadas de opinião de especialistas, que tratam no dia a dia esses pacientes. A medicina baseada em evidência deve ser complementada com o melhor julgamento clínico, o que não foi incluído. Também discordo da colocação da CONITEC de que existem no mercado hoje outras opções para pacientes com asma grave. O uso de corticóide oral é a única opção para pacientes com asma não controlada com altas doses de corticoide inalatório + beta2 de longa ação porém seus efeitos adversos são muito intensos e graves. Assim, embora entenda que o custo de introdução do Omalizumabe pode ser alto, se bem indicado, seus benefícios são imensos, inclusive em termos de redução de custos com visita à emergência e internações hospitalares. Por fim, gostaria de reafirmar que tanto o FDA, como EMA e as principais Diretrizes de tratamento de asma recomendam o uso do Omalizumabe na Etapa 5, ou seja, para aqueles pacientes não controlados com altas doses de corticoide inalatório associado a beta 2 de longa duração e outra droga controladora (teofilina ou tiotropio).</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Também discordo da colocação da CONITEC de que existem no mercado hoje outras opções para pacientes com asma grave. O uso de corticóide oral é a única opção para pacientes com asma não controlada com altas doses de corticoide inalatório + beta2 de longa ação porém seus efeitos adversos são muito intensos e graves. Assim, embora entenda que o custo de introdução do Omalizumabe pode ser alto, se bem indicado, seus benefícios são imensos, inclusive em termos de redução de custos com visita à emergência e internações hospitalares. Por fim, gostaria de reafirmar que tanto o FDA, como EMA e as principais Diretrizes de tratamento de asma recomendam o uso do Omalizumabe na Etapa 5, ou seja, para aqueles pacientes não controlados com altas doses de corticoide inalatório associado a beta 2 de longa duração e outra droga controladora (teofilina ou tiotropio).</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Ruim</p> <p>7ª -</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
02/02/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Sabemos que desde 2014 o GINA passou a terapia anti-IgE para opção preferencial de tratamento para pacientes com asma não controlada (apesar de medias ou altas doses de CI/LABA) com nível de evidência A (Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência – de acordo com projeto diretrizes http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/texto_introdutorio.pdf) e passou o corticoide oral em baixas doses para tratamento opcional com nível de evidência D (Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais), alertando para os frequentes efeitos colaterais associados, recomendando que seja considerado apenas em adultos. Além disso, na literatura existem vários estudos mostrando que com o uso de omalizumabe, houve a possibilidade de redução do uso de corticoide oral, reduzindo o risco futuro desses pacientes (Siergiejko et al., 2011), redução de hospitalização (Bousquet et al., 2011) e diminuição de uso de medicação de resgate (Braunstahl et al., 2013) e melhora de função pulmonar ((Braunstahl et al., 2013).</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Muito ruim</p> <p>7ª - O Relatório foi feito com base em diretrizes já atualizadas e sem considerar evidências muito significativas com relação aos benefícios do medicamento em questão.</p>	
02/02/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Professora responsável pelo serviço de Alergia-Imunologia Clínica no Hospital Universitário do Fundão/ HUCFF.</p> <p>2ª - Sim, Atuação de 25 anos em clínica de Alergia do HUCFF - RJ , responsável por ambulatório de Asma Grave.</p> <p>3ª - Sim, Arch Bronconeumol. 2015 Dec 2. pii: S0300-2896(15)00447-0. doi: 10.1016/j.arbres.2015.10.004. [Epub ahead of print Comparison iof costand Clinicall Outcomes BetwOutpatient Administration een Hospital and of Omalizumab in Patients With Severe UncontrotwOutpatient Administration</p> <p>4ª - Sim, Segundo nossa experiencia pessoal no serviço, é grande o beneficio clinico, com redução de uso de medicamentos, inclusive corticosteroide e melhora acentuada da qualidade de vida dos pacientes.</p> <p>5ª - Sim, Embora seja uma medicação de alto custo, reduzimos a frequencia de internações, medicamentos e como trabalhos internacionais e grande a compensação de custo e beneficio.</p> <p>6ª - Muito boa</p> <p>7ª - Embora seja um documento confiável apenas discordo da negativa , relacionado ao custo beneficio, devendo ser reavaliado .</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
02/02/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, O Omalizumabe é um biológico destinado ao tratamento de pacientes com asma grave, que não controlaram os seus sintomas apesar do uso de altas doses de corticoides inalatórios em associação com bronco dilatador de longa duração beta adrenérgico, os conhecidos LABAS. Esses pacientes devem receber outras medicações na tentativa de controlar a asma. No GINA 2015 a opção terapêutica recomendada como primeira linha para de tratamento desses pacientes é o omalizumabe (step 5 GINA) (GINA 2015). Hoje o que está disponibilizado via SUS para esses casos são os Corticosteroides de uso sistêmicos orais (CEO) (PCDT). Considerando os prejuízos em longo prazo do uso desses medicamentos de forma crônica ou intermitente, faz-se necessária a disponibilização de terapias que permitam redução do uso de corticoide inalatório e sistêmico e no casos desse ultimo a sua suspensão. Levando em conta que o omalizumabe, que já esta no mercado brasileiro há uma década e para tal recebeu aprovação da ANVISA e também que ele é eficaz na redução dos sintomas, na melhora da qualidade de vida, na redução das exacerbações (situações que aumentam agudamente a gravidade e os riscos da Asma) e melhora a função pulmonar dos pacientes portadores de asma grava não controlada com a medicação disponível (Bula Omalizumabe), essa terapia é de extrema valia para esses pacientes. Lembro que os eventos adversos relacionados ao uso de CEO são graves e trazem prejuízos ao longo da vida desses pacientes. Os efeitos adversos do uso de CEO são bastante frequentes e variam desde sintomas leves e reversíveis com a parada do medicamento, até manifestações irreversíveis e por vezes inclusive letais segundo Cardozo Pereira AL et al. 2007, que afirma que esses efeitos adversos são diretamente proporcionais à duração do tratamento e frequência de administração. Segundo o estudo de Sweeney J, et al publicado em janeiro de 2016 na JMB, os eventos adversos relacionados ao uso de CEO são bastante comuns em pacientes com asma grave e novos tratamentos que podem reduzir a prevalência dessas condições e isso deve ser considerado nas avaliações de custo-efetividade dessas medicações.Os COEs podem aumentar os riscos de infecções devido a alterações na imunidade celular, podem ocorrer alteração das funções endocrinológicas, com por exemplo as funções da tireoide, alteração da liberação das gonadotrofinas, causando alterações na função gonádica, alteração do metabolismo glicídico, predispondo a diabetes (relacionada a dose e duração do tratamento). Pode ocorrer ainda diminuição da massa muscular, por aumento do catabolismo proteico, Síndrome de Cushing, alteração do metabolismo ósseo, predispondo a osteoporose (Cardozo Pereira AL et al. 2007).As crianças são ainda mais prejudicadas, pois o retardo do crescimento pode ocorrer mesmo com a administração de doses relativamente pequenas de COE. O efeito ocorre diretamente no esqueleto através da diminuição da absorção de cálcio no intestino e efeito antianabólico e catabólico nas proteínas dos tecidos periféricos. Além disso, interferem com a secreção do hormônio do crescimento (GH) que pode antagonizar diretamente algumas de suas ações periféricas (Cardozo Pereira AL et al. 2007 , Kapadia et al 2016).Outro beneficio descrito do omalizumabe é a redução das doses de corticostéroides inalatorios (CI), que são as bases do tratamento desses pacientes. Arend EE et al em 2005 realizou uma revisão da literatura sobre os efeitos dos CIs no crescimento e na função da glândula adrenal e concluiu que os corticoides inalatórios podem diminuir o crescimento no primeiro ano de uso, mas não a altura final adulta e propõe o monitoramento da altura de forma a avaliar eficácia e segurança no uso de corticoide inalatório em crianças. Além disso, essa revisão alerta para a necessidade da realização de exames que avaliam o eixo hipotalâmico pituitário adrenal e a correlação entre insuficiência adrenal e</p>	

sintomas clínicos ou efeitos colaterais relacionados ao CI. Kapadia CR et al, recentemente publicou um estudo alertando para os riscos endocrinológicos do uso de CI, pois mesmo com formulações que reduzam os efeitos sistêmicos, a absorção sistêmica pulmonar pode ocorrer causando eventos adversos similares aos observados com o uso do COE, sendo o evento adverso potencialmente mais grave, a insuficiência adrenal que pode ocorrer nos pacientes que necessitam de altas doses de CI. Assim, os pacientes com asma grave necessitam de terapias que controlem a sua doença e reduzam a sua exposição ao uso de COE e CI de forma a prevenir os riscos e danos que essas medicações quando utilizadas em altas doses ou de forma crônica, podem causar. Do ponto de vista pediátrico e endocrinológico, eu não concordo com relatório da CONITEC que se posiciona negativamente a incorporação do omalizumabe para o tratamento da asma grave, considerando o PCDT 2013 que recomenda o uso de altas doses de CI associado a LABA; no caso da doença não ser controlada com esses medicamentos, pode-se aumentar a dose dos medicamentos e associar corticoide oral na dose mínima efetiva. Considero para esse posicionamento, os guidelines atuais de manejo da Asma, como o GINA 2015, por exemplo, que reconhecem a necessidade de prevenção de riscos futuros, tanto relacionados ao não controle adequado da doença como aos eventos adversos do uso dos CEOs, e recomendam o omalizumabe para os pacientes que não estão controlados com o uso dos CIs + LABA em altas doses. Referências: 1. Cardozo Pereira AL, Bortolini Bolzani FC, Stefani M, Charlín R. Uso sistêmico de corticosteróides: revisão da literatura. Med Cutan Iber Lat Am 2007;35:35-50). 2. Global Initiative for Asthma (GINA) GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION - Updated 2015 © 2015 Global Initiative for Asthma. The GINA reports are available on www.ginasthma.org. 3. Kapadia CR et al. Endocrine Effects of Inhaled Corticosteroids in Children. JAMA Pediatr. 2016;170(2):163-170. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.3526. 4. Sweeney J, et al. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry Thorax 2016;0:1-8.

2ª - Não

3ª - Não

4ª - Sim, Eu não concordo da posição inicial da CONITEC, pois acredito que há uma parcela dos pacientes que necessitam dessa medicação e especialmente os pacientes pediátricos, que ficam ainda mais expostos aos efeitos adversos do uso prolongado dos corticoides tanto inalatórios como sistêmicos.

5ª - Não

6ª - Muito ruim

7ª - O relatório não está de acordo com as evidências e recomendações mais atualizadas do tratamento e manejo da ASMA.

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
02/02/2016	Profissional de saúde	1ª - Não 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Boa 7ª -	
02/02/2016	Profissional de saúde	1ª - Sim, Asma é uma doença crônica que afeta crianças e adolescentes em todo o mundo. O manejo dessa enfermidade requer conhecimento e experiência do profissional de saúde para seguir rigorosamente as etapas estabelecidas para tal. Essas etapas consistem em: confirmar diagnóstico, afastar comorbidades, avaliar os diagnósticos diferenciais, avaliar o estado alérgico e a função pulmonar. Após esses passos estabelece-se o tratamento que consistirá em eliminar os fatores de risco do ambiente, e iniciar medicações profiláticas. Após o início do tratamento profilático esse paciente deve fazer retornos regulares para avaliar a eficácia do tratamento instituído. Essa avaliação deverá ser realizada de acordo com o número de crises que o paciente apresentou nas últimas quatro semanas, uso de medicação de resgate, sintomas que atrapalhem as atividades diárias e o sono. Muito importante também verificar se a técnica inalatória prescrita está correta e se o paciente tem adesão ao tratamento. Essa etapa é de suma importância pois a maioria dos pacientes apresentam falta de adesão ou técnica inalatória incorreta. Sendo assim uma porcentagem pequena de pacientes necessitará de maiores doses de medicação profilática pelo não controle dos sintomas. O controle expressa o nível e a intensidade em que as manifestações clínicas são controladas espontaneamente ou pelo tratamento, é variável em dias e semanas e é influenciado pela adesão ao tratamento e exposição aos fatores desencadeantes. O controle da asma é avaliado por dois domínios, o controle da asma e o controle da qualidade de vida. Assim quando a decisão da comissão coloca: Na linha de tratamento em que o omalizumabe demonstrou sua eficácia, existem outros tratamentos disponíveis. O que vemos na prática são crianças que não controlaram com o tratamento disponível e essas precisam do Omalizumabe para o controle. O controle da doença está diretamente ligado à qualidade de vida do paciente e seus familiares. Portanto acho que essa medicação tem que ser aprovada com critérios rigorosos na sua indicação. Portanto, o omalizumabe seria mais uma opção terapêutica. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Sim, que seja aprovado revendo os critérios estabelecidos pelo GINA 2014-2015 Como em outros países. 5ª - Não 6ª - Regular 7ª -	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
02/02/2016	Sociedade médica	1ª - Sim, Documento anexado em pdf. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Sim, Ver documento acima anexado. 5ª - Sim, Ver Documento acima anexado. 6ª - Ruim 7ª -	
02/02/2016	Paciente	1ª - Não 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Sim, Como paciente e usuário do medicamento Omalizumabe 6ª - Muito boa 7ª - Leitura fácil, de fácil entendimento com esplanção sobre medicamento, custos e benefícios.	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
02/02/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Não há dúvida da eficácia e segurança do Omalizumabe como terapia aditiva da asma em pacientes que não atingem o controle da doença com o uso de doses moderadas a altas de corticosteroide inalatório associadas a broncodilatadores de ação prolongada. Pelo documento da Global Initiative for Asthma GINA update 2015, Revisão da Estratégia Global para o Manejo e Prevenção da Asma 2015, o Omalizumabe é indicado com nível de evidência A para o tratamento de pacientes com características acima descritas, que correspondem ao Step 5 de tratamento.</p> <p>2ª - Sim, A avaliação econômica foi muito bem feita, entretanto esse tipo de avaliação tem limitações. Não é possível avaliar de forma precisa as noites de sono perdidas e o impacto nas habilidades cognitivas; o prejuízo em dias perdidos de escola e de trabalho dos pacientes e também de familiares de crianças, por causa de crises de asma; o medo de morrer por uma crise de asma (a cada ano, morrem entre 2.000 a 3.000 pacientes por crise de asma no Brasil, e há evidência de que pelo menos algumas dessas mortes poderiam ser evitadas); o trauma de internações por asma; o impacto na limitação a atividades esportivas e de lazer; a perda de oportunidades na vida pelo mau controle da asma; os efeitos adversos da terapia inapropriada, particularmente com corticosteroides sistêmicos, e seus custos secundários (baixa estatura, catarata, glaucoma, diabetes, hipertensão, osteoporose), dentre muitos outros.</p> <p>3ª - Sim, A análise do impacto orçamentário foi muito pertinente, particularmente considerando-se a limitação de recursos no Sistema Único de Saúde. Por outro lado, a literatura e a experiência pessoal de muitos dos nossos Especialistas em Alergia e Asma revelam um efeito muito marcante na melhora dos sintomas e na qualidade de vida dos pacientes em uso do Omalizumabe. Para conciliarmos estes dois aspectos, propomos um uso racional e com seleção precisa dos pacientes que usarão esta medicação. Propomos que o Omalizumabe seja fornecido apenas para pacientes que estão em tratamento clínico com Médico Alergista, que é o especialista que tem treinamento para o manejo de asma e de alergia, e pode avaliar estes pacientes de forma completa e ampla, fazendo o diagnóstico correto de asma alérgica não controlada, avaliando aspectos como técnica do uso de medicações inalatórias e aderência ao tratamento, e identificando e tratando co-morbidades que podem interferir no controle da asma, para que ao final de sua avaliação, a indicação do Omalizumabe seja correta. Na impossibilidade da assistência por Médico Alergista, o Médico Pneumologista ou Clínico Geral familiarizado com o manejo de pacientes com asma grave poderiam assumir a tarefa de indicar corretamente o uso do Omalizumabe. Uma possibilidade seria fazer um estudo piloto em Centros de Referência para o tratamento de pacientes com asma grave, de difícil controle, incluindo aqueles com risco de morte por asma, para estabelecer critérios rígidos, baseados em protocolos a serem desenvolvidos em parceria com a CONITEC, para indicação do uso do Omalizumabe em nosso meio.</p> <p>4ª - Sim, Gostaria de me manifestar contra a recomendação inicial da CONITEC, com recomendação preliminar não favorável, baseados nos argumentos abaixo. O Relatório de Recomendação da CONITEC baseia-se na revisão sistemática da Cochrane por Normansell e cols. de 21 ensaios clínicos envolvendo 6.382 pacientes com asma, que concluiu que o Omalizumabe não apresentou efeitos significantes na redução das exacerbações de asma nos pacientes com asma grave, incluindo aqueles que necessitavam de terapia a longo prazo com corticosteroide oral. Abaixo tenho algumas considerações: 1. Embora a metanálise de Normansell</p>	

et al tenha sido bem conduzida, destaco que ela tem limitações. Foram incluídos três estudos realizados em pacientes com asma leve (Boulet 1997, 10 pacientes, estudo de tolerância e segurança; Prieto 2006, asma leve a moderada; van Resen 2009, asma leve persistente) e três estudos conduzidos em pacientes com asma não alérgica (Garcia 2012; NCT01007149; e Gevaert 2012, 16 participantes com asma alérgica e não alérgica, resumo apresentado em conferência, não publicado). A inclusão desses estudos com número pequeno de pacientes, e/ou em situações que não está indicado o Omalizumabe (asma leve a moderada), pode ter alterado o poder da análise em identificar a eficácia do Omalizumabe. Suporte para esta hipótese é dado pelos resultados da análise sistemática de Rodrigo et cols. (Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and Safety of Subcutaneous Omalizumab vs Placebo as Add-on Therapy to Corticosteroids for Children and Adults With Asthma. A Systematic Review. Chest. 2011;139(1):28-35), que incluiu 8 estudos cuidadosamente selecionados, envolvendo 3.429 participantes (mínimo de 246 pacientes por estudo), que mostrou eficácia do Omalizumabe em possibilitar diminuição das doses ou suspensão completa de corticosteroides, e em prevenir exacerbações de asma em crianças, adolescentes e adultos com asma alérgica moderada a grave. A metanálise de Rodrigo e cols. formou a base para recomendação do Omalizumabe com evidência A para tratamento de pacientes com asma moderada a grave sem controle dos sintomas apesar do uso de altas doses de corticosteroide inalatório associadas a beta-agonista de ação prolongada, com técnica correta, e boa adesão ao tratamento (não controlados no Step 4 de tratamento), pelo documento da Global Initiative for Asthma GINA update 2015, Revisão da Estratégia Global para o Manejo e Prevenção da Asma 2015. 2.º relatório descreve os resultados de estudos em pacientes com asma moderada a grave, que compõem a maioria absoluta em número de estudos e em número de pacientes, que estão compatíveis com a indicação do Omalizumabe, e analisa também resultados em pacientes com “asma mais grave”. Não está claro quais os critérios diagnósticos de “asma mais grave” no documento. Qual seria a diferença entre um paciente com asma grave e um com asma mais grave? Em particular, a classificação de asma em leve, moderada e grave não é mais recomendada atualmente, e a ênfase atual é no controle da doença. O mais importante é saber se o paciente está controlado e analisar qual é a estratégia terapêutica utilizada para o controle do paciente, particularmente os riscos e efeitos adversos da terapia em uso. Portanto não faz sentido dividir pacientes naqueles com “asma moderada a grave”, “asma grave” e “asma mais grave”. Além disso, o Relatório divide os resultados para pacientes em uso contínuo de corticosteroide oral. Felizmente, com o melhor conhecimento da doença e maior disponibilidade de medicamentos eficazes para asma, inclusive vários deles disponíveis em nosso meio através do SUS, a quantidade de pacientes que requerem uso a longo prazo de corticosteroide oral está cada vez menor. Desta forma, na revisão sistemática há apenas um estudo controlado avaliando este grupo, com número pequeno de pacientes, portanto não adequado para gerar conclusões sobre a eficácia do Omalizumabe. 3.º outro argumento apresentado Relatório de Recomendação da CONITEC é que o Omalizumabe ainda não foi comparado com outros medicamentos utilizados para a asma, como os antagonistas de leucotrieno ou tiotrópio. Antagonistas do leucotrieno são comprovadamente terapia menos eficaz que corticosteroides inalatórios na asma, sendo terapia de segunda linha, portanto não faria sentido comparar Omalizumabe com antileucotrienos. No GINA 2015, o Omalizumabe é indicado como terapia preferencial para pacientes no Step 5, e o tiotrópio é incluído no GINA como opção secundária de

controle no Step 5. Além disso, o tiotrópio não está licenciado para crianças < 18 anos e não está disponível no SUS para pacientes com asma, tornando muito difícil a realização de estudos e a indicação desta medicação para pacientes com asma em nosso meio, por seu custo elevado. 4. Em relação aos estudos de Omalizumabe em crianças, nós discordamos da não inclusão do estudo de Milgrom et al de 2001. Embora os pacientes sejam descritos como “estáveis” e “bem controlados”, eles estavam em uso de Dipropionato de Beclometasona em doses entre 200 a 500 mcg/dia. De acordo com o GINA 2015, essas doses estão classificadas como médias (>200–400 mcg/dia) ou altas (>400 mcg/dia) se tiver sido usado o propelente CFC, e altas (> 200 mcg/d) se tiver sido usado propelente HFA, na faixa etária de 6 a 12 anos. Doses moderadas a altas de corticosteroides inalatórios tem sido consistentemente associadas a efeitos sistêmicos em crianças, particularmente diminuição da velocidade de crescimento. Além disso, crianças com asma (e também adultos) recebem com frequência prescrição de corticosteroide oral ou EV durante exacerbações. Tem sido também documentado que o uso frequente de cursos rápidos de corticosteroide sistêmico pode causar efeitos adversos em crianças, semelhantes aos por uso contínuo de corticosteroide inalatório em doses moderadas e altas. Portanto, uma terapia segura que causa diminuição significativa da dose de corticosteroide inalatório, e uma diminuição de exacerbações, potencialmente resultando na diminuição cursos repetidos de corticosteroides sistêmicos durante as mesmas, é extremamente desejável em crianças. Diante dessas considerações, o estudo de Milgrom et al deveria ter sido incluído. De fato, revisão sistemática recente de Rodrigo e Neffen (Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015 Sep;26(6):551-6) incluiu este estudo, além daqueles de Busse et al e Lanier et al, avaliando um total de 1381 crianças e adolescentes participantes, e demonstrou a eficácia e segurança da adição do Omalizumabe ao tratamento de crianças e adolescentes com asma alérgica moderada a grave.

5ª - Sim, Gostaria de informar que estou fazendo as contribuições aos diferentes aspectos citados como Diretora Científica da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia ASBAI. Sou Médica Especialista em Alergia e Imunologia pela ASBAI, e Professora Associada do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Sou também chefe do Serviço de Alergia do Hospital das Clínicas da FMRP-USP, onde coordeno o programa de Residência Médica em Alergia e Imunologia, credenciado pelo MEC. Agradeço à CONITEC pela oportunidade de me manifestar nesta Consulta Pública sobre o Omalizumabe.

6ª - Muito boa

7ª - A qualidade é muito boa, entretanto destaco em meus comentários algumas limitações do documento.

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
02/02/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Atualmente tenho 5 pacientes usando tal medicação com melhora dos sintomas, diminuição das exacerbações e internações.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, Diminui muito os gastos com internação e idas ao pronto socorro</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Muito ruim</p> <p>7ª -</p>	
02/02/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Avaliação da agência britânica NICE, comprovando a eficácia e o custo-efetividade do uso do omalizumab na asma grave não controlada: Norman G, Faria R, Paton F et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation, April 2012</p> <p>2ª - Sim, Norman G, Faria R, Paton F et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation, April 2012</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Norman G, Faria R, Paton F et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation, April 2012</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Muito ruim</p> <p>7ª - Como justificar a conclusão da Conitec contrária à avaliação da mais respeitada agência internacional de farmacoeconomia?</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
02/02/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Sou Coordenadora de um Centro de Referência em Asma Grave no Espírito Santo que é o responsável pelas aplicações de omalizumabe de todo o Estado. Envio o relato de nossa experiência com o fármaco, visando fornecer dados técnicos que possam facilitar o acesso ao omalizumabe para pacientes com asma alérgica grave, isto é, que necessitam de altas doses de corticoide inalatório ou corticoide oral para controle da doença, correspondendo as etapas 4 ou 5 da GINA (GINA 2015). A Secretaria de Saúde do Espírito Santo (SESA-ES) disponibiliza omalizumabe, desde 2009, por meio de uma Diretriz Estadual para Asma não Controlada que estabelece normas e fluxo para prescrição e aplicação do medicamento, possibilitando assim o acesso ao tratamento para os pacientes que tenham indicação precisa. Fazemos a avaliação dos casos e o medicamento é liberado diretamente para o Centro de Referência, somente para pacientes que preenchem critérios para asma grave não controlada na etapa 4 ou 5 de tratamento da GINA, com teste cutâneo ou IgE específica positiva para aeroalérgenos e que tenham pesquisado outras causas de não controle (comorbidades, técnica inalatória, adesão ao tratamento, fatores ambientais), conforme está estabelecido na literatura. Nos 6 anos de experiência com o uso de omalizumabe, a taxa de resposta observada é de aproximadamente 70%, o que está de acordo com o observado em estudos clínicos e de vida real. Atualmente existem 54 pacientes em tratamento com omalizumabe no ES, com idades que variam de 7 a 74 anos. Em 2014, publicamos um estudo observacional (em anexo) avaliando os parâmetros de resposta à terapia com omalizumabe em 24 desses pacientes. Observou-se diminuição significativa no número de idas à emergência, no uso de corticoide sistêmico e inalatório e houve melhora da função pulmonar. Esses pacientes apresentavam várias comorbidades que podem ter sido agravadas ou ocasionadas pela corticoterapia sistêmica prolongada: 75% eram obesos ou com sobrepeso, 54,2% hipertensos, 20.8% diabéticos tipo II. Para esse grupo de pacientes que preencheram critérios para uso de omalizumabe a terapia mostrou-se um importante adjuvante no tratamento, o que certamente contribui para o controle da doença, evitando os riscos da corticoterapia sistêmica prolongada.Sendo assim, a seleção criteriosa de pacientes candidatos ao uso de omalizumabe em Centros de Referência em asma grave pode contribuir para o uso racional do medicamento, o compartilhamento de doses e possibilitar que os asmáticos graves alérgicos tenham acesso a uma terapia que não apresenta os efeitos colaterais, custos diretos e indiretos ocasionados pela corticoterapia sistêmica prolongada.Faradiba Sarquis SerpaCentro de Referência em AsmaHospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Boa</p> <p>7ª -</p>	<p>Clique aqui</p>