



DOCUMENTO PRINCIPAL

Solicitação para Incorporação de Tecnologia em Saúde no Sistema Único de Saúde (SUS):
XOLAIR® (omalizumabe) para o tratamento da asma alérgica grave não controlada.

São Paulo

Março 2019

CONTEÚDO

1	RESUMO EXECUTIVO	6
2	INTRODUÇÃO.....	12
3	DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	16
3.1	Visão geral da doença	16
3.2	Avaliação da doença.....	17
3.2.1	O controle da asma	17
3.2.2	A gravidade da asma	18
3.3	Tratamentos	18
3.3.1	Tratamento da asma baseado no controle, de acordo com as diretrizes GINA 2018	18
3.3.2	Terapia biológica para o tratamento da asma	19
3.4	Ônus da doença.....	22
4	DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	24
4.1	Farmacocinética	25
4.2	Farmacodinâmica	26
4.3	Preço do medicamento	27
5	DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS.....	28
5.1	Tecnologias incorporadas pelo SUS.....	28
5.2	Necessidades médicas não atendidas	29
6	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	30
6.1	Questão do Estudo	30
6.2	Estratégia de busca	30
6.3	Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	32
6.4	Critérios de qualidade	32
6.5	Resultados da busca realizada em 2014	33
6.5.1	Estudos de omalizumabe com população a partir de 12 anos	35
6.5.2	Estudos de omalizumabe com população a partir de 6 anos	57
6.6	Resultados da busca realizada em 2018	63
6.6.1	Seleção dos artigos.....	63
6.6.2	Caracterização dos estudos selecionados.....	64
6.6.3	Avaliação crítica dos estudos selecionados	71
6.6.4	Resumo dos estudos incluídos na revisão sistemática de 2018	77
6.7	Discussão dos resultados dos estudos incluídos	133
6.8	Considerações finais.....	141

7	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE avaliação de tecnologias em saúde	143
8	AVALIAÇÃO ECONÔMICA – ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	145
8.1	Caracterização do problema	145
8.2	População-alvo	145
8.3	Desenho do estudo	145
8.4	Tipo de análise	146
8.5	Descrição da intervenção a ser comparada	147
8.6	Perspectiva do estudo	147
8.7	Horizonte temporal	147
8.8	Caracterização e mensuração dos resultados	147
8.8.1	Medidas de efetividade	147
8.8.2	Quantificação e custeio dos recursos	147
8.9	Dados clínicos utilizados no modelo	151
8.9.1	População	151
8.9.2	Taxa de exacerbações clinicamente significativa (CS)	152
8.9.3	Mortalidade	154
8.9.4	Utilidades	155
8.10	Taxa de desconto	158
8.11	Análise de sensibilidade	158
8.12	Resultados do caso base	161
8.13	Resultados das análises de sensibilidade	161
8.14	Conclusão	163
9	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	164
9.1	Objetivo	164
9.2	Método	164
9.2.1	População de pacientes	164
9.2.2	Comparadores	166
9.2.3	Distribuição de pacientes	166
9.2.4	Custo dos medicamentos	167
9.2.5	Análise de sensibilidade	168
9.3	Resultados	168
9.3.1	Resultados do caso base	168
9.3.2	Resultados da análise de sensibilidade	169
9.4	Conclusão	170
10	REFERÊNCIAS	171

11	ANEXOS.....	179
----	-------------	-----

XOLAIR® (omalizumabe) está sendo proposto para a seguinte aplicação:

ASMA ALÉRGICA GRAVE NÃO CONTROLADA

Tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI)
associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA)

1 RESUMO EXECUTIVO

A asma é uma das condições crônicas mais comuns, sendo um problema mundial de saúde, cuja prevalência no Brasil está estimada em 10%. É uma doença com muitas variantes (heterogênea) geralmente caracterizada pela inflamação crônica das vias aéreas respiratórias. O conhecimento da heterogeneidade da doença tem levado a definição de diferentes fenótipos, sendo que a asma alérgica se inclui entre os fenótipos mais comuns, representando 70% dos casos.

O controle da asma compreende tanto o controle dos sintomas quanto o controle do risco futuro. A gravidade da asma é avaliada retrospectivamente a partir do nível de tratamento necessário para controlar os sintomas e evitar os riscos futuros. Pacientes com asma alérgica grave não controlada têm uma qualidade de vida precária causada por exacerbações frequentes, além de estarem predispostos a efeitos adversos significativos das medicações, apresentam ainda um número maior de comorbidades. Pacientes com controle inadequado da asma muitas vezes têm opções terapêuticas limitadas e permanecem com alta morbimortalidade

No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para asma do Ministério da Saúde, as alternativas terapêuticas de manutenção possíveis incluem beta-agonistas de longa ação (LABA) e corticoide inalatório (CI), não incluindo, portanto, nenhum agente biológico.

Embora a maioria dos pacientes possa ser assistida com os medicamentos atualmente disponibilizados pelo SUS, ainda existem necessidades médicas não atendidas. Os indicadores relacionados à asma permanecem expressivos: cerca de 93.000 internações relacionadas à asma ocorridas em 2017, além de ter sido reportada como causa de 2.249 óbitos em 2.016, representando cerca de seis óbitos por dia.

Os pacientes portadores de asma alérgica grave não controlada apesar do uso de beta-agonistas de longa ação associados a corticoides inalatórios (LABA/CI) têm uma qualidade de vida precária causada por exacerbações frequentes, além de estarem predispostos a efeitos adversos significativos das medicações, especialmente corticosteroides. Além disso, apresentam um número maior de comorbidades como refluxo gastroesofágico, rinosinusite, ansiedade, depressão e distúrbios do sono. 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.

Com base nas necessidades não atendidas, em setembro de 2015, a Novartis entrou com um pedido de incorporação de omalizumabe (XOLAIR®) no SUS no tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de LABA/CI. O omalizumabe é aprovado no Brasil nesta indicação desde outubro/2004. Na ocasião desta submissão, a eficácia e segurança de omalizumabe foram amplamente mostrados a partir de evidências de níveis 1A/B, demonstrando resultados significativos em termos de melhora da função pulmonar, redução das exacerbações, diminuição das hospitalizações por asma, melhora dos sintomas e da qualidade de vida, redução do uso de corticoides, além do perfil de segurança adequado.

De acordo com o relatório de recomendação da CONITEC, alguns especialistas no tratamento da asma grave foram convidados para esclarecer os critérios de seleção dos pacientes elegíveis ao tratamento com omalizumabe na prática clínica, onde foram discutidos:

- Os ensaios clínicos que avaliaram o uso do omalizumabe foram realizados em pacientes com asma grave não controlados com LABA/CI ou somente com CI, indicação de bula do medicamento, o que não corresponde aos critérios de seleção dos pacientes que têm utilizado o omalizumabe na prática clínica que, por apresentar maior gravidade da doença, se beneficiariam mais do tratamento;
- Os resultados dos estudos publicados do uso do omalizumabe em pacientes graves, de acordo com os critérios de inclusão utilizados pelos Centros de Referência, foram análises de subgrupos dos estudos maiores que, em geral, não possuem poder estatístico para que se possa concluir o efeito do medicamento nesse subgrupo de pacientes;
- Na população de pacientes para a qual o demandante solicitou a incorporação do omalizumabe, o medicamento foi considerado potencialmente pouco custo-efetivo e de elevado impacto orçamentário.

Com base nestes pontos, a CONITEC decidiu por não recomendar a incorporação de omalizumabe para o tratamento da asma alérgica grave não controlada com uso de LABA/CI.

A partir desse cenário, a Novartis conduziu um painel com 10 especialistas em asma, líderes de opinião brasileiros, visando à obtenção de um consenso sobre o perfil clínico correto

dos pacientes candidatos ao tratamento com omalizumabe. Além disso, investigou-se os fatores que influenciam na escolha dos pacientes que na prática clínica efetivamente serão tratados com omalizumabe.

Segundo este Painel de Especialistas, há uma definição clara quanto ao perfil do paciente com asma elegível para o tratamento com omalizumabe. Esse perfil pode ser definido como asma alérgica grave refratária ao tratamento com doses altas de corticoides inalatórios e/ou orais associados a LABA (etapa 5 do GINA), também sendo evidenciados os claros benefícios advindos do tratamento com omalizumabe para este perfil de paciente.

Também foi consenso que as dificuldades relacionadas ao acesso nos sistemas de saúde do Brasil, de forma geral, são as principais responsáveis pela adaptação do perfil de pacientes para os quais a medicação é prescrita. Da mesma forma, também sinalizaram que uma pequena parcela daqueles que recebem a prescrição, efetivamente tem acesso ao tratamento.

Eliminando-se essas restrições, e garantindo uso racional do recurso como sugerido pelo painel, os benefícios aos pacientes irão repercutir em vantagens também para o sistema de saúde, sobretudo na redução do consumo de recursos e na morbimortalidade relacionada à enfermidade.

Desta forma, a Novartis vem por meio desta solicitar uma nova avaliação de incorporação de omalizumabe no SUS para o tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de LABA/CI, por acreditar que a disponibilização desta tecnologia no SUS seja essencial para a redução das necessidades médicas não atendidas pelos atuais tratamentos disponíveis. A inclusão de omalizumabe no SUS pode representar uma alternativa terapêutica adicional para aqueles pacientes portadores de asma alérgica grave e que, apesar do uso de LABA/CI, não atingem o controle adequado dos sintomas, apresentando uma qualidade de vida precária causada por exacerbações frequentes, além de estarem predispostos a efeitos adversos significativos das medicações, especialmente corticosteroides, e que respondem pelo consumo desproporcional de recursos nos sistemas de saúde.

Neste documento, uma nova revisão sistemática da literatura foi conduzida com o objetivo de buscar por evidências científicas de eficácia e segurança em complementação à

revisão sistemática apresentada no processo de omalizumabe em 2015. Na busca anterior, realizada em 2014, foi incluída uma revisão sistemática (RS) de estudos com população adulta e pediátrica, oito estudos clínicos controlados e randomizados (ECR) com população ≥ 12 anos, três ECR com população pediátrica, quinze estudos de vida real em adultos e crianças. Na busca realizada mais recentemente, em 2018, foi selecionada: uma revisão sistemática de estudos de mundo real com população adulta, duas revisões sistemáticas de estudos com crianças e adolescentes, um ensaio clínico randomizado e quatorze evidências de mundo real. Com base na literatura, os benefícios de omalizumabe são resumidos em:

- Xolair® é o único tratamento anti-IgE para asma alérgica aprovado no Brasil, que reduz significativamente os níveis séricos de IgE livre em circulação, provendo, assim, vários benefícios clínicos;
- Xolair® reduz a taxa das exacerbações graves, proporcionando uma redução de 50% vs. placebo, respectivamente de 0,24 vs. 0,48 e $p=0,002$;
- Também reduz a taxa das exacerbações clinicamente significativas, levando a uma redução de 26% vs. placebo, respectivamente, 0,68 vs. 0,91 ($p=0,042$);
- Em estudo de vida real, 69,9% dos pacientes responderam à terapia com omalizumabe, dos quais, 95,6% não tiveram exacerbações graves em 2 anos e 81,9% não tiveram exacerbações clinicamente significativas em 2 anos;
- Xolair® melhora significativamente a qualidade de vida dos pacientes, com aumento no escore AQLQ de 3,1; 4,2; 4,4; respectivamente, *baseline*, semanas 12 e 20, durante o tratamento com omalizumabe;
- Xolair® reduz significativamente o uso de corticoide oral (CO), levando a uma redução de 50% em 2 anos (28,6% *baseline* vs. 14,2% no 24° mês);
- Xolair® também reduz a taxa de internações hospitalares por asma em 67% vs. terapia otimizada, em 32 semanas ($p=0,037$);
- Proporciona alívio significativo dos sintomas diurnos e noturnos da asma, com reduções de 79,6% ($p=0,001$) e de 86,4% ($p<0,001$), em 6 meses, respectivamente;
- Xolair® melhora significativamente a função pulmonar (VEF₁);
- Eficácia comprovada também na população pediátrica:

- ✓ Redução significativa das exacerbações, com 50% de redução vs. placebo, em 52 semanas, em crianças de 6 a 12 anos ($p < 0,001$);
- ✓ Ou 72% de redução das taxas de exacerbações em 12 meses vs. 12 meses antes de Xolair® ($p < 0,0001$), em um estudo de vida real;
- ✓ Xolair® possibilitou uma melhora clinicamente significativa na qualidade de vida, com aumentos nos escores medianos do AQLQ (3,5 a 5,2; $p < 0,0001$) e ACT ($p = 0,0001$), em 16 semanas vs. baseline;
- ✓ Reduz o absenteísmo escolar;
- Xolair® é bem tolerado e tem perfil de segurança estabelecido mantido em longo prazo. Nos estudos clínicos, os eventos adversos com Xolair® foram comparáveis com placebo. Em pacientes adultos e adolescentes de 12 anos de idade ou mais, as reações adversas mais comuns foram cefaleias e reações no local de injeção, incluindo dor no local de injeção, edema, eritema, prurido. Em pacientes de 6 a <12 anos de idade, as reações adversas mais comuns relatadas foram dor de cabeça, pirexia e dor na parte superior do abdômen. Em um estudo de vida real que avaliou pacientes tratados com omalizumabe por até nove anos, a exposição prolongada ao omalizumabe não foi associada ao aumento da incidência de eventos adversos, particularmente, anafilaxia.

XOLAIR® (omalizumabe) está disponível em embalagem contendo um frasco-ampola com pó para solução injetável e uma ampola diluente. Para viabilizar a incorporação de Xolair® no SUS, a Novartis oferta o medicamento ao preço de R\$ 500,00 por frasco-ampola, representando uma redução de 75% frente ao preço fábrica atual (R\$ 2.033,47) e de 18% em relação ao preço ofertado em 2015 (R\$ 609,76).

Em 2020, serão comercializadas duas novas apresentações de XOLAIR®: 75mg solução injetável, seringa preenchida X 0,5ml e XOLAIR®: 150mg solução injetável, seringa preenchida, X 1ml. Essas novas apresentações estão aprovadas pela ANVISA mediante a publicação no DOU de 13 de março de 2017 (Resolução-RE nº 621 de 10 de março de 2017). Importante salientar que a apresentação de seringa preenchida possui uma precisão na dosagem, pois disponibiliza a dose pronta para uso, permitindo uma melhor adequação de dose para o

atendimento das necessidades posológicas dos pacientes, evitando assim desperdícios para o sistema de saúde.

Conforme apresentado na avaliação econômica, a adição de omalizumabe à terapia padrão no tratamento de pacientes com asma alérgica grave não controlada é custo-efetiva sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde do Brasil (RCEI = R\$ 39.161 por QALY), quando se leva em consideração o limiar de custo-efetividade estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (intervenção muito custo-efetiva: RCEI até 1PIB per capita/QALY ganho; intervenção custo-efetiva: RCEI até 3PIB per capita/QALY ganho; PIB per capita 2018: R\$ 32.747,00).

A análise de impacto orçamentário estimou qual seria o investimento necessário para viabilizar a incorporação de omalizumabe no SUS para o tratamento da asma alérgica grave não controlada. De acordo com os resultados, estima-se que seja necessário um investimento de aproximadamente R\$ 71 milhões no primeiro ano da incorporação. Os cenários avaliados na análise de sensibilidade confirmaram os resultados de incremento no orçamento decorrente da incorporação desta tecnologia no SUS, variando de R\$ 70 milhões a R\$ 78 milhões de investimento no primeiro ano.

Por fim, o relatório assinado pelos especialistas, contendo o detalhamento metodológico e o resultado do painel segue anexado ao final deste documento (Anexo 1).

2 INTRODUÇÃO

A Novartis Biociências S.A., vem novamente propor a incorporação da tecnologia em saúde, o medicamento XOLAIR® (omalizumabe), para o tratamento da asma alérgica grave não controlada, apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta-agonistas de longa ação (LABA), conforme expõe a seguir.

O processo anterior de incorporação de omalizumabe no SUS teve seu início em setembro/2015, com a demanda realizada pela Novartis e, finalizado em julho/2016, com a deliberação final da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) pela recomendação desfavorável à inclusão da tecnologia em saúde no SUS [Portaria nº 28, de 06 de julho de 2016 (Diário Oficial da União - DOU nº 130, do dia 08 de julho de 2016, seção 1, pág. 35)]. De acordo com o relatório de recomendação da CONITEC (2016), tal decisão foi tomada após discussão com alguns especialistas brasileiros no tratamento da asma grave que, resumidamente, concluíram:

- “Os ensaios clínicos que avaliaram o uso do omalizumabe foram realizados em pacientes com asma grave não controlada com LABA/CI ou somente com CI, indicação de bula do medicamento, o que não corresponde aos critérios de seleção dos pacientes que têm utilizado o omalizumabe na prática clínica que, por apresentar maior gravidade da doença, se beneficiariam mais do tratamento;
- Os resultados dos estudos publicados do uso do omalizumabe em pacientes graves, de acordo com os critérios de inclusão utilizados pelos Centros de Referência, foram análises de subgrupos dos estudos maiores que, em geral, não possuem poder estatístico para que se possa concluir o efeito do medicamento nesse subgrupo de pacientes.
- Os critérios de seleção de pacientes candidatos ao uso de omalizumabe utilizados na prática clínica são diferentes entre os centros de referência, além de não serem os mesmos utilizados nos estudos científicos, o que denota um caráter ainda experimental do perfil dos pacientes que terão maiores benefícios do tratamento com o omalizumabe;

- Na população de pacientes para a qual o demandante solicitou a incorporação do omalizumabe, o medicamento foi considerado potencialmente pouco custo-efetivo e de elevado impacto orçamentário.

Inicialmente, vale destacar que tanto a população dos estudos clínicos de omalizumabe quanto à população que utiliza omalizumabe nos Centros de Referência, de acordo com a GINA (2018) consistem na mesma população em termos de tratamento, ou seja, ambas são elegíveis aos tratamentos preconizados na etapa 5 da GINA (2018).

É importante também ressaltar que as Agências Internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), conforme será descrito no capítulo 7, que avaliaram o omalizumabe para esta indicação, foram favoráveis à incorporação deste medicamento, de forma geral, para o tratamento da asma alérgica grave não controlada, em adição ao uso terapia padrão otimizada, em pacientes que necessitam de tratamento frequente ou contínuo com corticoide oral. Ou seja, mesmo considerando que essa população mais restritiva correspondia a uma parcela da população dos estudos clínicos de omalizumabe, as agências concordaram que essa população, por ser “mais grave”, poderia obter maior benefício com a adição de omalizumabe (NICE, 2013).

Outro ponto levantado pela CONITEC no relatório de avaliação do omalizumabe (CONITEC, 2016), após discussão com especialistas, foi a diferença encontrada nos critérios de seleção dos pacientes candidatos ao uso de omalizumabe entre os centros de referência, denotando um caráter ainda experimental do perfil de pacientes que teriam maiores benefícios com omalizumabe.

Diante do cenário apresentado, em outubro/2017, a Novartis conduziu um painel com 10 especialistas em asma, líderes de opinião brasileiros, visando a obtenção de um consenso sobre o perfil clínico correto dos pacientes candidatos ao tratamento com omalizumabe. Além disso, investigaram-se os fatores que influenciam na escolha dos pacientes que na prática clínica efetivamente serão tratados com omalizumabe.

Este painel foi realizado com a Técnica do Grupo Nominal (TGN), uma técnica aplicada em variadas áreas de conhecimento (serviço social, educação, governo, indústrias) e, na saúde tem sido usada para diversos campos, sempre no sentido de gerar consenso para a tomada de decisões. Às vezes também chamada de Painel de Especialistas, compreende um processo

que, recorrendo a um grupo de especialistas no assunto, permite selecionar, fazer julgamentos e fomentar a criatividade de sugestões para a resolução de um problema.

De acordo com as etapas da TGN, os panelistas foram conduzidos a debater sobre questões relacionadas ao: perfil do paciente elegível ao uso de omalizumabe; outros fatores não relacionados à doença e ao paciente que influenciam na prescrição de omalizumabe; impacto do não tratamento dos pacientes com indicação ao uso de omalizumabe; protocolo de tratamento com omalizumabe.

Segundo este Painel de Especialistas, há uma definição clara quanto ao perfil do paciente com asma elegível para o tratamento com omalizumabe. De acordo com os especialistas, esse perfil pode ser definido como asma alérgica grave refratária ao tratamento com doses altas de corticoides inalatórios e/ou orais associados a broncodilatadores de longa ação, que consiste na etapa 5 do GINA (2018). Adicionalmente, foram evidenciados os claros benefícios advindos do tratamento com omalizumabe para este perfil de paciente.

Também foi consenso que as dificuldades relacionadas ao acesso nos sistemas de saúde do Brasil, de forma geral, são as principais responsáveis pela adaptação do perfil de pacientes para os quais a medicação é prescrita. Da mesma forma, também sinalizaram que significativa parcela daqueles que recebem a prescrição, efetivamente tem acesso ao tratamento.

Eliminando-se essas restrições, e garantindo uso racional do recurso como sugerido pelo painel, os benefícios aos pacientes irão repercutir em vantagens também para o sistema de saúde, sobretudo na redução do consumo de recursos e na morbimortalidade relacionada à enfermidade. O relatório assinado pelos especialistas, contendo o detalhamento da TGN e dos resultados encontrados segue anexado ao final deste documento (Anexo 1).

Adicionalmente, com o intuito de endereçar as questões econômicas levantadas pela CONITEC em seu último relatório de recomendação sobre este produto, a Novartis propõe a incorporação desta tecnologia ao preço de R\$ 500,00 por frasco-ampola. Este preço representa uma redução de 75% frente ao preço fábrica atual, levando, portanto, a uma redução dos resultados de custo-efetividade e de impacto orçamentário na perspectiva do SUS, em comparação com as análises apresentadas no processo anterior, conforme detalhado mais adiante neste documento.

À luz dos fatos citados, a Novartis vem por meio desta solicitar uma nova avaliação de incorporação de omalizumabe no SUS para o tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de LABA/CI, por acreditar que a disponibilização desta tecnologia no SUS seja essencial para a redução das necessidades médicas não atendidas pelos atuais tratamentos disponíveis. A inclusão de omalizumabe no SUS pode representar uma alternativa terapêutica adicional para aqueles pacientes portadores de asma alérgica grave e que, apesar do uso de LABA/CI, não atingem o controle adequado dos sintomas, apresentando uma qualidade de vida precária causada por exacerbações frequentes, além de estarem predispostos a efeitos adversos significativos das medicações, especialmente corticosteroides, e que respondem pelo consumo desproporcional de recursos nos sistemas de saúde.

3 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

3.1 Visão geral da doença

A asma é um distúrbio inflamatório crônico das vias aéreas caracterizado por sinais ou sintomas, incluindo falta de ar, aperto no peito (opressão torácica), sibilos, produção de expectoração, obstrução do fluxo aéreo, hiper-responsividade das vias aéreas e tosse (particularmente à noite) [*Global Initiative for Asthma* (GINA), 2018]. A asma tem duas principais características definidoras: (1) história de sintomas respiratórios e (2) limitação variável do fluxo aéreo expiratório. Ambos, sintomas e limitação do fluxo aéreo, podem variar ao longo do tempo em frequência e em intensidade (GINA, 2018).

Estima-se que cerca de 300 milhões de indivíduos sejam acometidos pela asma, sendo esta doença considerada um problema mundial de saúde (GINA, 2018). No Brasil, segundo a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), estima-se que a prevalência da asma seja em torno de 10% (SBPT, 2012). Já o controle da asma no Brasil tem índices alarmantes: apenas 12,3% da população asmática encontra-se totalmente controlada (Cançado et al, 2018).

O conhecimento da heterogeneidade da doença tem levado a definição de diferentes fenótipos de asma, de acordo com características demográficas, clínicas e/ou fisiopatológicas observadas em subgrupos de pacientes. A caracterização dos fenótipos da asma é um processo em constante evolução e ainda sem um consenso na literatura. Há, entretanto, diversas tentativas de definição, a maior parte baseadas em uma junção de aspectos clínicos, como idade de início dos sintomas, ligados a características do processo inflamatório exacerbado no paciente. Nesta composição, a asma poderia ser definida como de início precoce ou tardio, caso apareça na infância/adolescência ou na vida adulta, respectivamente, e com uma inflamação de perfil Th2 ou não Th2, dependendo do perfil das células envolvidas na fisiopatologia da doença. Há ainda o desafio de estes fenótipos serem facilmente identificados através de um biomarcador bem estabelecido para, finalmente, serem utilizados como preditores de resposta a diferentes terapias. Abre-se, deste modo, a necessária oportunidade de personalizar o tratamento de uma patologia bastante heterogênea que pode requerer diferentes cuidados dependendo de suas características. (Wenzel, 2012).

Dentre os fenótipos já bem estabelecidos, a asma alérgica inclui-se entre os mais comuns e facilmente reconhecidos. Sua prevalência é estimada em aproximadamente 70% dos casos (Novak & Bieber, 2003), e a asma é caracterizada pelo início precoce, ainda na infância, e pode ser reconhecida pelo antecedente pessoal e/ou familiar de doença alérgica como eczema, rinite alérgica ou alergia alimentar ou medicamentosa ou por exames denominados prick test (GINA, 2018). Outro fenótipo de crescente interesse é a asma eosinofílica. Apesar de bem reconhecido, este fenótipo, caracterizado por um processo fisiopatológico envolvendo a participação de uma célula da imunidade inata denominada eosinófilo, ainda necessita de mais discussões. Dentre os principais fatores que o caracterizam está a evidência de altos níveis de eosinófilos no sangue (≥ 300 cells μ /L) detectados em duas ou mais ocasiões, exacerbações frequentes (mais de 2 vezes por ano) e, em menor grau, um início mais tardio dos sintomas da asma (Buhl et al., 2017). A distinção destes fenótipos é importante na decisão da terapia utilizada no tratamento da asma grave.

3.2 Avaliação da doença

Para cada paciente, a avaliação da asma deve incluir a avaliação do controle da doença (isto é, tanto o controle dos sintomas quanto a prevenção do risco futuro); a avaliação de questões relacionadas ao tratamento (técnica de uso do inalador e adesão) e avaliação de comorbidades que poderiam contribuir para a piora dos sintomas e da qualidade de vida. A função pulmonar, particularmente, o volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF₁), como percentual do previsto, constitui-se em importante aspecto da avaliação do risco futuro (GINA, 2018).

3.2.1 O controle da asma

O controle da asma é medido pelas manifestações da doença observada no paciente, ou pela redução ou remoção do tratamento, e compreende dois domínios: (1) controle dos sintomas: associado ao aumento de risco de exacerbação da asma não controlada; (2) risco futuro: identificando riscos de perda da função pulmonar e eventos adversos das medicações. O controle não adequado dos sintomas é um ônus para o paciente e um fator de risco para

exacerbações, perda de função pulmonar ou eventos adversos de um tratamento (GINA, 2018).

3.2.2 A gravidade da asma

Classificação da gravidade da asma de acordo com a prática clínica

A gravidade da asma é avaliada retrospectivamente **a partir do nível de tratamento necessário para controlar os sintomas e as exacerbações**, desde que o paciente esteja em tratamento regular por vários meses, sendo no mínimo entre 3 a 6 meses (GINA, 2018).

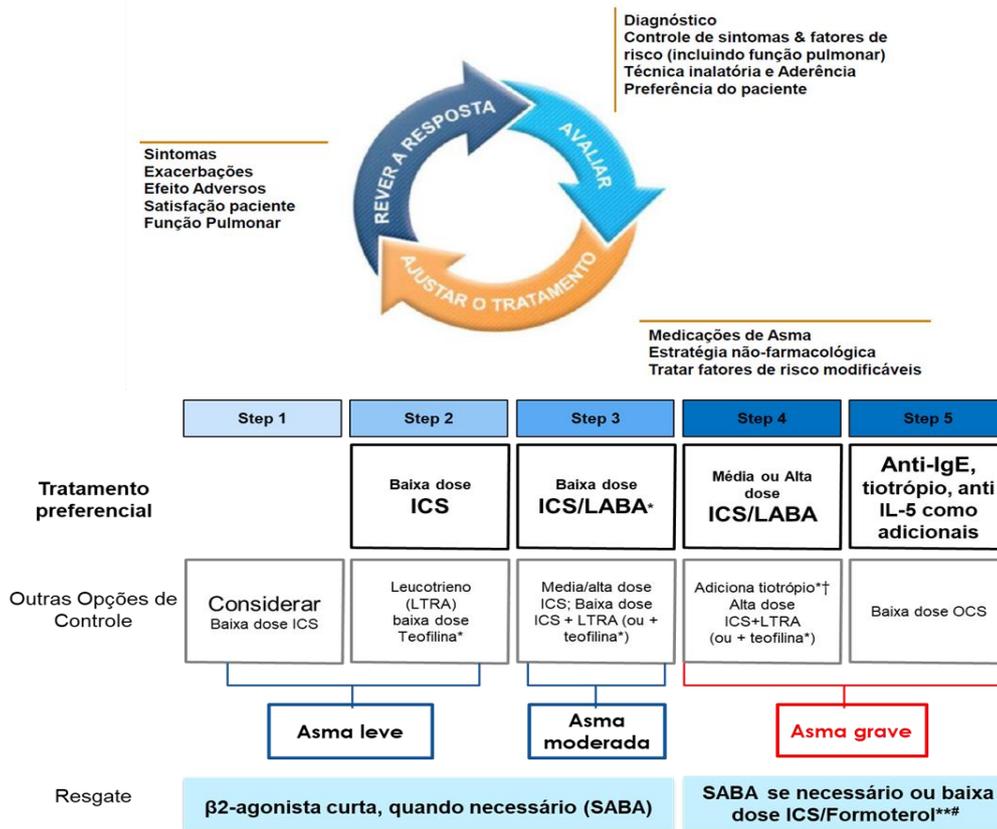
Assim, segundo sua gravidade a asma pode ser classificada em:

- ✓ **Asma leve:** asma que está bem controlada com a **etapa 1 ou etapa 2** do tratamento, isto é, apenas com o uso de medicação de resgate, quando necessário ou baixas doses de corticoide inalatório (CI).
- ✓ **Asma moderada:** asma que está bem controlada com a **etapa 3** do tratamento, ou seja, baixa dose de CI associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA).
- ✓ **Asma grave:** asma que requer a **etapa 4 ou a etapa 5** de tratamento, ou seja, média ou alta dose de CI / LABA associado a anti-IgE, tiotrópio, anti-IL5 ou baixas doses de corticoide oral. Estima-se que 2,4% dos casos de asma requerem a etapa 5 de tratamento (Hoskins et al., 2000).

3.3 Tratamentos

3.3.1 Tratamento da asma baseado no controle, de acordo com as diretrizes GINA 2018

O tratamento da asma é ajustado num ciclo contínuo, farmacológico e não farmacológico, que envolve a avaliação, tratamento e revisão (GINA, 2018). Os principais componentes deste ciclo, bem como as etapas de tratamento, estão apresentados na Figura 1.



Anti-IgE: terapia com anti-imunoglobulina E; CI: corticoide inalatório; CO: corticoide oral; LABA: β2-agonista de longa ação;
 *Não para crianças <12 anos;
 **Para crianças 6-11 anos, o tratamento preferido na etapa 3 é média dose de CI.
 #Dose baixa formoterol/CI é o medicamento de resgate para pacientes com prescrição de doses baixas formoterol/budesonida ou baixa dose de manutenção com formoterol/beclometasona com terapia de resgate.
 †Tiotrópio por nebulizador inalatório é um tratamento adicional para pacientes com histórico de exacerbações; e não é indicado para crianças <12 anos.

Figura 1: Tratamento da asma baseado no controle – etapas de tratamento (adaptado de GINA, 2018)

3.3.2 Terapia biológica para o tratamento da asma

Existem hoje no Brasil quatro terapias biológicas aprovadas para tratamento da asma grave: omalizumabe (XOLAIR®), anticorpo monoclonal que age inibindo a ação da imunoglobulina E (IgE); reslizumabe [Cinqair® (até 13/02/2019 não havia registro de preço do produto na lista CMED de preços de medicamentos – preço de fábrica e máximo ao consumidor, da ANVISA)]; mepolizumabe [(Nucala® (disponível no Brasil desde 2018, conforme lista CMED de preços de medicamentos – preço de fábrica e máximo ao consumidor de 26/01/2018)] e benralizumabe [(Fasenra® (disponível no Brasil desde 2018, conforme lista CMED de preços de medicamentos – preço de fábrica e máximo ao consumidor de 19/11/2018)], anticorpos monoclonais anti receptor da interleucina-5 (IL-5). #

Devido ao diferente mecanismo de ação destas moléculas e a heterogeneidade da asma, os biológicos são indicados para diferentes perfis de pacientes, apesar de todos estarem posicionados para o tratamento da asma grave. Sabe-se que a ampla gama de funções de IgE a coloca no centro dos mecanismos patogênicos do processo inflamatório alérgico (Matucci et al, 2018), fazendo desta a molécula central na asma alérgica grave (Palomares et al., 2017). Deste modo, a população alvo para o XOLAIR®, um inibidor da IgE, são aqueles pacientes com asma alérgica grave. Já a IL-5 é uma citocina essencial para a diferenciação, maturação, recrutamento, sobrevivência e ativação dos eosinófilos (Buhl et al., 2017), importantes células da imunidade inata. Deste modo, as medicações anti IL-5 tem como população alvo pacientes com asma grave eosinofílica, ou seja, com altos níveis de eosinófilos. Um nível mínimo de 150 células/mm³ é comumente utilizado pelo mepolizumabe devido ao estudo pivotal (Ortega et al., 2014), mas o NICE propôs níveis maiores (Bousquet et al., 2017). Para o reslizumabe, o nível mínimo de eosinófilos considerado é 400 células/mm³ (Castro et al., 2015) e para o mepolizumabe, 300 células/mm³ (FitzGerald et al, 2016).

Apesar do mecanismo de ação dos biológicos claramente diferir-se entre as moléculas, a distinção dos fenótipos de asma pode não ser simples. Existem pacientes que apresentam asma grave alérgica e eosinofílica e, portanto, poderiam ser tratados com qualquer medicação biológica. Esta sobreposição de fenótipos de asma trouxe dificuldades na escolha do melhor tratamento para o paciente, uma vez que não existem estudos de comparação direta entre as medicações biológicas. Assim, novas publicações têm auxiliado a prática médica na estratificação de pacientes e na escolha do tratamento. Dois autores propuseram recentemente um guia para a utilização de biológicos em pacientes com asma grave: em ambos, a primeira análise sugerida é a avaliação da alergia dos pacientes. Para pacientes alérgicos com asma grave, independente dos níveis de eosinófilos, ou seja, independente se a asma alérgica for eosinofílica ou não, os autores sugerem que o omalizumabe seja escolhido como primeira opção. Em pacientes com asma eosinofílica grave não alérgica ou pacientes com asma alérgica grave que falharam ao omalizumabe, desde que os níveis de eosinófilos sejam condizentes com a bula, a escolha deve ser as medicações anti IL-5 (Domingo, 2017; Bousquet et al., 2017)- Figura 2.

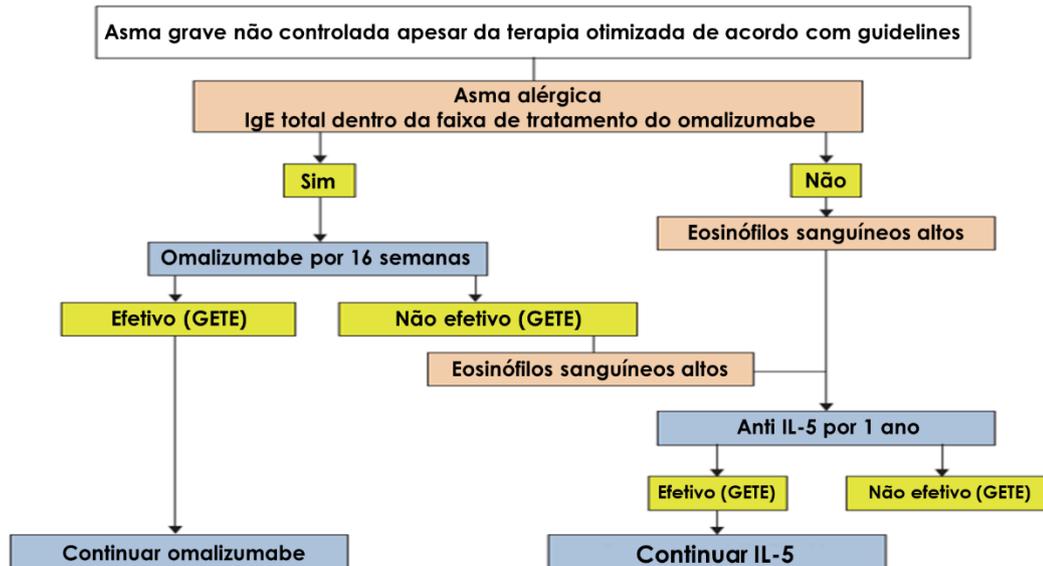


Figura 2: Árvore de decisão de tratamento da asma com imunobiológicos (adaptado de Bousquet et al, 2017)

Alguns dados são importantes na decisão da utilização do omalizumabe como primeira linha em pacientes com asma alérgica grave. Estudos mostram que, além da inibição da ação da IgE, há uma redução nos níveis de IL-5 após tratamento com omalizumabe (Hubner et al., 2011). Apesar da IL-5 ser a principal citocina responsável pela maturação e desenvolvimento de eosinófilos, sabe-se que o tratamento com omalizumabe também leva a uma redução do número de eosinófilos em pacientes com asma alérgica grave (Massanari et al., 2010). Há também dados mostrando que a resposta de pacientes com asma alérgica grave ao omalizumabe independe de seus níveis de eosinófilos, tornando desnecessária a necessidade mensurar estas células antes do tratamento (Humbert et al, 2018). Ainda, omalizumabe possui um perfil de segurança bem estabelecido em estudos clínicos randomizados e de vida real, curto e longo prazo, obtendo sua primeira aprovação mundial em 2002 e com mais de 500 mil pacientes/ano de tratamento já registrados (Zuberbier et al., 2015).

Além de dados sobre eficácia e segurança, outros pontos são importantes ao considerar um tratamento com uma terapia dispendiosa como as medicações biológicas. O conhecimento sobre quando parar a medicação e considerar um paciente não respondedor é essencial para garantir que o paciente irá receber a medicação apenas no tempo necessário para obter resposta, diminuindo as chances de um evento adverso e fazendo um uso racional dos recursos de tratamento. Para o omalizumabe, as regras de término de tratamento já estão bem estabelecidas: deve-se avaliar o paciente após 16 semanas de tratamento e continuar o tratamento apenas se o paciente obtiver uma melhora considerável (Bousquet et al., 2017;

NICE, 2013; Anexo 1). A magnitude da resposta necessária para a continuação ou não do tratamento com o omalizumabe foi definida por especialistas brasileiros no documento anexado a este dossiê (Anexo 1). Para o mepolizumabe e benralizumabe, o NICE estabeleceu que o término do tratamento deva ocorrer apenas após 12 meses de tratamento devido à falta de dados disponíveis sobre a medicação (NICE, jan/2017; NICE oct/2017). Ainda não há relatório disponível para o benralizumabe. Estes dados corroboram a tese de iniciar o tratamento do paciente com asma grave alérgica com o omalizumabe.

3.4 Ônus da doença

O controle inadequado dos sintomas é oneroso para os pacientes e é um fator de risco para futuras exacerbações (GINA, 2018). Pacientes com asma grave, inadequadamente controlada, apresentam um risco particularmente alto de exacerbações, hospitalizações e morte, além de, frequentemente, apresentar uma qualidade de vida precária e uma perspectiva pessimista em relação à sua asma e ao seu manejo (Dockrell et al., 2007; Peters et al., 2006).

No Brasil, ocorreram em torno de 93.000 internações no SUS em 2017 devido a sintomas relacionados à asma (DATASUS, 2018). Segundo o DATASUS, a asma foi a causa de aproximadamente 2.249 óbitos por ano no Brasil em 2016, representando cerca de seis óbitos por dia (DATASUS, 2018).

Em uma pesquisa europeia, Dockrell et al. (2007) evidenciaram o quanto que as vidas dos pacientes são impactadas pela asma grave. Aproximadamente 69% dos pacientes com asma grave relataram ter limitações na atividade física, 49% foram restringidos a ter animais de estimação, 38% restringidos a sair com os amigos, 28% perderam feriados e 21% sentiam que suas perspectivas profissionais eram limitadas.

A análise dos dados de três estudos clínicos demonstrou que a qualidade de vida é mais afetada em pacientes com asma grave não controlada quando comparada a pacientes com asma leve e bem controlada (Juniper et al., 2004). Esses dados foram consistentes com os resultados do estudo TENOR, que constatou que o impacto da asma sobre a qualidade de vida dos pacientes era mais acentuado em pacientes com asma grave em comparação com aqueles com asma leve ou moderada (Chips et al., 2012). Também foi demonstrado que pacientes com

asma grave não controlada relataram maiores ajustes ou restrições quanto ao seu estilo de vida como resultado de sua asma do que aqueles com asma grave controlada (Turk et al., 2005).

FitzGerald et al. (2008) reforçam que nos pacientes com asma alérgica grave, persistente e inadequadamente controlada, as exacerbações são comuns, colaborando significativamente para a sua mortalidade e contribuindo para aumentar os custos do manejo da asma. Pacientes com controle inadequado da asma muitas vezes têm opções terapêuticas limitadas e permanecem com alta morbimortalidade (Pace et al., 2011).

4 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

XOLAIR® (omalizumabe) é um anticorpo monoclonal IgG1k humanizado derivado do DNA que se liga seletivamente à imunoglobulina E humana (IgE) circulante no plasma e previne respostas subseqüentes mediadas pela IgE. O anticorpo monoclonal humanizado contém apenas 5% de resíduos não humanos, minimizando o potencial de desenvolvimento de respostas alérgicas às proteínas animais. Este medicamento está aprovado pela ANVISA-MS desde outubro de 2004, sob o número de registro 1.0068.0983 (Anexo 2). Atualmente está disponível no mercado a apresentação de XOLAIR® 150mg pó para solução injetável, embalagem contendo 1 frasco-ampola + 1 ampola diluente. Em 2020, serão comercializadas duas novas apresentações de XOLAIR®: 75mg solução injetável, seringa preenchida X 0,5ml e XOLAIR®: 150mg solução injetável, seringa preenchida X 1ml. Essas novas apresentações estão aprovadas pela ANVISA mediante a publicação no DOU de 13 de março de 2017 (Resolução-RE nº 621 de 10 de março de 2017) [Anexo 3].

As principais características do medicamento estão descritas a seguir.

Quadro 1: Características do omalizumabe (com base na bula do medicamento, Anexo 4)

Princípio ativo	Omalizumabe
Nome comercial	XOLAIR®
Composição	Cada frasco-ampola de XOLAIR® contém 150 mg de omalizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado fabricado a partir de uma linhagem de células de mamíferos. Excipientes: sacarose, histidina, cloridrato de histidina monoidratado e polissorbato. Cada ampola diluente contém 2 ml de água para injeção, usada para dissolução do pó para injeção. XOLAIR® reconstituído contém 125 mg/ml de omalizumabe (150 mg em 1,2 ml).
Forma da Administração	XOLAIR® deve ser administrado por via subcutânea.
Posologia	A dose e frequência apropriadas de Xolair® são determinadas pelo nível sérico basal de imunoglobulina E (IgE) (UI/ml), medido antes do início do tratamento e pelo peso corpóreo (kg). Antes da dose inicial, pacientes devem ter seu nível de IgE determinado por qualquer dosagem sérica de IgE total para determinação da dose. Com base nestas medidas, 75 a 600 mg de XOLAIR® em 1 a 4 injeções devem ser necessários para cada administração. Veja a Bula (Anexo 4) para conversões e para a determinação das doses.
Apresentações disponíveis	Pó para solução injetável, via subcutânea. Embalagem contendo 1 frasco-ampola + 1 ampola diluente.
Tempo de tratamento	Em estudos clínicos, houve reduções nos eventos de exacerbação da asma e no uso de medicação de resgate, com melhora nos índices de sintomas, durante as primeiras 16 semanas de tratamento. São necessárias, no mínimo, doze semanas de tratamento para avaliar adequadamente se o paciente está respondendo ou não a XOLAIR®. O XOLAIR® é destinado a um tratamento de longa duração. A descontinuação geralmente resulta em retorno a elevados níveis de IgE livre e sintomas associados. Os níveis totais de IgE permanecem elevados durante o tratamento e por até um ano após a descontinuação do tratamento; portanto, o reteste do nível de IgE durante o tratamento com Xolair® não pode ser usado como um guia de determinação da dose. A determinação da dose, após interrupções menores que um ano no tratamento, deve ser baseada no nível sérico de IgE obtido para definição da dose inicial. Níveis séricos de IgE total podem ser retestados para a determinação de dose se o tratamento com Xolair® tiver sido interrompido por um ano ou mais. As doses devem ser ajustadas por mudanças significantes no peso corpóreo.

4.1 Farmacocinética

Absorção: Após administração subcutânea, omalizumabe é absorvido com uma média de biodisponibilidade absoluta de 62%. Após uma dose única subcutânea em pacientes adultos e adolescentes com asma, omalizumabe foi absorvido lentamente, alcançando o pico de concentrações séricas após uma média de 7-8 dias. A farmacocinética de omalizumabe é linear em doses maiores do que 0,5 mg/kg. Após doses múltiplas de omalizumabe, áreas sob a curva de concentração sérica-tempo do dia 0 ao dia 14 no estado de equilíbrio dinâmico (*steady state*) foram mais de 6 vezes superiores àquelas após a primeira dose.

Distribuição: *In vitro*, o omalizumabe forma complexos de tamanho limitado com IgE. Complexos precipitados e complexos maiores do que um milhão de Daltons de peso molecular não foram observados *in vitro* ou *in vivo*. Estudos de distribuição tecidual em macacos cynomolgus não mostraram aumento específico de omalizumabe por qualquer órgão ou tecido. O volume aparente de distribuição em pacientes após administração subcutânea foi 78 ± 32 ml/kg.

Eliminação: O *clearance* de omalizumabe envolve o processo do *clearance* de IgG, bem como o *clearance* via ligação específica e formação de complexo com seu alvo de ligação, a IgE. A eliminação hepática de IgG inclui degradação no sistema retículo-endotelial do fígado (SRE) e células endoteliais. A IgG intacta também é excretada pela bile. Nos estudos com camundongos e macacos, complexos omalizumabe IgE foram eliminados por interações com receptores Fc-gama, dentro do SRE a taxas que foram geralmente mais rápidas do que o *clearance* de IgG. Em pacientes com asma, a meia-vida de eliminação sérica de omalizumabe foi em média de 26 dias, com *clearance* aparente médio de $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/dia. Adicionalmente, dobrando o peso corpóreo, aproximadamente dobrou o *clearance* aparente (Anexo 4).

4.2 Farmacodinâmica

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado derivado de DNA recombinante que se liga seletivamente à imunoglobulina E (IgE). O anticorpo é uma IgG1 kappa que contém regiões de estrutura humana com regiões determinantes complementares de um anticorpo murino humanizado que se liga à IgE.

A cascata alérgica inicia-se quando a IgE ligada aos receptores FcεRI de alta afinidade na superfície dos mastócitos e basófilos sofre ligação cruzada por um alérgeno. Isto resulta na degranulação destas células efectoras e na liberação de histaminas, leucotrienos, citocinas e outros mediadores. Estes mediadores são responsáveis pela fisiopatologia da asma alérgica, incluindo edema das vias respiratórias, contração do músculo liso e alteração da atividade celular associada ao processo inflamatório. Eles também contribuem para os sinais e sintomas da doença alérgica, tais como broncoconstrição, produção de muco, sibilos, dispneia, opressão torácica, congestão nasal, espirros, prurido, rinorreia e prurido nasal e lacrimejamento.

O omalizumabe liga-se à IgE e evita a sua ligação ao receptor FcεRI de alta afinidade, reduzindo assim a quantidade de IgE livre que está disponível para desencadear a cascata alérgica. O tratamento de indivíduos atópicos com omalizumabe resultou em uma marcante diminuição do número de receptores FcεRI em basófilos. Além disso, a liberação de histamina *in vitro* dos basófilos isolados de indivíduos tratados com XOLAIR® foi reduzida em aproximadamente 90% após estimulação com um alérgeno, comparado aos valores de pré-tratamento.

Em estudos clínicos, níveis séricos de IgE livre foram reduzidos de forma dose-dependente em uma hora após a primeira dose e mantidos entre as doses. A redução média da IgE sérica livre foi maior do que 96% usando doses recomendadas. Níveis séricos de IgE total (ou seja, ligada e não ligada) aumentaram após a primeira dose devido à formação do complexo omalizumabe: IgE que tem uma taxa de eliminação mais lenta comparada com a IgE livre. Nas 16 semanas após a primeira dose, a média dos níveis séricos de IgE total foi 5 vezes mais alta em relação aos níveis de pré-tratamento quando usados ensaios padrões. Após a interrupção da administração de XOLAIR®, o aumento de IgE total e a redução de IgE livre induzidos por XOLAIR® foram reversíveis, sem rebote observado nos níveis de IgE após remoção da droga. Níveis de IgE total não retornaram aos níveis de pré-tratamento por até um ano após a descontinuação de XOLAIR® (Anexo 4).

4.3 Preço do medicamento

XOLAIR® (omalizumabe) está disponível em embalagem contendo um frasco-ampola contendo pó para solução injetável e uma ampola diluente, com Preço Fábrica ICMS 18% de R\$ 2.033,47 (Anexo 5), já desonerado de PIS/COFINS (-12%), por tratar-se de produto classificado em Lista Positiva. Para viabilizar a incorporação de XOLAIR® (omalizumabe) no programa do SUS, a Novartis vem, por meio desta oferecer o medicamento ao preço de R\$ 500,00 representando uma redução de 75% frente ao preço fábrica atual.

5 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

5.1 Tecnologias incorporadas pelo SUS

Atualmente, o Ministério da Saúde contempla um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da asma, aprovado e regulamentado através da Portaria SAS/MS nº 1.317, de 25 de novembro de 2013 e atualizado pela Portaria SAS/MS nº 603, de 21 de julho de 2014.

É importante ressaltar que, neste PCDT, a classificação da gravidade da asma foi baseada nas IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma (SBPT, 2006), que é definida a partir de sintomas e de achados da função pulmonar. Sendo assim, encontra-se desatualizada, frente às diretrizes internacionais atuais da *Global Initiative for Asthma* (GINA, 2018), conforme descrito no item 3.2.2 deste documento e, mesmo frente às diretrizes para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, publicadas em abril de 2012, atualmente em vigor (SBPT, 2012).

Os medicamentos incluídos no PCDT para o tratamento de manutenção da asma são:

- Beclometasona: cápsula inalante ou pó inalante de 50 mcg, 200 mcg e 400 mcg e spray de 50 mcg e 250 mcg.
- Budesonida: cápsula inalante de 200 mcg e 400 mcg e pó inalante ou aerossol bucal de 200 mcg.
- Fenoterol: aerossol de 100 mcg.
- Formoterol: cápsula ou pó inalante de 12 mcg.
- Formoterol associado à budesonida: cápsula ou pó inalante de 12 mcg /400 mcg e de 6 mcg/200 mcg.
- Salbutamol: aerossol de 100 mcg e solução inalante de 5 mg/ml.
- Salmeterol: aerossol bucal ou pó inalante de 50 mcg.
- Prednisona: comprimidos de 5 mg e de 20 mg.
- Prednisolona: solução oral de 4,02 mg/ml (equivalente a 3,0 mg de prednisolona por ml).

5.2 Necessidades médicas não atendidas

Embora a maioria dos pacientes possa ser assistida com os medicamentos atualmente disponibilizados pelo SUS, ainda existe uma necessidade médica não atendida. Os indicadores relacionados à asma ainda são expressivos: em 2017, ocorreram cerca de 93.000 hospitalizações relacionadas à asma (DATASUS, 2018), além de ter sido a causa de 2.249 óbitos em 2016, representando cerca de seis óbitos por dia (DATASUS, 2018).

Os pacientes portadores de asma alérgica grave não controlada apesar do uso de CI/LABA têm uma qualidade de vida precária causada por exacerbações frequentes, além de estarem predispostos a efeitos adversos significativos das medicações, especialmente corticosteroides (Louis et al., 2000; Marshall & Sorkness, 2004).

Apresentam ainda um número maior de comorbidades como refluxo gastroesofágico, rinossinusite, ansiedade, depressão e distúrbios do sono (Heaney et al., 2005; Rabe et al., 2000; Rabe et al., 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 & Sorkness, 2004).

Portanto, é necessária a disponibilização de um tratamento eficaz e seguro para asma alérgica grave não controlada, a qual foi evidenciada também por especialistas brasileiros (Arruda & Vianna, 2013).

6 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

6.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 1).

Tabela 1. Questão Estruturada no Formato PICO.

P - População	Pacientes adultos e crianças com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de CI associado a um LABA (terapia padrão).*
I - Intervenção	Omalizumabe adicional à terapia padrão
C - Comparação	Terapia padrão isolada
O - Desfechos	Impacto na ocorrência de exacerbações, na função pulmonar, na qualidade de vida, no controle dos sintomas da asma, na ocorrência de hospitalizações, na dose de corticoide oral, na dose de corticoide inalatório, no uso de medicação de resgate e na segurança.
Desenho de Estudo	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados, ensaios clínicos controlados randomizados, estudos observacionais prospectivos e estudos observacionais retrospectivos, estudos <i>real-life</i> e estudos <i>real-world</i> .

*Para efeitos desta revisão sistemática, adotou-se a classificação da gravidade da asma de acordo com a prática clínica, conforme descrito no GINA 2014, isto é, a partir do nível de tratamento necessário para controlar os sintomas e exacerbações. Assim, **asma grave não controlada** foi definida como aquela que requer a **etapa 5** de tratamento.

Pergunta: O uso do omalizumabe é eficaz e seguro como terapia adicional ao tratamento padrão em pacientes diagnosticados com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de CI associado a um LABA (terapia padrão), quando comparado à terapia padrão isolada?

6.2 Estratégia de busca

As bases de dados utilizadas seguiram a hierarquia de prioridade sugerida pela Diretriz para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (2011). As buscas eletrônicas foram realizadas até 09/10/2014 em todas as bases obrigatórias (Registro Cochrane Central de Ensaios Controlado, *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, LILACS e CRD - *Centre for Reviews and Dissemination*) e uma base

opcional (Embase). Recentemente, novas buscas foram realizadas, de publicações entre 01/01/2014 até 31/12/2018, utilizando as mesmas bases eletrônicas.

A estratégia de busca nas bases de dados Pubmed/MEDLINE, CRD (Center for Reviews and Dissemination) e Lilacs (via BVS) utilizou os termos “omalizumab and asthma”, com ou sem a utilização de filtros. A estratégia de busca nas bases de dados The Cochrane Library e EMBASE utilizou as palavras-chave “omalizumab, asthma and moderate to severe or severe”. Os detalhes da busca de cada uma das bases de dados são descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Detalhes de busca nas bases de dados

Base de dados	Detalhes da busca	Filtros
Pubmed/ Medline	((("omalizumab"[Supplementary Concept] OR "omalizumab"[All Fields]) AND ("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields])) AND ((Comparative Study[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR real-life[All Fields] OR systematic[sb]) OR observational study OR real- life OR real- World OR prospective OR retrospective)	Systematic review, Randomized controlled trial, Comparative study, Observational study, Clinical study, Retrospective, Prospective, Longitudinal study, Real- life e Real-world.
EMBASE	((exp asthma/ and exp omalizumab/ and (moderate to severe.mp. or severe.mp.)) and (systematic review.mp. and exp "systematic review"/ or prospective study.mp. and exp prospective study/ or retrospective study.mp. and exp retrospective study/ or randomized controlled trial/ or real world.mp. or real life.mp. or observational study.mp. and exp observational study/ or comparative study.mp. and exp comparative study/))	Systematic review, Randomized controlled trial, Comparative study, Observational study, Retrospective, Prospective, Longitudinal study, Real- life e Real- world.
The Cochrane Library	asthma and omalizumab and (severe or moderate to severe)	Revisões Sistemáticas da Cochrane e Registro Cochrane de Ensaios Controlados (CENTRAL/CCTR).
Lilacs (via BVS)	tw:(omalizumab AND asthma) AND (instance:"regional") AND (db:"LILACS")	N/A
CRD (Center for Reviews and Dissemination)	((omalizumab) AND (asthma) AND ((systematic reviews OR randomized controlled trial OR observational study OR comparative study OR prospective OR retrospective OR real- life OR real-world))) and ((Systematic review:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Systematic review:ZDT and Abstract:ZPS))	Systematic review, Randomized controlled trial, Comparative study, Observational study, Retrospective, Prospective, Longitudinal study, Real- life e Real- world

6.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos randomizados controlados, estudos observacionais prospectivos, estudos observacionais retrospectivos e estudos de mundo real.

Foram excluídos os seguintes tipos de estudos:

- Estudos de extensão de ensaios clínicos randomizados, registros de ensaios controlados em andamento, avaliações econômicas, revisões narrativas, estudos que incluíssem outras indicações terapêuticas de omalizumabe, análise *post-hoc* de estudos randomizados previamente publicados, análises compiladas de dados de estudos randomizados já publicados, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos, estudos fase I e II, relatos ou séries de casos, estudos observacionais com $n < 60$ no grupo omalizumabe.

6.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

Na revisão sistemática anterior (2014), os estudos clínicos randomizados controlados incluídos na revisão foram analisados com base em critérios de qualidade e indicadores metodológicos estabelecidos por Jadad et al., (1996). A avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas na revisão da literatura usou critérios adaptados da ferramenta AMSTAR (*a measurement tool to assess systematic reviews*) desenvolvida para avaliar a revisões sistemáticas (Shea et al., 2007; Shea et al., 2009).

Já na revisão sistemática conduzida mais recentemente (2018), a avaliação da qualidade metodológica dos ECRs e revisões sistemáticas e/ou meta-análises foi realizada com o auxílio dos *checklists* elaborados pelo grupo *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (2015), conforme Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos [Brasil, 2014].

6.5 Resultados da busca realizada em 2014

Após a realização da busca nas bases de dados, 526 citações não duplicadas foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 86 citações para leitura na íntegra. Destas, 27 citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Tabela 3 e Figura 3).

Tabela 3. Resultados da primeira busca realizada até 2014

Base de dados	Citações encontradas	Citações duplicadas	Citações excluídas após leitura do resumo	Citações incluídas após leitura do resumo	Citações incluídas após leitura do artigo
PubMed	300	0	228	72	26
Cochrane	133	71	62	0	0
Lilacs	4	1	3	0	0
Embase	280	119	147	14	1
CRD	4	4	0	0	0
Total	721	195	440	86	27

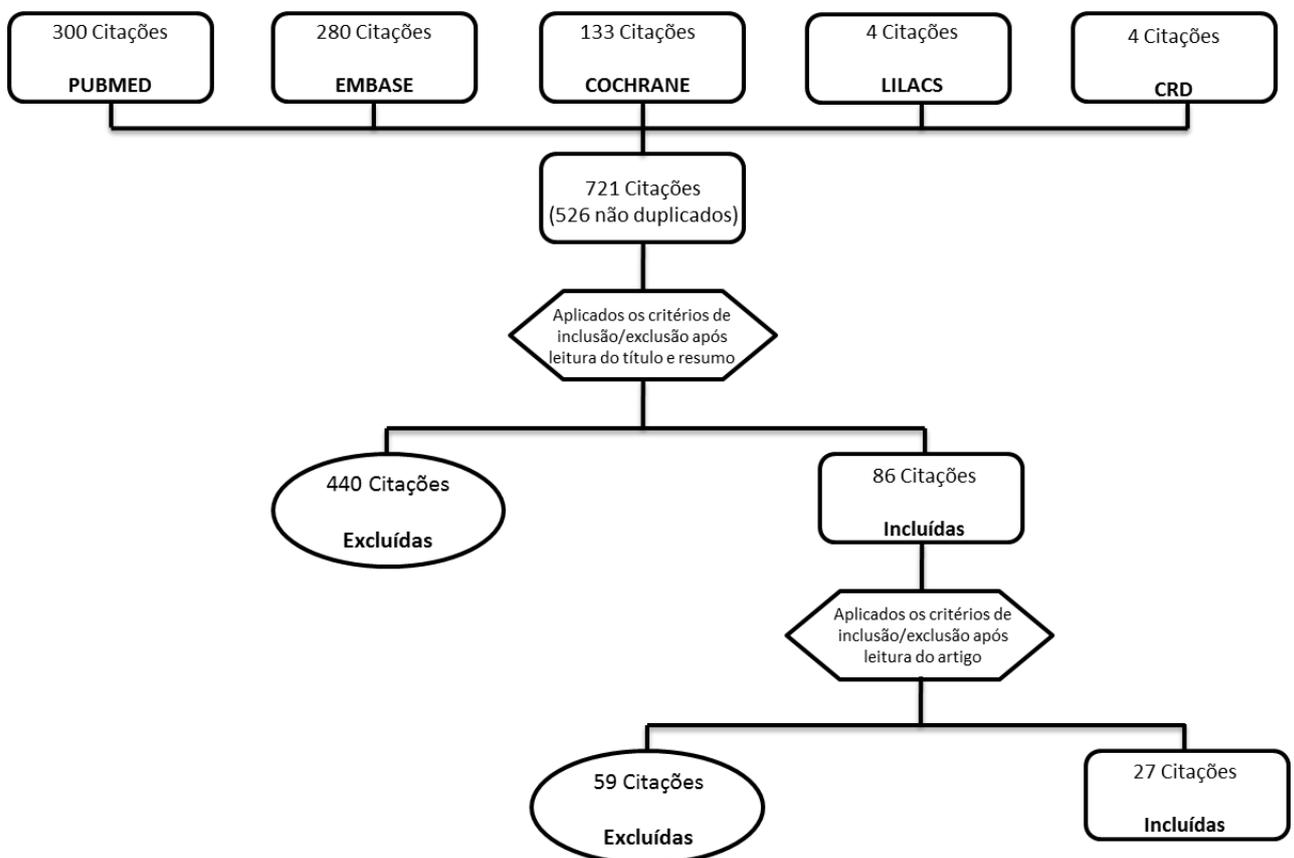


Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos de eficácia e segurança selecionados (até 2014)

Na primeira busca sistemática realizada em 2014, foram selecionadas 27 citações, dentre as quais, 22 avaliaram o uso de omalizumabe na população ≥ 12 anos, e 4 avaliaram o uso de omalizumabe na população ≥ 6 anos e 1 revisão sistemática compreendendo estudos que avaliaram os dois subgrupos.

6.5.1 Estudos de omalizumabe com população a partir de 12 anos

Os estudos que avaliaram omalizumabe na população ≥ 12 anos, incluídos nesta revisão, são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Estudos incluídos na revisão sistemática

Tipo de estudo	Autores	Publicação	Ano
Revisão Sistemática (1)	Norman G. et. al.	Health Technol Assess	2013
	Bardelas J., et. al.	Asthma J	2012
Ensaio clínico randomizado (8)	Rubin A.S., et. al.	Asthma J	2012
	Bousquet J. et. al.	Allergy	2011
	Hanania NA., et. al.	Ann Intern Med	2011
	Ohta K., et. al.	Respirology	2009
	Niven R., et. al.	Respir Med	2008
	Humbert M., et. al.	Allergy	2005
	Ayres J.G., et. al.	Allergy	2004
	Estudos Observacionais adultos e crianças (14)	Caminati M. et. al.	Pulmonary Pharmacol & Therapeutics
Barnes N., et. al.		Journal of Asthma	2013
Braunstahl G.J., et. al.		Respiratory Medicine	2013a
Braunstahl G.J., et. al.		Allergy, Asthma & Clinical Immunology	2013b
Grimaldi-Bensouda L., et. al.		Chest	2013
Lafeuille M.H., et. al.		J Allergy Clin Immunol: In Practice	2013
Lafeuille M.H., et. al.		Ann Allergy Asthma Immunol	2012
Schumann C., et. al.		Clin Respir J	2012
Tzortzaki E.G., et. al.		Pulm Pharmacol Ther.	2012
Wittchen H.-U., et. al.		Int Arch Allergy Immunol	2012
Cazzola M., et. al.		Respir Med	2010
Molimard M., et. al.		Respir Med	2010
Brusselle G, et. al.		Respir Med	2009
Korn S., et. al.		Respir Med	2009

A qualidade da revisão sistemática incluída nesta pesquisa foi avaliada de acordo com os critérios adaptados de AMSTAR (Shea et al., 2007; Shea et al., 2009), conforme Tabela 5.

Tabela 5. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas

Parâmetros	Norman, 2013
A revisão se baseou em uma pergunta estruturada, explícita e sensível?	SIM
A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa?	SIM
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	SIM
A avaliação dos estudos clínicos pode ser reproduzida?	SIM
Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?	SIM
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento/exposição?	SIM
O desfecho apresentado pelo estudo é clinicamente relevante?	SIM
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	SIM

O modelo proposto por Jadad et al., (1996) foi utilizado na avaliação dos estudos clínicos randomizados e controlados incluídos nesta pesquisa (Tabela 6).

Tabela 6. Avaliação da qualidade dos estudos clínicos randomizados controlados

Estudo	Score de Jadad*	Qualidade da evidência
Bardelas et al., 2012	3	Alta
Rubin et al., 2012	2	Baixa
Bousquet et al., 2011	3	Alta
Hanania et al., 2011	4	Alta
Ohta et al., 2009	3	Alta
Niven et al., 2008	2	Baixa
Humbert et al., 2005	4	Alta
Ayres et al., 2004	2	Baixa

*0-2=baixa; 3-5=alta (Jaddad et. al. 1996)

6.5.1.1 Descrição dos estudos selecionados da literatura.

A descrição dos estudos selecionados e incluídos na revisão da literatura está apresentada nas tabelas 7, 8 e 9 (revisão sistemática, estudos clínicos randomizados, estudos observacionais prospectivos e retrospectivos, respectivamente).

Tabela 7. Descrição da revisão sistemática incluída

Origem/Tipo do estudo	População	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados
<p>Norman et al., 2013</p> <p>Origem do trabalho: Reino Unido</p> <p>Tipo: Revisão sistemática de estudos clínicos randomizados (ECR) e observacionais.</p>	<p>Pacientes ≥12 anos com asma alérgica persistente grave;</p> <p>e</p> <p>Crianças entre 6 e 12 anos com asma alérgica persistente grave.</p> <p>Obs: apenas resultados para o grupo acima de 12 anos foram descritos nesta tabela.</p>	<p>Terapia adicional de omalizumabe.</p> <p>Altas doses diárias de CI/LABA com possível adição de leucotrienos, teofilinas ou beta2-agonistas de liberação controlada.</p> <p>Altas doses diárias de CI/LABA com possível adição de leucotrienos, teofilinas ou beta2-agonistas de liberação controlada, mais corticoides orais (CO) frequente/contínuo.</p>	<p>Exacerbações clinicamente significantes (CS);</p> <p>Incidência de exacerbações graves CS;</p> <p>Hospitalizações por asma;</p> <p>Sintomas da asma;</p> <p>Qualidade de vida (com AQLQ, Asthma Quality of Life Questionnaire);</p> <p>Uso de CO (redução da dose/frequência / retirada);</p>	<p>✓ Resultados dos estudos em população ≥12 anos:</p> <p>Foram incluídos 11 ECRs, dos quais, 10 envolveram pacientes ≥12 anos; além de 13 estudos observacionais, dos quais, 11 em pacientes ≥12 anos.</p> <p>Exacerbações CS: baseado nos ECRs, o omalizumabe reduziu a taxa de exacerbações CS (INNOVATE: razão da taxa: 0,74; IC 95% 0,55 – 1,00; EXALT: 0,57; IC 95% 0,42 – 0,78). A redução foi mais acentuada nos pacientes respondedores à terapia adicional de omalizumabe. Nos estudos observacionais, houve reduções substanciais das taxas de exacerbações CS comparadas com as taxas basais (baseline) (APEX: de 3,67/ano no baseline para 1,73/ano em 12 meses; Tzortzaki 2012: de 2,27/ano no baseline para 0,66/ano em 4 anos).</p> <p>Exacerbações graves CS: nos ECRs, o omalizumabe reduziu a taxa de exacerbações graves CS (INNOVATE: razão da taxa: 0,50; IC 95% 0,32 – 0,78; EXALT: 0,56; IC 95% 0,34 – 0,92; este benefício também foi observado nos estudos abertos). A redução foi mais acentuada nos pacientes respondedores à terapia adicional de omalizumabe. Nos observacionais, também houve reduções substanciais das taxas de exacerbações graves CS comparadas com as taxas basais (EXPERIENCE: de 2,1/ano para 0,1/8 meses em 8 meses; Korn 2009: de 4,5/ano no baseline para 0,3/ano em 6 meses).</p> <p>Hospitalizações: foram reduzidas nos ECRs (INNOVATE: razão da taxa: 0,54; IC 95% 0,25 – 1,17; EXALT: razão da taxa: 0,33; IC 95% 0,12 – 0,94) e 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).</p> <p>Sintomas da asma: O omalizumabe mostrou melhora estatisticamente significativa dos sintomas da asma nos ECRs. Os estudos observacionais também mostraram significância estatística dos resultados (para estudos que reportaram o valor de baseline).</p> <p>Qualidade de vida (AQLQ): resultados estatisticamente significativos foram observados nos ECRs (alterações a partir do baseline de omalizumabe vs. placebo foram de: 0,91 vs. 0,46 respectivamente, p<0,001 no INNOVATE (28 semanas); e de: 1,06 vs. -0,07 (p< 0,001) no EXALT (31 semanas). Nos estudos observacionais, houve aumento de 2,4 pontos no APEX após 16 semanas (diferença vs. baseline), e no EXPERIENCE, 58,2% dos pacientes apresentaram aumento ≥0,5 pontos.</p> <p>Uso de CO: no EXALT, a razão da taxa da retirada ou redução de CO foi 2,04 (IC 95% 0,81 – 5,12) em 16 semanas, 2,06 (IC 95% 1,08 – 3,94) em 32 semanas.</p>

Tabela 8. Descrição dos estudos clínicos randomizados incluídos

Estudo	Desenho	População	Intervenção/ comparador	Desfechos	Resultados
Bardelas et. al., 2012 Origem do trabalho: EUA	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo controlado de grupos paralelos, com 24 semanas de duração. O estudo consistia de duas fases: período de triagem (2 semanas) + período de tratamento duplo-cego (24 semanas).	Pacientes ≥ 12 anos com asma alérgica inadequadamente controlada apesar do uso de média ou alta dose de corticoide inalatório (CI) associado a um β -agonista de longa ação (LABA) ou associado a um outro tratamento de manutenção da asma, de acordo com diretriz local.	Pacientes receberam Omalizumabe (n=136) ou placebo (n=135).	<p>Objetivo primário: alteração do escore total de ACT a partir do valor inicial (<i>baseline</i>).</p> <p>Desfechos secundários: avaliação global da efetividade do tratamento pelo investigador (<i>Investigator's Global Evaluation of Treatment Effectiveness, IGETE</i>). O impacto na produtividade utilizando o questionário WPAI-A (<i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – Asthma</i>). Segurança.</p>	<p>Foram 271 pacientes envolvidos.</p> <p>Varição de ACT: a melhora foi maior no grupo omalizumabe comparado com placebo (média dos mínimos quadrados, MMQ: 5,01 e 4,36, respectivamente; diferença não significativa, $p=0,1779$). Benefícios significativos foram observados na alteração do escore de ACT (MMQ: 6,66 e 5,27, nos grupos omalizumabe vs. placebo, respectivamente, $p=0,0334$) no subgrupo de pacientes com asma não controlada ($ACT \leq 15$) inicialmente, <i>baseline</i>.</p> <p>IGETE: mais pacientes tratados com omalizumabe (26/127, 20%) comparados com placebo (19/131, 15%) tiveram resultado “excelente” e benefícios significativos ($p=0,0321$) foram observados no subgrupo de pacientes com asma não controlada ($ACT \leq 15$) inicialmente, <i>baseline</i>.</p> <p>Segurança: os eventos adversos foram similares entre os dois grupos, sem relatos de eventos adversos sérios ou morte.</p>

Estudo	Desenho	População	Intervenção/comparador	Desfechos	Resultados
<p>Rubin et al., 2012</p> <p>Origem do trabalho: Estudo realizado em 3 centros localizados no Brasil</p> <p>Estudo QUALITX</p>	<p>Estudo randomizado aberto de grupos paralelos, com duração de 20 semanas.</p>	<p>Pacientes com idade entre 12-75 anos, com asma alérgica grave persistente não controlada apesar do tratamento com doses de corticoide inalatório (CI, i.e. $\geq 500\mu\text{g}/\text{dia}$ fluticasona ou equivalente) associado a um β-agonista de longa ação (LABA).</p>	<p>Pacientes foram randomizados (2:1) para receber terapia LABA + CI (n=38) ou omalizumabe adicionado à terapia LABA + CI (n=88).</p>	<p>Desfecho primário: comparar o efeito do omalizumabe como tratamento adicional sobre a qualidade de vida dos pacientes através do Questionário de Qualidade de Vida Relacionada à Asma (<i>Asthma-related Quality of Life Questionnaire</i> [AQLQ]).</p> <p>Desfechos secundários: frequência de exacerbações, uso de medicamento de resgate, avaliação da função pulmonar, avaliação do investigador e do paciente da efetividade global do tratamento (GETE) e segurança.</p>	<p>116 pacientes foram envolvidos.</p> <p>Qualidade de vida: No grupo omalizumabe, o escore geral de AQLQ foi de 3,2 (0,9) (média [DP]) no <i>baseline</i> e 4,4 (1,3) na semana 20 vs. 3,0 (1,0) o <i>baseline</i> e 3,0 (1,1) na semana 20, no grupo controle. A alteração média do <i>baseline</i> no escore geral do AQLQ na semana 20, no grupo omalizumabe foi 1,2 (0,2) vs. 0,0 (0,1) no grupo controle, mostrando uma melhora significativa nos escores do <i>baseline</i> no grupo omalizumabe (p, 0,001). Houve também uma diferença estatisticamente significativa (p< 0,001) no número de pacientes que apresentaram aumento >1,5 pontos a partir do <i>baseline</i> no escore geral de AQLQ depois de 20 semanas, indicando assim uma melhor qualidade de vida no grupo do omalizumabe.</p> <p>Desfechos secundários: Não houve diferença significativa com relação ao uso de medicação de resgate, incidência de exacerbação e eventos adversos entre os grupos. A avaliação da efetividade global do tratamento foi significativamente melhor para o omalizumabe (p<0,0001).</p>

Estudo	Desenho	População	Intervenção/comparador	Desfechos	Resultados
<p>Bousquet et al. 2011</p> <p>Origem do trabalho: Estudo multicêntrico em 106 centros localizados em 14 países (Reino Unido, Canadá, Alemanha, Espanha, Dinamarca, Israel, Hungria, Noruega, Suíça, Suécia, Polônia, Turquia, Itália e Bélgica).</p> <p>Estudo EXALT</p>	<p>Estudo randomizado aberto de grupos paralelos, com 32 semanas de duração.</p>	<p>Pacientes com idade entre 12-75 anos, com asma alérgica grave persistente não controlada apesar do tratamento diário com doses de corticoide inalatório (CI, i.e. $\geq 800\mu\text{g}/\text{dia}$ de dipropionato de beclometasona ou equivalente) associado a um β-agonista de longa ação (LABA), foram elegíveis ao estudo.</p> <p>Durante as primeiras semanas na fase de <i>run-in</i> do estudo, foi permitido o aumento da dose de CI e somente aqueles com asma inadequadamente controlada apesar do uso diário de altas doses de CI ($>1000\mu\text{g}/\text{dia}$ de dipropionato de beclometasona ou equivalente) associado a LABA continuaram o estudo.</p>	<p>Pacientes foram randomizados (2:1) para receber terapia otimizada da asma (step 4 GINA, 2004) (n=128) ou omalizumabe adicionado à terapia otimizada da asma (n=272).</p>	<p>Desfecho primário: taxa de persistência de resposta (%) em pacientes recebendo omalizumabe na semana 16 e 32. Respostas foram baseadas na avaliação global do investigador (GETE).</p> <p>Desfechos secundários: exacerbações clinicamente significantes (ECS) e ECS grave durante a fase de 32 semanas de duração do tratamento. Visitas emergenciais relacionadas à asma (incluindo hospitalizações, visitas a salas de emergência e visitas não agendadas ao médico), qualidade de vida (Questionário de controle da asma; 0= bom controle e 6=controle inadequado) e perfil de segurança do medicamento.</p>	<p>400 pacientes foram envolvidos.</p> <p>Avaliação de resposta ao omalizumabe: de acordo com a avaliação do investigador da efetividade global do tratamento (GETE), mais pacientes do grupo omalizumabe foram classificados como respondedores durante todo tratamento, semanas 16 e 32 (171 [62,9%] omalizumabe vs. 18 [14,1%] terapia otimizada; $P < 0,001$).</p> <p>ECS: Na semana 32 de tratamento, $RR=0,57$; IC 95% 0,417-0,778; $p < 0,001$. No grupo omalizumabe, essa taxa foi de 0,55 enquanto que no grupo da terapia otimizada foi de 0,98.</p> <p>ECS graves: Na semana 32 de tratamento, $RR= 0,56$; IC 95% 0,341-0,924; $p=0,0023$. No grupo omalizumabe, essa taxa foi de 0,24 enquanto que no grupo da terapia otimizada foi de 0,42.</p> <p>Hospitalizações devido à asma: Na semana 32 de tratamento, $RR= 0,33$; IC 95% 0,118-0,937; $p=0,037$. No grupo omalizumabe, essa taxa foi de 0,05 enquanto que no grupo da terapia otimizada foi de 0,14.</p> <p>Visitas de emergência devido à asma: Na semana 32 de tratamento, $RR= 0,40$; IC 95% 0,244-0,654; $p < 0,001$. No grupo omalizumabe, essa taxa foi de 0,35 enquanto que no grupo da terapia otimizada foi de 0,83.</p> <p>Segurança: A ocorrência de eventos adversos foi levemente maior para o grupo tratado com omalizumabe (67,2% vs. 53,9%).</p>

Estudo	Desenho	População	Intervenção/ comparador	Desfechos	Resultados
<p>Hanania et al., 2011</p> <p>Origem do trabalho: Estudo multicêntrico em 197 centros localizados no EUA e Canadá.</p>	<p>Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo controlado de grupos paralelos, com 48 semanas de duração.</p>	<p>Pacientes com idade entre 12-75 anos, com asma alérgica grave persistente não controlada apesar do tratamento com altas doses de corticoide inalatório (CI, i.e. ≥ 500 mcg de fluticasona duas vezes ao dia) associado a um β-agonista de longa ação (LABA) com ou sem outro medicamento de controle (ex. corticoide oral).</p>	<p>Pacientes receberam Omalizumabe (n=427) ou placebo (n=423).</p>	<p>Objetivo primário: taxa de exacerbação (piora da asma requerendo tratamento com corticoides sistêmicos por pelo menos 3 dias) durante a fase de 48 semanas de duração do tratamento.</p> <p>Desfechos secundários: uso de medicamento de resgate, redução dos sintomas de asma, qualidade de vida (versão padronizada do Questionário de qualidade de vida, AQLQ[S]) e perfil de segurança do tratamento.</p>	<p>Foram 850 pacientes envolvidos.</p> <p>Taxas de exacerbações da asma: foram significativamente reduzidas no grupo de pacientes que recebeu omalizumabe em comparação com o grupo de pacientes 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.</p> <p>Qualidade de vida: omalizumabe quando comparado ao grupo placebo, melhorou os escores médios de qualidade de vida AQLQ[S] (0,29 pontos; IC 0,15 - 0,43).</p> <p>Uso de medicamento de resgate: omalizumabe reduziu a necessidade de uso de medicamento de resgate, albuterol (-0,27 puff/d; IC -0,49/d -0,04/d) comparado ao placebo.</p> <p>Redução dos sintomas da asma: omalizumabe reduziu os escores de sintomas de asma (-0,26; IC -0,42 para -0,10) comparado ao placebo.</p> <p>Segurança: a incidência de eventos adversos (80,4% versus 79,5%) e de eventos adversos sérios (9,3% versus 10,5%) foi semelhante entre os grupos tratados com omalizumabe e placebo, respectivamente.</p>

Estudo	Desenho	População	Intervenção/ comparador	Desfechos	Resultados
<p>Ohta et al.2009</p> <p>Origem do trabalho: Estudo multicêntrico em 73 centros localizados no Japão</p>	<p>Estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado de grupos paralelos, com duração de 16 semanas.</p>	<p>Pacientes com idade entre 20-75 anos, com asma alérgica moderada a grave, diagnosticada a mais de um ano, que eram sintomáticos apesar do uso de corticoide inalatório (CI, ex. dipropionato de beclometasona $\geq 800\mu\text{g}/\text{dia}$ ou equivalente) associado a um ou mais medicamentos de controle, como: β-agonista de longa ação (LABA), ou teofilina de liberação sustentada, anti-leucotrieno ou corticoide oral (CO).</p>	<p>Pacientes receberam Omalizumabe (n=158) ou placebo (n=169).</p>	<p>Desfecho primário: alterações no Pico de Fluxo Expiratório (PFE) na parte da manhã, relacionadas aos valores de PFE do início do estudo (<i>baseline</i>).</p> <p>Desfechos secundários: Avaliação de sintomas de asma, o uso de medicamento de resgate, estado do sono, exacerbação clinicamente significativa (ECS), segurança do medicamento e avaliação geral do médico da efetividade do tratamento.</p>	<p>327 pacientes envolvidos.</p> <p>PFE: Grupo de pacientes tratados com omalizumabe apresentou diferença no PFE pela manhã de 15,45 L/min com relação ao valor medido no início do estudo (<i>baseline</i>), enquanto que no grupo controle essa diferença foi de 2,25 L/min, uma diferença estatisticamente significativa de 13,19 L/min ($p=0,0004$) entre os grupos avaliados.</p> <p>ECS: ocorreram em seis pacientes (4%) tratados com omalizumabe e em 18 (11%) dos que receberam placebo, sendo o risco de exacerbação significativamente menor para o grupo omalizumabe ($p=0,0192$).</p> <p>Outros desfechos: Embora alterações numéricas favoráveis nos desfechos clínicos secundários avaliados (escore de sintomas de asma, o uso de medicamentos de resgate e escore de estado de sono) foram observadas para o grupo tratado com omalizumabe, elas não alcançaram a significância quando comparadas ao grupo controle.</p> <p>Segurança: A ocorrência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos (90,1% omalizumabe vs. 86,6% placebo), à exceção de reação no local da injeção, que foi mais frequente no grupo tratado com omalizumabe.</p>

Estudo	Desenho	População	Intervenção/comparador	Desfechos	Resultados
Niven et al., 2008 Origem do trabalho: estudo conduzido em 49 centros da Europa (França, Alemanha, Espanha, Suíça e Reino Unido).	Análise post-hoc de subgrupo do estudo de Ayres et al. 2004 (randomizado, aberto, de 1 ano e multicêntrico).	O subgrupo analisado consistia de pacientes com asma alérgica persistente grave inadequadamente controlada 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).	Omalizumabe (n=115) ou placebo (n=49).	Taxa anual de exacerbação Taxa anual de incidente relacionada à piora da asma (IRPA) % volume expiratório forçado no 1° segundo (VEF1) predito Sintomas da asma Qualidade de vida (mini-AQLQ)	<p>164 pacientes envolvidos (115 no grupo omalizumabe e 49 no grupo placebo).</p> <p>Taxa anual de exacerbação da asma: foi significativamente reduzida em 59% no grupo omalizumabe vs. controle (1,26 vs. 3,06; p < 0,001).</p> <p>IRPA: foi significativamente reduzida em 40% no grupo omalizumabe comparado com controle (5,61 vs. 9,40; p < 0,05).</p> <p>VEF₁ predito: melhorou significativamente (71% vs. 60%; P < 0,001)</p> <p>Sintomas da asma: melhorou significativamente (alteração do escore a partir do <i>baseline</i> de -6.7 vs. 0.5; p < 0,05).</p> <p>Qualidade de vida: o escore geral do mini-AQLQ melhorou significativamente (1,32 vs. 0,17; p < 0,001).</p> <p>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), a taxa de IRPA foi reduzida em 50% vs. controle (4,71 vs. 9,40; p < 0,01). Também houve melhora significativa vs. controle nos parâmetros de VEF1 do predito (73% vs. 60%; p < 0,001); alteração dos escores dos sintomas a partir do <i>baseline</i> (-8,1 vs. 0,5; p < 0,001); e do escore geral do Mini-AQLQ (1,81 vs. 0,17; p < 0,001).</p>

Estudo	Desenho	População	Intervenção/ comparador	Desfechos	Resultados
<p>Humbert et al.2005</p> <p>Origem do trabalho: Estudo multicêntrico em 108 centros localizados em 14 países (Reino Unido, França, Canadá, Austrália, Alemanha, México, África do Sul, Espanha, EUA, Hungria, Escócia, Nova Zelândia, Itália e Bélgica).</p> <p>Estudo INNOVATE</p>	<p>Estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado de grupos paralelos, com 28 semanas de duração.</p>	<p>Pacientes com idade entre 12-75 anos, com asma alérgica grave persistente não controlada apesar do tratamento diário com altas doses de corticoide inalatório (CI, i.e. >1000µg/dia de dipropionato de beclometasona ou equivalente) associado a um β-agonista de longa ação (LABA).</p>	<p>Omalizumabe (n=209) ou placebo (n=210).</p>	<p>Desfecho primário: taxa de exacerbações clinicamente significativas ECS (requerendo tratamento com corticoides sistêmicos) durante a fase de 28 semanas de duração do tratamento.</p> <p>Desfechos secundários: visitas emergenciais relacionadas à asma (incluindo hospitalizações, visitas de emergência e consultas médicas não agendadas), sintomas da asma, qualidade de vida (AQLQ), PEF pela manhã, avaliação da efetividade global do tratamento (GETE) e perfil de segurança do medicamento.</p>	<p>482 pacientes envolvidos.</p> <p>ECS: Após ajuste para correção de uma diferença entre os grupos, relacionada à história clínica pregressa de exacerbações dos pacientes pré-tratamento, a taxa de ECS foi de 0,68 no grupo tratado com omalizumabe e de 0,91 no grupo tratado com placebo (redução de 26%), durante o período de 28 semanas de tratamento (p=0,042).</p> <p>ECS grave: omalizumabe reduziu significativamente (0,24 vs. 0,48; p=0,002)</p> <p>Taxa de visitas de emergência: omalizumabe reduziu significativamente (0,24 vs. 0,43; p=0,038).</p> <p>Qualidade de vida: maior proporção de pacientes tratados com omalizumabe atingiu ≥0,5 pontos a partir dos escores medidos no início do estudo (<i>baseline</i>) vs placebo (60,8% vs. 47,8%, p=0,008).</p> <p>PEF pela manhã: melhora significativa foi mostrada no grupo omalizumabe (p=0,042).</p> <p>Sintomas da asma: melhora significativa foi mostrada no grupo omalizumabe (p=0,039).</p> <p>Segurança: No geral, ambos os grupos tratados apresentaram similar incidência de eventos adversos (72,2% omalizumabe e 75,5% placebo), sendo a maioria de gravidade leve ou moderada.</p>

Estudo	Desenho	População	Intervenção/comparador	Desfechos	Resultados
<p>Ayres et al., 2004</p> <p>Origem do trabalho: Estudo multicêntrico em 49 centros localizados em cinco países da Europa (França, Alemanha, Espanha, Suíça e Reino Unido).</p>	<p>Estudo randomizado aberto de grupos paralelos, com 12 meses de duração.</p>	<p>Pacientes com idade entre 12 e 73 anos, com asma alérgica moderada a grave, diagnosticados a mais de dois anos, que eram sintomáticos apesar de receberem média ou alta dose diária de corticosteroide inalatório (CI), podendo estar em uso regular ou não de um β-agonista de longa ação, LABA (78% dos pacientes incluídos faziam uso contínuo de CI/LABA) e 21,2% também utilizavam corticoide sistêmico.</p> <p>No início do estudo (<i>baseline</i>), 38,8% dos pacientes estavam recebendo dose diária de 2000μg de beclometasona ou equivalente, 30,1% recebendo 1000μg e 16,0% recebendo 4000μg</p>	<p>Pacientes receberam omalizumabe (n=206) adicionado ao melhor cuidado de suporte (BSC, <i>best supportive care</i>) ou apenas BSC (n=106).</p>	<p>Desfecho primário: número anualizado de incidentes relacionados à deterioração da asma (IRDA).</p> <p>Desfechos secundários: número de exacerbações clinicamente significantes (ECS), função pulmonar, utilização de medicação de resgate, sintomas da asma (Questionário Wasserfallen, 1997), redução na dose de corticoide e segurança.</p>	<p>312 pacientes envolvidos.</p> <p>IRDA: O número anualizado de IRDA foi reduzido de 9,76 com BSC isolado para 4,92 por paciente/ano com o uso de omalizumabe como terapia adicional (p<0,001), uma redução de 49,6% [IC 95%: 27,8-64,8%].</p> <p>Taxa anualizada de ECS: foi significativamente reduzida com omalizumabe quando comparado ao BSC (1,12 e 2,86 pacientes/ano, respectivamente; p<0,001), uma redução de 60,8% [IC 95%: 27,8-64,8%].</p> <p>Sintomas da asma: Uma redução nos sintomas da asma relativa ao grupo padrão foi observada (diminui 6,5 e 0,7, respectivamente; p<0,001).</p> <p>Uso de medicamento de resgate: 41,4% dos pacientes tratados com omalizumabe reduziu o uso para <1dia/semana, comparado a 20,7% no grupo placebo (p<0,001).</p> <p>Função pulmonar: Omalizumabe mostrou melhoras significativas na função pulmonar quando comparados com BSC (2,48L e 2,28L, respectivamente, p=0,02).</p> <p>Segurança: O tratamento com omalizumabe se mostrou bem tolerado. A incidência de eventos adversos não foi estatisticamente diferente entre os grupos de tratamento.</p>

Tabela 9. Descrição dos estudos observacionais incluídos

Estudo	Objetivo /Desenho	População	Fonte dos dados	Desfechos	Resultados
Caminati et al., 2014 Origem do trabalho: Estudo multicêntrico, realizado em nove centros localizados na Itália (NEONet – North East Omalizumab Network)	Objetivo: avaliar os benefícios clínicos de omalizumabe no cenário de vida real. Desenho: Estudo observacional retrospectivo.	Pacientes com asma alérgica grave (etapa 5 do GINA).	Os dados foram coletados de prontuários médicos entre abril e setembro de 2013. Os dados de todos os pacientes que tinham recebido pelo menos uma dose de omalizumabe foram analisados.	Para cada paciente, os seguintes parâmetros, antes e depois do tratamento, foram analisados: <ul style="list-style-type: none"> • Avaliação da função pulmonar por VEF₁ e CVF (capacidade vital forçada); • Exacerbações; • Segurança e tolerabilidade; • Evolução global do paciente pelo questionário de avaliação global de eficácia (GETE); 	<p>59 pacientes foram elegíveis ao tratamento, com média de idade de 45,59 ± 11,51 anos.</p> <p>Função pulmonar: 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. 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).</p> <p>Exacerbações: a proporção de pacientes sem eventos foi significativamente maior comparada à proporção de pacientes antes do início do tratamento com omalizumabe (p<0,01).</p> <p>Segurança: Nenhum caso de reações sistêmicas e outros eventos adversos, além da reação no local de injeção em 13,4% dos pacientes após a administração do medicamento foi relatado.</p> <p>GETE: do total de pacientes, 77,4% obtiveram completo controle da asma e foram considerados como respondedores.</p>

Estudo	Objetivo /Desenho	População	Fonte dos dados	Desfechos	Resultados
Barnes et al., 2013 Origem do trabalho: Estudo multicêntrico em 10 centros localizados no Reino Unido.	Objetivo: comparar o uso de corticoide oral e a frequência das exacerbações pré e pós-omalizumabe. Desenho: Estudo retrospectivo observacional.	Pacientes (> 12 anos) com asma alérgica grave que estavam em uso de omalizumabe por ≥12 meses.	Os dados foram coletados de prontuários médicos entre fevereiro/1020 e janeiro/2011.	Desfecho primário: utilização de corticoide oral (CO), em 12 meses antes e depois do omalizumabe. Desfechos secundários: taxa de exacerbação, hospitalização, função pulmonar.	136 pacientes envolvidos. Uso de CO: Quantidade média total de CO prescritos 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. Função pulmonar: O percentual médio do VEF1* aumentou de 66% no <i>baseline</i> para 75,2% na semana 16 do uso de omalizumabe. Exacerbações: O número de exacerbações diminuiu em 53% após 12 meses do início de omalizumabe. Hospitalizações: visitas de emergência reduziram em 77% e hospitalizações em 61% nos 12 meses após o início de omalizumabe. * VEF1: volume expiratório forçado no 1° segundo.

Estudo	Objetivo /Desenho	População	Fonte dos dados	Desfechos	Resultados
<p>Braunstahl et al., 2013a</p> <p>Origem do trabalho: Registro de pacientes de 14 países da Europa, Américas e Ásia.</p> <p>Estudo eXpeRience</p>	<p>Objetivo: Avaliar efetividade e segurança de omalizumabe em pacientes no cenário de mundo real.</p> <p>Desenho: Estudo observacional de registro de pacientes global de 2 anos, pós-marketing.</p>	<p>Pacientes com asma alérgica (mediada por IgE) persistente não controlada que tinham iniciado omalizumabe dentro das 15 semanas prévias ao estudo.</p>	<p>Os dados foram coletados de prontuários médicos em visitas ocorridas em 16 semanas, em 8, 12, 18 e 24 meses, após início do tratamento com omalizumabe, com pelo menos duas coletas de dados por ano.</p>	<p>Avaliação global da efetividade do tratamento pelo médico (GETE).</p> <p>Exacerbações.</p> <p>Sintomas e uso de medicação de resgate.</p> <p>Função pulmonar.</p> <p>Controle da asma e qualidade de vida relacionada à asma.</p> <p>Utilização de recursos</p> <p>Uso de corticoide oral (CO)</p> <p>Eventos adversos sérios</p>	<p>943 pacientes envolvidos.</p> <p>GETE pelo médico: 69,9% dos pacientes foram respondedores ao omalizumabe após 16 (± 1) semanas.</p> <p>Exacerbações: 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.</p> <p>Sintomas e uso de medicação de resgate: foram reduzidos em >50% a partir do <i>baseline</i> em 24 meses.</p> <p>Função pulmonar: um valor normal (VEF1 $\geq 80\%$ do predito ou do melhor pessoal) foi observado em 37,7% e 36,2% dos pacientes em 12 e 24 meses respectivamente, comparado com 13,6% na semana anterior ao <i>baseline</i>.</p> <p>Controle da asma e qualidade de vida relacionada à asma: baseado na avaliação do investigador, uma maior proporção de pacientes teve a asma controlada ou parcialmente controlada em 12 e 24 meses do que foi observado no <i>baseline</i> (85,0% e 87,1%, respectivamente, versus 24,2%). Os pacientes com omalizumabe também apresentaram melhora clinicamente relevante nos escores de qualidade de vida (AQLQ).</p> <p>Utilização de recursos: houve redução na média anualizada de recursos em saúde utilizados (hospitalizações, visitas de emergência e visitas médicas não agendadas) por paciente em 12 e 24 meses após tratamento com omalizumabe.</p> <p>Uso de corticoide oral (CO): O uso de CO na manutenção dos sintomas foi menor em 24 meses (14,2%) comparado com o uso em 12 meses (16,1%) e no <i>baseline</i> (28,6%).</p> <p>Eventos adversos sérios: No geral, o omalizumabe apresentou um perfil de segurança aceitável.</p>

Estudo	Objetivo /Desenho	População	Fonte dos dados	Desfechos	Resultados
<p>Braunstahl et al., 2013b</p> <p>Origem do trabalho: Estudo de registro de pacientes de 14 países da Europa, Américas e Ásia.</p> <p>Estudo eXpeRience</p>	<p>Objetivo: Avaliar o efeito de omalizumabe no uso de corticosteroide oral (CO) em pacientes de mundo real.</p> <p>Desenho: Estudo observacional de registro de pacientes global de 2 anos, pós-marketing.</p>	<p>Pacientes com asma alérgica (mediada por IgE) persistente não controlada que tinham iniciado omalizumabe dentro das 15 semanas prévias ao estudo.</p>	<p>Os dados foram coletados de prontuários médicos em visitas ocorridas em 16 semanas, em 8, 12, 18 e 24 meses, após início do tratamento com omalizumabe, com pelo menos duas coletas de dados por ano.</p>	<p>Uso de CO.</p>	<p>943 pacientes envolvidos, dos quais, 263 recebiam CO para manutenção da asma no <i>baseline</i>.</p> <p>A proporção de pacientes recebendo CO para manutenção da asma apresentou uma redução marcante em 12 meses (16,1%) e 24 meses (14,2%) comparado como <i>baseline</i> (28,6%; população <i>intent-to treat</i>).</p>
<p>Grimaldi-Bensouda et al., 2013</p> <p>Origem do trabalho: estudo conduzido em centros localizados na França.</p>	<p>Objetivo: avaliar o efeito de omalizumabe no tratamento de pacientes na prática clínica habitual.</p> <p>Desenho: estudo observacional de mundo real.</p>	<p>Pacientes ≥ 18 anos com asma grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) e beta-agonista de longa ação (LABA) foram avaliados antes e depois do uso de omalizumabe.</p>	<p>Os dados foram coletados durante as visitas dos investigadores.</p>	<p>Exacerbações graves da asma (estimadas pelo número de episódios que levaram a hospitalizações ou visitas de emergência).</p>	<p>767 pacientes foram recrutados, dos quais 374 receberam omalizumabe pelo menos uma vez (período médio de observação, 20,4 meses).</p> <p>O uso de omalizumabe foi associado com um risco relativo ajustado de 0,57 (IC 95% 0,43 – 0,78) para hospitalizações ou visitas de emergência por asma. Nos usuários de omalizumabe, o risco relativo ajustado de hospitalizações ou visitas de emergência por asma durante o período de tratamento com omalizumabe vs. período de não-tratamento foi de 0,40 (IC 95% 0,28 – 0,58).</p>

Estudo	Objetivo /Desenho	População	Fonte dos dados	Desfechos	Resultados
Lafeuille et al., 2013 Origem do trabalho: EUA	<p>Objetivo: avaliar a associação entre o tratamento consistente com omalizumabe e o controle da asma.</p> <p>Desenho: estudo retrospectivo observacional.</p>	<p>Pacientes com ≥ 12 anos com ≥ 1 dispensação de omalizumabe, ≥ 6 meses de elegibilidade contínua antes da primeira dispensação (período <i>washout</i>), ≥ 1 diagnóstico para asma, durante o período de <i>baseline</i>.</p>	<p>Os dados foram coletados da base de dados administrativa e integrada contendo dados de 45 grandes empresas, planos de saúde, governo e organizações públicas, com cobertura de 18 milhões de vida. Foram coletados dados entre janeiro/2002 e março/2009.</p>	<p>Evento relacionado à perda de controle da asma, definido como ≥ 1 visita à emergência ou hospitalização associada à asma, ≥ 6 registros de dispensação de SABA, ou ≥ 2 registros de dispensação de CO durante 12 meses.</p> <p>SABA: beta-agonista de curta ação; CO: corticoide oral.</p>	<p>3.044 pacientes envolvidos (idade média 48,5 anos).</p> <p>Os pacientes sob uso consistente de omalizumabe em 12 meses (39%) tiveram menos probabilidade de ter um evento relacionado à perda de controle da asma durante os meses 13 ao 24 com somente 49% dos pacientes apresentando um evento comparado com 54% no grupo de tratamento não consistente ($p=0,02$).</p> <p>O tratamento consistente em 12 meses foi associado com uma redução de 51% no número médio de visitas à emergência por paciente e 28% de redução em hospitalizações devido à asma.</p>

Estudo	Objetivo /Desenho	População	Fonte dos dados	Desfechos	Resultados
<p>Lafeuille et al., 2012</p> <p>Origem do trabalho: EUA</p>	<p>Objetivo: avaliar o impacto de omalizumabe sobre número de visitas à emergência, hospitalizações e uso de corticoides.</p> <p>Desenho: estudo retrospectivo observacional.</p>	<p>Pacientes ≥ 12 anos, com ≥ 1 dispensação de omalizumabe, com ≥ 12 meses de cobertura contínua da seguradora antes e depois da primeira dispensação de omalizumabe. Adicionalmente, os pacientes precisavam ter asma não controlada com pelo menos 8 meses de tratamento com altas doses de corticoide inalatório (CI) + beta2-agonista de longa ação (LABA), durante os 12 meses iniciais do estudo (<i>baseline</i>), chamado período pré-omalizumabe. Os pacientes foram observados por 12 meses após início do omalizumabe (período pós-omalizumabe).</p>	<p>Os dados foram coletados da base de dados administrativa e integrada contendo dados de 45 grandes empresas, planos de saúde, governo e organizações públicas, com cobertura de 18 milhões de vida. Foram coletados dados entre janeiro/2002 e março/2009.</p>	<p>Utilização de recursos em saúde (visitas à emergência e hospitalizações).</p> <p>Uso de corticoides.</p>	<p>644 pacientes envolvidos (idade média 49,9 anos).</p> <p>Uso de recursos em saúde: Omalizumabe foi associado com uma redução de 48,6% na proporção de pacientes com uma ou mais visitas à emergência relacionada à asma (pré vs. pós-omalizumabe: 21,4% vs. 11%; $p < 0,001$) e uma redução de 40,8% nas hospitalizações (25,0% vs. 14,8%, respectivamente; $p < 0,001$).</p> <p>Uso de corticoides: Comparado com o período pré-omalizumabe, o uso de CI diminuiu significativamente, após início de omalizumabe (7,8 vs. 6,5 dispensações, $p < 0,001$; 41,9% dos pacientes tiveram uma redução do uso de CI). Uma redução similar no uso de corticoide oral foi observada (5,0 vs. 3,6 dispensações; $p < 0,001$; 53,3% dos pacientes tiveram redução no uso de corticoide oral).</p>

Estudo	Objetivo / Desenho	População	Fonte dos dados	Desfechos	Resultados
<p>Schumann et al., 2012</p> <p>Origem do trabalho: Estudo multicêntrico em 85 centros localizados na Alemanha.</p> <p>Estudo Xclusive</p>	<p>Objetivo: investigar a eficácia, a adesão e a utilização de omalizumabe na prática clínica habitual na Alemanha.</p> <p>Desenho: Estudo aberto, prospectivo observacional, pós-marketing, com seguimento de 6 meses.</p>	<p>Pacientes (> 12 anos, média de idade de 43,6 ± 16,9) asmáticos foram observados por 6 meses após início do uso de omalizumabe. Todos os pacientes envolvidos tinham histórico de asma grave com duração de pelo menos 2 anos, a qual se mantinha não controlada, incluindo registro de múltiplas exacerbações, apesar do tratamento diário com altas doses de corticoide inalatório (CI) associado com beta-agonista de longa ação (LABA), de acordo com o GINA.</p>	<p>Os dados foram coletados durante as visitas médicas no hospital.</p>	<p>Função pulmonar (VEF1)*, exacerbações, controle da asma [Asthma Control Questionnaire (ACQ)], avaliação do investigador da efetividade global do tratamento (GETE) e segurança.</p> <p>* VEF1: volume expiratório forçado no 1º segundo</p>	<p>195 pacientes envolvidos.</p> <p>Houve melhora significativa após um período de tratamento de 16 semanas com omalizumabe, nos seguintes parâmetros:</p> <p>Função pulmonar: + 13,7% do VEF₁ predito (p <0,05)</p> <p>Taxa de exacerbação: -74,9% (p <0,0001)</p> <p>Controle da asma: -43,7% (p <0,0001)</p> <p>GETE: A avaliação do investigador da efetividade do tratamento foi de 78,8% como excelente/boa (respondedor) e de 12,6% / 8,6% como moderada / ruim (não respondedor).</p> <p>Segurança: eventos adversos e eventos adversos sérios foram registrados em 39 (20%) e 11 (5,6%) dos pacientes, respectivamente.</p>

Estudo	Objetivo /Desenho	População	Fonte dos dados	Desfechos	Resultados
<p>Tzortzaki et al., 2012</p> <p>Origem do trabalho: Estudo multicêntrico conduzido em 5 centros localizados na Grécia.</p>	<p>Objetivo: avaliar a efetividade em quatro meses, um ano e quatro anos de tratamento com omalizumabe.</p> <p>Desenho: Estudo retrospectivo observacional, registro de pacientes.</p>	<p>Pacientes com idade \geq 12 anos, com 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, foram elegíveis ao omalizumabe na prática clínica e observados em 4 meses, 1 ano e 4 anos.</p>	<p>Os dados foram coletados durante as visitas de acompanhamento.</p>	<p>Os desfechos foram: função pulmonar (VEF₁ e CVF)*, número de exacerbações graves, avaliação do nível de controle da asma através do questionário de teste de controle da asma (ACT), doses diárias de corticoides inalatórios (CI).</p> <p>* VEF₁: volume expiratório forçado no 1º segundo; CVF: capacidade vital forçada; ACT: teste de controle da asma.</p>	<p>60 pacientes. Envolvidos</p> <p>No geral, todas as variáveis avaliadas melhoraram após um período de 4 meses e se mantiveram depois de 1 e 4 anos de tratamento com omalizumabe.</p> <p>Função pulmonar: O VEF₁ melhorou de forma significativa em todos os períodos avaliados quando comparado com o <i>baseline</i> (Δ VEF₁ pred = +21%, p=0,008 no 4º mês; Δ VEF₁= +24,5%, p<0,0001 após 4 anos de tratamento). Um aumento estatisticamente significativo de CVF <i>versus baseline</i> foi observado (Δ CVF pred = +20%, p=0,02 no mês 4; Δ CVF pred = 22,6%; p=0,0002 no ano 4).</p> <p>Controle da asma: O nível de controle da asma avaliada pelo questionário ACT melhorou significativamente após o tratamento (+12% p =0,001 após 4 meses; +24% p <0,0001 após 4 anos).</p> <p>Taxa de exacerbações: redução significativa de 65% (p=0,0002) em 1 ano, e redução de 70% (p <0,0001) em 4 anos.</p> <p>Uso de CI: diminuiu estatisticamente após 4 meses (p =0,017), um ano (p =0,029) e 4 anos (p = 0,014) de tratamento com omalizumabe.</p>

Estudo	Objetivo /Desenho	População	Fonte dos dados	Desfechos	Resultados
Wittchen et al., 2012 Origem do trabalho: Alemanha	Objetivo: avaliar o efeito de omalizumabe em condições de vida real. Desenho: estudo prospectivo longitudinal.	Pacientes de 16-75 anos com asma alérgica grave não controlada de acordo com o GINA.	Os dados foram coletados durante visitas médicas de acompanhamento (seguimento de 6 meses). O grupo de pacientes tratados com omalizumabe (n=53) foi comparado com o grupo controle (terapia usual) (n=53).	Número de exacerbações e controle de sintomas (ACT).	106 pacientes com idade 16-75 anos. Número de exacerbações e controle de sintomas (ACT): a proporção de pacientes com pelo menos uma exacerbação grave no mês anterior reduziu de 35,9% (<i>baseline</i>) para 17% (T2 ou 2-3 meses) e 18,9% (T3 ou 6-8 meses) no grupo omalizumabe (p=0,028). A proporção de pacientes “sem controle” e “com controle parcial” foi reduzido no grupo omalizumabe (<i>Baseline</i> : 94,2%; T2: 78,2%; T3: 81,1%), sendo uma redução significativa a partir do <i>baseline</i> (p=0,024 em T2 e p=0,049 em T3).
Cazzola et al., 2010 Origem do trabalho: Estudo multicêntrico conduzido em 12 centros localizados na Itália.	Objetivo: avaliar a eficácia e tolerabilidade de omalizumabe no cenário de vida-real. Desenho: Estudo prospectivo observacional.	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, foram tratados com omalizumabe e prospectivamente observados durante 12 meses.	Os dados foram coletados durante visitas médicas de acompanhamento, no ponto inicial (<i>baseline</i>) e nos meses 4, 8 e 12.	Exacerbações, visitas de emergência e hospitalização.	142 pacientes envolvidos. Durante o ano que antecedeu o tratamento com omalizumabe: - número de exacerbações: média de 4,87; - visitas a emergência: média de 4,45; - hospitalizações: média de 1,53 Após tratamento com omalizumabe: - taxa anual de exacerbação: redução de 79%; - atendimentos de emergência: redução de 88%; - hospitalizações: redução de 95%.

Estudo	Objetivo / Desenho	População	Fonte dos dados	Desfechos	Resultados
Molimard et al., 2010 Origem do trabalho: França e Alemanha	Objetivo: avaliar o potencial de omalizumabe sobre o uso de corticoide oral (CO) na prática clínica (vida real). Desenho: estudo observacional	Pacientes com asma alérgica grave persistente em tratamento com omalizumabe por >16 semanas.	Na França, os dados foram coletados de pacientes em uso compassonado de omalizumabe antes de sua comercialização. Na Alemanha, os dados foram obtidos de pacientes tratados com omalizumabe após comercialização.	Uso de CO.	346 pacientes envolvidos , destes 166 (48%) recebiam terapia de manutenção com CO (64 na França e 102 na Alemanha) 84 (50,6%) pacientes que utilizavam CO no <i>baseline</i> 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 <i>baseline</i> , a redução média a partir do <i>baseline</i> na dose diária de CO foi de 29,6%. Em pacientes que reduziram/pararam a manutenção com CO, a redução média a partir do <i>baseline</i> na dose diária de CO foi 74,3%.
Brusselle et al., 2009 Origem do trabalho: Estudo multicêntrico envolvendo 35 centros localizados nos EUA e na Bélgica. Estudo PERSIST	Objetivo: determinar a efetividade do tratamento com omalizumabe como terapia adicional após 16 e 52 semanas de tratamento. Desenho: Estudo prospectivo observacional aberto.	Pacientes com idade \geq 12 anos, com asma alérgica grave não controlada, apesar do tratamento diário com altas doses de corticoide inalatório (CI) associado com um β_2 agonista de longa ação (LABA), de acordo com o GINA 2005. Pacientes com este perfil foram tratados com omalizumabe e observados após 16 e 52 semanas de tratamento.	Os dados foram coletados durante as visitas médicas de acompanhamento.	Avaliação de efetividade global do tratamento (GETE), qualidade de vida utilizando o AQLQ, ocorrência de exacerbações graves, utilização de recursos.	158 pacientes envolvidos. GETE: Em 16 semanas, >82% dos pacientes tiveram avaliação boa ou excelente na escala GETE (P <0,001). Após 52 semanas de tratamento, >72% dos pacientes tiveram uma boa ou excelente classificação no GETE (P <0,001). Qualidade de vida: Em 16 semanas, >82% dos pacientes tiveram melhora nos escores totais de \geq 0,5 pontos (P <0,001) no questionário AQLQ; e 91% ficaram livres de exacerbações graves (p<0,001). Após 52 semanas de tratamento, >84% apresentavam melhora na pontuação total \geq 0,5 pontos (P <0,001) no AQLQ. Exacerbações: após 52 semanas de tratamento, >65% estavam livres de exacerbações graves (P <0,001). Uso de recursos: Significantes reduções na utilização de recursos em saúde comparados com 1 ano antes do tratamento foram observadas no estudo.

Estudo	Objetivo /Desenho	População	Fonte dos dados	Desfechos	Resultados
Korn et al., 2009 Origem do trabalho: Estudo conduzido por centros localizados na Alemanha.	Objetivo: verificar a eficácia e tolerabilidade de omalizumabe em cenário de vida-real na Alemanha. Desenho: Estudo prospectivo observacional pós-marketing.	Pacientes \geq 12 anos com asma alérgica grave não controlada, apesar do tratamento diário com altas doses de CI associado com LABA, foram tratados com omalizumabe e observados prospectivamente antes do início, 4 e 6 semanas após início do tratamento.	Os dados foram coletados de visitas médicas de acompanhamento após 4 e 6 meses.	Sintomas diários da asma e despertares noturnos, taxa de exacerbações graves, visitas não agendadas a serviços de saúde, hospitalização e qualidade de vida (Mini-AQLQ) e segurança foram avaliados.	280 pacientes envolvidos. Após 6 meses de tratamento: - sintomas diários da asma: -76%; - sintomas noturnos: -84%; - exacerbações: -82%; - visitas não agendadas a serviços de saúde: -81%; - hospitalizações: -78%; - qualidade de vida: o escore aumentou de 2,9 para 4,5. - Segurança: No geral, a eficácia de omalizumabe foi avaliada como ótimo ou bom pela a maioria dos médicos (82,2%) e dos pacientes (85,9%). Em 19 pacientes (7%) foram reportados eventos adversos relacionados ao tratamento com omalizumabe.

6.5.2 Estudos de omalizumabe com população a partir de 6 anos

Cinco estudos de omalizumabe na população ≥ 6 anos foram incluídos nesta revisão, conforme apresentados na Tabela 10. Os resultados da avaliação da qualidade destes estudos também seguem resumidos nesta Tabela. Vale lembrar que a avaliação da qualidade da revisão sistemática de Norman et al., (2013) já foi descrita anteriormente (Tabela 5).

Tabela 10. Estudos de omalizumabe (com população ≥ 6 anos) incluídos na revisão sistemática

Tipo de estudo	Autores	Publicação	Ano	Qualidade da evidência
Revisão Sistemática (1)	Norman G. et. al.	Health Technol Assess	2013	Alta (descrito na Tabela 5)
Ensaio clínico randomizado (3)	Busse W.W., et. al.	N Engl J Med	2011	Alta (escore de Jaddad* = 3)
	Kulus M., et. al.	Curr Med Res Opin	2010	Alta (escore de Jaddad* = 4)
	Lanier B., et. al.	J Allergy Clin Immunol	2009	Alta (escore de Jaddad* = 4)
Estudo observacional (1)	Deschildre A., et. al.	Eur Resp J	2013	--

*0-2=baixa; 3-5=alta (Jaddad et. al. 1996).

O resumo dos estudos selecionados é descrito a seguir (Tabela 11).

Tabela 11. Descrição dos estudos de omalizumabe com população ≥6 anos

Estudo, origem, tipo	População	Intervenção e Comparador	Desfechos	Resultados
<p>Norman et al., 2013</p> <p>Origem do trabalho: Reino Unido</p> <p>Tipo: Revisão sistemática de estudos clínicos randomizados (ECR) e observacionais.</p>	<p>Pacientes ≥12 anos com asma alérgica persistente grave;</p> <p>e</p> <p>Crianças entre 6 e 12 anos com asma alérgica persistente grave.</p> <p>Obs: apenas resultados para o grupo de crianças foram descritos nesta tabela.</p>	<p>Terapia adicional de omalizumabe.</p> <p>Altas doses diárias de CI/LABA com possível adição de leucotrienos, teofilinas ou beta2-agonistas de liberação controlada.</p> <p>Altas doses diárias de CI/LABA com possível adição de leucotrienos, teofilinas ou beta2-agonistas de liberação controlada, mais corticoides orais (CO) frequente/contínuo.</p>	<p>Exacerbações clinicamente significantes (CS);</p> <p>Incidência de exacerbações graves CS;</p> <p>Hospitalizações por asma;</p> <p>Sintomas da asma;</p> <p>Qualidade de vida (com AQLQ, Asthma Quality of Life Questionnaire);</p> <p>Uso de CO (redução da dose/frequência/retirada);</p>	<p>✓ Resultados dos estudos em crianças:</p> <p>Foram incluídos 2 ECRs em população pediátrica, dos quais, um envolveu apenas pacientes <12 anos e o outro envolveu pacientes entre 6 e 20 anos; além de 2 estudos observacionais em população pediátrica.</p> <p>Exacerbações CS: baseado no ECR de Lanier e cols. (2009), o omalizumabe mostrou redução estatisticamente significativa na redução da taxa de exacerbações CS em 24 semanas, e este benefício foi mantido no período total do estudo (52 semanas). Além disso, no estudo de Busse e cols. (2011), foi reportado também um benefício estatisticamente significativo de omalizumabe no número de pacientes sem exacerbações (crianças e adolescentes). No estudo observacional em crianças e adolescentes (idade média 12 anos), houve redução significativa a favor de omalizumabe.</p> <p>Hospitalizações: o ECR de Lanier (2009) não mostrou diferença entre os dois grupos na taxa de hospitalização ou no número de pacientes sem hospitalização. Já o ECR de Busse (2011), houve uma diferença pequena, porém, estatisticamente significativa a favor do omalizumabe com relação a este desfecho.</p> <p>Sintomas da asma: No ECR de Lanier (2009), foram observados melhora nos sintomas e do distúrbio do sono em crianças, porém foi um resultado não significativo. No ECR de Busse (2011), o omalizumabe mostrou melhora nos sintomas (score ACT, asthma control test) em crianças e adolescentes, e esse benefício foi estatisticamente significativo em adolescentes >12 anos (Busse 2011).</p>

Estudo, origem, tipo	População	Intervenção e Comparador	Desfechos	Resultados
<p>Busse et al., 2011</p> <p>Origem do trabalho: Estudo multicêntrico realizado em 8 centros dos EUA.</p> <p>Tipo: Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, de grupos paralelos.</p> <p>Estudo ICATA (Inner-City Anti-IgE Therapy for Asthma)</p>	<p>Crianças e adolescentes (6 a 20 anos) com asma alérgica não controlada (com hospitalização ou consulta de emergência sem agendamento prévio ocorridas em 6 a 12 meses antes do início do estudo), apesar do tratamento diário com corticoide inalatório (CI) associado a um β-agonista de longa ação (LABA).</p>	<p>Terapia adicional com omalizumabe (N=208) ou com placebo (N=211).</p>	<p>Número de dias com sintomas;</p> <p>Exacerbações;</p> <p>Hospitalização;</p> <p>Dose de CI necessária para manter o controle da asma;</p> <p>Segurança</p>	<p>419 pacientes incluídos.</p> <p>Número de dias com sintomas: comparado ao placebo, o omalizumabe reduziu em 24,5% ($p<0,001$) a média do número de dias com sintomas em duas semanas (placebo 1,96; omalizumabe 1,48; IC 95% -0,77 a -0,20).</p> <p>Exacerbações: a incidência de exacerbações foi 48,8% no grupo placebo e de 30,3% no grupo omalizumabe, representando uma redução de 18,5% ($p<0,001$).</p> <p>Hospitalizações: o percentual de pacientes que hospitalizou devido a asma foi de 6,3% no grupo placebo e de 1,5% no grupo omalizumabe ($p=0,02$).</p> <p>Dose de CI necessária para manter o controle da asma: a melhora no controle da asma no grupo omalizumabe foi atingida com uma dose significativamente menor de CI ($p<0,001$) e LABA ($p=0,003$) comparada com placebo.</p> <p>Segurança: 47,4% no grupo placebo e 39,4% no grupo omalizumabe reportaram um ou mais evento adverso ($p=0,06$); 13,75 e 6,3%, respectivamente, reportaram um ou mais evento adverso sério ($p=0,02$). Sete pacientes tiveram anafilaxia: seis no grupo placebo e um no grupo omalizumabe.</p>

Estudo, origem, tipo	População	Intervenção e Comparador	Desfechos	Resultados
<p>Kulus et al., 2010</p> <p>Origem do trabalho: 90 centros de vários países: Argentina, Brasil, Canadá, Colômbia, Polônia, África do Sul e EUA.</p> <p>Tipo: Análise de subgrupo do estudo de Lanier et al., 2009, um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, de grupos paralelos.</p> <p>O período de tratamento duplo-cego do estudo compreendeu duas fases: (1) 24 semanas de dose fixa do CI: período em que a dose de CI foi mantida constante, ajustada somente quando necessário, no caso de exacerbação; (2) 28 semanas de CI ajustável: período em que a dose de CI podia ser reduzida em 25% a 50%, não mais que uma vez a cada 8 semanas, de acordo com critérios pré-definidos.</p>	<p>Este estudo focou no subgrupo de crianças (6 a 12 anos) com asma grave inadequadamente controlada, apesar de altas doses de corticoide inalatório (CI, $\geq 500\mu\text{g}/\text{dia}$ de fluticasona ou equivalente) associado a um β-agonista de longa ação (LABA), com ou sem associação com outro medicamento de controle.</p>	<p>Terapia adicional com omalizumabe (N=159) ou com placebo (N=76).</p>	<p>Incidência de exacerbações clinicamente significativas (CS) em 24 e 52 semanas;</p> <p>Percentual de mudança na dose de CI em 28 semanas;</p> <p>Avaliação global do médico da efetividade do tratamento (GETE: Global Evaluation of Treatment Effectiveness) em 52 semanas;</p> <p>Segurança.</p>	<p>Total de 235 pacientes incluídos.</p> <p>Exacerbações CS: a taxa de exacerbações CS foi significativamente menor no grupo omalizumabe vs. grupo placebo (0,42 vs. 0,63). O risco relativo (RR) omalizumabe:placebo foi 0,662 (IC 95% 0,441, 0,995) resultando em uma redução de 34% com omalizumabe ($p=0,047$) ao longo de 24 semanas. No período total de 52 semanas, a taxa de exacerbações CS foi 0,73 no grupo omalizumabe e 1,44 no grupo placebo (RR: 0,504, IC 95% 0,350; 0,725; $p<0,001$), equivalente a uma redução de 50%.</p> <p>Alteração da dose CI: o percentual de redução na dose de CI a partir do baseline ao final do 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 exacerbações CS foi 0,29 no grupo omalizumabe e 0,77 no grupo placebo (RR 0,372; IC 95% 0,243; 0,568; $p<0,001$), representando uma redução de 63%.</p> <p>GETE do médico: 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%]; $p<0,001$).</p> <p>Segurança: 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%).</p>

Estudo, origem, tipo	População	Intervenção e Comparador	Desfechos	Resultados
<p>Lanier et al., 2009</p> <p>Origem do trabalho: 90 centros de vários países: Argentina, Brasil, Canadá, Colômbia, Polônia, África do Sul e EUA.</p> <p>Tipo: Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, de grupos paralelos. O período de tratamento duplo-cego do estudo compreendeu duas fases: (1) 24 semanas de dose fixa do CI: período em que a dose de CI foi mantida constante, ajustada somente quando necessário, no caso de exacerbação; (2) 28 semanas de CI ajustável: período em que a dose de CI podia ser reduzida em 25% a 50%, não mais que uma vez a cada 8 semanas, de acordo com critérios pré-definidos.</p>	<p>Crianças (6 a 12 anos) com asma moderada a grave inadequadamente controlada, apesar do tratamento com média ou alta dose de corticoide inalatório (CI, $\geq 200\mu\text{g}/\text{dia}$ de fluticasona ou equivalente) associado a um β-agonista de longa ação (LABA), com ou sem associação com outro medicamento de controle.</p>	<p>Terapia adicional com omalizumabe (N=421) ou com placebo (N=206).</p>	<p>Incidência de exacerbações clinicamente significativas (CS) em 24 e 52 semanas;</p> <p>Percentual de mudança na dose de CI em 28 semanas;</p> <p>Avaliação global do médico da efetividade do tratamento (GETE: Global Evaluation of Treatment Effectiveness) em 52 semanas;</p> <p>Segurança.</p>	<p>Total de 627 pacientes incluídos.</p> <p>Exacerbações CS: a taxa de exacerbações CS foi significativamente menor no grupo omalizumabe vs. grupo placebo (0,45 vs. 0,64). O risco relativo (RR) omalizumabe:placebo foi 0,69 (IC 95% 0,53, 0,90) resultando em uma redução de 31% com omalizumabe ($p=0,07$) ao longo de 24 semanas. No período total de 52 semanas, a taxa de exacerbações CS foi 0,78 no grupo omalizumabe e 1,36 no grupo placebo (RR: 0,57, IC 95% 0,45; 0,73; $p<0,001$), equivalente a uma redução de 43%.</p> <p>Alteração da dose CI: a dose de CI a partir do baseline ao final do período de 28 semanas (fase de CI ajustável) foi levemente reduzida (-4%) no grupo omalizumabe e aumentada no grupo placebo (+2%), porém esta diferença não foi significativa ($p=0,053$).</p> <p>Exacerbações graves CS: a taxa de exacerbações graves CS reduziu em 44% comparado com o grupo placebo ao longo de 24 semanas (0,10 vs. 0,18) (RR: 0,55; IC: 95% 0,32-0,95; $p=0,031$). Esta melhora foi mantida ao longo de 52 semanas (0,12 vs. 0,24), correspondendo a uma redução de 50% vs. placebo (RR: 0,49; IC: 95% 0,30-0,80; $p=0,004$).</p> <p>GETE do médico: mais pacientes tratados com omalizumabe do que com placebo mostraram resposta excelente ou boa ao tratamento em 52 semanas.</p> <p>Segurança: a incidência geral de eventos adversos foi similar nos dois grupos. A incidência de eventos adversos sérios foi menor no grupo omalizumabe (4%) do que no grupo placebo (8%), com $p<0,05$.</p>

Estudo, origem, tipo	População	Intervenção e Comparador	Desfechos	Resultados
<p>Deschildre et al., 2013</p> <p>Origem do trabalho: Estudo multicêntrico conduzido em 12 centros pediátricos de pneumologia e alergia.</p> <p>Desenho: Estudo observacional prospectivo, com dados coletados através de entrevista com paciente durante visitas médicas de acompanhamento: na primeira administração (visita inicial, V0); após 20 ± 4 semanas (V1); e 52 ± 4 semanas (V2).</p>	<p>Crianças (<18 anos) com asma alérgica grave (etapa 5 da diretriz internacional de tratamento – GINA) tratadas com adição de omalizumabe na prática clínica.</p>	<p>Terapia adicional com omalizumabe.</p>	<p>Controle dos sintomas da asma;</p> <p>Taxa de exacerbações;</p> <p>Utilização de recursos em saúde;</p> <p>Uso de CI;</p> <p>Segurança.</p>	<p>104 crianças incluídas.</p> <p>O controle da asma melhorou nitidamente durante um ano de tratamento. 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).</p> <p>Redução significativa no número de exacerbações foi observada durante o tratamento com adição de omalizumabe comparado com o ano anterior (sem omalizumabe). A taxa de exacerbações graves média diminuiu de 4,4 (3,7-5,2) por paciente durante o ano anterior para 1,25 (0,55-1,95) durante o ano de tratamento com adição de omalizumabe (p<0,0001).</p> <p>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.</p> <p>Durante o ano do tratamento com adição de omalizumabe, a dose de ICS foi reduzida em 30%. A proporção de 46,7% dos pacientes atingiu ≥50% na dose administrada de CI, e apenas 5,4% mantiveram a dose inalterada entre as visitas V0 e V2.</p> <p>No geral, pelo menos um evento adverso foi reportado em 47 crianças. O mais frequente foi dor no local da injeção (n=23), levando a descontinuação de um paciente e reação no local em outros dez. Eventos adversos sérios relacionados ao omalizumabe de acordo com a avaliação do médico, resultou na descontinuação do tratamento de 6 pacientes e, em dois desses pacientes, o omalizumabe foi satisfatoriamente reiniciado sob supervisão médica.</p>

6.6 Resultados da busca realizada em 2018

6.6.1 Seleção dos artigos

Foi realizada uma nova busca por publicações entre 01/01/2014 e 31/12/2018, resultando em 431 citações não duplicadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 33 citações para leitura na íntegra. Destas, 18 foram selecionadas e incluídas na revisão sistemática (Tabela 12 e Figura 4).

Tabela 12. Resultados da última revisão sistemática (publicações de 2014 a 2018)

Base de dados	Citações encontradas	Citações duplicadas	Citações excluídas após leitura do resumo	Citações incluídas após leitura do resumo	Citações incluídas após leitura do artigo
PubMed	223	0	223	32	18
Cochrane	69	18	51	1	0
Lilacs	10	1	9	0	0
Embase	227	81	146	0	0
CRD	5	3	2	0	0
Total	534	103	431	33	18

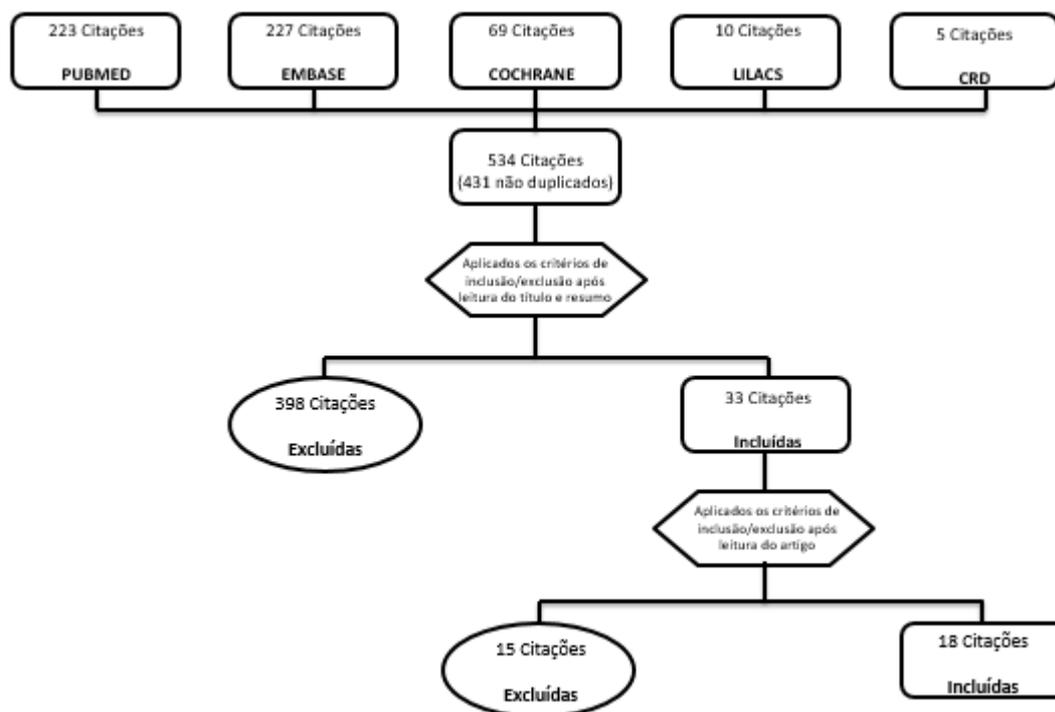


Figura 4. Fluxograma de seleção dos estudos selecionados (2014 a 2018)

Foram, portanto, selecionados 18 novos estudos publicados entre 2014 e 2018, sendo 1 revisão sistemática de estudos de mundo real com população adulta, 2 revisões sistemáticas

de estudos com crianças e adolescentes, 1 ensaio clínico randomizado e 14 evidências de mundo real (Tabela 13).

Tabela 13. Estudos incluídos na nova revisão sistemática

Tipo de estudo	Estudo / Autores	Publicação	Ano
RS de estudos com adultos (1)	Alhossan et al.	The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice	2017
RS de estudos com crianças (2)	Corren et al.	Allergy and Asthma Proceedings	2017
	Rodrigo & Neffen	Pediatric, Allergy and Immunology	2015
ECR (1)	Li et al.	Allergy, Asthma & Immunology Research	2016
	Casale et al.	J Allergy Clin Immunol Pract	2019
	Canonica et al.	World Allergy Organization Journal	2018
	Pilon et al.	Allergy and Asthma Proceedings	2018
	Humbert et al.	Eur Respir J.	2018
	Bhutani et al.	Plos One	2017
	Di Bona et al.	Respiratory Medicine	2017
Evidências de mundo real (14)	Snelder et al.	Allergy, Asthma and Clinical Immunology	2017
	Sposato et al.	Pulmonary Pharmacology and Therapeutics	2017
	Gibson et al.	Intern Medicine Journal	2016
	Niven et al.	BMJ Open	2016
	Sposato et al.	Respiratory Medicine	2016
	Novelli et al.	Pulmonary Pharmacology and Therapeutics	2015
	Ancochea et al.	Allergologia et Immunopathologia (Madr)	2014
Braunstahl et al.	Biologics in Therapy	2014	

ECR: estudo clínico controlado e randomizado; RS: revisão sistemática.

6.6.2 Caracterização dos estudos selecionados

A caracterização dos estudos selecionados segue resumida na Tabela 14.

Tabela 14. Resumo das características dos estudos selecionados

Nº	Autor, ano	Tipo/desenho	População	Nº de estudos / Nº de pacientes randomizados	Nº semanas/ meses dos desfechos	Intervenção	Comparador(es)	Desfechos
Revisões sistemáticas de estudos com população adulta								
1	Alhossan et al., 2017	Revisão sistemática e meta-análise de estudos de vida real	Pacientes adultos com asma alérgica grave inadequadamente controlada	25 estudos de vida real incluídos	4-6 / 12 / 24 meses	Adição de omalizumabe à terapia padrão	Terapia padrão isolada	GETE, VEF ₁ , AQLQ, ACT Uso de CI e de CO's Exacerbações da asma Hospitalizações por asma Segurança
Revisões sistemáticas de estudos com população pediátrica								
2	Corren et al., 2017	Revisão sistemática de estudos clínicos controlados e randomizados (ECR) e de vida real	Crianças e adolescentes com asma alérgica moderada a grave inadequadamente controlada	3 ECR's e 5 estudos de vida real incluídos	ECR's: de 24 a 52 semanas De vida real: de 24 a 104 semanas	Adição de omalizumabe à terapia padrão	Terapia padrão isolada	VEF ₁ Exacerbações da asma Sintomas da asma ACT, AQLQ GETE (médico e paciente) Uso de recursos em saúde Segurança
3	Rodrigo & Neffen, 2015	Revisão sistemática com meta-análise de estudos clínicos controlados e randomizados (ECR)	Crianças e adolescentes com asma alérgica moderada a grave inadequadamente controlada	3 ECR's incluídos	24 a 52 semanas	Adição de omalizumabe à terapia padrão	Terapia padrão isolada	Exacerbações da asma Sintomas da asma VEF ₁ Segurança
ECR com população adulta								
4	Li et al., 2016	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, de grupos paralelos	Pacientes chineses adultos com asma alérgica moderada a grave inadequadamente controlada	616 pacientes randomizados: 308 em cada grupo (omalizumabe e placebo)	24 semanas	Adição de omalizumabe à terapia padrão	Terapia padrão isolada	PEF manhã, VEF ₁ , ACQ Sintomas da asma Uso de medicação resgate GETE (médico e paciente) AQLQ Exacerbações da asma Segurança

N°	Autor, ano	Tipo/desenho	População	N° de estudos / N° de pacientes randomizados	N° semanas/ meses dos desfechos	Intervenção	Comparador(es)	Desfechos
Estudos de vida real								
5	Casale et al., 2019 Estudo PROSPERO	Estudo prospectivo, multicêntrico conduzido nos EUA. Dados foram coletados entre junho de 2013 a março de 2015	Pacientes ≥12 anos com asma alérgica	806 pacientes	1 ano	Adição de omalizumabe à terapia padrão	Não se aplica	Exacerbação Hospitalização Função pulmonar ACT Análise de respondedor Eventos adversos
6	Canonica et al., 2018 Estudo PROXIMA	Estudo observacional, multicêntrico, realizado na Itália, constituído por uma fase transversal e prospectiva longitudinal. Dados foram coletados entre dezembro de 2013 a junho de 2016.	Pacientes ≥18 anos com asma alérgica grave inadequadamente controlada	Total 365 pacientes sendo: 357 pacientes (fase transversal) e 123 pacientes (fase longitudinal)	1 ano	Adição de omalizumabe à terapia padrão	Não se aplica	Prevalência de asma alérgica persistente e sazonal ACQ BIPQ Exacerbação EQ-5D Adesão ao tratamento Eventos adversos
7	Pilon et al., 2018	Estudo observacional, retrospectivo, com dados coletados de prontuários eletrônicos (2007-2016) nos EUA.	Pacientes ≥12 anos com asma alérgica moderada a grave inadequadamente controlada	208 pacientes	1 ano	Adição de omalizumabe à terapia padrão	Não se aplica	ACT VEF ₁ Sintomas Uso de corticosteroide
8	Humbert et al., 2018 Estudo STELLAIR	Estudo observacional, retrospectivo, realizado na França. Dados foram coletados entre dezembro de 2015 a setembro de 2016.	Pacientes ≥6 anos com asma alérgica grave não controlada tratados com omalizumabe	872 pacientes	4-6 e 12 meses	Adição de omalizumabe à terapia padrão	Não se aplica	GETE Exacerbação

N°	Autor, ano	Tipo/desenho	População	N° de estudos / N° de pacientes randomizados	N° semanas/ meses dos desfechos	Intervenção	Comparador(es)	Desfechos
9	Bhutani et al., 2017 Estudo ASTERIX	Estudo observacional, multicêntrico, realizado no Canadá. Foram utilizados dados retrospectivos e prospectivos. Dados foram coletados entre agosto de 2012 a outubro de 2014.	Pacientes com asma alérgica moderada a grave inadequadamente controlada	99 pacientes	1 ano	Adição de omalizumabe à terapia padrão	Não se aplica	Alteração da dose de CO Exacerbações ACQ AQLQ FeNO Uso de recursos de saúde
10	Di Bona et al., 2017	Estudo retrospectivo conduzido em dois centros de tratamento da asma localizados no sul da Itália. Dados foram coletados entre março de 2007 a março de 2016, de prontuários médicos preenchidos prospectivamente em consultas médicas de acompanhamento.	Pacientes ≥12 anos com asma alérgica grave não controlada tratados com omalizumabe	91 pacientes acompanhados durante o período do estudo	9 anos	Adição de omalizumabe à terapia padrão	Não se aplica	Eventos adversos Descontinuação do tratamento com omalizumabe
11	Snelder et al., 2017	Estudo observacional prospectivo, de registro de pacientes que receberam omalizumabe entre 2012 e 2015.	Pacientes >6 anos com asma alérgica grave que receberam omalizumabe	403 pacientes foram avaliados neste estudo	2 e 4 meses	Adição de omalizumabe à terapia padrão	Não se aplica	GETE (médico) ACQ-6 (sintomas e uso de medicação de resgate) VEF ₁

Nº	Autor, ano	Tipo/desenho	População	Nº de estudos / Nº de pacientes randomizados	Nº semanas/ meses dos desfechos	Intervenção	Comparador(es)	Desfechos
12	Sposato et al., 2017	Estudo retrospectivo que avaliou pacientes que participaram de dois estudos anteriores de omalizumabe, divididos aleatoriamente em 4 grupos de duração de tratamento: <12 meses; entre 12 e 24 meses; entre 24 e 60 meses; >60 meses.	Pacientes com asma alérgica grave tratados com omalizumabe por diferentes períodos de tempo (de 4 a 120 meses)	340 pacientes aleatoriamente divididos nos 4 grupos: 1) 39 (<12m) 2) 94 (12-24m) 3) 171 (24-60m) 4) 36 (>60m)	<12 meses; entre 12 e 24 meses; entre 24 e 60 meses; >60 meses	Adição de omalizumabe à terapia padrão	Não se aplica	VEF ₁ ; Exacerbações; ACT; Uso de medicamentos de resgate e outros medicamentos; Nível de controle dos sintomas
13	Gibson et al., 2016 AXR: Australian Xolair Registry	Registro nacional de pacientes, multicêntrico, observacional, prospectivo, com dados coletados entre Outubro/2011 e Junho/2014.	Pacientes com asma alérgica grave não controlada tratados com omalizumabe	192 pacientes	0 e 6 meses	Adição de omalizumabe à terapia padrão	Não se aplica	ACQ-5 AQLQ VEF ₁ Uso de medicamentos concomitantes

N°	Autor, ano	Tipo/desenho	População	N° de estudos / N° de pacientes randomizados	N° semanas/ meses dos desfechos	Intervenção	Comparador(es)	Desfechos
14	Niven et al., 2016 Estudo APEX II	Estudo observacional, de dados coletados entre 20/01/12 e 01/02/15. O estudo foi retrospectivo no período de 12 meses antes do início de omalizumabe, a partir de prontuários médicos eletrônicos e de papel. Dados prospectivos foram coletados pela equipe médica durante as consultas de rotina.	Pacientes ≥16 anos com asma alérgica grave que receberam omalizumabe na prática clínica	258 pacientes de 22 centros do <i>National Health Service</i> (NHS) localizados no Reino Unido	12 meses antes do início de tratamento com adição de omalizumabe (período pré-omalizumabe) e 12 meses a partir do início omalizumabe (período pós-omalizumabe)	Adição de omalizumabe à terapia padrão	12 meses pré-início de omalizumabe	Alteração da dose de CO Resposta ao tratamento com omalizumabe Exacerbações Uso de recursos em saúde Número de dias perdidos de trabalho/escola Número de pacientes empregados / desempregados VEF ₁ ACT; AQLQ e EQ-5D
15	Sposato et al., 2016	Estudo observacional, retrospectivo, em 18 centros secundários de tratamento na Itália.	Pacientes adultos com asma alérgica grave tratados com omalizumabe por pelo menos 1 ano	105 pacientes divididos em 3 grupos de idade: 18-39 anos (N=13); 40-64 anos (N=61); ≥65 anos (N=31)	12 meses pré e pós-início de omalizumabe	Adição de omalizumabe à terapia padrão	12 meses pré-início de omalizumabe	VEF ₁ ACT Exacerbações Uso de CI Uso de medicação de resgate
16	Novelli et al., 2015	Estudo observacional transversal, realizado em 26 centros localizados na Itália.	Pacientes com asma alérgica grave tratados com omalizumabe	306 pacientes	1 ano pré e/ou pós-início de omalizumabe	Adição de omalizumabe à terapia padrão	Período pré-início de omalizumabe	VEF ₁ ACT Exacerbações Sintomas da asma

N°	Autor, ano	Tipo/desenho	População	N° de estudos / N° de pacientes randomizados	N° semanas/ meses dos desfechos	Intervenção	Comparador(es)	Desfechos
17	Ancochea et al., 2014 Estudo RIGE	Estudo multicêntrico, realizado na Espanha. Parte dos dados foi coletada retrospectivamente a partir de prontuários médicos, e a outra parte foi coletada durante a visita.	Pacientes ≥12 anos com asma alérgica grave que receberam pelo uma dose de omalizumabe	230 pacientes foram incluídos; destes, 16 não atenderam critérios; portanto, 214 pacientes foram avaliados no estudo	Anual	Adição de omalizumabe à terapia padrão	Período pré-início de omalizumabe	Função pulmonar Sintomas Qualidade de vida Uso de medicamentos concomitantes
18	Braunstahl et al., 2014 Estudo <i>eXpeRience</i>	Registro multinacional, observacional, para coleta de dados de efetividade e segurança de omalizumabe prescritos de acordo com a prática clínica.	Pacientes com asma alérgica grave não controlada	943 pacientes	12 meses antes do início de omalizumabe; 12 e 24 meses após início de omalizumabe	Adição de omalizumabe à terapia padrão	Período pré-início de omalizumabe	Hospitalizações por asma Visitas de emergência por asma Número de dias perdidos no trabalho/escola Segurança

ACT: *Asthma Control Test scale* (escala do Teste de Controle da Asma); ACQ: *Asthma Control Questionnaire*; AQLQ: *Asthma-related Quality-of-Life Questionnaire scale* (escala do Questionário de Qualidade de Vida relacionado à Asma); BIPQ: *Brief Illness Perception Questionnaire*; CI: corticosteroide inalatório; CO: corticosteroide oral; ECR: estudo clínico controlado e randomizado; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimension; FeNO: *Fractional exhaled nitric oxide*; GETE: *Global Evaluation of Treatment Effectiveness scale* (escala da Avaliação Global de Efetividade do Tratamento); PEF: pico expiratório forçado; VEF₁: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo.

6.6.3 Avaliação crítica dos estudos selecionados

A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas e/ou meta-análises, dos ECRs e dos estudos de coorte é apresentada nas Tabelas 15, 16 e 17-18, respectivamente.

Tabela 15. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas e/ou meta-análises incluídas

Checklist metodológico para revisões sistemáticas e/ou meta-análises		Identificação do estudo		
Seção I – Validade interna		Alhossan et al. (2017)	Corren et al., (2017)	Rodrigo & Neffen (2015)
1.1	A pergunta de pesquisa está claramente definida e os critérios de inclusão/exclusão estão listados no artigo?	S	S	S
1.2	Conduzida uma busca abrangente na literatura?	S	S	S
1.3	Ao menos duas pessoas selecionaram os estudos?	S	NS	S
1.4	Ao menos duas pessoas extraíram os dados?	S	NS	S
1.5	O status de publicação não foi usado como um critério de inclusão?	N	N	N
1.6	Os estudos excluídos estão listados?	N	N	N
1.7	As características relevantes dos estudos incluídos foram fornecidas?	S	S	S
1.8	A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e reportada?	S	N	S
1.9	A qualidade científica dos estudos incluídos foi usada apropriadamente?	S	NS	S
1.10	Foram utilizados métodos adequados para combinar os achados individuais dos estudos?	S	S	S
1.11	A probabilidade de viés de publicação foi avaliada apropriadamente?	S	NS	S
1.12	Conflitos de interesse foram declarados?	S	S	S
Seção II – Avaliação global do estudo				
2.1	Qual a avaliação global da qualidade metodológica desta revisão?	Alta qualidade (++)	Aceitável (+)	Alta qualidade (++)
2.2	Os resultados deste estudo são diretamente aplicáveis à população de interesse desta revisão sistemática?	S	S	S
2.3	Observações. Sumarize as conclusões do autor.	<p>Alhossan et al. (2017): Os autores conduziram uma revisão sistemática com meta-análise de estudos de vida real para avaliar a efetividade de omalizumabe no tratamento de adultos com asma alérgica grave não controlada. Os resultados deste estudo refletiram, complementaram e estenderam os resultados obtidos nos estudos clínicos controlados e randomizados.</p> <p>Corren et al. (2017): Os autores conduziram uma revisão sistemática de estudos clínicos controlados e randomizados (ECR) e de estudos de vida real sobre efetividade e segurança de omalizumabe em crianças. No geral, os autores concluíram que os ECR's suportam fortemente a eficácia e segurança de omalizumabe, como terapia adjuvante, em crianças de 6 a 11 anos, com asma alérgica moderada a grave. Os dados de vida real confirmaram estes achados na população mais abrangente de crianças e adolescentes, de acordo com a realidade encontrada no dia-a-dia.</p> <p>Rodrigo & Neffen (2015): O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e segurança de omalizumabe como terapia adjuvante, em crianças e adolescentes, através da condução de uma revisão sistemática de ECR. Os autores concluíram que o omalizumabe é eficaz e seguro no tratamento de crianças e adolescentes asmáticos.</p>		

Fonte: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>

Padrão de respostas: Sim (S); Não (N); Não sei (NS); Não aplicável (NA).

Avaliação global da qualidade:

Alta qualidade (++): A maioria dos critérios foi atendido. Pouco ou nenhum risco de viés.

Aceitável (+): A maioria dos critérios foi atendido. Algumas falhas no estudo com um risco associado de viés.

Baixa qualidade (-): A maioria dos critérios não foi atendida ou apresenta falhas significativas relativas aos aspectos-chave do estudo do estudo.

Inaceitável (0): Baixa qualidade do estudo com significativas falhas. Desenho de estudo incorreto. Não relevante para a revisão sistemática em condução.

Tabela 16. Qualidade metodológica do ensaio clínico randomizado incluído

Checklist metodológico para ECRs incluídos		Identificação do estudo
Seção I – Validade interna		Li et al. (2016)
1.1	O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	S
1.2	A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	S
1.3	Houve sigilo da alocação?	NS
1.4	Participantes e investigadores foram mantidos cegos quanto à alocação do tratamento?	S
1.5	Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	S
1.6	A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	S
1.7	Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, válida e confiável?	S
1.8	Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	OMA = 11 (3,6%) e PLA = 16 (5,2%)
1.9	Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar ITT).	S (FAS ou PPS)
1.10	Quando o estudo é realizado em mais de um centro, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	NS
Seção II – Avaliação global do estudo		
2.1	Quão bem o estudo foi feito para minimizar viés?	<i>Alta qualidade (++)</i>
2.2	Levando em conta as considerações clínicas, metodologia utilizada, e o poder estatístico do estudo, o efeito global é devido à intervenção do estudo?	S
2.3	Os resultados deste estudo são diretamente aplicáveis à população de interesse desta revisão sistemática?	S
2.4	Observações. Sumarize as conclusões do autor.	Os autores concluíram que o omalizumabe melhora a função pulmonar, a qualidade de vida e o controle da asma nos pacientes chineses com asma alérgica moderada a grave não controlada, além de apresentar um bom perfil de segurança.

Fonte: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>

Padrão de respostas: Sim (S); Não (N); Não sei (NS); Não aplicável (NA).

Avaliação global da qualidade: Alta qualidade (++): A maioria dos critérios foi atendido. Pouco ou nenhum risco de viés. Aceitável (+): A maioria dos critérios foi atendido. Algumas falhas no estudo com um risco associado de viés. Baixa qualidade (-): A maioria dos critérios não foi atendida ou apresenta falhas significativas relativas aos aspectos-chave do estudo do estudo. Inaceitável (0): Baixa qualidade do estudo com significativas falhas. Desenho de estudo incorreto. Não relevante para a revisão sistemática em condução.

Símbolos: ECRs=Ensaio clínico randomizado; FAS = full analysis set; OMA = Omalizumabe; PLA = placebo; PPS = per-protocol set.

Tabela 17. Qualidade metodológica dos estudos de coorte

Checklist metodológico dos estudos de coorte		Identificação dos estudos						
		Casale et al., (2019)	Canonica et al., (2018)	Pilon et al., (2018)	Humbert et al., (2018)	Bhutani et al., (2017)	Di Bona et al., (2017)	Snelder et al., (2017)*
Seção I – Validade interna								
1.1	O estudo aborda uma questão apropriada e claramente definida?	S	S	S	S	S	S	S
1.2	Os dois grupos estudados foram selecionados a partir de populações comparáveis, exceto pelo fator sob investigação?	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
1.3	O estudo indica a quantidade de indivíduos convidados para participar do estudo, em cada grupo estudado?	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
1.4	Na seleção dos participantes, a probabilidade dos pacientes elegíveis de desenvolver o desfecho foi avaliada e considerada na análise?	S	S	S	S	S	S	S
1.5	Qual percentual de indivíduos recrutados em cada grupo desistiu antes que o estudo fosse concluído?	23%	15,4%	NA	NA	21,2%	20% (ano 1)	0% (*)
1.6	A comparação entre os indivíduos que concluíram o estudo com aqueles que descontinuaram antes da conclusão do estudo por fator de exposição foi realizada?	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
1.7	Os desfechos estão claramente definidos?	S	S	S	S	S	S	S
1.8	A avaliação do desfecho foi cega em relação ao fator de exposição? Se o estudo for retrospectivo, isso pode não ser aplicável.	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
1.9	Quando o cegamento não foi possível, houve algum entendimento de que o conhecimento do fator de exposição possa ter influenciado na avaliação do desfecho?	S	S	S	S	S	S	S
1.10	O método de avaliação da exposição foi confiável?	S	S	S	S	S	S	S
1.11	Evidência de outras fontes foi utilizada para demonstrar que o método de avaliação do desfecho é válido e confiável?	S	S	S	S	S	S	S
1.12	O nível de exposição ou o fator de prognóstico foi avaliado mais de uma vez?	S	S	NA	S	S	NA	S
1.13	Os potenciais fatores de confusão foram identificados e considerados no desenho e na análise?	S	S	S	S	S	S	S
1.14	Os intervalos de confiança foram apresentados?	S	S	S	S	S	S	S
Seção II – Avaliação global do estudo								
2.1	Quão bem o estudo foi feito para minimizar vies ou fatores de confusão?	Aceitável (+)	Aceitável (+)	Aceitável (+)	Aceitável (+)	Aceitável (+)	Aceitável (+)	Aceitável (+)
2.2	Levando em conta as considerações clínicas, a sua avaliação sobre a metodologia utilizada, e o poder estatístico do estudo, você acredita que existe clara evidência de uma associação entre o fator de exposição e o desfecho?	S	S	S	S	S	S	S
2.3	Os resultados do estudo são diretamente aplicáveis à população alvo de pacientes deste protocolo?	S	S	S	S	S	S	S
2.4	(*) Observações. Sumarize as conclusões do autor.	<p>Casale et al., (2019): Em pacientes com asma, 12 meses após o início do tratamento, o omalizumabe demonstrou evidência de melhora clinicamente significativa no controle da asma, refletida através de melhorias das taxas de exacerbação, redução das hospitalizações e melhora do escore ACT, quando comparados com os valores iniciais do pré-tratamento.</p> <p>Canonica et al., (2018): O omalizumabe melhorou significativamente a percepção da doença e qualidade de vida do paciente após 12 meses de tratamento. O estudo revelou uma tendência generalizada de alergia a alérgenos persistentes entre pacientes com asma alérgica grave. O estudo demonstrou a eficácia do omalizumabe em pacientes com asma alérgica grave, melhorando o controle da asma e diminuindo a taxa de exacerbação. A adesão do paciente ao tratamento com omalizumabe foi alta e a eficácia do omalizumabe foi observada em um grupo muito grave de pacientes.</p> <p>Pilon et al., (2018): Omalizumabe foi associado com efeitos benéficos nos resultados clínicos, incluindo o controle da asma e a maioria os sintomas relatados na asma. Sinais de melhora da função pulmonar e escassez de corticosteroides foram encontrados.</p>						
2.4	(*) Observações. Sumarize as conclusões do autor.							

Humbert et al., (2018): O estudo STELLAIR é o maior estudo de mundo real de omalizumabe realizado na França, incluindo >10% de todos os pacientes com asma alérgica grave tratados com omalizumabe no país. Os resultados demonstram que a terapia com omalizumabe é eficaz em pacientes elegíveis com asma alérgica grave, independentemente da contagem de eosinófilos.

Bhutani et al. (2017): Os autores concluíram que pacientes com asma alérgica moderada a grave e mal controlada, mesmo em uso de terapia com altas doses de corticóide, se beneficiam do tratamento com omalizumabe na prática clínica, uma vez que apresentam redução no uso do corticosteroide e exacerbações, além de melhora da qualidade de vida e controle da asma.

Di Bona et al. (2017): Os autores conduziram uma análise retrospectiva para avaliar a segurança de omalizumabe em 9 anos. Os dados de segurança obtidos no estudo (N=91 pacientes) mostrou que o tratamento com omalizumabe foi seguro e bem tolerado na prática clínica, e a exposição prolongada ao omalizumabe não foi associada ao aumento da incidência de eventos adversos, particularmente, anafilaxia.

Snelder et al., (2017): O objetivo do estudo foi avaliar a resposta ao tratamento com omalizumabe na prática clínica. Foram avaliados 403 pacientes com asma alérgica grave inadequadamente controlada, dos quais, 65,5% apresentaram resposta boa ou excelente ao omalizumabe após 16 semanas. (*) Ao longo do período do estudo, 4 meses, não houve desistência de pacientes. Após 16 semanas, 34,5% foram avaliados como não-respondedores ao omalizumabe, de acordo com o questionário GETE pelo médico.

Fonte: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>

Padrão de respostas: Sim (S); Não (N); Não sei (NS); Não aplicável (NA).

Avaliação global da qualidade:

Alta qualidade (++): A maioria dos critérios foi atendido. Pouco ou nenhum risco de viés.

Aceitável (+): A maioria dos critérios foi atendido. Algumas falhas no estudo com um risco associado de viés.

Baixa qualidade (-): A maioria dos critérios não foi atendida ou apresenta falhas significativas relativas aos aspectos-chave do estudo do estudo.

Inaceitável (0): Baixa qualidade do estudo com significativas falhas. Desenho de estudo incorreto. Não relevante para a revisão sistemática em condução.

Tabela 18. Qualidade metodológica dos estudos de coorte

Checklist metodológico dos estudos de coorte		Identificação dos estudos						
		Sposato et al., (2017)	Gibson et al., (2016)	Niven et al., (2016)	Sposato et al., (2016)	Novelli et al., (2015)*	Ancochea et al., (2014)	Braunstahl et al., (2014)
Seção I – Validade interna								
1.1	O estudo aborda uma questão apropriada e claramente definida?	S	S	S	S	--	S	S
1.2	Os dois grupos estudados foram selecionados a partir de populações comparáveis, exceto pelo fator sob investigação?	S	NA	NA	S	--	NA	NA
1.3	O estudo indica a quantidade de indivíduos convidados para participar do estudo, em cada grupo estudado?	NA	NA	NA	NA	--	NA	NA
1.4	Na seleção dos participantes, a probabilidade dos pacientes elegíveis de desenvolver o desfecho foi avaliada e considerada na análise?	S	S	S	S	--	S	S
1.5	Qual percentual de indivíduos recrutados em cada grupo desistiu antes que o estudo fosse concluído?	NA	16,7%	15,5% (*)	NA	--	NA	16,6%
1.6	A comparação entre os indivíduos que concluíram o estudo com aqueles que descontinuaram antes da conclusão do estudo por fator de exposição foi realizada?	NA	NA	NA	NA	--	NA	NA
1.7	Os desfechos estão claramente definidos?	S	S	S	S	--	S	S
1.8	A avaliação do desfecho foi cega em relação ao fator de exposição? Se o estudo for retrospectivo, isso pode não ser aplicável.	NA	NA	NA	NA	--	NA	NA
1.9	Quando o cegamento não foi possível, houve algum entendimento de que o conhecimento do fator de exposição possa ter influenciado na avaliação do desfecho?	S	S	S	S	--	S	S
1.10	O método de avaliação da exposição foi confiável?	S	S	S	S	--	S	S
1.11	Evidência de outras fontes foi utilizada para demonstrar que o método de avaliação do desfecho é válido e confiável?	S	S	S	S	--	S	S
1.12	O nível de exposição ou o fator de prognóstico foi avaliado mais de uma vez?	NA	S	S	NA	--	NA	S
1.13	Os potenciais fatores de confusão foram identificados e considerados no desenho e na análise?	S	S	S	S	--	S	S
1.14	Os intervalos de confiança foram apresentados?	S	S	S	S	--	S	S
Seção II – Avaliação global do estudo								
2.1	Quão bem o estudo foi feito para minimizar vies ou fatores de confusão?	Aceitável (+)	Aceitável (+)	Aceitável (+)	Aceitável (+)	--	Aceitável (+)	Aceitável (+)
2.2	Levando em conta as considerações clínicas, a sua avaliação sobre a metodologia utilizada, e o poder estatístico do estudo, você acredita que existe clara evidência de uma associação entre o fator de exposição e o desfecho?	S	S	S	S	--	S	S
2.3	Os resultados do estudo são diretamente aplicáveis à população alvo de pacientes deste protocolo?	S	S	S	S	--	S	S
2.4	(*) Observações. Sumarize as conclusões do autor.	<p>Sposato et al., (2017): Através de um estudo retrospectivo, envolvendo 340 pacientes que participaram de dois estudos anteriores, os autores concluíram que a duração do tratamento com omalizumabe, mesmo depois de 60 meses, parece não influenciar a resposta ao tratamento. A terapia a longo prazo com omalizumabe leva a uma redução/retirada de outros medicamentos combinados e pode ter um efeito protetor no declínio da VEF1 na asma grave. E ainda conclui que o omalizumabe deve ser considerado como uma terapia contínua no tratamento da asma grave.</p> <p>Gibson et al., (2016): O Registro Australiano de Xolair avaliou o uso de omalizumabe no mundo real e demonstrou que os pacientes com asma alérgica grave não controlada apresentavam alto impacto da doença e muita comorbidade. Os resultados confirmaram a efetividade de omalizumabe no tratamento de pacientes com asma alérgica grave, em uma população com alta incidência de usuários de CO e comorbidades importantes.</p> <p>Niven et al., (2016): O APEX II foi um estudo observacional e multicêntrico do Reino Unido, que avaliou o impacto de omalizumabe no manejo da asma alérgica grave não controlada. Os autores concluíram que os resultados suportam os benefícios de omalizumabe nos desfechos</p>						
2.4	(*) Observações. Sumarize as conclusões do autor.							

relacionados à asma, qualidade de vida e utilização de recursos em pacientes tratados com omalizumabe na prática clínica. (*) O % pacientes que desistiu do estudo foi de 15,5% (40/258), conforme reportado no material suplementar deste artigo.

Sposato et al., (2016): Através de um estudo retrospectivo, envolvendo 105 pacientes divididos em 3 grupos de idade: 18-39 anos; 40-64 anos; ≥65 anos, os autores concluíram que a adição de omalizumabe pode melhorar a asma alérgica grave não controlada, na prática clínica, independentemente da idade. No entanto, esta melhora pode ser de menor intensidade nos idosos. Esta resposta mais moderada de omalizumabe nos idosos pode estar associada com comorbidades, em particular, hipertensão, obesidade/sobrepeso, fumante e idade de início da asma mais avançada. Por outro lado, o simples “processo de envelhecimento” pode ser responsável pela menor resposta de omalizumabe nos idosos.

Novelli et al. (2015): Os autores conduziram um estudo observacional transversal envolvendo 306 pacientes com asma alérgica grave tratados por vários anos com omalizumabe em 26 centros da Itália, para avaliar o nível de controle da doença. Este estudo mostrou que uma grande proporção destes pacientes tratados por longo período de tempo com omalizumabe alcançaram um bom controle da doença. Comorbidades foram os principais responsáveis pela falta de controle da asma. (*) por ser um estudo de corte transversal, a aplicação do *checklist* de avaliação da validade interna e externa do estudo não se faz necessária (SIGN 2015).

Ancochea et al. (2014): Para descrever o perfil de pacientes com asma alérgica grave tratados com omalizumabe e o curso da doença após um período de tratamento, Ancochea et al. conduziram este estudo retrospectivo multicêntrico, de 214 pacientes. A conclusão foi que o perfil de pacientes asmáticos tratados com omalizumabe corresponde predominantemente àqueles com asma alérgica grave não controlada, de acordo com a indicação aprovada. Além disso, os resultados sugeriram um curso clínico favorável semelhante ao observado em outros estudos de omalizumabe.

Braunstahl et al. (2014): conduziram o registro eXpeRience com um total de 943 pacientes com asma alérgica grave não controlada tratados com omalizumabe por até 2 anos. Esta publicação traz especificamente resultados sobre o impacto de omalizumabe na utilização de recursos em saúde (hospitalizações, visitas de emergência e consultas não agendadas) e nos dias perdidos de trabalho ou escola. Os resultados deste registro indicaram que o uso de omalizumabe é associado a reduções no uso de recursos em saúde e no número de dias perdidos de trabalho ou escola, no cenário de mundo real, no tratamento da asma alérgica grave não controlada

Fonte: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>

Padrão de respostas: Sim (S); Não (N); Não sei (NS); Não aplicável (NA).

Avaliação global da qualidade:

Alta qualidade (++): A maioria dos critérios foi atendido. Pouco ou nenhum risco de viés.

Aceitável (+): A maioria dos critérios foi atendido. Algumas falhas no estudo com um risco associado de viés.

Baixa qualidade (-): A maioria dos critérios não foi atendida ou apresenta falhas significativas relativas aos aspectos-chave do estudo do estudo.

Inaceitável (0): Baixa qualidade do estudo com significativas falhas. Desenho de estudo incorreto. Não relevante para a revisão sistemática em condução.

6.6.4 Resumo dos estudos incluídos na revisão sistemática de 2018

6.6.4.1 Alhossan et al (2017)

Uma revisão sistemática com meta-análise foi conduzida por Alhossan *et al.* (2017), com o objetivo de avaliar a efetividade de omalizumabe em termos de resposta ao tratamento, função pulmonar, qualidade de vida, controle dos sintomas, uso de corticosteroides, taxa de exacerbações e de hospitalizações em 4-6, 12 e 24 meses. Um total de 25 estudos observacionais prospectivos e retrospectivos de omalizumabe, publicados entre 2008 e 2015, foi incluído nesta meta-análise.

A métrica utilizada para as medidas da magnitude de efeito foi o de diferenças padronizadas entre as médias de acordo com o esquema de Cohen, conhecido como “*d* de Cohen”, sendo que, quando $d = 0,2$, o impacto da intervenção avaliada sobre determinado desfecho é considerado baixo; $d = 0,5$: impacto médio; e $d = 0,8$: impacto grande. Os desfechos avaliados com esta métrica foram o VEF₁, AQLQ, ACT, frequência de exacerbações e de hospitalizações. Com relação ao GETE, os resultados foram expressos em percentual de pacientes com resposta boa ou excelente (número de sucesso *versus* tamanho amostral total); enquanto que a diferença relativa ao uso do corticoide oral, antes e depois do uso de omalizumabe, foi expressa em forma de risco relativo (RR).

Dados sobre GETE após 4-6 meses de tratamento com omalizumabe estavam disponíveis em um total de 2.214 pacientes, e os dados de GETE após 12 meses de tratamento, em 1.491 pacientes. Em média, 77,2% dos pacientes atingiram uma resposta boa ou excelente em 4-6 meses de tratamento e 73,0% atingiram esta resposta em 12 meses de tratamento com omalizumabe (Tabela 19).

Tabela 19. Percentual de pacientes com resposta boa ou excelente avaliado por meio do GETE

Estudo (ano)	4-6 meses			12 meses		
	GETE (IC 95%)	Peso (%)	I ²	GETE (IC 95%)	Peso (%)	I ²
Braunstahl (2013)	0,64 (0,61 – 0,67)	12,41		0,64 (0,61 – 0,67)	27,35	
Rubin (2012)	0,74 (0,64 – 0,83)	9,33				
Vennera (2012)	0,75 (0,69 – 0,80)	11,52		0,78 (0,73 – 0,83)	25,67	
Cazzola (2010)	0,76 (0,68 – 0,82)	10,73		0,77 (0,70 – 0,84)	23,52	
Schumman (2012)	0,79 (0,72 – 0,85)	10,98				
Molimard (2008)	0,81 (0,74 – 0,87)	11,05				
Korn (2009)	0,82 (0,77 – 0,86)	11,76				
Brusselle (2009)	0,82 (0,75 – 0,88)	11,20		0,73 (0,65 – 0,79)	23,46	
Barnes (2013)	0,82 (0,75 – 0,88)	11,02				
Subtotal	0,77 (0,72 – 0,83)	100,00	88,6% (p=0,000)	0,73 (0,65 – 0,81)	100,00	89,5% (p=0,000)

Notas: Pesos obtidos da análise de efeitos aleatórios. GETE: Global Evaluation of Treatment Effectiveness. IC: Intervalo de confiança.

Foram obtidos dados de VEF₁ após 4-6 meses, 12 meses e 24 meses de tratamento com omalizumabe a partir de, respectivamente, 1.225, 1.542 e 547 pacientes. Comparados aos valores de *baseline*, houve melhoras significativas em VEF₁ após 4-6 meses (*d* de Cohen = 0,47; 9,04% VEF₁ predito), 12 meses (*d* de Cohen = 0,51; 10,6% VEF₁ predito), e 24 meses (*d* de Cohen = 0,50; 9,6% VEF₁ predito) de tratamento com omalizumabe (Tabela 20).

Tabela 20. Resumo dos resultados de melhora em VEF₁

Estudo (ano)	4-6 meses		12 meses		24 meses	
	<i>d</i> de Cohen (IC 95%)	Peso (%)	<i>d</i> de Cohen (IC 95%)	Peso (%)	<i>d</i> de Cohen (IC 95%)	Peso (%)
Subramanian (2013)	0,20 (-0,16; 0,56)	6,31				
Costello (2011)	0,23 (-0,02; 0,48)	9,43				
Vennera (2012)	0,29 (0,17; 0,41)	14,40	0,23 (0,10; 0,37)	18,81	0,15 (-0,02; 0,32) ^a	29,24
					0,65 (0,47; 0,84) ^b	28,54
Vieira (2012)	0,35 (-0,17; 0,88)	3,74	0,49 (-0,05; 1,02)	4,49	1,09 (0,45; 1,73)	11,26
Bousquet (2011)	0,44 (0,31; 0,56)	14,33				
Kelmenson (2013)	0,44 (-0,59; 1,47)	1,15				
Barnes (2013)	0,51 (0,33; 0,69)	12,13	0,50 (0,05; 0,96)	5,81		
Schumann (2012)	0,52 (0,37; 0,67)	13,32				
Tzortzaki (2012)	0,63 (0,36; 0,91)	8,54	0,61 (0,33; 0,88)	11,11		
Brusselle (2009)	0,70 (0,52; 0,87)	12,33	0,51 (0,32; 0,69)	15,80		
Alfarroba (2013)	1,03 (0,56; 1,51)	4,31	0,73 (0,30; 1,16)	6,25		
Braunstahl (2013)			0,54 (0,47; 0,61)	22,07	0,46 (0,34; 0,59)	30,96
Barnes (2013)			0,65 (0,47; 0,84)	15,65		
Subtotal	0,47 (0,36; 0,59) <i>I</i> ² = 64,3%; <i>p</i> =0,002	100,00	0,51 (0,38; 0,64) <i>I</i> ² = 67,3%; <i>p</i> =0,003	100,00	0,50 (0,23; 0,76) <i>I</i> ² = 85,0%; <i>p</i> =0,000	100,00

Notas: Pesos obtidos da análise de efeitos aleatórios. As correspondentes melhoras em VEF₁ (% predito) foram de 9,04%, 10,6% e 9,06% em 4-6 meses, 12 meses e 24 meses, respectivamente, após tratamento com omalizumabe. Resultados de 24 meses do estudo de Vennera (2012) foram subdivididos em: (a) população >50 anos e (b) população <50 anos. VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; *d* de Cohen: diferença padronizada baseada no esquema de Cohen (1988); IC: Intervalo de confiança.

A pontuação AQLQ (*Asthma-related Quality of Life Questionnaire*) antes e em 4-6 meses e em 12 meses após tratamento com omalizumabe foi obtida, respectivamente, de 547 e 1.114 pacientes. Melhoras significativas foram mostradas após 4-6 meses (*d* de Cohen = 1,05; 1,29 pontos AQLQ) e 12 meses de tratamento (*d* de Cohen = 1,20; 1,51 pontos AQLQ), conforme Tabela 21.

Tabela 21. Resumo dos resultados de melhora em AQLQ

Estudo (ano)	4-6 meses		12 meses	
	<i>d</i> de Cohen (IC 95%)	Peso (%)	<i>d</i> de Cohen (IC 95%)	Peso (%)
Tajiri (2014)	0,58 (0,20; 0,96)	21,59	1,00 (0,57; 1,43)	23,80
Rubin (2012)	0,88 (0,62; 1,14)	24,92		
Brusselle (2009)	1,17 (0,96; 1,37)	26,39	1,50 (1,27; 1,73)	34,87
Korn (2009)	1,48 (1,31; 1,65)	27,09		
Braunstahl (2013)			1,07 (0,99; 1,15)	41,33
Subtotal	1,05 (0,70; 1,40) <i>I</i> ² = 88,7%; <i>p</i> =0,000	100,00	1,20 (0,89; 1,52) <i>I</i> ² = 83,8%; <i>p</i> =0,002	100,00

Notas: Pesos obtidos da análise de efeitos aleatórios. Os resultados *d* de Cohen encontrados correspondem com uma média de 1,29 pontos de melhora em AQLQ após 4-6 meses de tratamento e de 1,51 pontos de melhora em AQLQ após 12 meses de tratamento comparados com o ano anterior ao início do tratamento com omalizumabe. AQLQ: *Asthma-Related Quality of Life Questionnaire*; *d* de Cohen: diferença padronizada baseada no esquema de Cohen (1988); IC: Intervalo de confiança.

Dados do ACT (*Asthma Control Test*) estavam disponíveis para 5.258 pacientes após 4-6 meses, 6.183 pacientes após 12 meses e 6.123 pacientes após 24 meses de tratamento com omalizumabe. Os resultados foram significativos na melhora do controle da asma após 4-6 (*d* de Cohen = 0,77; 3,71 pontos ACT), 12 (*d* de Cohen = 1,01; 4,88 pontos ACT) e 24 meses de tratamento (*d* de Cohen = 1,22; 5,60 pontos ACT), conforme detalhado na Tabela 22.

Tabela 22. Resumo dos resultados de melhora no controle da asma

Estudo (ano)	4-6 meses		12 meses		24 meses	
	<i>d</i> de Cohen (IC 95%)	Peso (%)	<i>d</i> de Cohen (IC 95%)	Peso (%)	<i>d</i> de Cohen (IC 95%)	Peso (%)
Zazzali (2015)	0,36 (0,34; 0,39)	29,09	0,38 (0,35; 0,41)	21,12	0,43 (0,40; 0,46)	26,12
Tzortzaki (2012)	0,57 (0,30; 0,84)	25,36	0,96 (0,65; 1,26)	19,90		
Vennera (2012)	0,88 (0,74; 1,02)	28,02	1,09 (0,93; 1,24)	20,82	1,37 (1,20; 1,53)	25,76
Alfarroba (2013)	1,57 (1,00; 2,15)	17,53	1,66 (1,07; 2,25)	17,13	1,66 (1,07; 2,25)	22,12
Braunstahl (2013)			1,35 (1,27; 1,44)	21,02	1,47 (1,38; 1,57)	26,01
Subtotal	0,77 (0,39; 1,15) <i>I</i> ² = 95,5%; <i>p</i> =0,000	100,00	1,07 (0,50; 1,63) <i>I</i> ² = 99,2%; <i>p</i> =0,000	100,00	1,21 (0,50; 1,93) <i>I</i> ² = 99,4%; <i>p</i> =0,000	100,00

Notas: Pesos obtidos da análise de efeitos aleatórios. Os resultados correspondentes em melhora dos escores ACT foram de 3,71, 4,88 e 5,60 em 4-6 meses, 12 meses e 24 meses, respectivamente, após início do tratamento com omalizumabe. ACT: *Asthma Control Test*; *d* de Cohen: diferença padronizada baseada no esquema de Cohen (1988); IC: Intervalo de confiança.

Dados sobre frequência de exacerbações 12 meses antes e depois do tratamento com omalizumabe foram obtidos de 6.650 pacientes. Comparado com o ano antes do tratamento, houve uma redução significativa no número de exacerbações após 12 meses de tratamento (*d* de Cohen = 0,71; 2,64 menos exacerbações) – Tabela 23.

Tabela 23. Resumo dos resultados de redução das exacerbações

Estudo (ano)	<i>d</i> de Cohen (IC 95%)	Peso (%)	<i>I</i> ²
Brusselle (2009)	0,27 (0,11; 0,43)	12,42	
Alfarroba (2013)	0,42 (0,02; 0,83)	6,93	
Zazzali (2015)	0,60 (0,57; 0,63)	14,46	
Tzortzaki (2012)	0,62 (0,34; 0,90)	9,57	
Tajiri (2014)	0,72 (0,32; 1,11)	7,06	
Barnes (2013)	0,83 (0,64; 1,03)	11,55	
Braunstahl (2013)	0,84 (0,76; 0,91)	14,02	
Vennera (2012)	0,92 (0,77; 1,06)	12,77	
Cazzola (2010)	1,10 (0,89; 1,31)	11,22	
Geral	0,71 (0,57; 0,86)	100,00	91,3% (<i>p</i>=0,000)

Notas: Pesos obtidos da análise de efeitos aleatórios. Os resultados de redução em *d* de Cohen correspondem com uma redução média de 2,64 das exacerbações no ano após o tratamento com omalizumabe comparado com o ano anterior ao tratamento. *d* de Cohen: diferença padronizada baseada no esquema de Cohen (1988); IC: Intervalo de confiança.

As hospitalizações relacionadas à asma 12 meses antes e depois do tratamento com omalizumabe foram obtidas de 1.454 pacientes. Comparado com o ano antes do tratamento, houve uma redução significativa, porém pequena, no número de hospitalizações após 12 meses (d de Cohen = 0,36; 0,53 menos hospitalizações) e 24 meses (d de Cohen = 0,48; 0,52 menos hospitalizações).

Em conclusão, a meta-análise de Alhossan et al. (2017) mostra que o omalizumabe é efetivo em condições heterogêneas e não controladas, refletindo, complementando e estendendo a eficácia mostrada em estudos controlados e randomizados no manejo de pacientes adultos com asma alérgica grave.

6.6.4.2 Corren et al (2017)

Corren et al. (2017) revisaram sistematicamente a segurança e eficácia de omalizumabe nos estudos controlados e randomizados (ECR's) e nos estudos de vida real em crianças e adolescentes com asma moderada a grave. Foram incluídos estudos publicados entre janeiro de 2003 e outubro de 2016. Os desfechos avaliados foram: taxas de exacerbações da asma, espirometria, uso de medicações da asma, controle dos sintomas da asma, desfechos reportados pelos pacientes, uso de recursos em saúde e segurança.

O impacto do omalizumabe na redução da ocorrência de exacerbações foi avaliado em 3 ECR's e em 3 dos 5 estudos de vida real incluídos. As definições das exacerbações variaram consideravelmente entre os ECR's e os estudos de vida real, mas, em geral, as exacerbações foram consideradas como uma piora dos sintomas, grave o suficiente para iniciar um curso com corticoide oral ou aumentar a dose do corticoide inalatório. Tanto nos ECR's quanto nos estudos de vida real, as exacerbações da asma foram significativamente reduzidas após 6 meses até 2 anos de tratamento com omalizumabe (Tabela 24).

Tabela 24. Resultados sobre exacerbações da asma

Estudo	Exacerbações da asma		Ponto no tempo (sem.)
	Grupo placebo ou baseline vs. grupo OMA ou no acompanhamento	Valor p	
ECR's			
Milgrom (2001)	2,72 vs. 0,42 por paciente	< 0,001*	28
Lanier (2009)	0,64 vs. 0,45 por paciente (31% de redução)	0,007#	24
Lanier (2009)	1,36 vs. 0,78 por paciente (43% de redução)	<0,001#	52
Busse (2011)	48,8 vs. 30,3% com ≥1 exacerbação	<0,001§	48
Estudos de vida real			
Deschildre (2013)	4,40 por paciente durante o ano anterior vs. 1,25 por paciente durante o segundo ano de tratamento	<0,0001¶	52
Deschildre (2015)	1,25 vs. 0,22 por paciente	0,0001¶	52-104
Odajima (2015)	2,99 vs. 0,92 por paciente-ano	<0,001!!	24
Steiss (2012)	Variando de 2-6 por paciente por ano antes do tratamento vs. 0-3 por paciente por ano após 12 meses	NR	52

ECR: estudo controlado e randomizado; OMA: omalizumabe; NR: não reportado; sem: semanas.

*Usando o teste de van Elteren estratificado por esquema de tratamento (a cada duas semanas, ou a cada 4 semanas).

#Usando regressão de Poisson generalizada.

§Usando regressão logística.

¶Usando teste t para amostras pareadas.

!!Usando o teste de "Wilcoxon signed-rank" para dados pareados.

Nos ECR's, não houve diferenças significativas no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) entre os grupos omalizumabe e placebo a partir da semana 24 até a 48. No entanto, nos estudos de vida real, melhora significativa de VEF₁ (% predito) foi observada em 3 dos 4 estudos (Tabela 25). A VEF₁ melhorou significativamente logo nas primeiras 16 semanas naqueles pacientes com <12 anos e que precisavam de corticoide oral para manutenção.

Tabela 25. Resultados sobre função pulmonar

Estudo	Medida VEF ₁	Resultados*	Valor p
ECR's			
Milgrom (2001)	VEF ₁	Baseline, OMA vs. Pbo: 1797 vs 1855,2 ml Sem 24, OMA vs. Pbo: 1891,0 vs. 1883,5 ml	NR
Busse (2011)	% predito de VEF ₁	Baseline, OMA vs. Pbo: 92,9 ± 18,7% vs. 92,2 ± 17,6% Sem. 48, OMA vs. Pbo: 92,6 ± 0,60% vs. 91,7 ± 0,64% Diferença, OMA vs. Pbo na sem. 48: 0,92 (IC 95%, -0,81 a 2,64)	0,30
Estudos de vida real			
Brodie (2012)	VEF ₁ em todos os pacientes	Baseline, 2100 ml (mediana) Na sem. 16, 2250 ml (mediana)	0,1
	VEF ₁ em pacientes <12 anos	Baseline, 1800 ml (mediana) Na sem. 16, 2100 ml (mediana)	0,0058
Odajima (2015) Odajima (2017)	% predito de VEF ₁	Baseline, 90,3 ± 19,3% Sem. 24, 89,7 ± 23,1% Final do tratamento, 89,2 ± 15,8%	NR
Deschildre (2013) Deschildre (2015)	% predito de VEF ₁	Baseline, 88% (IC 95%, 83,8–92,2%) 1 ano, 92,1% Média até 1 ano, 4,9% (IC 95%, 0,69, 9,19%) 2 anos, 89,9% (IC 95%, 86,7–93,0%)	0,023 0,38
Campbell (2008)	% predito de VEF ₁	Antes OMA, 71% ± 15% vs. após OMA, 81% ± 15%	0,0004

ECR: estudo controlado e randomizado; IC: intervalo de confiança; NR: não reportado; OMA: omalizumabe; Pbo: placebo; Sem.: semana; VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo.

*Dados apresentados como média ou média ± desvio padrão exceto quando indicado de outra forma.

O nível de controle da asma foi avaliado em dois estudos de vida real e em nenhum ECR. Nos dois estudos, houve melhora significativa no nível de controle da asma observado pelos investigadores ao longo de um ano. No estudo de Deschildre et al. (2013), os níveis de controle da asma definidos como “bom” foram melhorados de 0% para 67% dos pacientes desde o início até a semana 52; níveis de controle da asma definidos como “ruim” foram reduzidos de 82% para 8% dos pacientes no mesmo período de tempo (p<0,0001). Ao final do segundo ano, somente 5% dos pacientes tinham controle “ruim” e 80% tinham controle “bom” (p=0,17). No estudo de Odajima et al. (2017), níveis de controle da asma definidos como completo ou bem controlados foram melhorados de 23,7% para 76,3% dos pacientes desde o início até o final do período de tratamento (p<0,001 para a média de alteração no escore do Programa de Controle da Asma Pediátrico Japonês).

Nos ECR's, o tratamento com omalizumabe, no geral, mostrou melhoras estatisticamente significativas *versus* placebo nos desfechos reportados pelos pacientes de controle dos

sintomas da asma, como o *Asthma Control Test*, o *Childhood Asthma Control Test* e o *Global Evaluation of Treatment Effectiveness*. O omalizumabe também melhorou os sintomas noturnos e o sono (medidos por *Nocturnal Asthma Symptom Score*), porém a significância estatística versus placebo não foi atingida ou reportada. Os estudos de vida real mostraram resultados semelhantes com relação ao controle dos sintomas reportado pelos pacientes.

A qualidade de vida foi avaliada em apenas um ECR, onde não houve diferença significativa no *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* entre os grupos omalizumabe e placebo na semana 24. O *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* mensura os maiores problemas funcionais para crianças e adolescentes (7-17 anos) causados pela asma. A qualidade de vida também foi avaliada em um estudo de vida real, utilizando o mini-*Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*, uma escala com 15 itens que mensura prejuízos funcionais (pontuação de 1 a 7, onde pontos mais altos indicam melhor qualidade de vida). No geral, todos os pacientes tiveram uma melhora na qualidade de vida, com pontuação inicial de 3,5 no baseline aumentando para 5,2 na semana 16 ($p < 0,0001$). Uma maior magnitude da melhora foi observada nos pacientes < 12 anos (Tabela 26). Melhoras na qualidade de vida a partir do *baseline* foram também reportados após 24 semanas de tratamento por Odajima et al. (2015), $p < 0,001$, baseado em uma escala japonesa de qualidade de vida específica para asma, e após um ano de tratamento em um estudo alemão (escala de qualidade de vida não reportada).

Tabela 26. Desfechos reportados pelos pacientes

Estudo	Avaliação PRO	Resultados	Valor p
ECR's			
Milgrom (2001)	GETE do médico	Classificado como “bom” na sem. 24, OMA vs Pbo: 44,7% vs 32,7%	<0,001
	GETE do paciente	Classificado como “excelente” na sem. 24, OMA vs Pbo: 31,5% vs 16,3%	<0,001
	Pontuação (escala 0-4) sintomas noturnos da asma	Média no baseline, OMA vs Pbo: 0,21 vs 0,25 Pontuações médias mantidas baixas porém mais baixas para OMA vs Pbo em todas as avaliações	NR
Lanier (2009)	GETE do médico, excelente/bom	Classificado como “excelente” ou “bom” na sem. 52, OMA vs Pbo: 79 vs 56%	<0,001
	GETE do paciente	Classificado como “excelente” ou “bom” na sem. 52, OMA vs Pbo: 80 vs 72%	<0,001
	PAQLQ escore geral (escala 1-7)	Diferença média dos mínimos quadrados para OMA vs Pbo: 0,04	0,676
	Escore de sintomas noturnos da asma (escala 0-4)	Baseline: NR Sem. 24, OMA vs Pbo: -0,63 ± 0,72 vs. -0,50 ± 0,71*	0,114
Busse (2011)	Escore C-ACT (escala 0-27)	Baseline, OMA vs Pbo: 20,5 ± 3,8 vs 20,7 ± 3,9* Sem. 48, OMA vs Pbo: 23,0 ± 0,21 vs 22,2 ± 0,21* Diferença OMA vs. Pbo, sem. 48: 0,78 (IC 95%, 0,21 – 1,35)	0,007
	Escore ACT (escala 5-25)	Baseline, OMA vs Pbo: 20,3 ± 3,8 vs 20,3 ± 3,1* Sem 48, OMA vs Pbo: 22,5 ± 0,22 vs 22,3 ± 0,22* Diferença OMA vs Pbo, sem. 48: 0,19 (IC95%, -0,42 – 0,79)	0,54
Estudos vida real			
Brodie (2012)	Escore mini-AQLQ (escala 1-7)	Baseline: 3,5 (variação 1 – 8,4) (mediana) Sem.16: 5,9 (variação 3,2 – 9,9) (mediana) Pacientes <12 anos Baseline: 2,3 (variação 1 – 7.4.2) (mediana) Sem.16: 5,2 (variação 3,5 – 6,9) (mediana)	<0,0001 0,0078
	Escore ACT (escala 5-25)	Baseline: 12 (variação 6 – 24) (mediana) Sem.16: 20 (variação 12 – 26) (mediana) Pacientes <12 anos Baseline: 11 (variação 6 – 15) (mediana) Sem.16: 18 (variação 12 – 26) (mediana)	0,0001 0,00207
Campbell (2008)	Escore ACT (% do escore ACT máximo)	Antes OMA vs após OMA: 51 vs 73%	<0,002
Odajima (2015)	Escore sono noturno	Baseline: 9,2 ± 9,8* Sem. 24: 2,8 ± 6,4* Alteração, -6,4 ± 11,3; IC 95%, -10,1 até -2,7*	NR

PRO: *Patient Reported Outcome*; ECR: estudo controlado e randomizado; GETE: *Global Evaluation of Treatment Effectiveness*; OMA: omalizumabe; Pbo: placebo; NR: não reportado; PAQLQ: *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*; C-ACT: *Childhood Asthma Control Test*; ACT: *Asthma Control Test*; mini-AQLQ: *mini Asthma Quality of Life Questionnaire*; IC: intervalo de confiança.

*Dados apresentados como média ± desvio padrão.

O impacto de omalizumabe sobre desfechos farmacoeconômicos foi avaliado em dois ECRs; em ambos os estudos, o tratamento com omalizumabe reduziu significativamente o número de dias perdidos na escola no período de 28 e 48 semanas de tratamento. Em 28 semanas, o número de consultas médicas não agendadas devido à asma foi significativamente menor nos pacientes tratados com omalizumabe versus placebo (média 0,15 vs. 5,35; $p = 0,001$). De forma similar, a frequência de hospitalizações no período de 48 semanas de tratamento foi significativamente inferior em pacientes tratados com omalizumabe *versus* placebo (1,5% vs. 6,3%; diferença -4,7%; IC 95%: -8,6 até -0,9%; $p = 0,02$). Redução similar foi observada nos estudos de vida real. Em uma análise de 10 pacientes com asma alérgica grave, nenhum paciente precisou de hospitalização durante o tratamento com omalizumabe. Durante um ano de tratamento com omalizumabe em pacientes com asma alérgica grave, a proporção de crianças que precisaram de hospitalização caiu de 44% (no ano antes do tratamento) para 6,7%, e a internação hospitalar diminuiu em 88,5%. No estudo de Odajima et al. (2017), a média de hospitalizações devido à asma foi significativamente reduzida de 1,33 por paciente-ano para 0,29 por paciente-ano (78,2% de redução; $p < 0,001$). Da mesma forma, visitas de emergência foram reduzidas em 32,4%, embora a redução não tenha sido estatisticamente significativa.

A bula de omalizumabe indica que os eventos adversos mais comuns em pacientes pediátricos (6 a 12 anos) nos estudos clínicos (que ocorreu em $\geq 3\%$ dos pacientes que receberam omalizumabe e mais frequentemente do que pacientes que receberam placebo) foram nasofaringite, dor de cabeça, pirexia, dor abdominal superior, faringite estreptocócica, otite média, gastroenterite viral e epistaxe. Precauções e advertências no uso incluem anafilaxia, neoplasias, sintomas que se assemelham à doença do soro e condições de eosinofilia. Uma meta-análise de 3 ECR's (Rodrigo et al., 2015) mostrou que a frequência de eventos adversos foi semelhante entre omalizumabe (76,3%) e placebo (74,2%), assim como a frequência dos eventos adversos sérios (5,2 e 5,6%, respectivamente). Não houve evidência de aumento no risco da anafilaxia, urticária, reações de hipersensibilidade ou neoplasias. As evidências de mundo real com omalizumabe confirmaram os resultados dos ECR's de omalizumabe, não sendo identificado novos ou inesperados alertas de segurança.

Os autores desta revisão sistemática concluem que todas as evidências suportam o papel do omalizumabe no tratamento da asma alérgica grave em pacientes pediátricos sob condições heterogêneas. O omalizumabe atende as necessidades médicas, especialmente na população

pediátrica, sobre a qual, a asma alérgica moderada a grave persistente pode ter um impacto grande na capacidade funcional diária da criança, na qualidade de vida e no aproveitamento escolar. A redução do uso de corticoide é especialmente importante nesta população, com o fim de minimizar os efeitos adversos do tratamento a longo prazo.

6.6.4.3 Rodrigo & Neffen (2015)

Uma revisão sistemática com meta-análise foi conduzida por Rodrigo & Neffen (2015), com o objetivo de investigar sobre a eficácia e segurança de omalizumabe em crianças com asma alérgica moderada a grave persistente. Três ECR's foram incluídos, envolvendo um total de 1.381 pacientes (854 tratados com omalizumabe e 527 com placebo). Dois estudos incluíram crianças entre 6 e 12 anos, e um estudo incluiu pacientes entre 6 e 20 anos.

De acordo com a Figura 5, a ocorrência de exacerbações da asma foi significativamente inferior no grupo omalizumabe comparado ao grupo placebo.

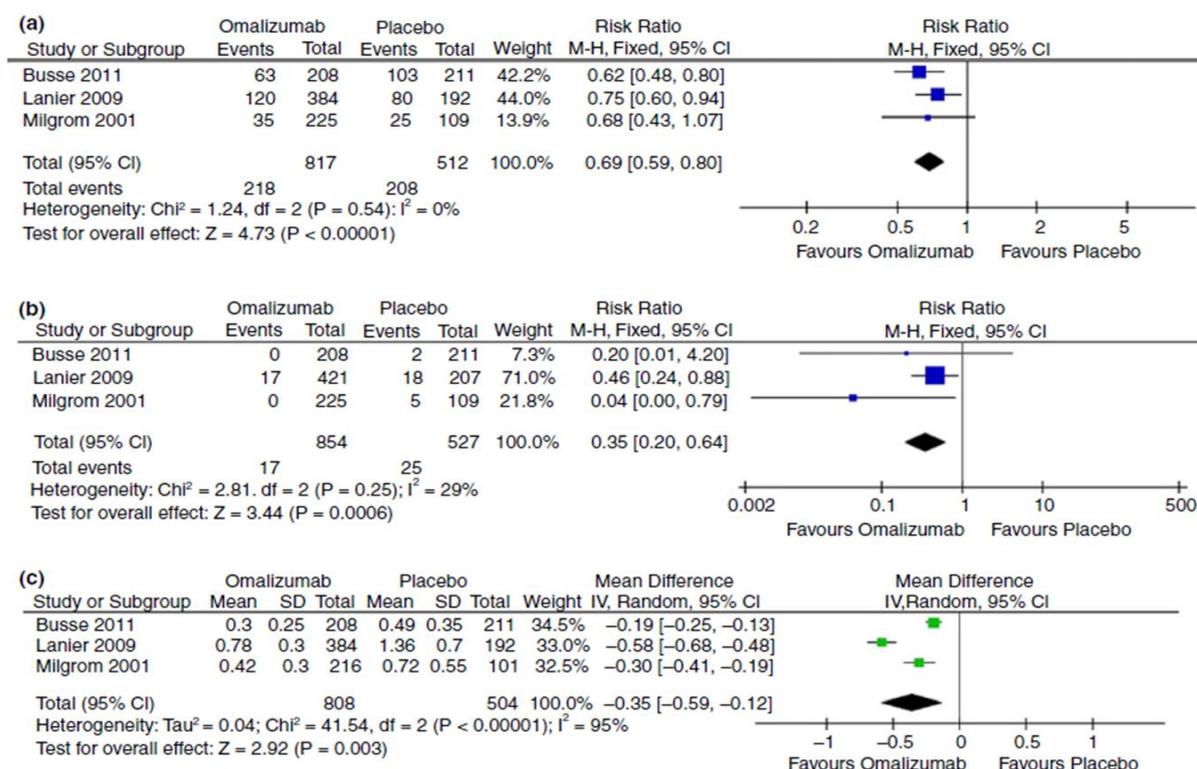


Figura 5. Risco relativo agrupado para (a) número de pacientes com pelo menos uma exacerbação da asma, (b) número de pacientes com uma exacerbação séria com hospitalização, e (c) média de exacerbações da asma por paciente (com intervalo de confiança de 95%) de estudos elegíveis comparando omalizumabe com placebo ao final da fase com esteroide estável.

Pacientes tratados com omalizumabe mostraram reduções significativas nos sintomas da asma vs. placebo (Tabela 27). No entanto, não houve diferenças significativas nas medidas espirométricas. Em um estudo, pacientes recebendo omalizumabe que descontinuaram completamente o corticoide oral comparado com grupo placebo foi de 55% vs. 38,6% (RR = 1,42; IC 95% 1,08 – 1,87). Em um estudo, houve redução significativa do uso de medicação de resgate e em dois estudos, não houve diferença significativa na qualidade de vida. Não houve diferenças significativas no número de pacientes descontinuados prematuramente, descontinuados devido a eventos adversos, presença de eventos adversos, reações de hipersensibilidade, urticária, erupções cutâneas, reações no local da injeção, entre pacientes tratados com omalizumabe versus placebo.

Tabela 27. Desfechos secundários de omalizumabe vs. placebo

Desfechos	Estudos	N	OMA vs. pbo	Resultados (IC 95%)	P	I ² %
Escore de sintoma da asma (fase estável)	Lanier (2009); Busse (2011)	1,047	-0,57 vs. -0,45*	DM = 0,12 (0,04 – 0,20)	0,005	0
Função pulmonar (VEF ₁ ou PFE), fase estável	Milgrom (2001); Busse (2011)	680	7,95 vs. 7,80*†	DMP = 0,07 (0,08 – 0,23)	0,36	0
PFE médio da manhã (L/m), fase estável	Milgrom (2001); Busse (2011)	859	304,1 vs. 302,3*	DM = 2,2 (8,4 – 13,0)	0,67	0
Pacientes que descontinuaram prematuramente	Milgrom (2001); Lanier (2009); Busse (2011)	1381	10,6% vs. 11,3%	RR = 0,84 (0,56 – 1,25)	0,38	24
Descontinuados por eventos adversos	Milgrom (2001); Lanier (2009); Busse (2011)	1381	0,7% vs. 1,8%	RR = 0,52 (0,10 – 2,64)	0,43	37
Eventos adversos	Milgrom (2001); Lanier (2009); Busse (2011)	1381	76,3% vs. 74,2%	RR = 1,02 (0,96 – 1,09)	0,50	9
Eventos adversos sérios	Milgrom (2001); Lanier (2009); Busse (2011)	1381	5,2% vs. 5,6%	RR = 0,91 (0,58 – 1,42)	0,57	0
Reações de hipersensibilidade	Milgrom (2001); Lanier (2009); Busse (2011)	1381	4,6% vs. 4,0%	RR = 1,23 (0,74 – 2,06)	0,43	0
Urticária	Milgrom (2001); Lanier (2009); Busse (2011)	1381	2,4% vs. 1,9%	RR = 1,40 (0,32 – 6,21)	0,66	48
Erupção cutânea	Milgrom (2001); Lanier (2009); Busse (2011)	1394	6,7% vs. 8,4%	RR = 0,81 (0,56 – 1,19)	0,28	0
Reações no local da injeção	Milgrom (2001); Busse (2011)	753	20,7% vs. 15,0%	RR = 1,02 (0,76 – 1,36)	0,92	0
Reações anafiláticas	Milgrom (2001); Lanier (2009); Busse (2011)	1381	0,58% vs. 1,04%	RR = 0,51 (0,09 – 2,82)	0,44	24

DM: diferença média; DMP: diferença média padrão; N: número de pacientes; OMA: omalizumabe; pbo: placebo; PFE: pico de fluxo expiratório; RR: risco relativo; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

*Valor médio; †Expresso em unidades de desvio padrão.

De acordo com o artigo, os autores concluem que o omalizumabe mostrou-se eficaz no tratamento de crianças e adolescentes com asma alérgica moderada a grave persistente, apesar do uso de corticoides esteroidais inalatórios, além de apresentar perfil de segurança aceitável.

6.6.4.4 Li et al (2016)

Li *et al.* (2016) conduziram um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, placebo controlado e de grupos paralelos que avaliou a eficácia, segurança e tolerabilidade de omalizumabe, comparado ao placebo, em pacientes chineses adultos (18-75 anos) com asma alérgica moderada a grave persistente, com sintomas inadequadamente controlados, apesar do uso de médias a altas doses de LABA + CI. A eficácia e segurança do tratamento com omalizumabe foi avaliada a cada 4 semanas durante o período de 24 semanas.

O objetivo primário do estudo foi a alteração do pico do fluxo expiratório da manhã (PFEm) desde o *baseline* do estudo. Os pacientes foram orientados a medir o PFEm dentro de 15 minutos após acordar, antes de usar qualquer medicamento. Os desfechos secundários incluíram: % VEF₁ predito, controle dos sintomas da asma, uso de medicamento de resgate, qualidade de vida, resposta GETE e segurança.

Dentre 1.480 pacientes triados, 616 pacientes elegíveis de 42 centros chineses foram randomizados (1:1) para os grupos de omalizumabe ou placebo. Destes, 7 foram falhas da triagem e, portanto, excluídos da análise completa (FAS, *full analysis set*) e da segurança. Um dos pacientes não recebeu medicamento por >60 dias e também foi retirado da FAS. De fato, 608 e 609 pacientes foram incluídos no FAS e análise de segurança. Ambos os braços de tratamento foram bem equilibrados entre as características demográficas e de *baseline*.

O omalizumabe mostrou melhora numericamente superior a partir do *baseline*, na média de PFEm após 24 horas, comparado ao placebo. No entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,062$). Nas semanas >4-8 até >16-20, omalizumabe mostrou melhoras significativas na média do PFEm a partir do *baseline versus placebo* (Figura 6).

O % de VEF₁ predito em todos os pontos de tempo, da semana 8-24 de tratamento, foi significativamente melhorado com omalizumabe versus placebo (Figura 6).

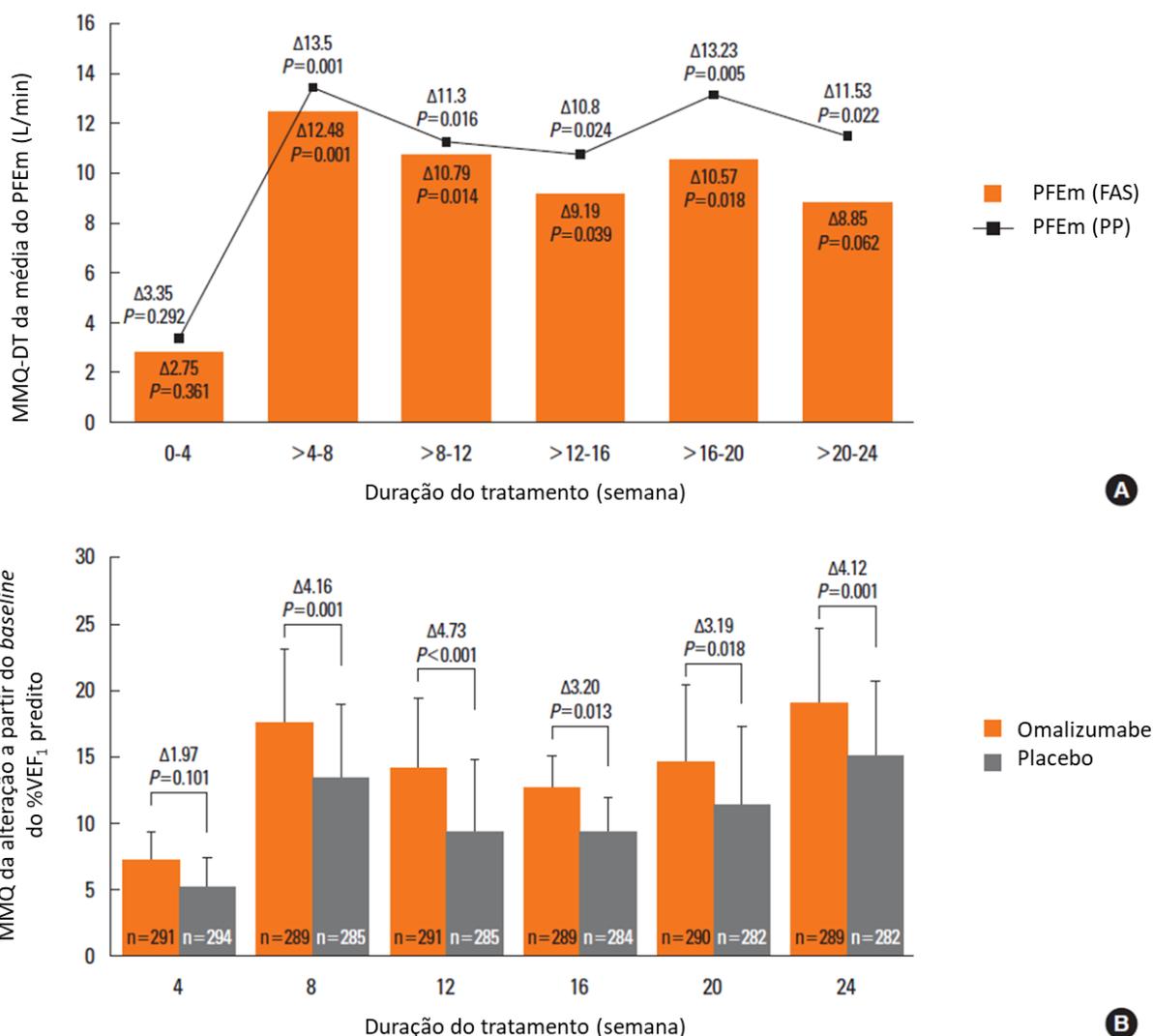


Figura 6. Avaliação da função pulmonar ao longo de 24 semanas de tratamento. (A) Média do PFEem (L/min); (B) % VEF₁ predito. Os resultados são apresentados em MMQ-DT de omalizumabe *versus* placebo para os valores de PFEem e MMQ dos tratamentos \pm EPM para % VEF₁ predito. EPM: erro padrão da média; FAS: *full analysis set*; MMQ-DT: média dos mínimos quadrados – diferença do tratamento; PFEem: pico do fluxo expiratório da manhã; PP: *per protocol set*; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

As alterações das médias dos mínimos quadrados (MMQ) dos escores de ACQ a partir do baseline foram clinicamente significativas (redução $\geq 0,5$ unidade) no grupo omalizumabe (-0,51) na semana 24. Comparado ao placebo, o omalizumabe mostrou uma redução significativa nos escores de ACQ na semana 16 (MMQ = -0,20, $p < 0,001$) e semana 24 (MMQ = -0,17, $p = 0,002$; Figura 7). A proporção de pacientes que atingiram melhoras clinicamente significativas nos escores de ACQ foi de 49,5% (104/210) para o grupo omalizumabe *versus* 35,5% para o grupo placebo, quando considerada taxa de resposta baseada no número de pacientes com dados de ACQ disponíveis. Aproximadamente 30% dos pacientes tiveram perda dos dados de ACQ.

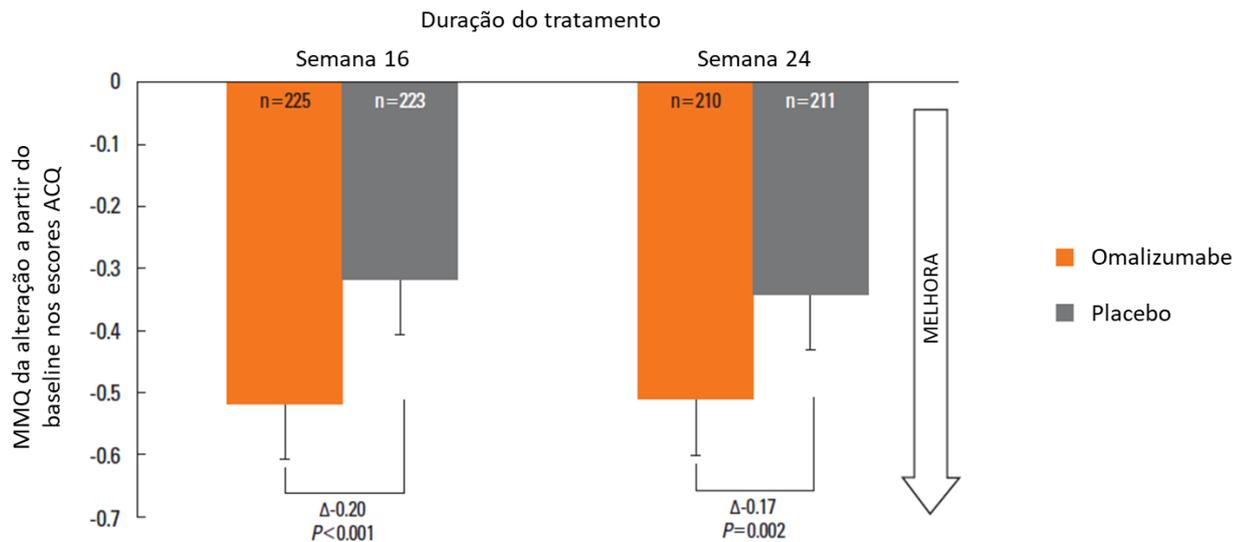


Figura 7. Alterações a partir do baseline nos escores de ACQ (full analysis set). Os resultados são apresentados em MMQ \pm EPM a partir do conjunto de análises completas ("full analysis set"). Pacientes com não mais que 1 item faltando foram incluídos com o item em falta sendo imputado por interpolação (aproximadamente 30% dos pacientes nos dois grupos de tratamento perderam os dados de ACQ). ACQ: *Asthma Control Questionnaire*; EPM: erro padrão da média; MMQ: média dos mínimos quadrados.

Reduções estatisticamente significativas foram observadas nos escores dos sintomas totais e noturnos com omalizumabe *versus* placebo na semana 24 (Figura 8). O uso de medicação de resgate durante o dia/noite também diminuiu e o percentual de dias sem uso de medicação de resgate aumentou significativamente com omalizumabe *versus* placebo ($p<0,005$; Figura 8).

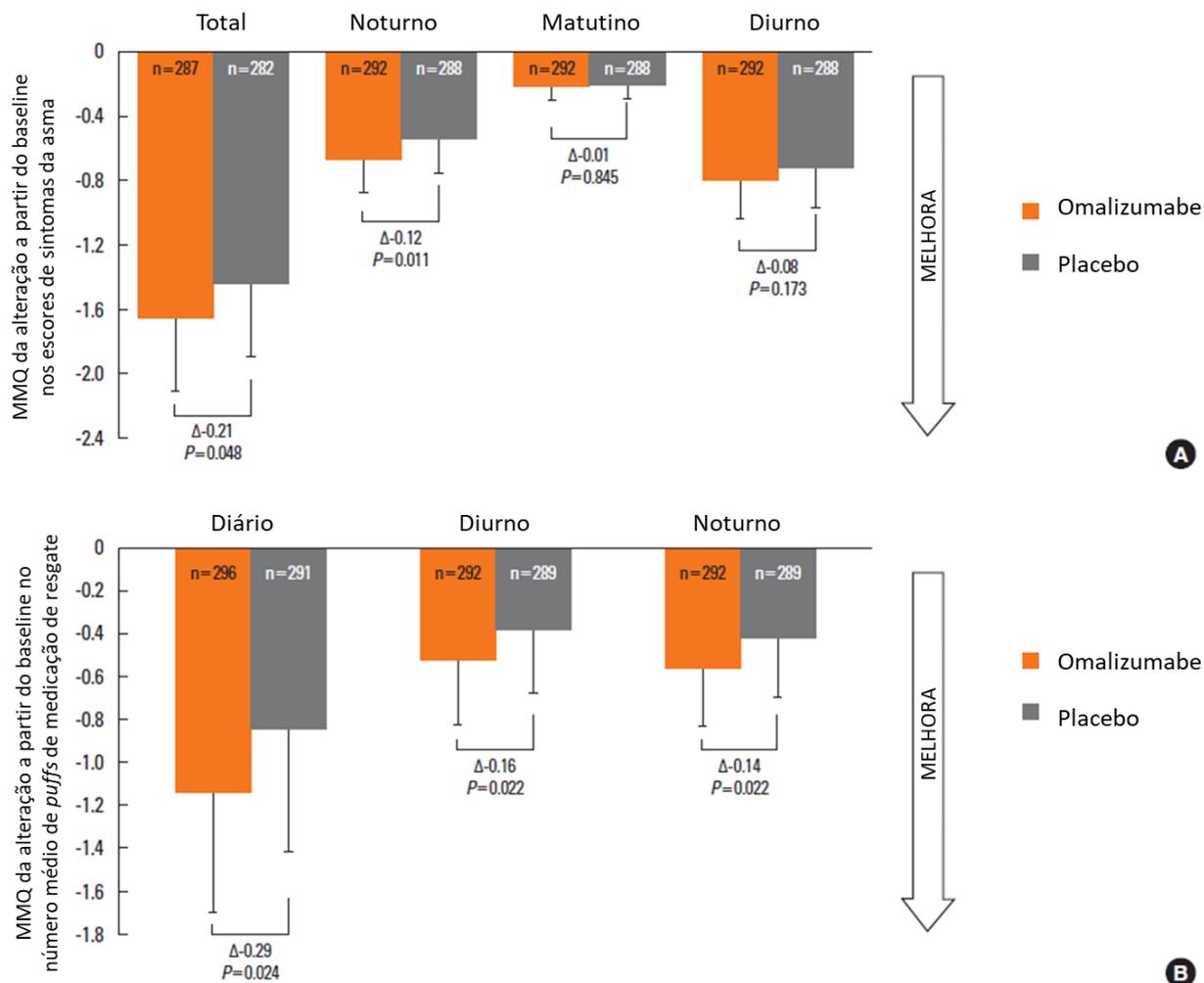


Figura 8. Alterações a partir da baseline após 24 semanas de tratamento de: (A) escores dos sintomas da asma e (B) uso de medicação de resgate. Resultados expressos em MMQ ± EPM do conjunto de análises completas (“full analysis set”). EPM: erro padrão da média; MMQ: média dos mínimos quadrados.

Após 16 semanas de tratamento, a proporção de pacientes que responderam ao tratamento foi significativamente maior no grupo omalizumabe do que no grupo placebo (GETE do investigador e do paciente de 71,9% vs. 52,3%; $p < 0,001$ e 70,6% vs. 59,6%; $p = 0,006$, respectivamente). Da mesma forma, na semana 24, o GETE do investigador e do paciente para omalizumabe vs. placebo foi de 70,3% vs. 50,7% ($p < 0,001$) e 71,9% vs. 61,6% ($p = 0,006$), respectivamente.

As alterações da MMQ a partir do *baseline* para os escores gerais (0,51), emocionais (0,64) e ambientais (0,54) foram clinicamente significativas (alteração $\geq 0,5$ ponto a partir do *baseline*) no grupo omalizumabe. Após 24 semanas de tratamento, o omalizumabe melhorou significativamente os escores gerais de AQLQ(S) e de todos os domínios individuais vs. placebo.

A proporção de pacientes atingindo melhoras clinicamente significativas de AQLQ foi significativamente superior ($p < 0,001$) com omalizumabe (58,2%, 106/182) vs. placebo (39,3%, 2/178) de todos os pacientes avaliáveis. Vale ressaltar que aproximadamente 40% dos pacientes não tinham os dados de AQLQ.

A incidência geral de eventos adversos (EAs) durante o estudo foi semelhante entre os grupos omalizumabe (39%) e placebo (39,5%). A maioria dos EAs nos dois grupos foi de gravidade leve a moderada. A incidência de EAs graves foi inferior no grupo omalizumabe (1,9%) vs placebo (3,0%) e similar entre os grupos para os EAs leves (29,0% omalizumabe vs. 27,4% placebo) e moderados (15,8% vs. 15,4%). Apenas um óbito foi reportado no grupo omalizumabe, em que o paciente teve 2 episódios de exacerbação da asma, 4 meses antes da randomização, com declínio do PFE na fase de “run-in” do estudo. Não houve uso de medicação de resgate 12 dias antes do evento. A causa do óbito foi registrada como exacerbação grave da asma.

Diante dos achados, os autores concluíram que o omalizumabe melhora a função pulmonar, a qualidade de vida e o controle da asma nos pacientes chineses com asma alérgica moderada a grave persistente e tem um perfil de segurança adequado.

6.6.4.5 Casale et al (2019)

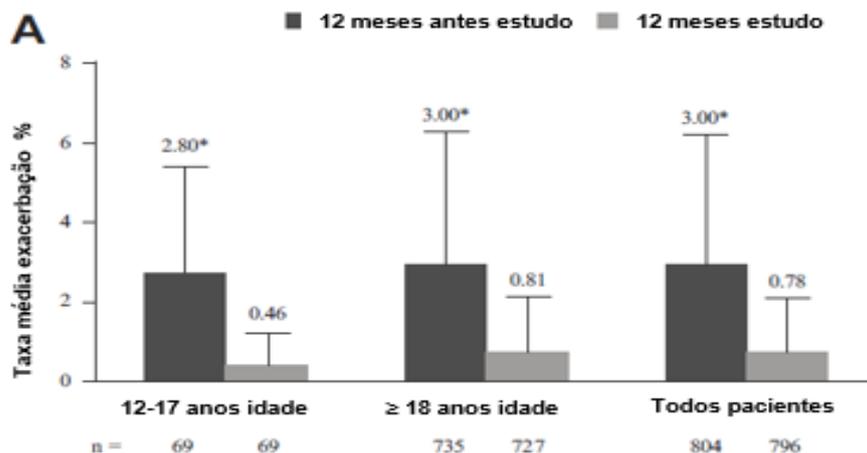
PROSPERO foi um estudo prospectivo, multicêntrico de mundo real conduzido por Casale et. al. (2018) com base em dados de registro de pacientes com asma alérgica moderada a grave que receberam omalizumabe entre junho/2013 a março/2015, nos Estados Unidos. O objetivo deste estudo foi avaliar os resultados de eficácia e segurança, incluindo uma análise de resposta dos pacientes, 48 semanas após o início do tratamento com omalizumabe, para entender se alguma característica específica do paciente está associada com a resposta ao omalizumabe.

Neste estudo, foram avaliados os seguintes desfechos: taxa de exacerbação, hospitalização, função pulmonar, controle dos sintomas da asma, eventos adversos e análise de respondedores. Os pacientes foram definidos como respondedores para omalizumabe se qualquer um dos seguintes critérios fosse atingido: (1) redução $\geq 50\%$ na taxa de exacerbação; (2) alteração do escore ACT de não controlado no baseline ($ACT \leq 19$) para controlado no final

do estudo (ACT \geq 20) ou que atingiram pelo menos uma melhora de 3 pontos no escore ACT; e (3) alcance de pelo menos uma melhora de 120 ml no VEF₁, do baseline até o final do estudo.

Um total de 806 pacientes foi incluído no estudo. Da população recrutada para o estudo, 801 (99,4%) pacientes foram tratados com omalizumabe e 622 (77,2%) completaram os 12 meses de estudo. A maioria dos pacientes (91,4%) era adulta, com idade média de 49 anos, branco (70,3%) e do sexo feminino (63,5%). Os pacientes envolvidos no estudo foram classificados em asma moderada (48%), grave (48%) e leve (4%). No geral a asma não era bem controlada, com 83,8% (670 de 800) dos pacientes reportando escores de ACT \leq 19 e 61,0% (488 de 800) reportando escores de ACT \leq 15 ou menos (muito mal controlado).

A taxa de exacerbação significativamente melhorou em relação ao baseline de $3,00 \pm 3,28$ para $0,78 \pm 1,37$, no 12 mês ($p < 0,001$) - Figura 9A. No geral, 62,4% (497 de 796) dos pacientes não apresentaram exacerbações durante o período do estudo em comparação com 24,6% ano anterior ao baseline. Após iniciar o tratamento com omalizumabe, uma redução significativa nas exacerbações da asma foi observada ao longo do período de 12 meses, independentemente do status do biomarcador em adultos (Figura 9B).



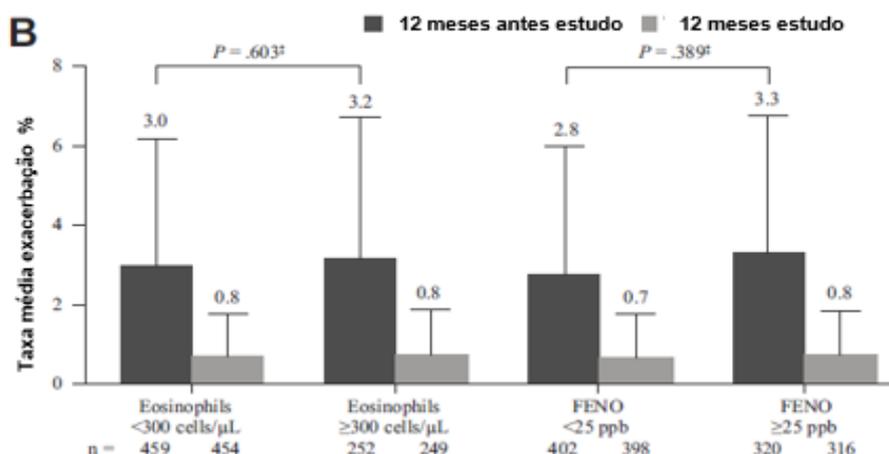
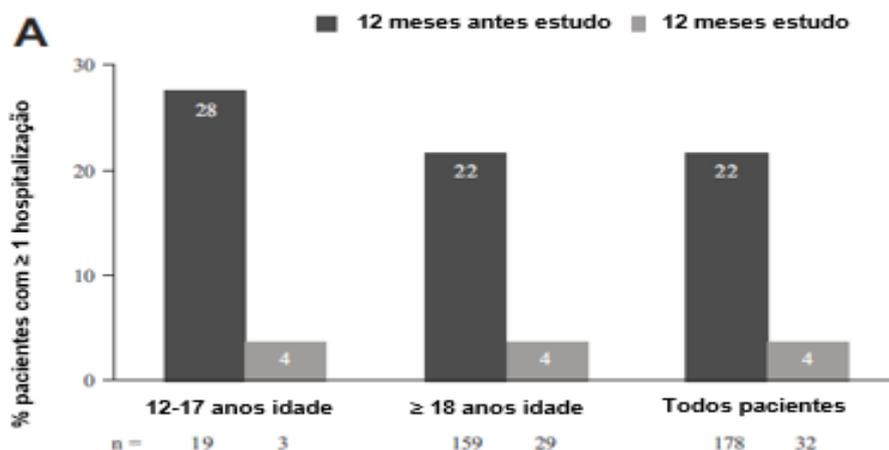


Figura 9. Taxa média de exacerbação por (A) faixa etária e (B) status de biomarcador (Adaptada de Casale et al., 2019).

* P < 0,0001 comparação de 12 meses antes e após a entrada no estudo para cada faixa etária (cálculo baseado em simulação). A soma das exacerbações não é ajustada ao tempo do paciente no estudo. † Linha de base: média SD; até o mês 12: média dos mínimos quadrados. Valores de P refletem ajustes para diferenças na linha de base.

Uma redução de 81,9% no percentual de pacientes com uma ou mais internações foram observadas; 22,1% dos pacientes reportaram uma ou mais internações nos 12 meses antes do baseline *versus* 4,0% durante o estudo de 12 meses (Figura 10A). Essa redução foi similar entre os subgrupos de biomarcadores (Figura 10B). O percentual de pacientes adolescentes (12-17 anos) com uma ou mais internações também reduziu de 28% nos 12 meses antes do baseline para 4% durante os 12 meses de tratamento com omalizumabe.



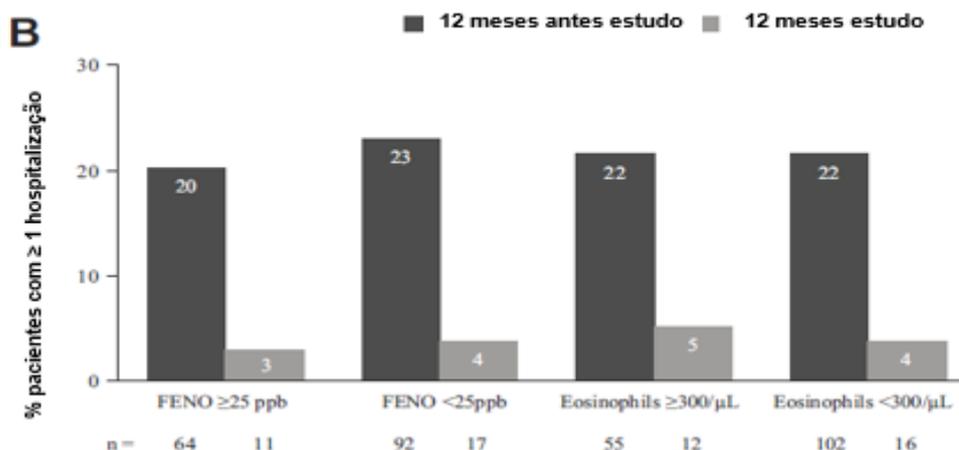


Figura 10. Porcentagem de pacientes com uma ou mais hospitalizações por (A) faixa etária e (B) status de biomarcador (Adaptada de Casale et al., 2019).

No geral, a função pulmonar permaneceu relativamente inalterada, em toda a coorte de pacientes, com uma melhora média no VEF₁ pré-broncodilatador de 40 ml.

Nos 12 meses após o início do omalizumabe, uma melhora no escore ACT foi observada (Figura 11A). Na média, uma melhora com diferença minimamente importante foi alcançada em toda a coorte. Melhora média de 3,9 ± 5,0 em adolescentes (n = 67); 4,5 ± 4,9 em adultos (n = 721) e 4,4 ± 4,9 (n = 788) na população geral. Cerca de 50%, dos 85% pacientes que estavam não controlados no início do estudo, reportaram bom controle da asma com escore ACT ≥ 20, no final do estudo. A melhora do escore ACT foi semelhante em pacientes com asma leve ou moderada (4,1 ± 4,8) *versus* asma grave (4,9 ± 5,0) (Figura 11B).

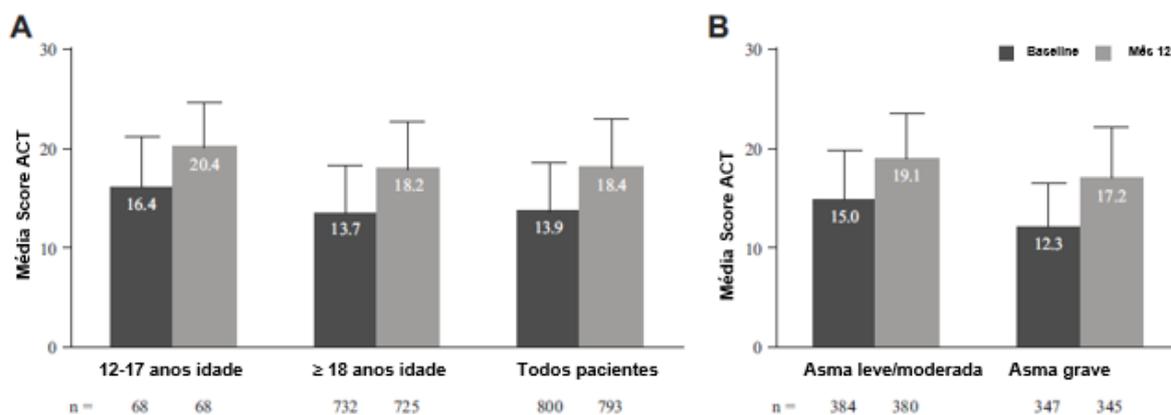


Figura 11. Média escore ACT 12 meses após início com omalizumabe por (A) faixa etária e (B) gravidade da asma (Adaptada de Casale et al., 2019)

Os pacientes adultos do subgrupo com alta dose de eosinófilos apresentaram um escore ACT maior comparado com o subgrupo de pacientes com baixa dose de eosinófilos, com uma diferença significativa observada entre os subgrupos, porém ambos alcançaram uma diferença minimamente importante.

Com base nas definições de resposta do estudo, 86,9% (691 de 795) dos pacientes preencheram um ou mais critérios de respondedor e foram classificados como respondedores: 77,8% (495 de 636) pela redução $\geq 50\%$ na taxa de exacerbação, 64,7% (510 de 788) pela melhora no escore ACT, e 35,9% (226 de 630) pela melhora da função pulmonar. Alguns pacientes foram respondedores para mais de um critério: 54,1% (340 de 629) pela redução da taxa de exacerbação e melhora do escore ACT; 29,4% (148 de 504) pela redução da taxa de exacerbação e melhora da função pulmonar; e 26,6% (167 de 627) pelo escore ACT e melhora da função pulmonar.

No geral, 11,2% dos pacientes apresentaram um total de 144 eventos adversos graves. Destes os mais comuns foram: 3,2% asma, 1,4% pneumonia, 0,5% doença pulmonar obstrutiva crônica e 0,4% embolia pulmonar e crise asmática. Foram relatados apenas três (0,4%) eventos adversos de interesse especial que eram eventos anafiláticos de gravidade moderada e relacionados ao omalizumabe. Houve sete mortes por eventos adversos durante o estudo, porém nenhuma das mortes foi relacionada ao omalizumabe.

6.6.4.6 *Canonica et al (2018)*

O PROXIMA foi um estudo observacional, multicêntrico, de duas fases (uma fase transversal e outra fase prospectiva longitudinal), conduzido de dezembro de 2013 a junho de 2016, em 25 centros na Itália. Pacientes com idade ≥ 18 anos, diagnosticados com asma alérgica grave, que estavam no step 4 do GINA e necessitavam de terapia em um step mais avançado, foram incluídos na fase transversal. Os pacientes que iniciaram o tratamento com omalizumabe, conforme avaliação clínica no início do estudo foram incluídos na fase longitudinal. Os pacientes que iniciaram o tratamento com omalizumabe menos de 15 dias antes do recrutamento e dentro de 90 dias após o recrutamento foram acompanhados por 12 meses.

O objetivo primário do estudo foi determinar a proporção de pacientes com asma alérgica persistente *versus* asma alérgica sazonal com base na avaliação médica e teste cutâneo ou teste *in vitro* (no início do estudo e fase transversal) e a proporção de pacientes que atingiram e mantiveram o controle da asma (6 e 12 meses) com o uso do omalizumabe (fase longitudinal). O controle da asma foi avaliado utilizando o *Asthma Control Questionnaire* (ACQ). Os desfechos secundários da fase transversal incluíram: nível de controle da asma, a percepção da doença pelos pacientes (*Brief Illness Perception Questionnaire* – BIPQ), e taxa de exacerbação da população geral no início do estudo e em pacientes com asma persistente *versus* asma sazonal. Os desfechos secundários da fase longitudinal incluíram: proporção de pacientes com mais de um episódio de exacerbação da asma durante o período de tratamento de 12 meses, percepção da doença pelos pacientes e avaliação da qualidade de vida (EQ-5D-3 L) em 6 e 12 meses, adesão dos pacientes ao tratamento com omalizumabe em 6 e 12 meses, persistência dos pacientes ao tratamento com omalizumabe durante 12 meses e eventos adversos.

De um total de 365 pacientes envolvidos no estudo, 357 pacientes e 123 pacientes foram incluídos nas fases transversal e longitudinal, respectivamente. A maioria dos pacientes em ambas as fases eram mulheres (62%-65%) e caucasianos (95%) com duração média da asma de aproximadamente 19 anos, e que tinham pelo menos uma comorbidade (>58%). O número médio de exacerbações da asma durante os 12 meses antes do envolvimento no estudo foi de 3,6 na população da fase transversal e 4,6 na população da fase longitudinal.

Fase transversal

Com base na avaliação clínica, 95,8% dos pacientes apresentavam alergia persistente (IC 95%: 93,2-97,6%) e 4,2% dos pacientes apresentavam alergia sazonal (IC95%: 2,4-6,8%). Tendência semelhante foi observada com base nos testes de alergia: 83,8% dos pacientes apresentavam alergia persistente e 10,1% dos pacientes apresentavam alergia sazonal. A percepção da doença pelo paciente foi comparável entre os pacientes com asma persistente e sazonal nos domínios do BIPQ, exceto o domínio linha do tempo ($p=0,0414$). Estes dados sugerem que os pacientes com asma persistente percebem que a duração da doença é mais longa do que aqueles com asma sazonal.

A maioria dos pacientes (89,7%) demonstrou um nível bom a moderado de controle da asma (ACQ <4), com uma média na pontuação total ACQ de $2,4 \pm 1,2$. Diferença não significativa

foi observada na pontuação total do ACQ em pacientes com alergia persistente *versus* alergia sazonal ($2,4 \pm 1,2$ vs. $2,3 \pm 1,3$; $P = 0,7038$).

A média do número de exacerbações da asma durante 12 meses antes do recrutamento foi de $3,6 \pm 4,2$, e a proporção de pacientes com mais de uma exacerbação da asma em 12 meses antes da visita inicial foi de 87,6% ($n = 289/330$). As taxas de exacerbação foram semelhantes entre os pacientes com asma persistente e asma sazonal ($3,6 \pm 4,2$ vs. $3,0 \pm 2,3$; $P = 1,000$). A maioria dos pacientes com asma persistente (87,5% [$n = 279/319$]) e asma sazonal (90,9% [$n = 10/11$]) apresentou mais de uma exacerbação nos 12 meses anteriores à visita inicial.

Fase longitudinal

Omalizumabe melhorou significativamente a maioria dos domínios do questionário BIPQ após 6 e 12 meses. Os pacientes relataram ter apresentado melhor controle da asma, com menos sintomas e menor impacto da asma em suas vidas. Além disso, o omalizumabe melhorou significativamente a qualidade de vida ($P < 0,0001$), conforme demonstrado pela alteração do escore *EuroQoL Visual Analog Scale (EQ-VAS)* em 6 meses ($+ 13,9 \pm 17,4$) e em 12 meses ($+ 15,4 \pm 20,3$) em comparação com o baseline, avaliado pelo EQ-VAS.

O controle da asma após o tratamento com omalizumabe foi avaliado em 99 pacientes. A maioria dos pacientes atingiu o controle da doença em 6 meses, o qual foi mantido até 12 meses (respondedores) após o tratamento com omalizumabe (melhor cenário: 95,96%, $n = 95/99$, IC 95%: 89,98-98,89%). Aproximadamente 20-23% dos pacientes atingiram controle total da asma (ACQ < 1) em 6 e 12 meses de tratamento (melhor cenário: 23,23%, $n = 23/99$, IC 95%: 15,33-32,79% - Figura 12). Uma melhoria significativa ($P < 0,0001$) na média do escore total e domínios individuais do ACQ foi observada em 6 e 12 meses.

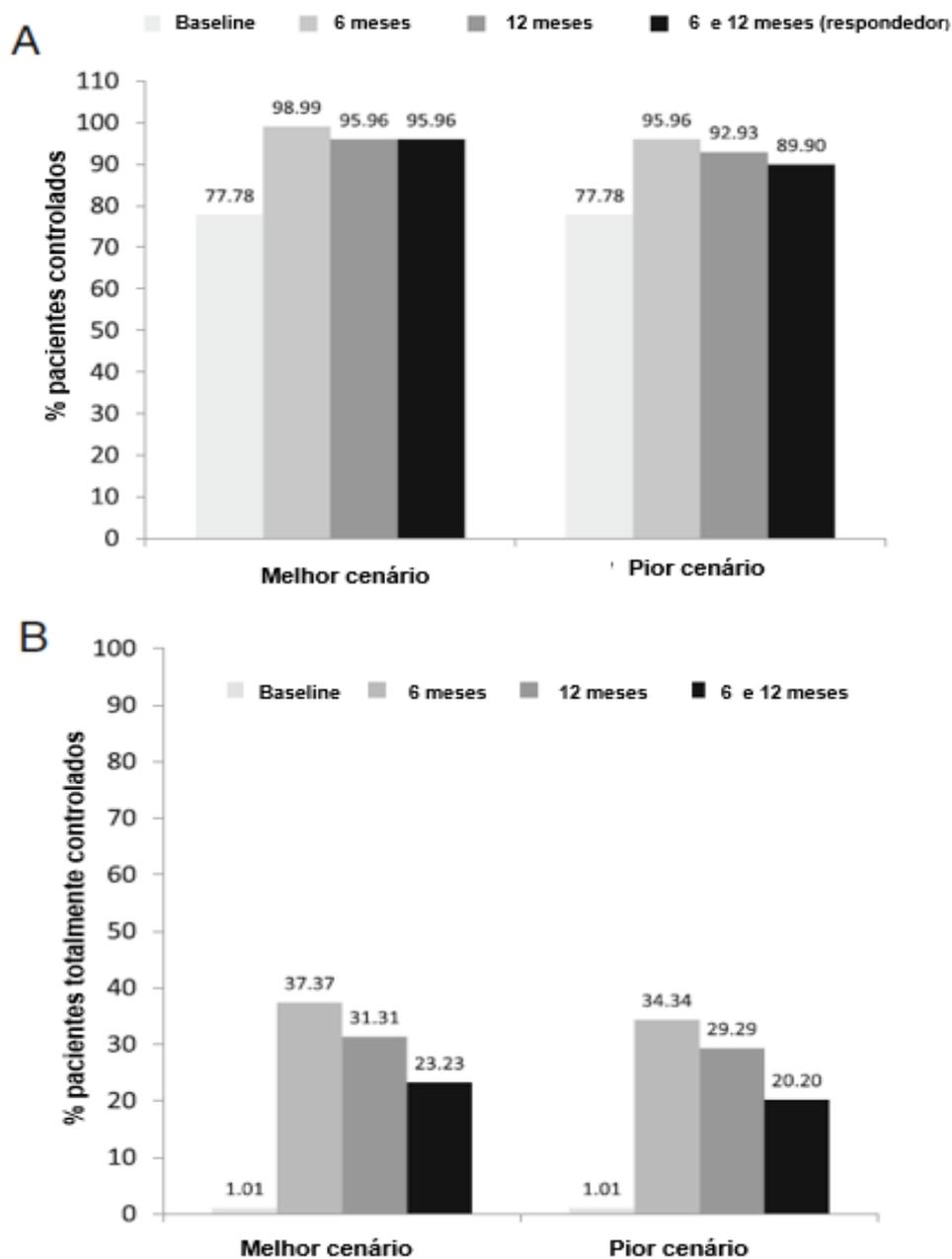


Figura 12. Percentual de pacientes (A) controlados (ACQ <4) e (B) totalmente controlados (ACQ <1) nos piores e melhores cenários. (Adaptada de Canonica et al., 2018)

Melhor cenário: pacientes com os escores totais do ACQ ausentes foram considerados "controlados" se os escores do ACQ fossem <4 em qualquer avaliação, e os pacientes não foram excluídos devido à eficácia. Pior cenário: Pacientes com escores totais ausentes no ACQ em 6 ou 12 meses de acompanhamento foram considerados "não controlados".

* Os respondentes foram pacientes que atingiram o controle da asma (ACQ <4) em 6 e 12 meses.

ACQ: *Asthma Control Questionnaire*.

A proporção de pacientes que apresentaram mais de uma exacerbação da asma foi reduzida após o tratamento com omalizumabe. Dos 121 pacientes, 33 (27,27%; IC95%: 19,57–36,12%) apresentaram mais de uma exacerbação da asma durante os 12 meses após o tratamento, em comparação com 114 de 119 pacientes (95,8%) que apresentaram mais de uma exacerbação da asma nos 12 meses antes da avaliação inicial. O número médio de episódios de

exacerbação por paciente reportado durante os 12 meses anteriores ao recrutamento era de $4,6 \pm 4,1$ e o omalizumabe reduziu significativamente a taxa de exacerbação ($P < 0,0001$) em 87% para $0,6 \pm 1,2$ ($n = 121$) em 12 meses, com uma média total de variação de $-4,0 \pm 4,2$ ($n = 117$) em número de exacerbações da linha de base.

Uma taxa média de adesão de $96,9 \pm 7,8\%$ ($n = 123$) foi observada com o omalizumabe durante 12 meses de acompanhamento. O tempo máximo de exposição ao omalizumabe foi de 407,0 dias e a maioria dos pacientes permaneceu em tratamento com omalizumabe durante todo o período de observação: 90 (73,2%) pacientes considerando o acompanhamento de 12 meses. Apenas nove (7,3%) pacientes reportaram descontinuação permanente de omalizumabe. O omalizumabe foi bem tolerado durante o estudo e nenhum evento adverso novo ou inesperado foi relatado.

6.6.4.7 Pilon et al (2018)

Uma análise retrospectiva de vida real foi conduzida por Pilon et al. (2018), com objetivo de avaliar a eficácia do omalizumabe por meio da comparação dos resultados clínicos de pacientes ≥ 12 anos com asma alérgica moderada a grave, não controlados, antes e após o tratamento com omalizumabe. Dados retrospectivos foram coletados a partir de prontuários médicos eletrônicos, obtidos da maior rede de especialistas em alergia e imunologia dos Estados Unidos, no período de 2007 a 2016, e avaliados em termos de controle da asma (*Asthma Control Test* –ACT), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), sintomas (chiado, falta de ar, aperto no peito e tosse) e uso de corticosteroide oral e inalatório. Os resultados foram medidos e comparados ao longo de 12 meses antes da data do início do estudo (período pré-omalizumabe) *versus* 12 meses após a data inicial do estudo (período pós-omalizumabe).

Foram avaliados 208 pacientes com idade média 41 anos, predominantemente mulheres (64,9%) com média de nível de IgE sérica de $455,4 \pm 644,7$ UI/ml. A maioria dos pacientes apresentou ao menos uma prescrição de corticosteroide inalatório (82,1%), incluindo ao menos uma prescrição de média dose (52,4%) ou alta dose (43,8%) de corticosteroide inalatório e beta agonista de longa ação (LABA), durante 12 meses no período pré-omalizumabe. Outras

medicações utilizadas incluíram corticosteroides orais (65,9%) e modificadores dos leucotrienos (58,7%).

Omalizumabe foi associado com melhor controle da asma pelo escore ACT no período pós-omalizumabe comparado ao período pré-omalizumabe - Figura 13. O escore ACT foi avaliado em 59,1% dos pacientes, e no período pós-omalizumabe os resultados demonstraram que 72% dos pacientes foram mais propensos em apresentar asma bem controlada (OR:1,72 [95% IC, 1,11 -2,64]) e 62% menos propensos em apresentar asma pouco controlada (OR:0,38 [95% IC, 0,25 -0,59]) comparado com o período pré-omalizumabe.

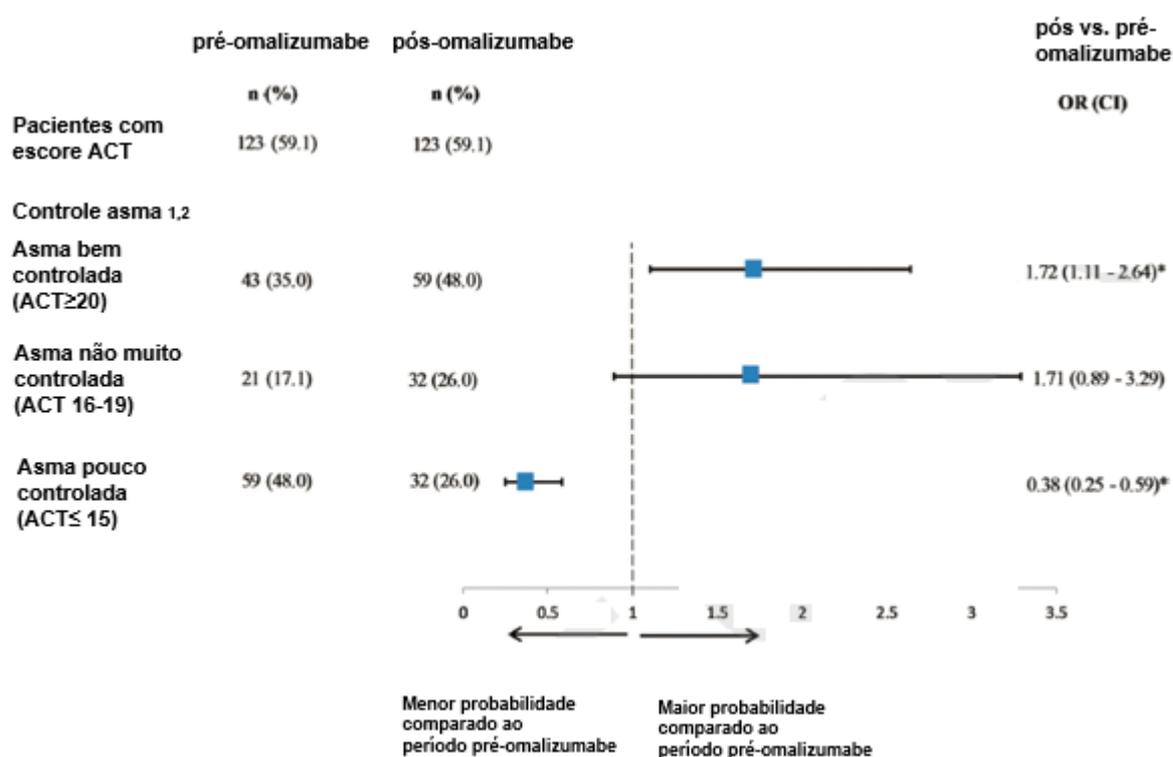


Figura 13. Controle da asma. (Adaptada de Pilon et al., 2018)

ACT: *Asthma Control Test*. CI: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*. *Significância estatística de 5%.

1. Resultados foram comparados pelo usando generalizações univariadas e estimando equações com ajuste para observações repetidas e distribuição binominal. Os resultados são relatados como OR e 95% de CI.2. Medido a partir da última avaliação durante os períodos de 12 meses pré e pós-omalizumabe.

O valor do VEF₁ (predito) foi avaliado em 74,5% dos pacientes no período pré e pós-omalizumabe. No período pós-omalizumabe os pacientes foram menos propensos em apresentar VEF₁ (predito) < 80%, mas essa melhoria não foi estatisticamente significativa.

Omalizumabe foi associado com uma melhora estatisticamente significativa na maioria dos sintomas no período pós-omalizumabe *versus* período pré-omalizumabe. Os pacientes tiveram uma probabilidade de 34% a menos de apresentar tosse (OR: 0,66 [95% IC, 0,49 -0,91]),

probabilidade de 40% a menos de apresentar falta de ar (OR: 0,60 [95% IC, 0,44 -0,83]) e probabilidade de 41% a menos de apresentar chiado (OR: 0,59 [95% IC, 0,43 -0,81]).

Omalizumabe também foi associado com uma redução estatisticamente significativa (42%) em relação à probabilidade de novas prescrições de corticosteroides orais no período pós-omalizumabe (OR:0,58 [95% IC, 0,41 -0,82]). Além disso, a probabilidade de novas prescrições de corticosteroides de média ou alta dose foi menor, embora não estatisticamente significativa.

6.6.4.8 Humbert et al (2018)

O STELLAIR foi um estudo observacional, multicêntrico, retrospectivo, conduzido de dezembro de 2015 a setembro de 2016, na França. Dados retrospectivos foram coletados a partir de prontuários de pacientes ≥ 6 anos de idade, com asma alérgica grave inadequadamente controlada, tratados com omalizumabe. Os investigadores extraíram os dados em quatro pontos de tempo: T-12 correspondente aos 12 meses anteriores ao início do tratamento com omalizumabe; T0 correspondente ao tempo de início do tratamento com omalizumabe; T4-6 correspondente à primeira avaliação da eficácia nos 4-6 meses de tratamento; e T12 correspondente à avaliação da eficácia nos 12 meses após o início do tratamento com omalizumabe.

O objetivo primário do estudo foi a resposta ao tratamento com omalizumabe em T4-6 comparado com T-12, utilizando os seguintes critérios: avaliação geral do médico de acordo com a escala *Global Evaluation of Treatment Effectiveness* (GETE); redução na taxa anual de exacerbação e uma combinação da avaliação do GETE e uma redução de 40% na taxa de exacerbação anual (resposta combinada). A resposta foi analisada de acordo com a contagem de eosinófilos no sangue (cells μ /L) medida no ano anterior ao início do tratamento com omalizumabe (última medição disponível antes do início).

Setenta e oito médicos recrutaram ativamente um total de 879 pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade. Foram incluídos no estudo 872 pacientes, sendo: 723 (83%) pacientes adultos (idade ≥ 18 anos) e 149 (17%) pacientes menores (idade 6-17 anos). Sete pacientes adultos foram excluídos da análise devido a registros médicos incompletos em T4-6 (n = 5) ou porque não havia documentação de outros tratamentos para o controle de asma

(n = 2). A maioria dos pacientes [n = 804 (92,2%)] ainda estava sendo tratada com omalizumabe após a primeira avaliação em T4-6 e 81% (n = 706) tiveram um acompanhamento em T12, ou seja, 12 meses após o início do tratamento com omalizumabe.

A eficácia do omalizumabe foi avaliada pela primeira vez em T4-6 pelo médico, através da avaliação GETE e após aproximadamente 154 dias de tratamento com omalizumabe: 77,2% dos pacientes menores (n = 115) e 67,2% dos pacientes adultos (n = 486) foram reportados como respondedores (excelente: controle completo da asma / bom: melhora acentuada da asma) ao tratamento com omalizumabe (Figura 14).

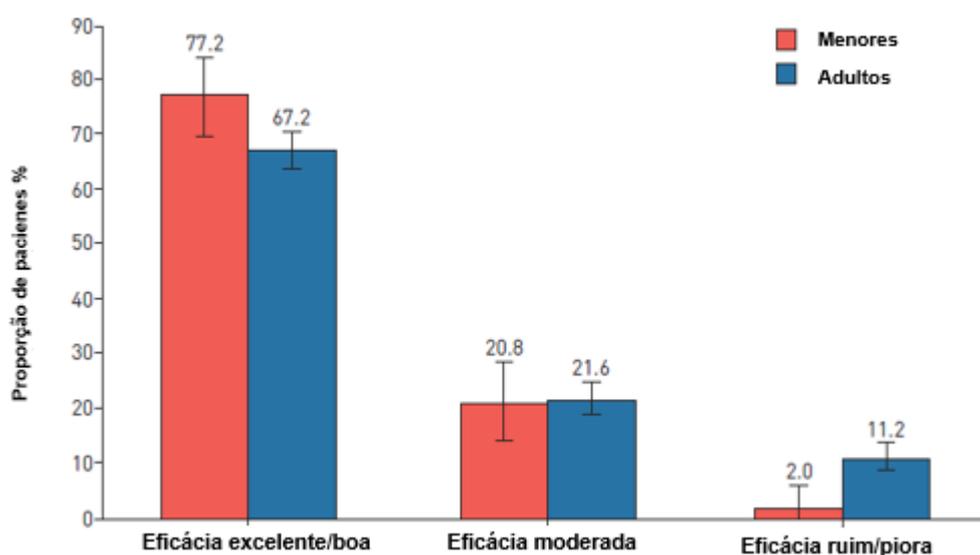


Figura 14. Avaliação GETE (*Global Evaluation of Treatment Effectiveness*) em T4-6 por faixa etária (Adaptada de Humbert et al., 2018). Menores: idade de 6 a 17 anos, n=149; Adultos: ≥ 18 anos, n=723; 95% de intervalo de confiança.

Durante o período de tratamento, entre T0 e T4-6; 34,9% dos pacientes menores (n = 52) e 43% dos pacientes adultos (n = 311) apresentaram pelo menos uma exacerbação. O número médio de exacerbações em pacientes com pelo menos uma exacerbação foi de 1,9 em pacientes menores e 1,8 em pacientes adultos. Na média a redução da taxa anual de exacerbação foi de $60,2 \pm 88,8\%$ em pacientes menores e $48,5 \pm 93,5\%$ em pacientes adultos. A maioria dos pacientes foi classificada como respondedores de acordo com a redução da taxa anual de exacerbação (redução $\geq 40\%$): 78,5% (IC95% 71,1– 84,8%) para pacientes menores e 71,1% (IC95% 67,6-74,4%) para pacientes adultos – Tabela 28.

A resposta combinada ao tratamento com omalizumabe (combinação de GETE e redução da taxa de exacerbação) foi alcançada em 67,8% (IC95% 59,7–75,2%) e 58,2% (IC95% 54,5–61,8%) dos pacientes menores e adultos, respectivamente – Tabela 28.

Entre os 723 pacientes adultos, 377 pacientes tinham eosinófilos no sangue ≥ 300 cells μ/L e 346 pacientes tinham eosinófilos no sangue < 300 cells μ/L . A resposta GETE, a redução de 40% na taxa de exacerbação e a resposta combinada do tratamento com omalizumabe foram semelhantes, independentemente da contagem de eosinófilos.

Em pacientes menores de idade (n = 149), 110 pacientes tinham eosinófilos no sangue ≥ 300 cells μ/L e 39 pacientes tinham eosinófilos no sangue < 300 cells μ/L . Os respondedores ao omalizumabe também foram analisados usando um limite de 600 cells μ/L . Este ponto de corte foi a mediana da contagem de eosinófilos no sangue em T-12 neste subgrupo e permitiu uma melhor distribuição da população: 80 pacientes tinham eosinófilos no sangue ≥ 600 cells μ/L e 69 pacientes tinham sangue eosinófilos < 600 cells μ/L . A resposta combinada ao tratamento com omalizumabe foi de 70,9% (IC 95% 61,5-79,2%) em pacientes menores com eosinófilos no sangue ≥ 300 cells μ/L (n = 110) e 59% (IC 95% 42,1–74,4%) naqueles com eosinófilos no sangue < 300 cells μ/L (n=39). Considerando o corte de 600 cells μ/L , a resposta combinada alcançou 72,5% (IC 95% 61,4-81,9%) para pacientes com ≥ 600 cells μ/L (n = 80) e 62,3% (IC 95% 49,8–73,7%) para pacientes com < 600 cells μ/L (n=69). Resumindo, a taxa de resposta foi similar para pacientes adultos e menores, conforme Tabela 28.

Tabela 28. Desfechos primário em T4-6 por contagem de eosinófilos medido no ano anterior ao uso do omalizumabe (T-12) em menores (6-17 anos) e adultos (≥18 anos)

Resultado	<300 cells µ/L		≥300 cells µ/L		Total	
	Menores	Adultos	Menores	Adultos	Menores	Adultos
Pacientes	39	346	110	377	149	723
Avaliação GETE*						
Respondedor	25 (64,1) [47,2-78,8]	231 (66,8) [61,5-71,7]	90 (81,8) [73,3-88,5]	255 (67,6) [62,7-72,3]	115 (77,2) [69,6-83,7]	486 (67,2) [63,7-70,6]
Redução taxa anual exacerbação¶						
Exacerbação T0-T4-6 (n)	1,6±1,3	1,7±1,1	2,1±1,6	1,8±1,3	1,9±1,5	1,8±1,2
Alteração taxa anual (%)	-64,7±67,5	-52,5±89,6	-	-44,9±97	-60,2±88,8	-48,5±93,5
Respondedor ≥40% redução na taxa anual	31 (79,5) [63,5-90,7]	250 (72,3) [67,2-76,9]	86 (78,2) [69,3-85,5]	264 (70,0) [65,1-74,6]	117 (78,5) [71,1-84,8]	514 (71,1) [67,6-74,4]
Combinação≠						
Resposta combinada	23 (59,0) [42,1-74,4]	201 (58,1) [52,7-63,4]	78 (70,9) [61,5-79,2]	220 (58,4) [53,2-63,4]	101 (67,8) [59,7-75,2]	421 (58,2) [54,5-61,8]

Fonte: Adaptada de Humbert et al., 2018

* avaliação geral do médico (GETE para controle de sintomas) (respondedores incluem excelentes respondedores (controle completo da asma) e bons respondedores (melhoria); dados não apresentados para não respondedores (sem alteração significativa ou piora);

¶ redução na taxa anual de exacerbações com omalizumabe (respondedor: redução de ≥40% na ocorrência anual de exacerbações antes e depois do início com omalizumabe.

≠ combinação de ambas as definições (GETE e redução da taxa de exacerbação)

Os dados são apresentados como n, n (%) (95% intervalo confiança) ou média ± desvio padrão. GETE: *Global Evaluation of Treatment Effectiveness*.

Em T12, os dados da eficácia do tratamento (incluindo número de exacerbações, hospitalizações e modificação da terapia com corticosteroides orais) estavam disponíveis para 706 dos participantes do estudo, sendo 577 adultos e 129 menores, que completaram 373 e 403 dias de terapia com omalizumabe, respectivamente. Os resultados foram ajustados para a média de duração de 12 meses. Os resultados mostraram que 50% dos pacientes menores (46 de 92) e 61,9% (179 de 289) dos pacientes adultos experimentaram pelo menos uma exacerbação durante os 12 meses de tratamento ($1,1 \pm 1,6$ e $1,4 \pm 2$, respectivamente). Comparado com o período de 12 meses pré-tratamento (T-12), as taxas de exacerbação foram reduzidas em $70,4\% \pm 50\%$ em pacientes menores e $58,6\% \pm 67,8\%$ em pacientes adultos. Em relação às hospitalizações, 15,5% dos pacientes menores (20 de 129) e 10,9% dos pacientes adultos (63 de 577) foram hospitalizados pelo menos uma vez durante os 12 meses de tratamento ($0,2 \pm 0,6$ e $0,2 \pm 0,6$, respectivamente). A redução média nas taxas de hospitalização foi de 73,2% em pacientes menores e de 72,6% em pacientes adultos.

Duzentos e quarenta e três pacientes adultos foram tratados com corticosteroide oral em T0. Destes, 195 pacientes (80,2%) com corticosteroide oral como tratamento de manutenção foram avaliados em T12. Noventa e seis destes pacientes (49,2%) haviam descontinuado completamente a terapia com corticosteroide oral. Entre aqueles que ainda estavam sendo tratados com corticosteroide oral, a maioria (62,1%) apresentou uma redução média na dose diária de 10 (5-15) mg/dia, o que representou uma redução mediana na dose diária de corticosteroide oral de 50% (40-70%). A eficácia do omalizumabe (GETE, número de exacerbações e modificação na terapia com corticosteroide oral) em pacientes adultos com corticosteroide oral como tratamento de manutenção, foi observada em pacientes com eosinófilos no sangue <300 e ≥ 300 cells μ/L .

6.6.4.9 Bhutani et al (2017)

O ASTERIX foi um estudo observacional, multicêntrico, com objetivo de observar a eficácia e segurança do omalizumabe, no mundo real, no tratamento de pacientes com asma alérgica moderada a grave. Foi adotada uma metodologia mista, combinando coleta de dados retrospectivos e prospectivos de pacientes que receberam ao menos uma dose de omalizumabe durante o período do estudo. Os dados foram coletados em 25 centros do Canadá, com início em agosto de 2012 e término em outubro de 2014. As avaliações iniciais foram realizadas antes da primeira injeção de omalizumabe e os pacientes foram avaliados a cada três meses durante o estudo. Em cada avaliação foram coletadas informações em relação à função pulmonar, uso de medicação e exacerbação. Os dados retrospectivos foram coletados, em um período de 12 meses, antes da primeira injeção de omalizumabe para comparação com dados coletados a partir do estudo prospectivo de 12 meses. Estes dados incluíram: dosagem sistêmica cumulativa de corticosteroides, frequência e gravidade das exacerbações, avaliação dos sintomas, dados de qualidade de vida e utilização dos serviços de saúde.

O desfecho primário foi a alteração na dose média anual de corticosteroides orais (CO) durante o período de tratamento prospectivo em comparação com o ano anterior ao início do tratamento com omalizumabe. Desfechos secundários incluíram: percentual de pacientes que reduziram ou pararam o uso de CO, percentual de pacientes que apresentam exacerbações graves, o número médio de exacerbações por paciente, duração média das exacerbações da asma grave, alterações nos escores *Asthma Control Questionnaire* (ACQ), *Asthma Quality of Life*

Questionnaire (AQLQ) e Fractional exhaled nitric oxide (FeNO), durante o tratamento com omalizumabe, em comparação com o baseline ou o ano anterior. Os dados de utilização de recursos de saúde também foram coletados prospectivamente e comparados ao ano anterior. Comparações entre os dados do período de tratamento prospectivo e retrospectivo foram realizadas utilizando testes pareados.

Foram incluídos 99 pacientes adultos (idade média 48 anos de idade, predominantemente mulheres), dos quais 21,2% descontinuaram o estudo por diversas razões: perda de seguimento (9 pacientes), razões administrativas (5 pacientes), eventos adversos (4 pacientes) e não requereram mais o uso do medicamento (3 pacientes).

Os resultados mostraram que os pacientes tratados com omalizumabe, apresentaram uma redução na média total anual de dose do CO (expressa em equivalentes de prednisona) de 2301,5 mg (período retrospectivo) para 1130,0 mg (período prospectivo), com $p < 0,0001$ e 70,8% dos pacientes pararam ou tiveram uma redução $\geq 40\%$ na dose de corticosteroide oral (Tabela 29).

Tabela 29. Alteração média no total de dose anual de corticosteroide oral (CO)¶

Desfecho		Período Retrospectivo	Período Prospectivo
	N	96	96
	Média (SE)	2301,5 (374,3)	1130,0 (307,5)
Dose anual de corticosteroide oral (CO)	Variação	(0,0;30780)	(0,0;21840)
	Diferença (SE)*	1171,5 (197,8)	
	95% IC *	[778,8; 1564,2]	
	Valor p *	<0,0001	

Fonte: Adaptada de Bhutani et al., 2018

¶ valores do corticosteroide oral são convertidos em equivalentes de prednisona (expressos em mg)

* Teste pareado foi usado para avaliar a diferença entre os períodos retrospectivo – prospectivo. SE: desvio padrão

Além disso, 54 (56,3%) pacientes tratados com omalizumabe permaneceram livres de exacerbação durante o período prospectivo, comparado a apenas 4 pacientes (4,2%) do período retrospectivo (Tabela 30). A frequência geral de exacerbação foi reduzida em 70,8% durante o período do estudo, com uma média de 0,8 exacerbações graves / paciente em comparação com 2,4 / paciente no ano anterior ($p < 0,0001$). Adicionalmente, a duração média das exacerbações da asma grave diminuiu de 39,1 para 10,9 dias ($p < 0,0001$).

Em relação à utilização de recursos de saúde, durante o período do estudo, o número médio de visitas ao departamento de emergência ($0,2 \pm 0,1$ vs $1,2 \pm 0,1$, $p < 0,0001$), hospitalizações ($0,1 \pm 0,1$ vs $0,4 \pm 0,1$, $p = 0,0081$) e consultas médicas não programadas ($0,8 \pm 0,2$ vs $3,1 \pm 0,4$, $p < 0,0001$) reduziu significativamente durante o acompanhamento do período de tratamento. Além disso, os pacientes hospitalizados apresentaram uma redução no tempo de permanência hospitalar ($0,6 \pm 0,3$ vs $1,8 \pm 0,3$ dias; $p < 0,0010$) – Tabela 30.

Tabela 30. Percentual de pacientes com exacerbação grave¶ e alteração do baseline na utilização dos recursos em saúde

Desfecho		Período Retrospectivo	Período Prospectivo
Exacerbação da asma grave	N	96	96
	Não	4 (4,2%)	54 (56,3%)
	Sim	92 (95,8%)	42 (43,8%)
Número de visita ao departamento de emergência	N	95	96
	Média (SE)	1,2 (0,1)	0,2 (0,1)
	Variação	(0,0;7,0)	(0,0;5,0)
	Diferença (SE)*		1,1 (0,2)
	95% IC *		[-0,8; 1,4]
	Valor p *		<0,0001
Número de hospitalização	N	96	96
	Média (SE)	0,4 (0,1)	0,1 (0,1)
	Variação	(0,0;5,0)	(0,0;4,0)
	Diferença (SE)*		0,3 (0,1)
	95% IC *		[-0,1; 0,5]
	Valor p *		0,0081
Número de visitas médicas não programadas	N	87	95
	Média (SE)	3,1 (0,4)	0,8 (0,2)
	Variação	(0,0;20,0)	(0,0;8,0)
	Diferença (SE)*		2,4 (0,4)
	95% IC *		[1,7; 3,1]
	Valor p *		<0,0001
Número de dias no hospital	N	96	96
	Média (SE)	1,8 (0,3)	0,6 (0,3)
	Variação	(0,0;18,0)	(0,0;22,0)
	Diferença (SE)*		1,3 (0,4)
	95% IC *		[0,5; 2,0]
	Valor p *		0,0010

Fonte: Adaptada de Bhutani et al., 2018

¶ Uma exacerbação grave da asma deve cumprir pelo menos um dos seguintes critérios: 1) requerer tratamento com corticosteroides sistêmicos (orais ou IV) ou 2) resultar em hospitalização ou exigir uma visita ao departamento de emergência.

* Teste pareado foi usado para avaliar a diferença entre os períodos retrospectivo - prospectivo

SE: desvio padrão

O tratamento com omalizumabe resultou em melhor controle da asma, conforme demonstrado na melhora significativa do escore ACQ [2,7 no início do estudo para 1,9 no mês 4, ($p < 0,0001$)], sendo essa melhora mantida até o final do estudo. A pontuação do AQLQ

também melhorou de uma média de 3,9 no início do estudo para 4,8 no mês 4, ($p < 0,0001$) e permaneceu estável durante o restante do estudo.

Na avaliação do FeNO a média do valor basal que era de 47,3 ppb foi significativamente reduzida em 12 meses para 37,1 ppb ($p = 0,0258$). Os pacientes foram subdivididos em dois grupos, de acordo com os valores basais do FeNO, em alto ($\geq 19,5$ ppb) e baixo ($< 19,5$) para fins de análise. Foi observado um percentual de redução maior no total anual de dose de CO e no número anual de exacerbações graves da asma no subgrupo com valores basais de FeNO alto, do que no subgrupo com valores basais de FeNO baixo. No grupo com alto valor basal de FeNO, a dose anual de CO diminuiu em 75% e as exacerbações foram reduzidas em 82%.

Em relação aos eventos adversos, apenas um paciente apresentou um evento adverso grave, considerado pelo pesquisador como relacionado ao medicamento. O paciente apresentou vertigem de intensidade moderada no primeiro dia de tratamento e duas reações anafiláticas de intensidade grave.

6.6.4.10 Di Bona et al (2017)

Uma análise retrospectiva de vida real foi conduzida por Di Bona et al. (2017) em dois centros terciários de referência na asma no sudeste da Itália, com objetivo de avaliar o perfil de segurança do omalizumabe, em pacientes com asma grave tratados com este fármaco por até 9 anos, durante o período entre março de 2007 e março de 2016. Dados retrospectivos foram coletados a partir de prontuários médicos e avaliados em termos de eventos adversos e de eventuais motivos para a descontinuação do tratamento.

Noventa e um pacientes (26,4% homens, idade média $49,9 \pm 14,9$ anos) foram incluídos: duração média do tratamento de $3,8 \pm 2,6$ anos; e dose média mensal individual de $514,5 \pm 345,7$ mg (variação: 150 – 1200mg). Um total de 10.472 injeções únicas foram aplicadas cumulativamente nos 91 pacientes (115 injeções únicas por paciente, em média, durante o período de tratamento de até 9 anos). Cinquenta e nove pacientes (64,8%) foram tratados por um período de 3 a 9 anos, dos quais 14 pelo período de 6 a 9 anos. Uma proporção elevada de pacientes que descontinuaram o tratamento dentro do primeiro ano (18; 39,1%), principalmente por motivos não relacionados ao tratamento (Tabela 31). Seis pacientes (6,6%) descontinuaram omalizumabe por eventos adversos relacionados ao tratamento:

artralgia/mialgia (3 pacientes); urticária, angioedema (1 paciente); metrorragia (1 paciente); recidiva do herpes labial (1 paciente). Outros quatro pacientes queixaram de eventos adversos leves (rinite/conjuntivite, reação no local da injeção, fadiga, trombose), mas continuaram com o tratamento. Não houve relato de anafilaxia.

Tabela 31. Eventos adversos

	Pacientes (N = 91)
Descontinuação por qualquer motivo, n (%)	46 (50,6)
EAs relacionados ao tratamento	6 (13,0)
Outros EAs além dos relacionados ao tratamento	40 (87,0)
a) Pessoal	24 (60,0)
b) Falta de resposta percebida subjetivamente	12 (30,0)
c) Gravidez	3 (7,5)
d) Recidiva da doença inflamatória intestinal	1 (2,5)
Reações sistêmicas imediatas, n (%)	0 (0)
Reações locais imediatas, n (%)	1 (1,1)
Tipo de EAs que causaram descontinuação do tratamento (paciente, n)	
Artralgia / mialgia	3
Urticária, angioedema	1
Sangramento (metrorragia)	1
Recidiva de herpes labial	1
Pacientes com EAs sem descontinuação do tratamento, n (%)	4 (4,4)
Tipo de EAs que não causaram a descontinuação do tratamento	
Rinite e conjuntivite	1
Dor no local da injeção	1
Fadiga	1
Trombose venosa	1
Saída do paciente de acordo com o ano do tratamento, n	
1° ano, n (%)	18 (39,1)
2° ano, n (%)	4 (8,7)
3° ano, n (%)	6 (13,1)
4° ano, n (%)	4 (8,7)
5° ano, n (%)	7 (15,3)
6° ano, n (%)	3 (6,5)
7° ano, n (%)	2 (4,3)
8° ano, n (%)	2 (4,3)
9° ano, n (%)	0 (0)

EAs: eventos adversos.

Em conclusão, o estudo evidencia que o tratamento a longo prazo com omalizumabe parece notavelmente seguro e bem tolerado na vida real. O tratamento prolongado com omalizumabe por vários anos consecutivos não aumentou o risco de efeitos colaterais, particularmente, anafilaxia.

6.6.4.11 Snelder et al (2017)

Um estudo observacional prospectivo de mundo real foi conduzido por Snelder et al (2017) com base em dados de um registro de pacientes com asma alérgica grave que receberam omalizumabe entre 2012 e 2015, na Holanda. Neste estudo, foram avaliados os critérios de prescrição do omalizumabe e a resposta ao tratamento através do questionário GETE avaliado pelo médico. Outros desfechos recomendados foram ACQ-6 e VEF₁ no baseline, após 2 e 4 meses de tratamento, além do uso de corticoide oral (CO). O ACQ-6 inclui sintomas reportados pelos pacientes e uso de medicação de resgate. Os escores de ACQ varia de 0 (completamente controlados) até 6 (extremamente mal controlados). Um decréscimo no escore ACQ maior que 0,5 pontos é considerado a melhora mínima clinicamente importante.

Quatrocentos e três pacientes apresentavam dados completos e puderam ser avaliados (idade média de 47 anos, 62,8% mulheres, 69,2% tinham VEF₁ predito <80%). Destes, 64,5% (260/403) cumpriram todos os critérios de prescrição do omalizumabe no *baseline* (asma alérgica grave, >6 anos, teste de pele ou *in vitro* positivo para aeroalérgeno perineal relevante, VEF₁ <80%, mais de duas exacerbações e sintomas substanciais apesar do tratamento com LABA e CI).

Sessenta e cinco por cento dos pacientes apresentaram resposta boa ou excelente ao tratamento com omalizumabe após 16 semanas de acordo com o GETE avaliado pelo médico. A média de ACQ melhorou de 2,96 no *baseline* para 1,83 em 16 semanas ($p < 0,001$). Dentre os pacientes respondedores, 75,3% mostraram melhora de >0,5 pontos do escore ACQ, em 16 semanas. A média de VEF₁ aumentou de 71,58 para 79,06 ($p < 0,001$). Dentre os respondedores, 50,4% apresentaram uma melhora $\geq 5\%$ de VEF₁ predito (Tabela 32).

Tabela 32. ACQ e VEF₁ no baseline vs. 16 semanas

	Baseline	16 semanas
ACQ (N)	334	307
Média (DP)	2,96 (1,12)	1,83 (1,12)
		P < 0,001
VEF ₁ (N)	338	287
Média (DP)	71,58 (19,6)	79,06 (20,06)
		P < 0,001

ACQ: *Asthma Control Questionnaire*; DP: desvio padrão; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Tabela adaptada de Snelder et al (2017).

Os autores concluem que a taxa de resposta boa ou excelente ao tratamento com omalizumabe de 65,5% em 16 semanas, está de acordo com os resultados de estudos anteriores. Concluem também que o cumprimento dos critérios de prescrição do omalizumabe não tem relação com a resposta ao tratamento com este fármaco. Adicionalmente, sugerem que o ACQ parece ser uma ferramenta útil adicional para a avaliação de resposta ao tratamento com omalizumabe.

6.6.4.12 Sposato et al (2017)

Com o objetivo de analisar se a resposta de omalizumabe poderia ser influenciada por diferentes durações de tratamento, Sposato *et al.* (2017) realizaram um estudo retrospectivo com 340 pacientes asmáticos graves tratados com terapia anti-IgE por diferentes períodos de tempo (de 4 a 120 meses), que já haviam participado de 2 estudos anteriores (Novelli *et al.*, 2015; Sposato *et al.*, 2016). Os pacientes foram arbitrariamente subdivididos em 4 grupos com base na duração do tratamento com omalizumabe: (1) <12 (39 pacientes), (2) entre 12 e 24 (94 pacientes), (3) entre 24 e 60 (171 pacientes) e (4) >60 meses (36 pacientes).

Os resultados de ACT, exacerbações, controle dos sintomas, uso de CI e SABA foram similares entre os diferentes grupos de duração de tratamento com omalizumabe. Adicionalmente, com a aplicação do modelo de regressão linear (corrigido para todas as variáveis confundidoras), não houve associação entre a duração do tratamento e VEF₁(%) medido ao final do tratamento com anti-IgE. Esta associação também não foi observada com ACT. Por outro lado, houve um aumento significativo em VEF₁(%) nos pacientes tratados com omalizumabe por 12-24 ($\beta = 9,49$; $p = 0,034$) ou 24-60 meses ($\beta = 8,56$; $p = 0,043$), em comparação aos pacientes tratados por menor período de tempo, sendo o tempo considerado como a variável categórica (Tabela 33).

Tabela 33. Regressão linear entre vários desfechos da asma ao final do período considerado e a duração do tratamento com omalizumabe (ambos avaliados como variáveis contínuas e categóricas)

	%VEF ₁ (β)	P	ACT (β)	P	FeNO (β)	p
Duração do tratamento (meses)	-0,083	0,177	0,008	0,45	-1,53	0,39
12-24 meses de tratamento (vs <12 meses)	9,49	0,034	0,50	0,492	-13,02	0,239
24-60 meses de tratamento (vs <12 meses)	8,56	0,043	0,43	0,524	-15,43	0,148
>60 meses de tratamento (vs <12 meses)	-1,89	0,735	1,04	0,239	-9,74	0,581

Um modelo de regressão linear foi aplicado para cada valor. Cada modelo foi ajustado para idade, VEF₁, IMC, várias sensibilizações, valores IgE, dose de omalizumabe, comorbidades (considerando separadamente: hipertensão, diabetes, rinite, sinusite, pólipos nasal, doença cardíaca crônica, osteoporose, OSAS, distúrbios mentais, refluxo gastroesofágico), hábitos de fumar, idade de início da asma, dose CI, uso de LABA, uso de montelucaste, intolerância aspirina, eosinofilia, resposta ao broncodilatador de curta ação.

ACT: *Asthma Control Test*; FeNO: *fractional exhaled nitric oxide*; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; IMC: índice de massa corporal; OSAS: *obstructive sleep apnea syndrome*; CI: corticoide inalatório; LABA: *long-acting beta-agonist*.

A duração do tratamento foi positivamente associada com a redução de outras terapias (*odds ratio*, OR: 1,013; p = 0,019). Esta associação foi mais relevante (OR: 4,167; p = 0,005) no grupo de duração >60 meses de tratamento com omalizumabe comparado com os grupos com menor tempo de tratamento. O percentual de pacientes em uso de montelucaste, LABAs e corticoides orais foi menor no grupo tratado com omalizumabe por mais tempo (Tabela 34).

Tabela 34. Modelos de regressão logística de durações de tratamento com omalizumabe em vários desfechos da asma (medido após final de cada período considerado)

	Ausência de exacerbações (vs. pelo menos uma exacerbação)	ACT>20 (vs. <20)	Sem uso de SABA (vs. com uso do SABA)	Controle adequado (vs. controle parcial ou inadequado) ^a	Regressão de terapias (vs. manutenção ou progressão de terapias) ^b	Baixas doses de CI (vs. médias ou altas doses de CI)
Duração de tratamento (meses)	OR = 1,010 p = 0,091	OR = 0,994 p = 0,431	OR = 1,00 p = 0,94	OR = 1,00 p = 0,393	OR = 1,013 p = 0,019	OR = 1,00 p = 0,712
12-24 meses de tratamento (vs <12 meses)	OR = 2,150 p = 0,070	OR = 0,832 p = 0,719	OR = 1,371 p = 0,485	OR = 0,758 p = 0,555	OR = 1,773 p = 0,164	OR = 1,995 p = 0,301
24-60 meses de tratamento (vs <12 meses)	OR = 1,80 p = 0,135	OR = 0,708 p = 0,467	OR = 0,958 p = 0,918	OR = 1,069 p = 0,876	OR = 1,610 p = 0,218	OR = 1,247 p = 0,738
>60 meses de tratamento (vs <12 meses)	OR = 1,779 p = 0,254	OR = 0,803 p = 0,751	OR = 1,149 p = 0,792	OR = 1,868 p = 0,346	OR = 4,167 p = 0,005	OR = 2,174 p = 0,309

Um modelo logístico foi aplicado para cada variável. Cada modelo foi ajustado para idade, VEF₁, IMC, várias sensibilizações, valores IgE, dose de omalizumabe, comorbidades (considerando separadamente: hipertensão, diabetes, rinite, sinusite, pólipos nasal, doença cardíaca crônica, osteoporose, OSAS, distúrbios mentais, refluxo gastroesofágico), hábitos de fumar, idade de início da asma, dose CI, uso de LABA, uso de montelucaste, intolerância aspirina, eosinofilia, resposta ao broncodilatador de curta ação (quando apropriado).

^aDe acordo com as diretrizes do GINA (*Global Initiative for Asthma*); ^bExceto omalizumabe. ACT: *Asthma Control Test*; CI: corticoide inalatório; SABA: *short-acting beta-agonist*; OR: *odds ratio*; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; IMC: índice de massa corporal; OSAS: *obstructive sleep apnea syndrome*.

Em conclusão, a resposta ao omalizumabe parece não ser influenciada pela duração do tratamento, mesmo após 60 meses. Uma terapia a longo prazo pode levar a redução/retirada de outros medicamentos combinados e pode apresentar um efeito protetor no declínio de VEF₁ na asma grave. O omalizumabe deve ser considerado como um tratamento contínuo da asma grave.

6.6.4.13 Gibson et al (2016)

Gibson et al. conduziram o *Australian Xolair Registry (AXR)* que avaliou o uso no mundo real de omalizumabe no tratamento de pacientes com asma alérgica grave com comorbidades. Trata-se de um registro australiano, multicêntrico e observacional, que envolveu pacientes com asma alérgica grave que receberam a prescrição de omalizumabe entre outubro de 2011 e junho de 2014. Esta publicação descreveu os resultados dos primeiros seis meses de uso de omalizumabe.

Foram avaliados 192 pacientes (idade média 51 anos, 118 mulheres) com asma alérgica grave de 21 clínicas da Austrália. Antes do uso de omalizumabe, os indivíduos eram muito sintomáticos, com asma não controlada e usavam em média três medicamentos respiratórios diferentes. O escore médio de ACQ-5 era de 3,6 (desvio padrão, DP: 1,0). O escore médio de AQLQ era de 3,6 (1,2), indicando prejuízo significativo da asma sobre a qualidade de vida. 99,4% (178/179, sendo que um deles não tinha sido classificado) dos indivíduos tinham atopia. A maioria utilizava combinação LABA/CI (80,2%) e a comorbidade mais comum foi a rinite (48%).

Dos 180 pacientes tratados com omalizumabe, 150 (83%) foram definidos como respondedores ao tratamento, com base no protocolo clínico australiano e tiveram a manutenção do tratamento aprovada no respectivo sistema de saúde. No geral, o escore de ACQ-5 reduziu em 45%, a partir de 3,5 para 2,0 ($p < 0,0001$). Os respondedores ao omalizumabe apresentaram uma redução a partir de 3,6 para 1,8, correspondendo a uma redução média de 1,8, equivalente a três vezes a diferença mínima clinicamente importante (MCID, *minimal*

clinically important difference), enquanto que a redução média nos pacientes não respondedores foi de 0,3.

O tratamento com omalizumabe resultou no controle completo dos sintomas da asma (ACQ <0,75) em 19% dos pacientes, enquanto que nenhum dos não-respondedores atingiram mesmo desfecho ($p = 0,026$). Os sintomas bem controlados (ACQ < 1,0) foram atingidos por 23% dos respondedores e por nenhum dos pacientes não-respondedores ($p=0,008$).

Os pacientes respondedores ao tratamento com omalizumabe também mostraram uma melhora evidente em AQLQ, VEF₁ e proporção de pacientes em uso de corticoide oral, a partir da *baseline*. Dos respondedores, 72% alcançaram a MCID em AQLQ >0,5 unidades. A magnitude da melhora em ACQ foi significativamente correlacionada com a alteração em AQLQ ($r = -0,54$, $p < 0,0001$) e com a alteração em VEF₁ ($r = -0,44$, $p = 0,0009$). O resumo de todos esses resultados é apresentado na Tabela 35.

Tabela 35. Alterações nos desfechos medidas entre o *baseline* e o sexto mês de tratamento com omalizumabe para os respondedores e não respondedores ao tratamento

	Não-respondedores				Respondedores			
	N	Baseline	6 meses	Valor p	N	Baseline	6 meses	Valor p
Escore ACQ, média (DP)†	21	3,38 (0,87)	3,10 (1,23)	0,285	138	3,57 (0,96)	1,78 (1,08)	<0,0001
AQLQ, atividade, média (DP)†	9	3,75 (1,10)	3,96 (0,60)	0,488	58	3,72 (1,28)	4,91 (1,30)	<0,0001
AQLQ, sintomas, média (DP)†	9	3,51 (1,11)	3,52 (0,65)	0,979	58	3,43 (1,39)	4,95 (1,31)	<0,0001
AQLQ, emoções, média (DP)†	9	3,44 (1,32)	3,33 (0,82)	0,764	58	3,13 (1,40)	4,67 (1,58)	<0,0001
AQLQ, ambiente, média (DP)†	9	3,72 (1,51)	3,89 (1,02)	0,638	58	3,64 (1,55)	4,63 (1,76)	<0,0001
AQLQ, escore médio, média (DP)†	9	3,61 (1,09)	3,69 (0,60)	0,794	58	3,51 (1,27)	4,85 (1,29)	<0,0001
VEF ₁ % predito (pré-β2), média (DP)†	7	61,4 (22,8)	58,5 (18,3)	0,427	60	56,40 (21,53)	62,30 (20,47)	0,014
CVF % predito (pré-β2), média (DP)†	7	84,1 (11,4)	76,2 (15,2)	0,165	60	76,41 (21,30)	80,93 (20,40)	0,039
VEF ₁ /CVF (pré-β2), média (DP)†	8	56,7 (14,4)	65,5 (21,4)	0,177	65	58,55 (12,94)	61,07 (11,35)	0,035
VEF ₁ % predito (pós-β2), média (DP)†	5	77,38 (23,65)	68,93 (20,64)	0,292	36	65,14 (21,19)	71,78 (19,68)	0,051
VEF ₁ /CVF (pós-β2), média (DP)†	5	61,50 (14,65)	64,66 (20,91)	0,452	38	57,98 (12,37)	64,45 (12,42)	0,0003
Uso de CO, n (%)‡	23	6 (26,1%)	11 (47,8%)	0,063	145	78 (53,8%)	69 (47,6%)	0,035
Dose CO (mg/dia), mediana(Q1, Q3)§	23	0 (0; 10)	0 (0; 12,5)	0,009	144	4 (0; 10)	0 (0; 10)	0,011
Uso LABA/CI, n (%)‡	21	16 (76,2%)	16 (76,2%)	1,0	145	117 (80,7%)	122 (84,1%)	0,125

†Teste t emparelhado; ‡Teste exato ou qui-quadrado de McNemar; §Teste de Wilcoxon. ACQ: *Asthma Control Questionnaire*; AQLQ: *Asthma Quality of Life Questionnaire*; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; CO: corticoide oral; LABA: *long-acting beta-agonist*; CI: corticoide inalatório.

O efeito de omalizumabe em termos de escore ACQ-5 foi semelhante entre os usuários e não usuários de corticoide oral, entre aqueles com e sem pólipos nasais, e entre aqueles com e sem doenças cardiovasculares. Pacientes obesos apresentaram menor probabilidade do que os não obesos de serem classificados como respondedores (41% vs. 66%, $p=0,017$). No entanto, naqueles pacientes que responderam ao tratamento com omalizumabe, o efeito médio no ACQ-5 foi semelhante em pacientes obesos e não-obesos.

Por fim, o AXR demonstrou que os pacientes australianos com asma alérgica grave sofrem um alto impacto da doença e apresentam comorbidades extensivas. Respostas sintomáticas ao omalizumabe foram elevadas, apesar da presença de comorbidades significativas da doença. O omalizumabe é uma terapia efetiva para os pacientes com asma alérgica grave com comorbidades no cenário de vida real.

6.6.4.14 Niven et al (2016) – Estudo APEX II

O *Asthma Patient Experience with Xolair* (APEX) II foi um estudo sem intervenção, com objetivo de avaliar o impacto de omalizumabe no gerenciamento da asma na prática clínica do Reino Unido. Foi adotada uma metodologia mista, combinando coleta de dados retrospectivos e prospectivos por 12 meses pré-omalizumabe e pós-omalizumabe, respectivamente. Os dados foram coletados em 22 centros do sistema de saúde do Reino Unido, incluindo centros especializados e hospitais gerais do distrito no Reino Unido. Foram incluídos 258 pacientes adultos (≥ 16 anos de idade, 65% mulheres) com asma alérgica grave tratados com omalizumabe, dos quais 218 (84,5%) completaram o estudo.

O desfecho primário foi a alteração na dose média diária de corticoides orais (CO) entre os 12 meses antes e depois do início de tratamento com omalizumabe. Desfechos secundários incluíram: resposta ao tratamento, alterações nas doses de CO, exacerbações da asma, função pulmonar, impacto no emprego ou escola, desfechos reportados pelos pacientes e hospitalizações.

A maioria dos pacientes ($n=220$; 84,9%) recebeu as doses corretamente, de acordo com as medidas disponíveis de peso/IgE no *baseline*. A duração média de tratamento com omalizumabe foi de 304 dias (desvio padrão, DP, 104) com uma média de 14,5 (DP: 7,1) injeções por paciente durante o período pós-omalizumabe do estudo.

No grupo de pacientes *intention-to-treat* (ITT) geral, 239 pacientes com resposta ao omalizumabe avaliada pelos médicos na semana 16; 197 pacientes foram classificados como respondedores e 42 como não-respondedores (taxa de resposta: 82,4%; resposta indeterminada, n=6).

A dose diária média de CO reduziu significativamente durante o período do estudo, como mostrado na Figura 14. Na população ITT, a dose média diária diminuiu de 10,37 mg/dia por paciente no período pré-omalizumabe para 8,76 mg/dia por paciente, no período pós-omalizumabe ($p<0,001$). De forma semelhante, decréscimos significativos na dose média diária de CO foram observados no subgrupo de pacientes respondedores (9,83 mg/dia por paciente pré-omalizumabe vs. 7,77 mg/dia por paciente pós-omalizumabe, $p<0,001$) e no subgrupo de pacientes com corticoide contínuo, CCS (15,40 mg/dia pré-omalizumabe vs. 13,01 mg/dia pós-omalizumabe, $p<0,001$). Ao final de 12 meses pós-omalizumabe, 15,8% (12/76) dos pacientes com CCS no *baseline* interromperam completamente o uso de CO, com 42,1% (32/76) dos pacientes com CCS ou interromperam ou reduziram o CO em $\geq 20\%$ em 12 meses.

O número de exacerbações com hospitalização (que precisou de atendimento ambulatorial ou de emergência e/ou internação) por paciente diminuiu significativamente durante o período do estudo, como mostrado na Figura 15. Na população ITT, a média de exacerbações com hospitalização por paciente diminuiu de 1,66 pré-omalizumabe para 0,69 pós-omalizumabe ($p<0,001$). Reduções significativas semelhantes nas exacerbações com hospitalização foram observadas no subgrupo de respondedores (média por paciente de 1,71 vs. 0,66 pré-omalizumabe e pós-omalizumabe, respectivamente, $p<0,001$) e no subgrupo CCS (1,20 vs. 0,46 pré-omalizumabe e pós-omalizumabe, respectivamente, $p<0,001$).

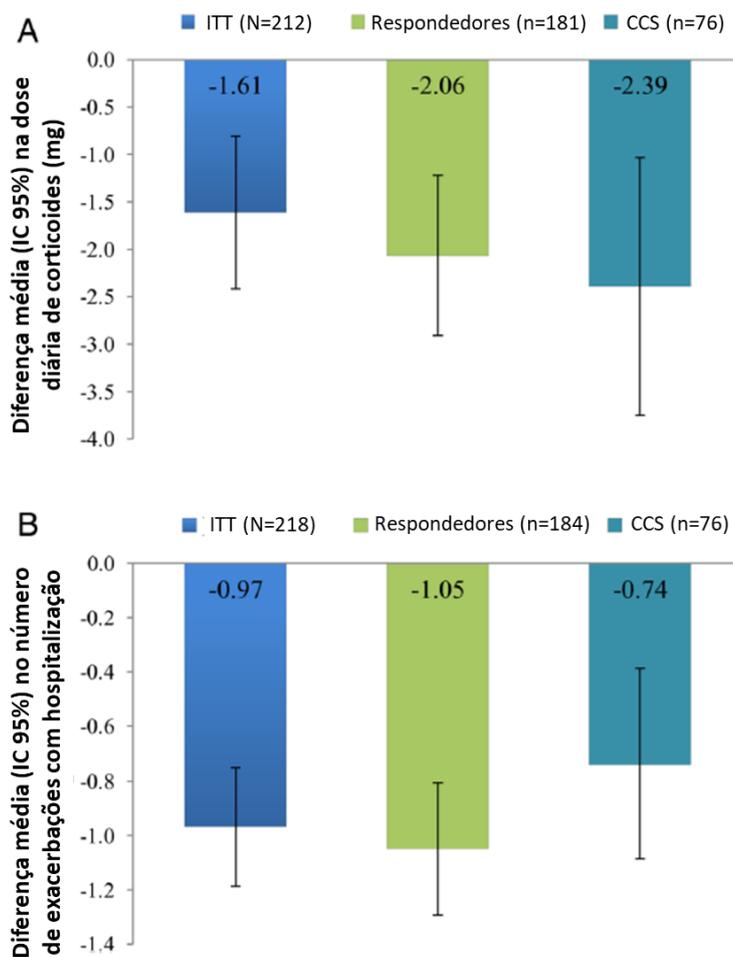


Figura 15. Desfechos do tratamento com omalizumabe. (A) Impacto de omalizumabe na dose de esteroides. (B) Impacto de omalizumabe nas exacerbações com hospitalização. Os dados são apresentados como diferenças médias (IC 95%) entre os períodos pré-omalizumabe e pós-omalizumabe. Teste t pareado, $p < 0,001$ para cada comparação. CCS, corticoide contínuo; ITT: *intention-to-treat*.

Quanto à função pulmonar, o VEF₁ médio melhorou significativamente no grupo ITT em cada visita do período pós-omalizumabe – *baseline*: 66,8%; 16 semanas: 71,4%; 8 meses: 74,6%; 12 meses: 71,3%; teste t pareado $p < 0,001$ para cada comparação (Figura 16). Aumentos semelhantes no %VEF₁ foram observados nos subgrupos de respondedores e CCS, conforme mostra a Figura 16.

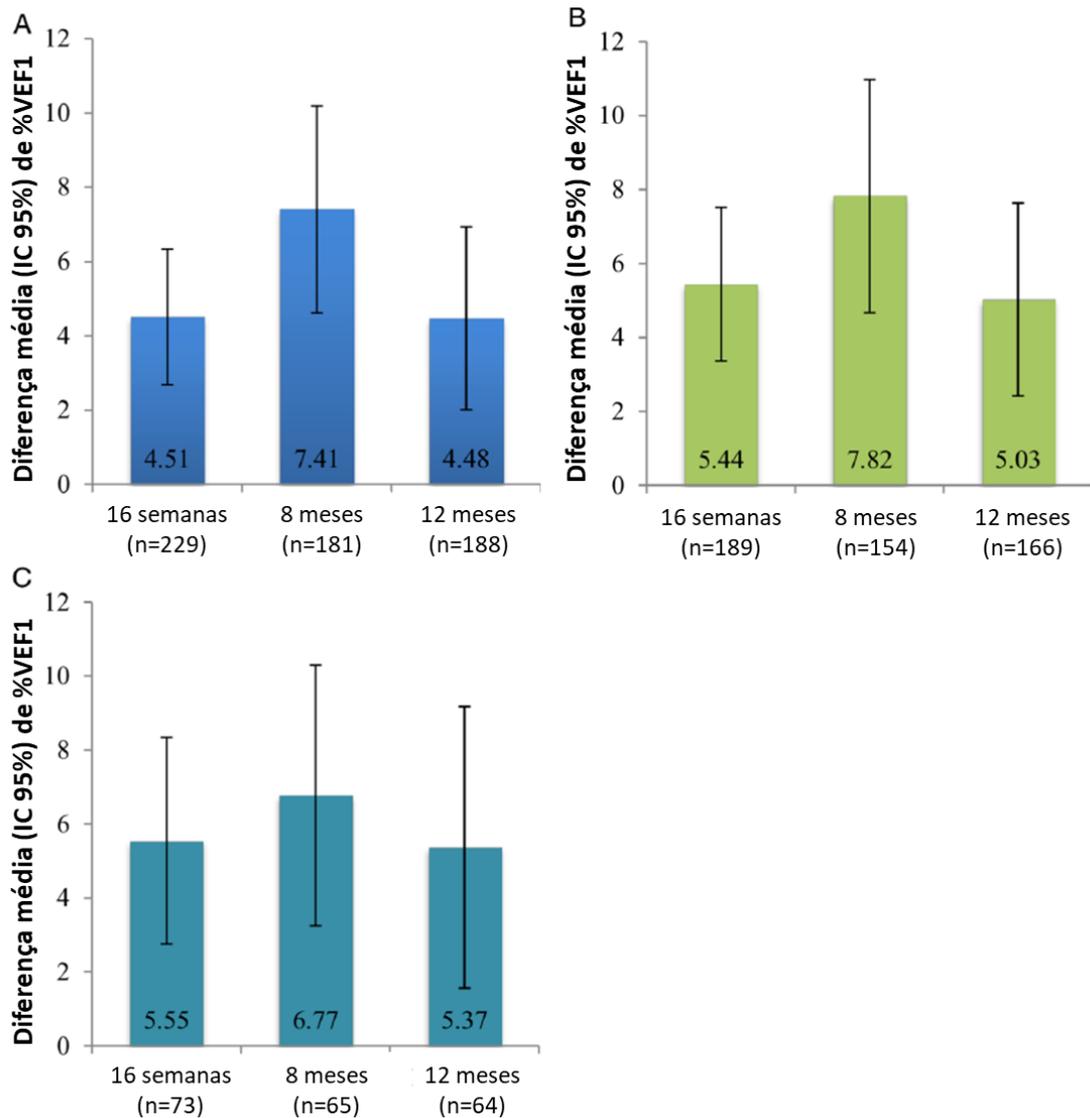


Figura 16. Impacto de omalizumabe na função pulmonar. Dados são apresentados como diferença média (IC 95%) entre as avaliações em 16 semanas, 8 meses e 12 meses pós-omalizumabe com *baseline*. (A) população ITT, teste t pareado, $p < 0,001$ para cada comparação; (B) subgrupo de respondedores, teste t pareado, $p < 0,001$ para cada comparação; (C) subgrupo CCS, teste t pareado, $p < 0,001$ para as comparações de 16 semanas e 8 meses e $p < 0,01$ para as comparações de 12 meses. CCS: corticoide contínuo; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; ITT: *intention to treat*.

Uma melhora significativa nos desfechos reportados pelos pacientes foi observada, com base nos instrumentos ACT, AQLQ e o EQ-5D no grupo de pacientes ITT geral, como mostrado na Tabela 36. Melhoras significativas comparadas com o *baseline* foram observadas em 16 semanas pós-omalizumabe, mantidas no período de 12 meses.

Tabela 36. Resultados PRO na população ITT (amostras pareadas)

	16 semanas	8 meses	12 meses
Escore ACT	N=222	N=177	N=187
Média (DP) <i>baseline</i>	9,76 (4,29)	9,77 (4,38)	9,84 (4,34)
Média (DP) na visita	15,01 (5,71)	14,99 (5,78)	14,41 (5,69)
Diferença média (IC 95%)	5,26 (4,58 – 5,93)*	5,22 (4,43 – 6,00)*	4,57 (3,75 – 5,38)*
Escore AQLQ	N=192	N=149	N=161
Média (DP) <i>baseline</i>	3,27 (1,29)	3,14 (1,28)	3,20 (1,27)
Média (DP) na visita	4,65 (1,55)	4,61 (1,54)	4,39 (1,48)
Diferença média (IC 95%)	1,38 (1,18 – 1,58)*	1,47 (1,25 – 1,70)*	1,20 (0,97 – 1,42)*
EQ-5D	N=215	N=167	N=173
Média (DP) <i>baseline</i>	0,59 (0,25)	0,58 (0,26)	0,58 (0,25)
Média (DP) na visita	0,71 (0,25)	0,68 (0,26)	0,69 (0,26)
Diferença média (IC 95%)	0,12 (0,09 – 0,15)*	0,10 (0,06 – 0,13)*	0,11 (0,08 – 0,15)*
EQ-5D VAS	N=196	N=162	N=166
Média (DP) <i>baseline</i>	54,2 (20,3)	53,5 (20,3)	54,3 (20,1)
Média (DP) na visita	66,8 (21,2)	67,1 (21,9)	67,1 (20,9)
Diferença média (IC 95%)	12,5 (9,5 – 15,5)*	13,6 (10,3 – 17,0)*	12,8 (9,4 – 16,2)*

*p<0,001

ACT: Asthma Control Test; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: EuroQol five-dimensions visual analogue scale; ITT: intention to treat; PRO: patient-reported outcome.

Houve uma redução significativa no número médio de dias de faltas no trabalho ou na escola por doença (período pré-omalizumabe: 14,65 dias; pós-omalizumabe: 6,22 dias; diferença média de -8,43 [-13,51 a -3,35 dias], p<0,01; n=63). Dados completos sobre status de trabalho durante o período do estudo estavam disponíveis para 162 indivíduos; destes 21 de 93 (22,6%) pacientes que estavam desempregados no período pré-omalizumabe, foram empregados no período pós-omalizumabe.

Um total de 43 eventos adversos em 24 pacientes foi reportado com suspeita de relação com o tratamento com omalizumabe; destes, 19 foram classificados como sérios, incluindo um caso de anafilaxia, com subsequente descontinuação do omalizumabe, e um caso de reação de hipersensibilidade (ação subsequente desconhecida). Dois óbitos foram registrados (uma pneumonia e uma parada respiratória), sendo que nenhum deles tinha suspeita de relação com o medicamento.

Em conclusão, os dados deste estudo indicaram que o omalizumabe está associado à redução do uso de CO, redução de exacerbações da asma, melhora da função pulmonar, redução do absenteísmo escolar ou no trabalho e redução da hospitalização, no cenário de mundo real do Reino Unido.

6.6.4.15 Sposato et al (2016)

Um estudo retrospectivo, conduzido por Sposato e colaboradores (2016), foi realizado com o objetivo de avaliar o efeito de omalizumabe em pacientes idosos com asma na vida real. Foram 105 idosos com asma grave consecutivos tratados com omalizumabe por pelo menos 1 ano (duração média de tratamento $35,1 \pm 21,7$ meses) divididos em 3 grupos de acordo com sua idade no início do tratamento com omalizumabe: 18 – 39, 40 – 64 e ≥ 65 anos. Treze pacientes foram incluídos no primeiro grupo (12,4% do total de pacientes; VEF₁ médio: $67,2 \pm 12,4\%$ predito), 61 no segundo (58,1% do total; VEF₁ médio: $65,6 \pm 16\%$ predito) e 31 no terceiro (29,5% do total; VEF₁ médio: $66,2 \pm 16,7\%$).

As medidas de VEF₁ (% predito) antes do tratamento (70% [IQR, *interquartile range*: 60 – 76,6]; 68% [IQR: 55 – 75]; 67% [IQR: 58 – 79]; $p = 0,838$) e depois do mesmo (82,1% [IQR: 73 – 88]; 82% [IQR: 66 – 93]; 80% [IQR: 71 – 92]; $p = 0,906$), obtidas nos grupos etários de 18 – 39, 40 – 64 e ≥ 65 anos, respectivamente, foram similares entre os mesmos. No entanto, após tratamento com omalizumabe, o VEF₁ melhorou significativamente ($p < 0,001$; comparação pré vs. pós) em cada grupo.

Da mesma forma, os valores de ACT melhoraram significativamente ($p < 0,001$; na comparação entre o pré e pós-tratamento) em cada grupo (valores pré: 15 [IQR: 12 – 18]; 14 [IQR: 10 – 16]; 15 [IQR: 12 – 16]; valores pós: 24 [IQR: 22 – 25]; 21 [IQR: 20 – 23]; 20 [IQR: 18 – 22]; respectivamente, nos grupos de 18 – 39, 40 – 64 e ≥ 65 anos). Porém, a melhora no ACT foi menor no grupo ≥ 65 anos (20 vs. 15, pós vs. pré) comparados com os pacientes mais jovens, de 18 – 39 anos (24 vs. 15, pós vs. pré).

Houve uma redução significativa no número de exacerbações após tratamento com omalizumabe em cada grupo ($p < 0,0001$). No grupo de faixa etária de 18 – 39 anos, 76,9% dos pacientes não tiveram exacerbações após uso de omalizumabe; no grupo de 40 – 64 anos, esse percentual foi de 49,2% e no grupo ≥ 65 anos, de 29% ($p=0,049$). Aplicando o modelo logístico, o grupo de pacientes mais jovens mostrou um risco de exacerbações (pelo menos uma) significativamente menor após tratamento com omalizumabe comparados aos pacientes com mais de 65 anos (Tabela 37).

Tabela 37. Risco (*odds ratio*) de apresentar pelo menos uma exacerbação após tratamento com omalizumabe (comparado com pacientes que não apresentaram exacerbações)

	OR (IC 95%)
^a Pacientes com 18 – 39 anos (vs. aqueles com >65 anos)	0,133 (0,026 – 0,678) ^o
^a Pacientes com 40 – 64 anos (vs. aqueles com >65 anos)	0,284 (0,098 – 0,826) [^]
^b Idade	1,047 (1,010 – 1,086) [§]
Pacientes com sobrepeso (vs. pacientes obesos)	0,176 (0,48 – 0,649) [*]

Apenas covariáveis significativas foram mostradas. ^op = 0,015; [^]p = 0,021; [§]p = 0,012; ^{*}p = 0,009.

As covariáveis incluídas no modelo foram: gênero, idade (pré-omalizumabe), IMC, VEF₁, várias sensibilizações, valores IgE, comorbidades (considerando separadamente: hipertensão, diabetes, rino-sinusite, polipose; doença cardíaca crônica, osteoporose, refluxo gastroesofágico, DPOC), hábitos de fumar, idade de início da asma, duração do tratamento com omalizumabe, doses diárias de CI e uso de montelucaste.

^a Idade considerada como variável dicotômica; ^b Idade considerada como variável contínua.

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corporal; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; CI: corticoide inalatório.

O artigo reportou que a idade mostrou ser um fator de risco para exacerbações (OR: 1,047; IC 95% = 1,010 – 1,086; p= 0,012), mesmo sendo considerado como uma variável contínua no modelo logístico. Adicionalmente, a análise excluindo os 14 pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) confirmou que todos os pacientes mais jovens têm os mesmos baixos riscos para exacerbações comparados com os pacientes idosos após tratamento com omalizumabe a longo prazo (pacientes com idade de 40 – 64 anos: OR = 0,199; IC95% = 0,061 – 0,647; p= 0,007; pacientes com idade 18 – 39: OR = 0,096; IC 95% = 0,017 – 0,532; p= 0,007).

Por fim, os autores concluem que a adição de omalizumabe melhorou todos os desfechos da asma, independentemente da idade, embora a magnitude dos efeitos observados nos idosos parece ser menor do que nos grupos mais jovens.

6.6.4.16 Novelli et al (2015)

Um estudo observacional transversal foi conduzido em 26 centros na Itália por Novelli e colaboradores (2016) com o objetivo de avaliar o nível de controle da asma atingido por um grupo de pacientes asmáticos tratados com omalizumabe e caracterizar os fatores que influenciam na falta de controle da asma. Foram incluídos 306 asmáticos tratados com omalizumabe por mediana de 32 meses (variando de 4 – 120), 96% dos pacientes utilizavam corticoide inalatório (53% destes em uso de altas doses), e 90,7% usavam o beta-agonista de longa ação (LABA), e menores proporções de pacientes usavam o montelucaste (55,2%),

teofilina (9,5%) e/ou tiotrópio (12,1%). Apenas 7,5% dos pacientes utilizavam o corticoide oral a longo prazo. Além disso, o uso de corticoide oral para exacerbações agudas era baixo (9,6 dias no último ano).

Houve uma redução significativa na taxa anual de exacerbações durante o tratamento com omalizumabe ($p < 0,001$), sendo que 50% dos pacientes não reportaram qualquer exacerbação no último ano, e apenas 4,4% reportaram 2 ou mais exacerbações neste mesmo período (Figura 17). E apenas poucos pacientes reportaram visitas de emergência ou hospitalizações no último ano (7,5% e 6,5%, respectivamente) comparado com o período pré-omalizumabe (57,2% e 45,7%, respectivamente), assim como a necessidade de tratamento de cuidado intensivo (0,3% vs. 3,6%, após e antes do tratamento com omalizumabe, respectivamente).

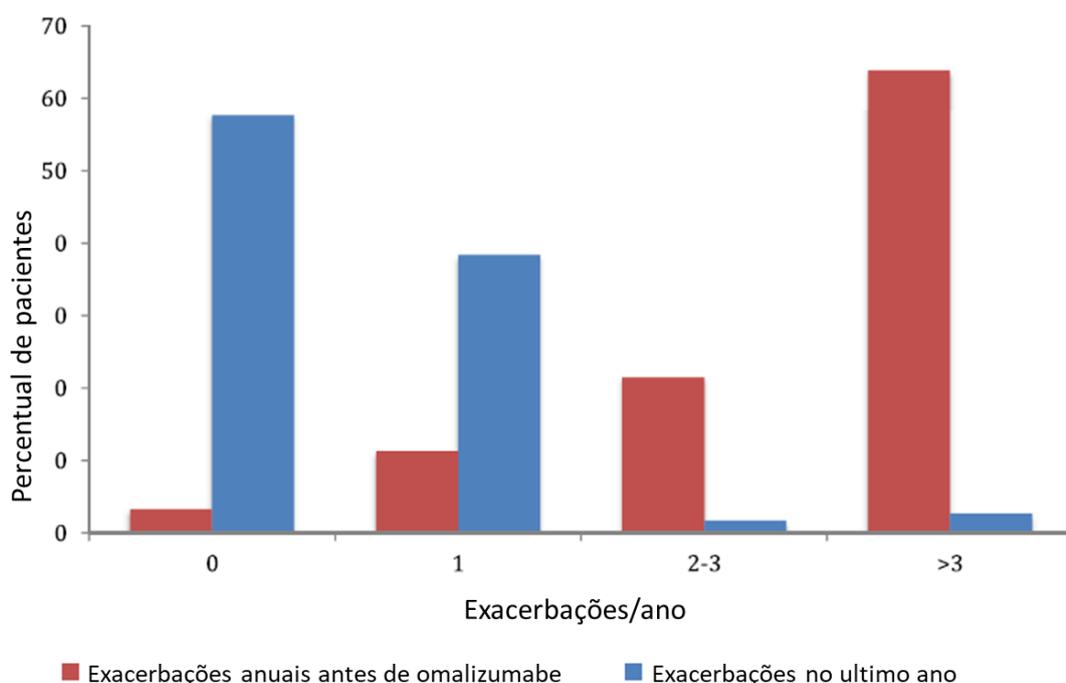


Figura 17. Distribuição do número de exacerbações no ano anterior ao tratamento com omalizumabe e no último ano de tratamento com omalizumabe.

Os autores dividiram ainda a amostra em dois grupos: pacientes com comorbidades (rinosinusite, pólipos nasais, obesidade etc.) e sem comorbidades e observaram que os pacientes com asma não controlada eram mais frequentes no grupo com comorbidades (Figura 18). Considerando apenas pacientes sem comorbidades, não houve associação entre o nível de

controle da asma com qualquer característica particular da doença, exceto, como esperado, com a função pulmonar que foi pior nos pacientes não controlados.

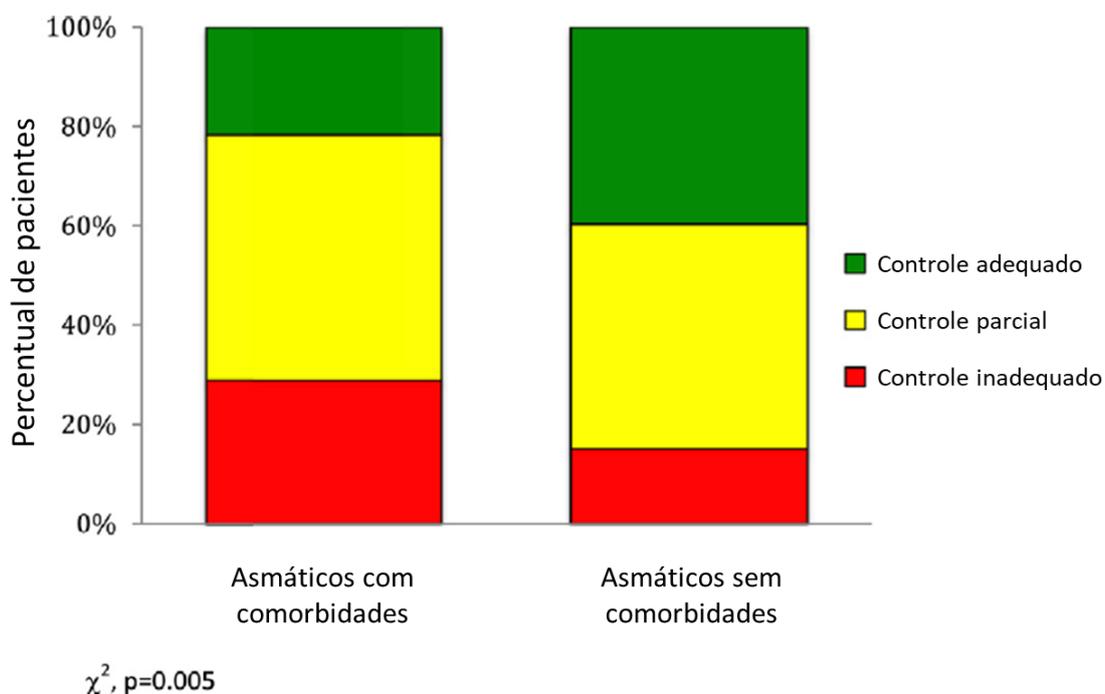


Figura 18. Controle da asma nos pacientes de acordo com a presença de comorbidades

Uma análise multivariada também foi conduzida, considerando o nível de controle da asma (ACT > ou < 20) ou a presença de pelo menos uma exacerbação no último ano de tratamento com omalizumabe como variáveis dependentes, e vários achados clínicos (idade, gênero, hábito de fumar, comorbidades e duração do tratamento com omalizumabe) como variáveis independentes. Observou-se que a intolerância à aspirina (OR: 2,379; IC: 1,207 – 4,688) e a obesidade (OR: 2,446; IC: 1,264 – 4,736) explicaram significativamente o controle da asma de acordo com ACT, enquanto que o VEF₁ pós-broncodilatador <80% (OR: 1,948; IC: 1,01 – 3,795) e a obesidade (OR: 2,224; IC: 1,015 – 4,872) explicaram significativamente a presença de uma ou mais exacerbações no último ano do tratamento com omalizumabe.

O estudo, portanto, mostrou que uma grande proporção dos pacientes tratados com omalizumabe por longo período de tempo atingiu um controle adequado da asma. As comorbidades são as principais responsáveis pela falta de controle da asma.

6.6.4.17 Ancochea et al (2014)

Um estudo retrospectivo foi conduzido por Ancochea e colaboradores (2014) para avaliar o perfil de pacientes com asma alérgica grave tratados com omalizumabe e o curso da doença após um período de tratamento. Foi um estudo multicêntrico, envolvendo 60 especialistas em pneumologia e alergologia da Espanha.

Um total de 230 pacientes foi envolvido neste estudo, dos quais 16 não atingiram os critérios ou não tinham dados disponíveis e, portanto, um total de 214 pacientes foi elegível para a análise. Foi observado que apesar de 12,8% dos pacientes apresentarem $VEF_1 > 80\%$, os investigadores haviam indicado que estes pacientes tinham atingido o critério para prescrição de omalizumabe.

Com relação à função pulmonar, um aumento estatisticamente significativo foi observado em todos os parâmetros avaliados (CVF, VEF_1 , PEF e VEF_1/CVF) no momento da visita comparado com os valores registrados antes da prescrição de omalizumabe (teste de *Wilcoxon*; $p < 0,05$), conforme mostrado na Tabela 38.

Tabela 38. Evolução da função pulmonar e tratamentos concomitantes para asma

Função Pulmonar	Antes do tratamento com OMA			Na visita			p ^a
	N	Média	DP	N	Média	DP	
CVF (%)	211	79,1	14,2	145	84,3	14,7	<0,0001
VEF_1 (%)	211	62,7	15,9	145	70,8	18,7	<0,0001
VEF_1/CVF (%)	211	64,8	14,9	145	66,6	13,5	<0,0001
PFE (%)	171	62,9	16,8	123	70,9	19,3	<0,0001
Medicamento	N	% ^b		N	% ^b		p ^c
Budesonida + formoterol	59	27,6		38	17,8		<0,0001
Fluticasona + salmeterol	140	65,4		94	43,9		<0,0001
Corticoides inalatórios	36	16,8		20	9,3		<0,0001
Corticoides orais	102	47,7		30	14,0		<0,0001
Agonistas β_2	145	67,8		80	37,4		<0,0001
Antagonistas do leucotrieno	164	76,6		98	45,8		<0,0001
Teofilinas de longa ação	30	14,0		12	5,6		<0,0001
Outros	76	35,5		29	13,6		<0,0001

CVF: capacidade vital forçada; DP: desvio padrão; OMA: omalizumabe; PFE: pico do fluxo expiratório; VEF_1 : volume expiratório forçado no primeiro segundo.

^a Teste de Wilcoxon;

^b Percentuais calculados em relação ao total de pacientes avaliáveis;

^c Teste McNemar.

A evolução dos sintomas comuns da asma (dispneia, sintomas diurnos, sintomas noturnos), assim como o uso de medicamentos de resgate foram significativamente reduzidos

após tratamento com omalizumabe (teste McNemar, $p < 0,05$). O resumo desses resultados e do impacto na qualidade de vida é apresentado na Tabela 39.

Tabela 39. Evolução dos sintomas clínicos e qualidade de vida

Sintomas	Antes do tratamento com OMA		Na visita		p ^b
	N	% ^a	N	% ^a	
Dispneia	208	97,2	78	36,4	<0,0001
Sintomas diurnos	209	97,7	82	38,3	<0,0001
Sintomas noturnos	186	86,9	44	20,6	<0,0001
Uso de medicamento de resgate	209	97,7	91	42,5	<0,0001
Qualidade de vida	N	%^a	N	%^a	p^c
Em que intensidade você considera que a asma afeta a qualidade de vida do paciente?	214	100,0	151	70,6	<0,0001
Nenhum impacto	0	0,0	11	5,1	
Um pouco	0	0,0	68	31,8	
Muito	88	41,1	60	28,0	
Extremamente	126	58,9	12	5,6	
ACQ/AQLQ	N	Média (DP)	N	Média (DP)	p^d
Escore ACQ	55	3,0 (1,3)	39	2,5 (1,7)	<0,0008
Escore AQLQ	25	3,1 (1,0)	17	4,8 (1,4)	<0,0010

ACQ: *Asthma Control Questionnaire*; AQLQ: *Asthma Quality of Life Questionnaire*; DP: desvio padrão; OMA: omalizumabe.

^a Percentuais calculados em relação ao total de pacientes avaliáveis;

^b Teste McNemar;

^c Teste de homogeneidade marginal;

^d Teste de Wilcoxon.

A maioria dos pacientes (92,1%) continuou o tratamento com omalizumabe após a visita. O restante (7,9%) descontinuou o tratamento pelos seguintes motivos: decisão do paciente (4,2%), ausência de resposta ao tratamento (2,3%) e desconforto com o tratamento (1,9%).

Os resultados deste estudo indicaram que os perfis de pacientes tratados com omalizumabe corresponderam predominantemente com os casos de asma grave não controlada, de acordo com a indicação aprovada do medicamento. O estudo ainda mostrou que o curso clínico do paciente foi comparável ao observado em outros estudos.

6.6.4.18 Braunstahl et al (2014)

O *eXpeRience* foi um registro multinacional observacional de 2 anos conduzido para investigar desfechos de mundo real nos pacientes tratados com omalizumabe de acordo com os critérios de prescrição aprovados de cada país para o tratamento da asma alérgica grave persistente. Esta publicação trata especificamente da análise de dados relacionados à utilização de recursos em saúde e de ausências no trabalho ou escola.

O uso de recursos em saúde relacionados à asma (hospitalizações, salas de emergência ou consultas médicas sem agendamento prévio ou intervenções) e as ausências no trabalho ou na escola foram avaliados no período pré-tratamento (dados coletados retrospectivamente em 12 meses a partir do *baseline*) e em 12 e 24 meses após início do tratamento com omalizumabe. E eventos adversos sérios também foram avaliados.

Um total de 943 pacientes (idade média de 45 anos; 65% mulheres) foram envolvidos no registro. Destes pacientes, 694 (73,6%) completaram o registro e 157 (16,6%) descontinuaram; o status de 92 (9,8%) pacientes era desconhecido. Os motivos da descontinuação foram: perda de acompanhamento (n=52; 5,5%); pacientes retiraram o seu consentimento (n=27; 2,9%); falta de eficácia (n=19; 2,0%); falta de adesão ao tratamento ou decisão do paciente (n=11; 1,2%); óbitos durante o registro (n=9; 1,0%); motivos relacionados à gravidez (n=9; 1,0%); eventos adversos (n=9; 1,0%); pacientes afastaram-se da região (n=7; 0,7%); motivos financeiros (n=6; 0,6%); além de outros motivos não especificados.

As taxas anuais de hospitalizações, visitas de emergência e consultas sem agendamento prévio foram inferiores após 12 e 24 meses de tratamento com omalizumabe em relação ao período pré-tratamento (Figura 19). Adicionalmente, a proporção de pacientes sem hospitalizações, visitas de emergência ou consultas sem agendamento prévio anualizados foi maior em 12 e 24 meses de tratamento com omalizumabe do que antes do início de tratamento (Figura 20).

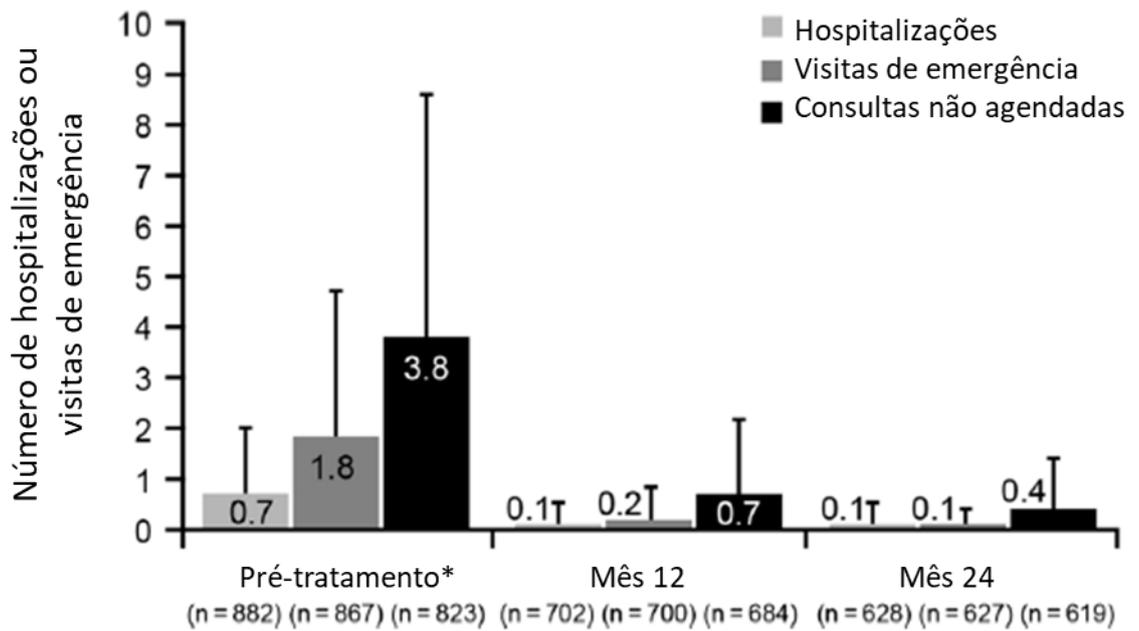
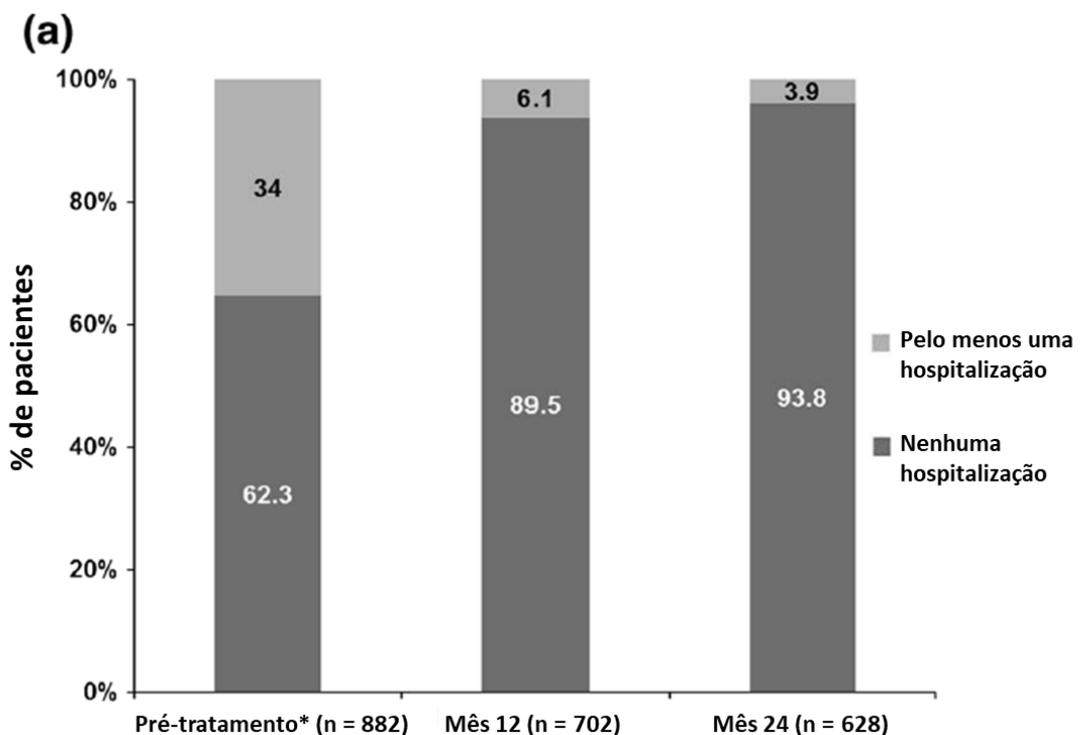


Figura 19. Número médio de hospitalizações, visitas de emergência e de consultas não agendadas por paciente. Dados anualizados são apresentados para 12 meses (combinação dos dados de 16 semanas, 8 meses e de 12 meses) e 24 meses (combinação dos dados de 18 e 24 meses). *Dentro de 12 meses antes do início de tratamento com omalizumabe. As barras de erro representam o desvio padrão.



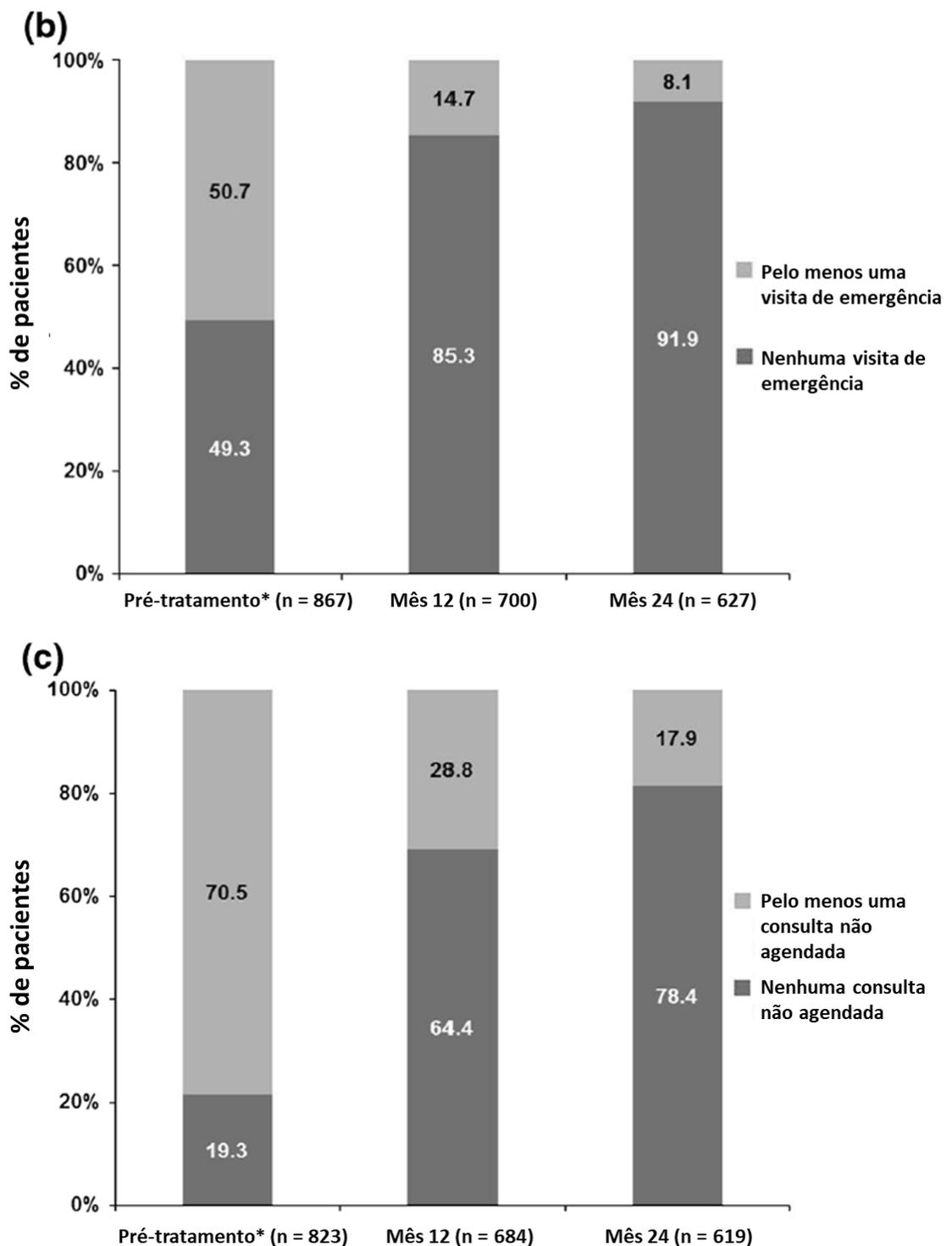


Figura 20. (a) Hospitalizações relacionadas à asma (excluindo pacientes com *status* desconhecido [pré-tratamento: n=34; mês 12: n= 32; mês 24: n=15]); (b) visitas de emergência (excluindo pacientes com *status* desconhecido [pré-tratamento: n= 49; mês 12: n= 34; mês 24: n=16]); (c) consultas não agendadas (excluindo pacientes com *status* desconhecido [pré-tratamento: n= 93; mês 12: n= 50; mês 24: n=24]). Dados anualizados são apresentados para o mês 12 (combinando os dados da semana 16, mês 8 e mês 12) e 24 meses (combinando dados dos meses 18 e 24). *Dentro de 12 meses antes do início de tratamento com omalizumabe.

No geral, a média (desvio padrão) do total anualizado do número de recursos em saúde utilizados devido à asma (hospitalizações, visitas de emergência e consultas não agendadas) por

paciente diminuiu de 6,2 (6,97) durante o período pré-tratamento para 1,0 (1,96) e 0,5 (1,28) nos meses 12 e 24, respectivamente. A proporção de pacientes sem uso de recursos médicos por causa da asma aumentou de 12,3% (113/916) durante o período pré-tratamento para 60,2% (442/734) no mês 12 e 75,4% (485/643) no mês 24.

O número médio de dias perdidos no trabalho ou na escola por causa da asma foi inferior nos meses 12 e 24 comparados com o período pré-tratamento. A proporção de pacientes que não perdeu qualquer dia de trabalho por causa da asma aumentou de 16,4% (91/554) no período pré-tratamento para 57,6% (234/406) e 71,1% (256/360) nos meses 12 e 24, respectivamente. De forma similar, a proporção de pacientes que não perdeu qualquer dia na escola por causa da asma foi de 13,1 (16/122) no período pré-tratamento, 66,7% (50/75) no mês 12 e 64,0% (48/75) no mês 24 (Figura 21).

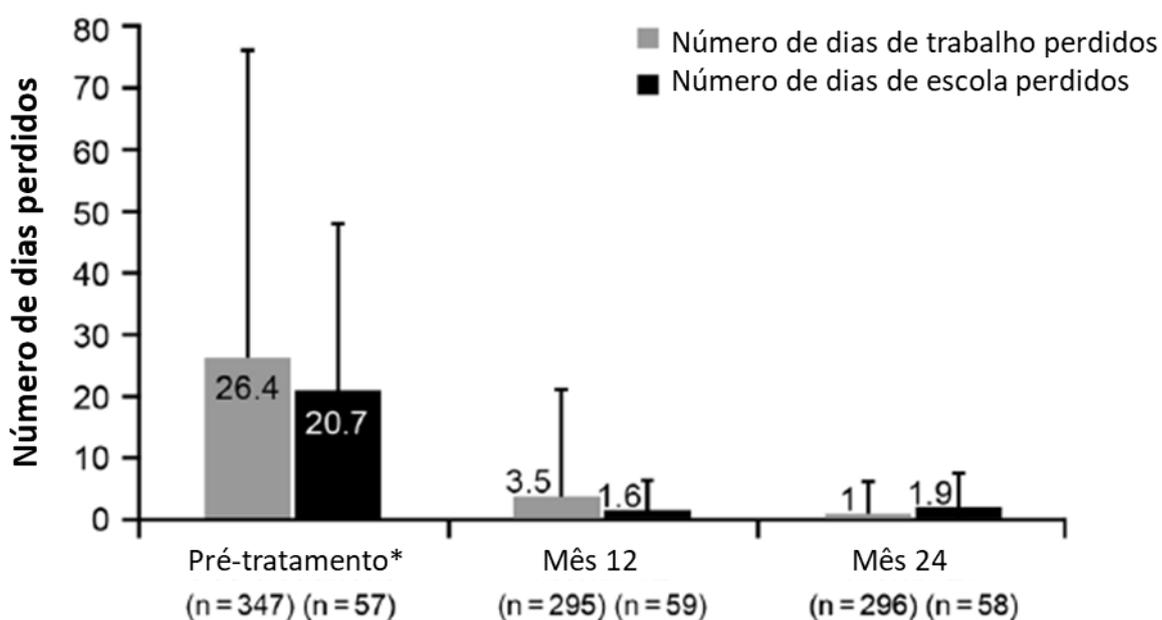


Figura 21. Número médio de dias perdidos no trabalho e escola por paciente. Os dados anualizados são apresentados para 12 meses (combinando os dados da semana 16, mês 8 e mês 12) e para 24 meses (combinando os dados do mês 18 e do mês 24). *Dentro de 12 meses antes do início de tratamento com omalizumabe. As barras de erro representam o desvio padrão.

Com relação à segurança, 64 pacientes (6,9%) relataram um total de 150 eventos adversos sérios, sendo que 28 reportaram mais de um evento adverso sério. O mais comum foi asma (32 pacientes, 3,5%), seguido de dispneia e pneumonia (7 pacientes, 0,8%, em cada evento). Nove óbitos ocorreram neste registro, sendo que nenhum deles foi relacionado ao omalizumabe.

Em conclusão, o estudo mostrou que, no mundo real, o tratamento com omalizumabe foi associado com reduções no uso de recursos em saúde e na ausência no trabalho ou escola, quando adicionado à terapia padrão no tratamento da asma alérgica grave não controlada. Os achados deste registro complementam os resultados de omalizumabe mostrados nos estudos clínicos, mostrando um impacto relevante de omalizumabe nos custos diretos e indiretos do sistema de saúde, reduzindo o ônus socioeconômico em pacientes com asma alérgica não controlada.

6.7 Discussão dos resultados dos estudos incluídos

A primeira revisão sistemática, realizada em outubro de 2014 e submetida à apreciação da CONITEC em setembro de 2015, identificou uma revisão sistemática de ECR's e de estudos observacionais (Norman et al., 2013); 8 ECR's (Bardelas et al., 2012; Rubin et al., 2012; Bousquet et al., 2011; Hanania et al., 2011; Ohta et al., 2009; Niven et al., 2008; Humbert et al., 2005; Ayres et al., 2004); 1 ECR em crianças e adolescentes (Busse et al., 2011); 2 ECR's em crianças (Kulus et al., 2010; Lanier et al., 2009); além de 14 estudos de vida real (Caminati et al., 2014; Barnes et al., 2013; Braunstahl et al., 2013a; Braunstahl et al., 2013b; Grimaldi-Bensouda et al., 2013; Lafeuille et al., 2013; Lafeuille et al., 2012; Schumann et al., 2012; Tzortzaki et al., 2012; Wittchen et al., 2012; Cazzola et al., 2010; Molimard et al., 2010; Brusselle et al., 2009; Korn et al., 2009) e 1 estudo de vida real em crianças e adolescentes (Deschildre et al., 2013). Todos esses estudos incluídos respondiam sobre eficácia ou efetividade e segurança de omalizumabe como terapia adicional no tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de média ou alta dose de CI/LABA (terapia padrão).

No geral, os resultados mostraram maior efetividade de omalizumabe comparada à terapia padrão isolada, em vários desfechos: maior proporção de pacientes com resposta boa ou excelente avaliada de acordo com questionário GETE, benefícios significativos em termos de redução de exacerbações da asma e de hospitalizações por asma, controle dos sintomas diurnos e noturnos, melhora da função pulmonar e da qualidade de vida. Adicionalmente, os estudos mostraram que o omalizumabe é seguro e bem tolerado.

Em complementação a esta revisão sistemática, realizamos uma nova revisão sistemática da literatura com o objetivo de buscar estudos publicados recentemente que respondessem a mesma pergunta PICO, no qual, foram selecionados:

- 1 revisão sistemática com meta-análise de estudos de vida real em adolescentes e adultos;
- 1 revisão sistemática de estudos clínicos controlados e randomizados (ECR) e de vida real em crianças e adolescentes;
- 1 revisão sistemática com meta-análise de ECR em crianças e adolescentes;
- 1 ECR na população adulta;
- 14 estudos de vida real na população geral.

A meta-análise conduzida por Alhossan *et al.* (2017), incluiu 25 estudos de vida real que avaliaram a efetividade de omalizumabe em adolescentes e adultos com asma grave. Em resumo, o tratamento com a adição de omalizumabe foi consistentemente associado com melhoras da função pulmonar, melhor controle dos sintomas da asma, melhora na qualidade de vida, redução de exacerbações da asma e de hospitalizações relacionadas a asma, além da redução no uso de corticoides orais e inalatórios. Em 4-6 meses de tratamento com omalizumabe, três quartos dos pacientes mostraram pontuação boa ou excelente de acordo com questionário GETE avaliado pelo médico. Em 12 meses, aproximadamente a mesma proporção de pacientes ainda apresentavam boa ou excelente pontuação baseada no mesmo questionário.

Os demais desfechos foram avaliados com base na métrica de “*d de Cohen*”, onde *d* de aproximadamente 0,2 equivale a um baixo impacto da intervenção avaliada sobre aquele resultado; *d* de aproximadamente 0,5: médio impacto; e *d* de aproximadamente 0,8 ou maior: grande impacto. Em 4-6 meses, o tratamento com omalizumabe foi associado com melhora de médio impacto na função pulmonar e grande impacto na qualidade de vida e na melhora dos sintomas clínicos da asma. Em 12 meses, houve uma melhora mediana na função pulmonar, e uma melhora ainda maior na qualidade de vida e dos sintomas da asma, em relação aos resultados obtidos em 4-6 meses. De acordo com os dados disponíveis em 24 meses, o impacto

de omalizumabe na função pulmonar e no controle dos sintomas da asma foi similar ao observado em 12 meses, sugerindo uma estabilização da doença.

Padrões similares de resultados foram observados nos desfechos de exacerbações e hospitalizações. Comparado com o ano anterior ao início de omalizumabe, os primeiros 12 meses de tratamento com omalizumabe foram associados com reduções médias de 2,64 de exacerbações (impacto médio a grande) e 0,53 de hospitalizações (impacto baixo a médio). Em 24 meses, o número médio de hospitalizações foi de 0,52 (efeito médio), indicando uma estabilização deste resultado em dois anos.

Os autores concluem que os resultados desta meta-análise confirmam que a efetividade de omalizumabe na prática clínica refletem, complementam e estendem os dados de eficácia reportados nos estudos clínicos controlados e randomizados.

Corren et al. (2017) conduziram uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar sobre a eficácia e segurança de omalizumabe em crianças com asma moderada a grave, a partir de estudos clínicos controlados e randomizados (ECR) e de estudos de vida real (EVR). No geral, os achados sugerem que a taxa anual média de exacerbações foi significativamente reduzida após 6 meses a 2 anos de tratamento com omalizumabe tanto nos ECR quanto nos EVR. Em dois ECR e em três EVR, o uso de corticoide inalatório foi significativamente reduzido em pacientes tratados com omalizumabe. Reduções semelhantes no uso da medicação de resgate também foram observadas nos ECR e EVR de omalizumabe. As evidências de mundo real demonstraram melhoras no VEF₁ (% predito) em pacientes tratados com omalizumabe, além de melhora significativa do nível de controle da asma observado ao longo de um ano. Também houve evidência de que o omalizumabe reduziu o uso de recursos em saúde, incluindo menos hospitalizações, visitas de emergência e consultas médicas não agendadas. Desfechos de segurança nos cinco EVR não mostraram novos dados de segurança, além de mostrar que o omalizumabe foi bem tolerado.

Os resultados desta meta-análise sugerem que, de forma geral, os ECR suportam fortemente a eficácia e segurança de omalizumabe no tratamento de crianças de 6 a 11 anos de idade com asma alérgica moderada a grave persistente. Os dados de EVR confirmaram estes achados em uma população mais abrangente de crianças e adolescentes, refletindo a generalidade destes pacientes na prática clínica.

Rodrigo & Neffen (2015) também conduziram uma revisão sistemática sobre eficácia e segurança de omalizumabe em crianças e adolescentes com asma alérgica moderada a grave persistente. Diferentemente de Corren et al. (2017), esta revisão sistemática inclui meta-análise dos resultados, mas não buscou por estudos de vida real na literatura. Os mesmos três ECR incluídos na revisão sistemática de Corren et al. (2017), também foram incluídos por Rodrigo & Neffen (2015). Os autores concluíram que os resultados de eficácia e segurança de omalizumabe obtidos nesses três ECR foram similares aos reportados em estudos de omalizumabe em adultos e adolescentes, porém sugere a necessidade de mais estudos na população pediátrica.

O estudo de Li et al. (2016) foi o único ECR incluído na presente revisão sistemática da literatura de publicações ocorridas entre 2014 e 2017. Foi um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado e de grupos paralelos, de 24 semanas, conduzido na população chinesa, que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança de omalizumabe no tratamento da asma alérgica moderada a grave persistente. Segundo os autores, comparado com os inúmeros estudos de omalizumabe nas populações predominantemente caucasianas, previamente publicados, os resultados de eficácia foram semelhantes e não foram encontrados novos achados de segurança.

Dentre os estudos de vida real encontrados na busca realizada na literatura, quatorze foram incluídos, de acordo com os critérios pré-definidos nesta revisão sistemática. Casale et al. (2019) conduziram um estudo prospectivo, de mundo real, com o objetivo de avaliar os resultados de eficácia e segurança, incluindo uma análise de resposta dos pacientes. Conforme os resultados obtidos, o omalizumabe demonstrou evidência de melhora clinicamente significativa no controle da asma, refletida através de melhorias nas taxas de exacerbação, redução das hospitalizações e melhora do escore ACT, quando comparados com os valores iniciais do pré-tratamento.

Canonica et al. (2018) conduziram um estudo observacional, com uma fase transversal e outra fase prospectiva longitudinal, com objetivo de avaliar a prevalência de asma alérgica persistente *versus* asma alérgica sazonal e o efeito do omalizumabe na qualidade de vida e controle da asma, em pacientes italianos com asma alérgica grave. Aproximadamente 95,8% dos pacientes tinham alergia persistente e 95,96% atingiram o controle da asma após o tratamento com omalizumabe, resultando em melhora significativa na qualidade de vida e

percepção da doença pelos pacientes, com uma taxa de adesão alta dos pacientes ao tratamento (73,2%). Este estudo demonstrou que na asma alérgica grave, o omalizumabe melhora a qualidade de vida e a percepção dos pacientes sobre a asma, bem como, confirma a melhora do controle da asma e da taxa de exacerbação com o tratamento.

Um estudo retrospectivo foi conduzido por Pilon et al. (2018) com objetivo de avaliar a eficácia do omalizumabe em pacientes asmáticos na prática clínica dos Estados Unidos. Os resultados deste estudo mostraram que o omalizumabe é efetivo na melhora dos sintomas da asma, na redução do uso de corticosteroides orais e apresenta uma tendência na melhora da função pulmonar.

Humbert et al. (2018) conduziram um estudo Francês, de vida real, retrospectivo com o objetivo de avaliar a taxa de resposta ao tratamento com omalizumabe, calculada de acordo com a contagem de eosinófilos no sangue. Os resultados da avaliação médica identificaram 67,2% dos pacientes adultos e 77,2% dos pacientes menores como respondedores. Além disso, 71,1% dos pacientes adultos e 78,5% dos pacientes menores apresentaram redução $\geq 40\%$ nas taxas de exacerbação. Em pacientes adultos, a taxa de resposta para o critério combinado (redução $\geq 40\%$ na taxa de exacerbação e resposta GETE) foi semelhante, independentemente da contagem de eosinófilos. Este estudo demonstra que uma grande proporção de pacientes com asma alérgica grave tem contagem de eosinófilos no sangue ≥ 300 cells μ/L , e sugere que a eficácia do omalizumabe é similar em pacientes com contagem de eosinófilos alta e baixa.

Bhutani et al. (2017) conduziram um estudo de vida real combinando coleta de dados retrospectivos e prospectivos, para observar a eficácia e segurança do omalizumabe no tratamento de pacientes com asma alérgica moderada a grave. Os resultados mostraram que os pacientes tratados com omalizumabe apresentaram uma redução na média total anual de dose do corticosteroide oral: 70,8% dos pacientes pararam ou tiveram uma redução $\geq 40\%$ na dose de corticosteroide oral e 56,3% dos pacientes tratados com omalizumabe permaneceram livres de exacerbação. Além disso, a frequência geral de exacerbação foi reduzida em 70,8%, com duração média das exacerbações da asma grave reduzidas de 39,1 para 10,9 dias. Em relação à utilização de recursos de saúde, o número médio de visitas ao departamento de emergência, hospitalizações e consultas médicas não programadas reduziram significativamente. Os resultados, de forma geral, demonstram os benefícios do tratamento com omalizumabe na prática clínica.

O estudo de Di Bona et al. (2017) avaliou retrospectivamente dados de pacientes com asma alérgica grave de difícil controle tratados com omalizumabe por até nove anos. Este estudo mostrou que, nestes pacientes, o omalizumabe é seguro e bem tolerado, sendo que apenas 6,6% (6 de 91) dos pacientes descontinuaram o medicamento devido a eventos adversos relacionados ao tratamento, ao longo de um período médio de 3,8 anos. Adicionalmente, 59 pacientes desta coorte (64,8%) receberam omalizumabe por 3-9 anos: destes, apenas 3 pacientes descontinuaram por eventos adversos relacionados ao tratamento, enquanto outros 3 pacientes descontinuaram durante os primeiros 3 anos de tratamento, sugerindo, portanto, o aumento da incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento não está relacionado com a exposição prolongada ao medicamento.

Di Bona et al. (2017) também observaram que não houve relatos de anafilaxia na população do estudo. E com relação à imediata reação no local da aplicação, um caso moderado, que não levou à descontinuação, foi observado em apenas um paciente. Os autores ainda não observaram correlação entre a taxa de descontinuação e a frequência de tratamento (uma ou duas vezes por mês), sugerindo que a adesão ao tratamento não está relacionada com o esquema de tratamento. Em resumo, a conclusão dos autores foi de que o omalizumabe é seguro e bem tolerado na prática clínica, caracterizado por grande heterogeneidade de pacientes. Além disso, a exposição prolongada ao omalizumabe não foi associada ao aumento da incidência de eventos adversos, particularmente, anafilaxia.

A eficácia de omalizumabe na prática clínica foi avaliada por Snelder et al. (2017), a partir de um estudo observacional prospectivo, de registro nacional holandês. Os desfechos foram avaliados naqueles pacientes que receberam omalizumabe entre 2012 e 2015. Dos 403 pacientes com asma alérgica grave inadequadamente controlada: 65,5% apresentaram resposta boa ou excelente ao omalizumabe após 16 semanas de tratamento; 75,3% dos respondedores apresentaram mais do que 0,5 ponto de melhora na escala ACQ. No geral, em 16 semanas, houve melhor controle dos sintomas (ACQ), aumento de VEF₁ e redução no uso de CO. De acordo com os autores, os resultados estão alinhados com os dados previamente publicados de ECR e EVR.

Sposato et al. (2017) conduziram um estudo de vida real retrospectivo para avaliar se a eficácia de omalizumabe poderia ser influenciada pelo tempo de duração do tratamento. De acordo com os resultados, os investigadores concluíram que esta relação parece não ser

verdadeira. De fato, os principais desfechos da asma após uso de omalizumabe (ACT, exacerbações, controle dos sintomas, uso de corticoides inalatórios ou orais) foram semelhantes entre pacientes tratados por menos de 1 ano e ao longo dos 60 meses. Os resultados, de forma geral, sugeriram que a efetividade de omalizumabe pôde ser observada durante os primeiros meses de tratamento e persistiram inalterados durante o curso do tratamento.

O AXR (*Australian Xolair Registry*) foi um estudo observacional multicêntrico que avaliou o uso de omalizumabe no tratamento de pacientes com asma alérgica grave persistente com comorbidades na prática clínica da Austrália. Os pesquisadores deste estudo ressaltam que mais de 50% da população deste estudo faziam uso de corticoide oral no momento de início de omalizumabe, e apesar disso, os pacientes tinham controle inadequado dos sintomas da asma, além do impacto marcante na qualidade de vida. O grupo ainda apresentava uma alta prevalência de comorbidades respiratórias e não-respiratórias, o que permitiu uma análise do impacto das comorbidades na resposta ao tratamento com omalizumabe. A taxa de resposta geral ao omalizumabe foi alta de 83%, e esta resposta foi observada mesmo tendo obesidade e doenças cardiovasculares associadas como comorbidades. A magnitude da resposta foi também elevada neste grupo, com 45% de redução do escore relacionado ao controle sintomático da asma e redução no uso de CO. Esses resultados confirmam, portanto, a efetividade de omalizumabe na asma alérgica grave com comorbidades.

O estudo APEX II avaliou a efetividade de omalizumabe na prática clínica do Reino Unido. Neste estudo, o omalizumabe mostrou reduções significativas na dose média de corticoide oral, exacerbações, visitas de emergência, internações hospitalares, dias de ausência no trabalho ou na escola, melhoras significativas na função pulmonar, e desfechos reportados por pacientes. A taxa de resposta ao omalizumabe em 16 semanas foi de 82,4% similar ao índice observado no APEX I e em outros estudos observacionais.

Um estudo retrospectivo foi conduzido por Sposato et al. (2016) com o objetivo de avaliar o impacto de omalizumabe a longo prazo em pacientes asmáticos idosos na prática clínica da Itália. Os resultados deste estudo mostram que o omalizumabe é efetivo na melhora dos desfechos da asma em todos os grupos de idade avaliados. De fato, o VEF₁ e ACT aumentaram, enquanto que as exacerbações, a dosagem de CI e de medicações de resgate diminuíram significativamente após, aproximadamente, 3 anos de tratamento com omalizumabe em todos

os grupos, independentemente da idade. No entanto, uma melhora reduzida no ACT e uma menor taxa de asmáticos sem exacerbações foram encontradas no grupo de asmáticos idosos, após tratamento com omalizumabe a longo prazo. Adicionalmente, um menor risco de exacerbações durante o tratamento com omalizumabe foi encontrado em pacientes mais jovens quando comparado com os asmáticos idosos. Também foi encontrada uma correlação negativa entre a mudança do escore de ACT e a idade, confirmando que a efetividade de omalizumabe nos idosos pode ser reduzida.

Novelli et al. (2015) conduziram um estudo observacional transversal com objetivo de avaliar o nível de controle da asma em pacientes tratados com omalizumabe por 3 anos, em média, na prática clínica da Itália. Neste estudo, apenas 25% dos pacientes tinham controle inadequado da doença, apesar do uso de omalizumabe, confirmado, parcialmente, pelos escores de ACT com valores menores que 20 apresentados por um terço dos pacientes. O efeito positivo do tratamento com omalizumabe também foi confirmado na alta taxa de redução das exacerbações e na redução significativa de hospitalizações, comparando os dados antes e depois do início de tratamento com omalizumabe.

Para descrever o perfil de pacientes com asma alérgica grave tratada com omalizumabe na prática clínica da Espanha, Ancochea et al. (2014) conduziram um estudo retrospectivo multicêntrico. Foram observadas melhoras estatisticamente significativas nos resultados de espirometria, dos sintomas (ACQ), da qualidade de vida (AQLQ), além da redução do uso de terapias concomitantes antiasmáticas quando comparado com o período antes do início de tratamento.

Por fim, o eXpeRIence, um registro observacional multinacional de 2 anos, foi conduzido por Braunstahl et al. (2014) para investigar desfechos de pacientes tratados com omalizumabe, no mundo real, de acordo com os critérios de prescrição específicos de cada país, no manejo da asma alérgica persistente não controlada. Foram incluídos neste registro 943 pacientes de 14 países, envolvendo, Europa, América do Norte e Ásia. Os resultados desta análise sugerem que o omalizumabe foi associado com redução das hospitalizações relacionadas a asma, visitas de emergência e consultas médicas não agendadas. Demonstraram também que a média do número de dias perdidos no trabalho ou escola foi reduzida ao longo dos dois anos de tratamento com omalizumabe.

6.8 Considerações finais

De acordo com os resultados dos estudos apresentados na revisão da literatura, o XOLAIR® (omalizumabe) tem o potencial de beneficiar os pacientes com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de médias ou altas doses de terapia padrão (LABA/CI), pois, resumidamente:

- É o **único tratamento anti-IgE para asma alérgica aprovado no Brasil**, que reduz significativamente os níveis séricos de IgE livre em circulação, provendo, assim, vários benefícios clínicos; (bula do produto; Storms, 2002)
- Xolair® **reduz a taxa das exacerbações graves**, proporcionando uma redução de 50% vs. placebo, respectivamente de 0,24 vs. 0,48 e $p=0,002$; (Humbert et al., 2005)
- Também **reduz a taxa das exacerbações clinicamente significativas**, levando a uma redução de 26% vs. placebo, respectivamente, 0,68 vs. 0,91 ($p=0,042$); (Humbert et al., 2005)
- Em estudo de vida real, **69,9% dos pacientes responderam à terapia com omalizumabe**, dos quais, **95,6% não tiveram exacerbações graves em 2 anos e 81,9% não tiveram exacerbações clinicamente significativas em 2 anos**; (Braunstahl et al., 2013a)
- Xolair® **melhora significativamente a qualidade de vida** dos pacientes, com aumento no escore AQLQ de 3,1; 4,2; 4,4; respectivamente, baseline, semanas 12 e 20, durante o tratamento com omalizumabe; (Rubin et al., 2012)
- Xolair® **reduz significativamente o uso de corticoide oral (CO)**, levando a uma redução de 50% em 2 anos (28,6% *baseline* vs. 14,2% no 24° mês); (Braunstahl et al., 2013a)
- Xolair® também **reduz a taxa de internações hospitalares por asma** em 67% vs. terapia otimizada, em 32 semanas ($p=0,037$); (Bousquet et al., 2011)
- Proporciona **alívio significativo dos sintomas diurnos e noturnos da asma**, com reduções de 79,6% ($p=0,001$) e de 86,4% ($p<0,001$), em 6 meses, respectivamente; (Korn et al., 2009)
- Xolair® **melhora significativamente a função pulmonar (VEF₁)**; (Humbert et al., 2005)
- **Eficácia comprovada também na população pediátrica:**

- **Redução significativa das exacerbações**, com 50% de redução vs. placebo, em 52 semanas, em crianças de 6 a 12 anos ($p < 0,001$); (Kulus et al., 2010)
- Ou 72% de **redução das taxas de exacerbações** em 12 meses vs. 12 meses antes de Xolair® ($p < 0,0001$), em um estudo de vida real; (Deschildre et al., 2013)
- Xolair® possibilitou uma **melhora clinicamente significativa na qualidade de vida**, com aumentos nos escores medianos do AQLQ (3,5 a 5,2; $p < 0,0001$) e ACT ($p = 0,0001$), em 16 semanas vs. baseline; (Corren et al., 2017)
- **Reduz o absenteísmo escolar**; (Braunstahl et al., 2014)
- Xolair® é **bem tolerado** e tem **perfil de segurança estabelecido mantido em longo prazo**. Nos estudos clínicos, os eventos adversos com XOLAIR® foram comparáveis com placebo. Em pacientes adultos e adolescentes de 12 anos de idade ou mais, as reações adversas mais comuns foram cefaleias e reações no local de injeção, incluindo dor no local de injeção, edema, eritema, prurido. Em pacientes de 6 a <12 anos de idade, as reações adversas mais comuns relatadas foram dor de cabeça, piroxia e dor na parte superior do abdômen. Em um estudo de vida real que avaliou pacientes tratados com omalizumabe por até nove anos, a exposição prolongada ao omalizumabe não foi associada ao aumento da incidência de eventos adversos, particularmente, anafilaxia. (Bula do produto; Humbert et al, 2005; Di Bona et al., 2017).

7 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

O Quadro abaixo resume as recomendações para omalizumabe no tratamento de pacientes com asma alérgica grave não controlada, das principais agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) no mundo.

Quadro 2: Recomendações de órgãos de ATS com relação à incorporação de omalizumabe no tratamento da asma alérgica grave não controlada

ATS; País	RECOMENDAÇÃO
<p>National Institute for Health and Care Excellence, NICE; Reino Unido (2013)</p>	<p>Omalizumabe é recomendado como uma opção para o tratamento da asma alérgica grave, persistente e confirmada, como um complemento à terapia padrão otimizada em pessoas com 6 anos de idade ou mais, que necessitam de tratamento contínuo ou frequente com corticosteroides orais (definidos como 4 ou mais cursos no ano anterior).</p> <p>A terapia padrão otimizada é definida como tratamento com altas doses de corticosteroides inalatórios, beta2-agonistas de longa duração, antagonistas dos receptores de leucotrienos, teofilinas, corticosteroides orais e cessação do tabagismo, se clinicamente apropriado.</p>
<p>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH; Canadá (2016)</p>	<p>O CADTH <i>Canadian Drug Expert Committee</i> (CDEC) recomendou que o omalizumab seja reembolsado para adultos e adolescentes (12 ou mais anos de idade) com asma persistente moderada a grave que tenham teste cutâneo positivo ou reatividade <i>in vitro</i> a um aeroalérgeno perene, se os seguintes critérios clínicos forem atendidos: contraindicação, intolerância ou resposta inadequada a uma combinação de beta-agonista de longa ação (LABA) com corticosteroide inalado e pelo menos outro tratamento alternativo de asma reembolsado.</p>
<p>Scottish Medicines Consortium, SMC; Escócia (2010)</p>	<p>O omalizumabe foi recomendado como terapia adicional para melhorar o controle da asma em crianças (6 a <12 anos de idade) com asma alérgica persistente grave que tenham um teste cutâneo positivo ou reatividade <i>in vitro</i> a um aeroalérgeno perene e sintomas diurnos frequentes ou noturnos e que tiveram múltiplas exacerbações graves de asma documentadas, apesar do uso de corticoides inalatórios em altas doses diárias, além de um beta2-agonista inalatório de longa ação. O tratamento com omalizumabe só deve ser considerado para pacientes com asma convincente mediada por IgE (imunoglobulina E).</p> <p>O uso é restrito a pacientes usuários de esteroides sistêmicos crônicos e nos quais todos os outros tratamentos falharam. A resposta ao tratamento com omalizumab deve ser avaliada em todos os pacientes com 16 semanas e o tratamento deve ser descontinuado naqueles que não tenham demonstrado uma melhoria acentuada no controle global da asma.</p> <p>O SMC já havia anteriormente recomendado este medicamento para uso restrito em adultos e adolescentes (12 anos de idade ou mais).</p>
<p>The Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS; Austrália (2010)</p>	<p>Omalizumabe é recomendado para o tratamento de pacientes com asma alérgica grave não controlada, com 12 anos de idade ou mais, e que atenda alguns critérios como, por exemplo, diagnóstico de asma confirmado e documentado por um médico pneumologista, imunologista clínico, alergista ou clínico geral com experiência no tratamento de pacientes com asma grave, definido por características clínicas padrões; Duração da asma de pelo menos 1 ano; nível de IgE sérica >30UI/ ml, e a faixa de peso apropriada para o nível de IgE, de acordo com a bula do produto; ausência de controle adequado com a terapia otimizada para a asma, apesar da avaliação e adesão à técnica correta do inalador; entre outros.</p>

De acordo com o Quadro, as principais agências internacionais de ATS, consideraram a incorporação de omalizumabe para o tratamento da asma alérgica grave não controlada, em adição ao uso terapia padrão otimizada, em pacientes que necessitam de tratamento frequente ou contínuo com corticoide oral.

Vale ressaltar que nos estudos clínicos de omalizumabe, apenas parte dos pacientes incluídos faziam uso de corticoides sistêmicos. No entanto, mesmo considerando que essa população mais restritiva corresponde a uma parcela da população dos estudos clínicos de omalizumabe, as agências concordaram que essa população, por ser “mais grave”, poderia obter maior benefício com a adição de omalizumabe (NICE, 2013).

8 AVALIAÇÃO ECONÔMICA – ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

8.1 Caracterização do problema

Conforme apresentado anteriormente no Capítulo 6, estudos conduzidos em pacientes com asma alérgica grave não controlada têm demonstrado consistentemente que omalizumabe diminui as taxas de exacerbações clinicamente significantes, reduz a necessidade do uso contínuo de corticosteroide oral e melhora a função pulmonar e a qualidade de vida desses indivíduos (Humbert et al., 2005, Hanania et al., 2011). Além disso, omalizumabe mostrou-se bem tolerado durante uso prolongado (Braunstahl et al., 2013a; Schumann et al., 2012; Di Bona et al., 2017) e foi efetivo na redução das taxas de exacerbações graves, e conseqüentemente, diminuindo hospitalizações, visitas de emergência ou consultas médicas não agendadas (Braunstahl et al., 2013a; Bousquet et al., 2011; Lafeiulle et al., 2012).

O objetivo do presente estudo foi determinar a relação de custo-efetividade de omalizumabe adicionado à terapia padrão (TP) *versus* TP isolada em pacientes com asma alérgica grave não controlada, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

8.2 População-alvo

A população-alvo é composta de pacientes com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA).

8.3 Desenho do estudo

A presente avaliação econômica foi resultado da adaptação para o Brasil de um modelo econômico internacional desenvolvido em Microsoft® Excel. Trata-se de um modelo de Markov, que simulou, ao longo do período de vida, a evolução da doença de uma coorte hipotética de pacientes com asma alérgica grave não controlada, através de estados de saúde que representaram a sua história natural e os efeitos esperados da adição de omalizumabe a terapia padrão (TP) quando comparado com a TP isolada (Dewilde et al., 2006; Brown et al., 2007).

O modelo foi adaptado com dados do 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 et al., 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 et al., 2013a; Braunstahl et al., 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.

Seis estados de saúde foram incluídos neste modelo: sintomas diários da asma nos pacientes respondedores à terapia com adição de omalizumabe, sintomas diários da asma nos pacientes não-respondedores à terapia com adição de omalizumabe, exacerbações não graves clinicamente significantes, exacerbações graves clinicamente significantes, morte por qualquer causa e morte por asma (Figura 22). As exacerbações foram modeladas como eventos neste modelo, uma vez que um paciente poderia apresentar mais de uma exacerbação em um ciclo de 3 meses (Suzuki et al., 2017).

Neste modelo, os pacientes iniciam no estado apropriado de sintomas diários da asma de acordo com o seu tratamento. Nos ciclos subsequentes, os pacientes podem migrar para outros estados de saúde ou permanecer no mesmo estado de saúde, dependendo da taxa de transição.



Figura 22 - Estrutura do modelo de Markov

8.4 Tipo de análise

Esta análise refere-se a uma avaliação de custo-efetividade, e os resultados foram expressos em:

- custos por QALY (*Quality-Adjusted Life-Year*)

8.5 Descrição da intervenção a ser comparada

As intervenções contempladas no modelo de custo-efetividade são:

- Omalizumabe adicionado à terapia padrão (CI/LABA)
- Terapia padrão isolada.

8.6 Perspectiva do estudo

A perspectiva adotada para a avaliação econômica foi a do SUS.

8.7 Horizonte temporal

O modelo considerou ciclos trimestrais e um horizonte de tempo por toda a vida, ou seja, por aproximadamente 55 anos adicionais à idade média da população de entrada no modelo (45 anos, em média, com base no EXPERIENCE). A duração do tratamento com omalizumabe também foi considerada por toda a vida e, nas análises de sensibilidade, foram testados outros cenários com menor duração de tratamento (5 e 10 anos).

8.8 Caracterização e mensuração dos resultados

8.8.1 Medidas de efetividade

O desfecho desta análise foi medido em termos de QALY (do inglês, *Quality-Adjusted Life-Years*). O QALY é um desfecho que considera tanto a quantidade quanto a qualidade dos anos de vida adicionais proporcionados pela intervenção avaliada, e tem a vantagem de permitir a comparação do valor dessa intervenção com outras alternativas, mesmo que de outra área terapêutica, sendo, portanto, um desfecho muito útil para a tomada de decisão sobre alocação de recursos, permitindo a comparação entre alternativas independentemente da área terapêutica [Organização Mundial de Saúde (OMS) 2003].

8.8.2 Quantificação e custeio dos recursos

Foram considerados custos de exacerbações, consultas médicas de rotina e medicamentos.

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).

No estudo EXPERIENCE, o uso de recursos relacionados à exacerbação não foi dividido entre eventos graves e não graves, inviabilizando a utilização deste estudo como fonte destes dados. Portanto, para a obtenção desta informação, foi utilizado o estudo INNOVATE, um estudo clínico randomizado controlado, que avaliou a eficácia e segurança de omalizumabe (Humbert et al., 2005; Dewilde et al., 2005; Dewilde et al., 2006). Esta avaliação foi realizada através do agrupamento de dados de dois grupos de tratamento do INNOVATE, da identificação das exacerbações ocorridas e de todos os recursos utilizados durante o período da exacerbação (as datas de início e final de cada exacerbação foram registradas), sendo que a média de duração dos dois tipos de exacerbações (graves e não-graves) foi de 12,8 dias.

As informações sobre os recursos utilizados durante as exacerbações obtidas de análises derivadas do estudo INNOVATE foram, posteriormente, validadas e complementadas por especialistas brasileiros de modo a refletir a prática clínica local. Cada item de recurso foi valorado de acordo com o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), competência fevereiro/2019. O custo de exacerbações CS foi igualmente aplicado para ambos os grupos de tratamento, sendo que a única diferença no custo total de exacerbações foi devida a diferentes taxas de exacerbações entre os grupos. A Tabela 40 mostra os recursos utilizados durante o período da exacerbação, custo unitário e o custo total por exacerbação.

Tabela 40. Uso de recursos em exacerbações de asma

Recursos	Total utilizado N (%)[§]	Custo unitário (R\$)[#]	Custo total (R\$)[¥]
Exacerbação não grave clinicamente significativa (n=195)			
Atendimento médico	45 (23,1)	10,00	2,31
Atendimento médico ambulatorial	5 (2,6)	10,00	0,26
Atendimento de emergência	11 (5,6)	12,47	0,70
Internação hospitalar	17 (8,7)	572,82	49,89
Medicação de resgate	57 (29,2)	2,07	0,60
Custo total			53,81
Exacerbação grave clinicamente significativa (n=204)			
Atendimento médico	36 (17,7)	10,00	1,77
Atendimento médico ambulatorial	4 (2,0)	10,00	0,20
Atendimento de emergência	16 (7,9)	12,47	0,98
Internação hospitalar	27 (13,2)	572,82	75,81
Medicação de resgate	68 (33,3)	2,07	0,69
Custo total			79,44

[§]Obtido do estudo INNOVATE [Humbert 2005, Dewilde et al., 2005, Dewilde 2006], além de validado e complementado por especialistas brasileiros, de modo a refletir a prática clínica local. [#]Custos unitários das consultas foram obtidos do SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS), competência fev/2019. O custo de internação hospitalar foi baseado na média de valores gastos com hospitalização causada por asma em 2018, último ano disponível (DATASUS, 2019). Como medicação de resgate, foi considerado o beta2-agonista de curta ação, salbutamol, spray aerossol de 100 µg por dose. Este custo para o período da exacerbação foi calculado de acordo com a dose recomendada para o manejo da exacerbação aguda da asma, de acordo com a bula do medicamento. O custo unitário do medicamento foi baseado no menor preço de aquisição realizada pelo Ministério da Saúde em 2018 (Painel de Preços, 2019). [¥]O custo total foi estimado através da multiplicação do custo unitário pelo percentual do total utilizado de cada recurso, conforme coletado no estudo INNOVATE.

Com relação às consultas médicas de rotina, considerou-se uma a cada três meses para o acompanhamento dos pacientes, totalizando R\$ 40,00 por paciente-ano (SIGTAP, 2019).

Assumiu-se que todos os pacientes tratados com TP receberam CI e LABA, e alguns receberam também outros tipos de medicamentos para asma (Tabela 41), conforme observado na descrição das características do baseline do estudo EXPERIENCE. A média ponderada para cada grupo de tratamento foi utilizada para identificar o percentual de utilização dos medicamentos, conforme apresentado na Tabela 41. Essas informações também foram validadas e complementadas por especialistas brasileiros de modo a refletir a prática clínica local. A precificação dos medicamentos foi coletada do Painel de Preços (2019), com base no menor preço de aquisição realizada pelo Ministério da Saúde em 2018.

Considerou-se que 100% dos pacientes aderiram ao tratamento nos dois grupos comparados (terapia padrão isolada e omalizumabe associado à terapia padrão). Como o foco

da análise consistiu na diferença incremental entre os dois grupos, esta premissa não beneficiou nenhum grupo quando comparados.

Tabela 41. Custos dos medicamentos da terapia padrão (CI + B2LA)

Fármacos	Custo/ apresentação [§]	Doses/ apresentação	Dose	Dose/ dia	Custo diário	% de pacientes [#]	Custo total
LABA/CI (formoterol/ budesonida)	R\$ 1,09	1	12/400 µg	48/1.600	R\$ 4,36	100%	R\$ 4,36
SABA (salbutamol)	R\$ 6,48	200	100 µg	800	R\$ 0,26	64,2%	R\$ 0,17
CO (prednisona)	R\$ 0,11	1	20 mg	50	R\$ 0,28	30%	R\$ 0,08
Custo total anual							R\$ 1.682

CI: Corticosteroide inalatório; LABA: Beta2-agonista de longa ação; SABA: Beta2-agonista de curta ação; CO: corticosteroide oral. [§]Os custos unitários foram baseados no menor preço de aquisição realizada pelo Ministério da Saúde em 2018 (Painel de Preços, 2019). [#]Percentual de pacientes em uso do medicamento no estudo EXPERIENCE.

Custo de XOLAIR® (omalizumabe)

Para o grupo do omalizumabe, o custo do medicamento foi adicionado ao custo da TP. O modelo foi construído com duas opções para o cálculo do custo de omalizumabe: no caso base, utilizou-se o custo por mg, e na análise de sensibilidade, o custo por frasco-ampola do medicamento. A opção pela utilização do custo por mg, no caso base, deu-se em função do esquema posológico do omalizumabe, onde a dose e frequência são determinadas pelo nível sérico basal de imunoglobulina E (IgE) (UI/ml), medido antes do início do tratamento e pelo peso corpóreo (kg), e com base nestas medidas, 75 a 600 mg de omalizumabe devem ser necessários para cada administração.

A dose média de omalizumabe foi obtida do estudo EXPERIENCE (Tabela 42). Foi utilizado o percentual médio de pacientes em uso de omalizumabe no *baseline*, semana 16, mês 8, mês 12, mês 18 e mês 24, considerando, portanto, qualquer alteração de dose durante o estudo. Foi adotado no modelo, o preço ora ofertado ao SUS de R\$ 500,00 por frasco-ampola, conforme mencionado no capítulo 4, totalizando R\$ 17.808 por paciente-ano no caso base (custo do omalizumabe calculado por mg). Este custo total de omalizumabe contemplou, além do medicamento, o custo de administração (R\$ 10, equivalente a uma consulta médica). A duração do tratamento com omalizumabe adotada no caso base foi a vida toda, e de 5 e 10 anos, na análise de sensibilidade.

Tabela 42. Cálculos dos custos de medicamentos para terapia adicional de omalizumabe

Medicamento, dose e % pacientes	Custo total por mês	
	por mg (caso-base)	por frasco-ampola
Omalizumabe, 375mg 2x/mês (10% de pacientes)	R\$ 2.520	R\$ 3.020
Omalizumabe, 300mg 2x/mês (20% de pacientes)	R\$ 2.020	R\$ 2.020
Omalizumabe, 225mg 2x/mês (16% de pacientes)	R\$ 1.520	R\$ 2.020
Omalizumabe, 150mg 2x/mês (1% de pacientes)	R\$ 1.020	R\$ 1.020
Omalizumabe, 375mg 1x/mês (0,5% de pacientes)	R\$ 1.260	R\$ 1.510
Omalizumabe, 300mg 1x/mês (38% de pacientes)	R\$ 1.010	R\$ 1.010
Omalizumabe, 225mg 1x/mês (0,7% de pacientes)	R\$ 760	R\$ 1.010
Omalizumabe, 150mg 1x/mês (14% de pacientes)	R\$ 510	R\$ 510
Custo total por ano	R\$ 17.808	R\$ 19.503

Notas: O custo total contemplou os custos do medicamento e da administração. Para os cálculos foi considerado o ano calendário de 52 semanas.

8.9 Dados clínicos utilizados no modelo

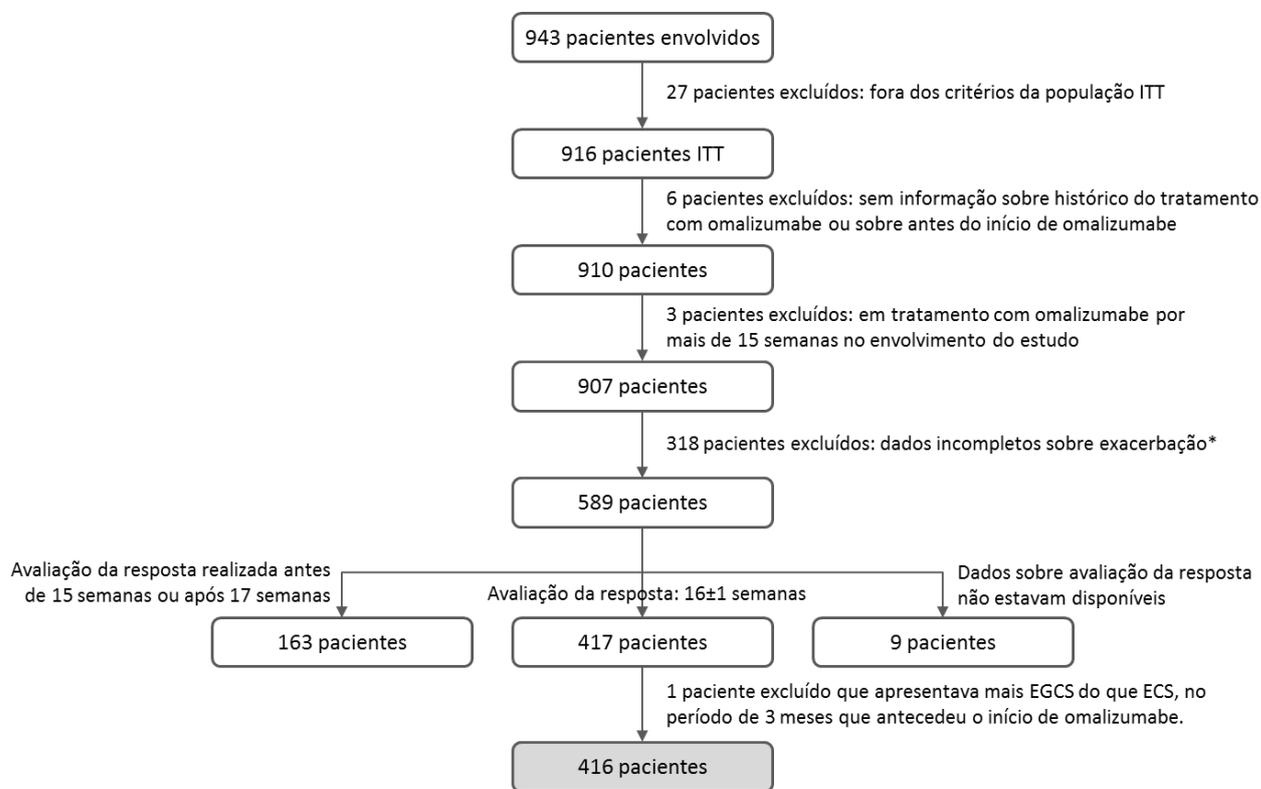
Conforme já mencionado, o modelo foi desenhado de acordo com o registro EXPERIENCE, que acompanhou por 2 anos pacientes tratados com omalizumabe (Braunstahl et al., 2011).

8.9.1 População

As características da população hipotética para entrada no modelo foram semelhantes às daquelas da população do estudo EXPERIENCE. Os participantes tinham idade média de 45 anos, sendo 36% homens.

Para esta análise de custo-efetividade, foram considerados no modelo somente os pacientes cujos dados estavam completamente disponíveis e que apresentavam avaliação de resposta ao tratamento, aproximadamente, na semana 16 (416 dos 943 envolvidos no estudo EXPERIENCE). Este subgrupo da população do estudo foi considerado para assegurar que os efeitos observados fossem totalmente atribuíveis ao omalizumabe, uma vez que o mesmo paciente foi acompanhado um ano antes até 2 anos após o início de tratamento com omalizumabe. Com este desenho pré e pós-omalizumabe, foi possível atribuir diferenças nos resultados ao tratamento, permitindo que os pacientes atuassem como seu próprio controle. Além disso, os critérios utilizados para chegar à população do modelo não favoreceram indevidamente um comparador sobre o outro, não havendo, portanto, vieses de seleção. A

Figura 23 apresenta o fluxo de chegada aos 416 pacientes desta análise. Os dados retrospectivos foram coletados para estimativa de utilização de recursos e taxas de exacerbação antes do uso de omalizumabe, e utilizados no modelo nos pacientes em uso da TP.



☐ Pacientes de interesse

CS: clinicamente significante; ECS: exacerbação CS; EGCS: exacerbação grave CS.

*Dados de ECS/EGCS não disponíveis referente a 12 meses ou 3 meses antes do início de omalizumabe, ou no seguimento de 16 semanas ou 8 meses ou 12 meses ou 18 meses ou 24 meses.

Figura 23. Identificação de pacientes a partir do estudo EXPERIENCE

8.9.2 Taxa de exacerbações clinicamente significante (CS)

O modelo calcula os custos e desfechos utilizando as seguintes taxas de eventos:

- A probabilidade de se ter uma exacerbação CS com TP e com tratamento adicional de omalizumabe
- A proporção das exacerbações CS que são graves (GCS) com TP e com tratamento adicional de omalizumabe

A Tabela 43 apresenta os resultados do estudo em relação ao número de todas as exacerbações CS e GCS. O número de exacerbações foi registrado nos seguintes pontos de tempo: '12 meses antes do início de omalizumabe', '3 meses antes do início de omalizumabe', semana 16, mês 8, mês 12, mês 18 e mês 24 após início com omalizumabe.

Tabela 43. Exacerbações nos grupos TP e omalizumabe obtidas do estudo EXPERIENCE

Terapia	Ponto no tempo	N	Exacerbações CS N (taxa)	Exacerbações GCS N (taxa)
Terapia padrão	12 meses antes do início de omalizumabe	416	2.112 (5,08)	934 (2,25)
	Semana 16	416	175 (1,37)	43 (0,34)
Omalizumabe + TP (geral)	Mês 8	416	128 (0,85)	35 (0,23)
	Mês 12	416	119 (0,86)	23 (0,17)
	Mês 18	416	123 (0,59)	28 (0,13)
	Mês 24	416	124 (0,60)	32 (0,15)
	Semana 16	312	91 (0,95)	20 (0,21)
Omalizumabe + TP (respondedores)	Mês 8	312	73 (0,65)	18 (0,16)
	Mês 12	312	62 (0,60)	16 (0,15)
	Mês 18	312	59 (0,38)	14 (0,09)
	Mês 24	312	62 (0,40)	11 (0,07)

CS: clinicamente significante; GCS: grave clinicamente significante.

As taxas anuais de exacerbações foram calculadas utilizando o número de exacerbações ocorridas no grupo de tratamento durante o período específico e ajustados pelos anos de exposição. Essas taxas foram proporcionalmente aplicadas nos ciclos trimestrais.

Em específico, para a obtenção dos dados do grupo da terapia padrão (N = 416), foi realizada uma análise retrospectiva no período de um ano antes do início de omalizumabe, onde foram identificadas 2.112 exacerbações CS, das quais 934 definidas como GCS. Para obter a taxa anual, o risco da exacerbação foi calculado a partir do número total de exacerbações dividido pelos anos de exposição. Neste caso, o número de paciente-anos foi igual ao número de pacientes, uma vez que a observação foi em um ano. A taxa anual de exacerbações CS e GCS do grupo da terapia padrão foi respectivamente 5,08 e 2,25.

Já no grupo da terapia adicional com omalizumabe, a população foi dividida entre respondedores e não-respondedores avaliados através do GETE (*Global Evaluation of Treatment Effectiveness*, um questionário de avaliação da efetividade do tratamento da asma) no estudo EXPERIENCE. Do total de 416 pacientes, 312 (75%) foram respondedores ao tratamento com omalizumabe, de acordo com o GETE (aqueles com resposta classificada como 'excelente' e 'boa' em 16 semanas foram considerados respondedores ao omalizumabe). Até a

16ª semana, todos os 416 pacientes receberam omalizumabe e tiveram um total de 175 exacerbações CS (taxa de 1,37), dos quais 43 foram definidos como GCS. Portanto, o risco relativo do paciente com omalizumabe de apresentar qualquer exacerbação comparada ao grupo da TP foi 0,269 (1,37/5,08). Assumiu-se no modelo que todos os pacientes não respondedores ao omalizumabe (104) retornaram ao tratamento com TP isolada. Para o período entre a semana 16 ao mês 8, o risco relativo de exacerbações para os respondedores ao omalizumabe foi de 0,128 e para os não-respondedores ao omalizumabe, este risco foi considerado como 1. De forma semelhante, foram calculados os riscos relativos dos períodos de tempo: mês 8 ao mês 12; mês 12 ao mês 18; e mês 18 ao mês 24. Considerou-se que o risco relativo observado no período do mês 18 ao mês 24, permaneceu o mesmo durante o tratamento com omalizumabe.

8.9.3 Mortalidade

Segundo o DATASUS, a taxa de mortalidade por asma na população acima de 45 anos foi de 2,27% no ano de 2017 (DATASUS, 2018). Essa taxa é calculada com base na quantidade de internações que tiveram alta por óbito nas AIH (Autorizações de Internação Hospitalar) aprovadas no período.

A asma grave não controlada tem sido associada a um maior risco de morte quando comparado à população em geral (GINA, 2018). Alguns países têm relatado maior taxa de mortalidade por asma, como por exemplo, em um estudo sueco baseado na comunidade (Lowhagen et al., 1997), que relatou uma probabilidade de morte relacionada a exacerbações graves de 3,108%, enquanto que outro estudo conduzido no Reino Unido (Watson et al., 2007) observou que o risco de morte, em pacientes hospitalizados com asma grave, foi de 2,478% (pacientes acima de 45 anos). Por outro lado, há evidências internacionais que relataram menores taxas de mortalidade, como por exemplo, o estudo de De Vries et al. (2010), do Reino Unido, que reportou uma taxa de mortalidade de 0,40% associada à asma grave não controlada em pacientes acima de 18 anos.

É importante salientar que a validade e a acurácia das informações sobre registros de mortes por asma ainda representam um desafio, tanto no Brasil quanto em outros países, devido às incertezas na classificação da causa da morte, por asma ou por doença pulmonar

obstrutiva crônica (DPOC), desconhecimento do diagnóstico, podendo resultar em super ou subestimação da mortalidade por asma (Silva & Silva, 2013).

Portanto, levando em conta esses dados, parece razoável assumir no caso base deste modelo, a taxa de 2,27% obtida do DATASUS para a população acima de 45 anos em 2017 e, na análise de sensibilidade univariada, dois cenários adicionais foram testados para este parâmetro: (1) 0,50 equivalente à taxa de mortalidade por asma na população geral no ano de 2017, obtida do DATASUS (2018); (2) 3,108% do estudo de Lowhagen et al., (1997) baseado na comunidade sueca. Vale mencionar que esta taxa também foi utilizada na avaliação econômica do estudo canadense (Brown et al., 2007).

A mortalidade por qualquer causa por idade e por gênero foi baseada na tábua de mortalidade do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2016).

8.9.4 Utilidades

As preferências do paciente/indivíduo para os estados de saúde são utilizadas para estimar o valor do ano de vida. A avaliação do estado de saúde pode ser realizada através de técnicas de medidas como o “*standard gamble*” (SG; aposta padronizada) ou o “*time trade off*” (TTO; permuta de tempo). No método SG, os indivíduos comparam seus estados de saúde contra a saúde perfeita e morte, até que eles sejam indiferentes. No método TTO, o tempo gasto nos diferentes estados de saúde é comparado. Esses métodos permitem calcular o valor da utilidade para estados de saúde específicos (Rascati, 2010).

Outra alternativa para obter as preferências do paciente é utilizando o questionário EQ-5D, o qual pode ser transformado em valores de utilidade relacionado ao estado de saúde em que o indivíduo se encontra. Outros questionários podem ser mapeados para o EQ-5D para obter os valores de utilidade para a saúde do indivíduo no momento do questionário.

Os valores de utilidade para o modelo em questão foram obtidos a partir de duas fontes, dependendo do estado da doença no Markov, ambas utilizando o EQ-5D. Para os estados “sintomas diários”, as utilidades foram oriundas dos valores AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) coletados durante o estudo EXPERIENCE. O AQLQ pesquisa aspectos que incomodam os pacientes com asma durante seu dia-a-dia. Os valores de AQLQ foram classificados por estado da doença e de condição da resposta ao tratamento.

Os valores de AQLQ foram transformados em EQ-5D utilizando uma função desenvolvida pela Universidade de Sheffield (Reino Unido), por meio da qual as preferências são obtidas a partir de instrumentos específicos para determinadas condições e, então, transformadas em utilidades (Tsuchiya et al., 2002; Young et al., 2005; Yang et al., 2007). No estudo EXPERIENCE, o AQLQ foi disponibilizado aos investigadores, porém o seu uso não foi mandatório. Como resultado, os dados AQLQ no ponto inicial (*baseline*) estavam disponíveis para apenas 37 pacientes, dos 416 pacientes. O questionário AQLQ foi administrado no estudo EXPERIENCE no ponto inicial, semana 16, mês 8, mês 12, mês 18 e mês 24. A utilidade estimada no ponto inicial foi assumida como o valor de utilidade do paciente na TP, o que pode ser visto como uma estimativa conservadora para a utilidade da TP, considerando que os pacientes no ponto inicial poderiam estar em uso de omalizumabe. Para os respondedores ao omalizumabe, a utilidade foi calculada no 12º mês de tratamento (Tabela 40). O valor médio de utilidade para os pacientes na TP foi inferior ao valor médio dos pacientes respondedores ao tratamento adicional com omalizumabe para os respectivos estados de saúde dos sintomas diários. A diferença foi reflexo da intensidade e frequência dos sintomas entre estes dois grupos, conforme relatadas em seus registros.

Além disso, o estudo QUALITX, randomizado aberto de 20 semanas, envolvendo pacientes brasileiros (>12 anos) com asma alérgica grave persistente foi conduzido para avaliar a alteração média de AQLQ geral a partir do ponto inicial (*baseline*) em pacientes tratados com omalizumabe comparados com grupo controle (Rubin et al., 2012). No QUALITX, os pacientes do grupo CI/LABA apresentaram utilidade de 0,51, enquanto que os respondedores a omalizumabe tiveram utilidade de 0,73 (utilidade incremental de 0,22). Esta utilidade incremental é comparável ao valor obtido no estudo EXPERIENCE. Assim, esta utilidade incremental observada no QUALITX foi utilizada na análise de sensibilidade, conforme Tabela 44.

Tabela 44. Utilidade com base nos dados de sintomas diurno e noturno (AQLQ) mapeados em EQ-5D

Utilidade	Terapia padrão	Omalizumabe	
		Controle completo e melhora acentuada – respondedores	Todos
Caso base (EXPERIENCE)	0,608 (n=37)	0,821 (n=21)	0,810 (n=25)
Análise de sensibilidade (baseada na utilidade incremental do QUALITX)	0,608	0,827	0,771

As utilidades para as exacerbações não graves e graves CS são oriundas de um estudo prospectivo conduzido no Reino Unido, em quatro centros especializados em asma deste país. Os pacientes eram portadores de asma moderada à grave definidos como aqueles recebendo altas doses de CI, qualquer LABA ou qualquer antagonista receptor de leucotrieno (Lloyd et al., 2007). O questionário EQ-5D foi auto administrado. Este instrumento inclui cinco dimensões, cada uma com 3 níveis para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde (mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão) os quais são resumidos em um único valor de utilidade (onde 0=morte e 1= saúde perfeita). O EQ-5D também inclui uma escala analógica visual de 20 cm, onde os indivíduos pontuam seu próprio estado de saúde. Os achados desta análise forneceram valores EQ-5D para 3 grupos de pacientes, classificados como:

- Sem exacerbações CS: pacientes controlados;
- Com exacerbação, necessidade do uso de corticoide oral e consulta médica não agendada: uma aproximação do estado de “exacerbação CS não-grave” no presente modelo;
- Aqueles com exacerbação que levou à hospitalização: aproximação do estado de “exacerbação grave CS” do modelo [Lloyd et al., 2007; Norman et al., 2013].

Uma análise de variância (ANOVA) univariada mostrou também que esta diferença é significativa ($F=26,7$, $p<0,0001$) [Tabela 45].

Tabela 45. Valores EQ-5D obtidos do Reino Unido (pacientes com asma etapa 4-5 GINA)

Exacerbações	N	Média	Desvio padrão	Erro padrão	Intervalo de confiança 95% para média	
					Limite inferior	Limite superior
Nenhuma	85	0,889	0,1473	0,0171	0,855	0,923
Não-graves (esteroides)	22	0,572	0,3553	0,0775	0,411	0,734
Graves (hospitalizados)	5	0,326	0,3921	0,1754	-0,161	0,813

Lloyd et al., 2007; Norman et al., 2013.

8.10 Taxa de desconto

Adotou-se taxa de desconto para custos e benefícios de 5% ao ano no caso base.

8.11 Análise de sensibilidade

As incertezas sobre os resultados foram estimadas através das análises de sensibilidade univariada e probabilística.

Os parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada foram:

- Taxas de desconto: de 0% para custos e desfechos; e de 5% aplicada apenas para custos;
- Taxa de exacerbação dos pacientes em TP isolada: duas por ano;
- Utilidade incremental para os pacientes respondedores ao omalizumabe: de acordo com o estudo QUALITX (Tabela 44);
- Taxa de mortalidade associada a exacerbações graves CS: (1) 0,50 equivalente à taxa de mortalidade por asma na população geral no ano de 2017, obtida do DATASUS (2018); (2) 3,108% do estudo de Lowhagen et al. (1997) baseado na comunidade sueca.
- Horizonte temporal: 20 anos.
- Duração do tratamento com adição de omalizumabe para o grupo de respondedores a esta terapia: 5 e 10 anos. Sendo assim, após período de tratamento com adição de omalizumabe, esses pacientes voltaram a receber a TP

isolada, e o efeito de omalizumabe foi interrompido imediatamente com a descontinuação deste tratamento.

- Custo da exacerbação grave CS foi alterado para R\$ 200,00 e da exacerbação não-grave CS, para R\$ 150,00.
- Uso de omalizumabe: por frasco-ampola (Tabela 42).

A análise de sensibilidade probabilística foi conduzida com a variação de eficácia, utilidades, custos e dose de omalizumabe. As curvas de custo-efetividade foram calculadas com base em 1000 simulações. A proporção de exacerbações graves CS seguiram uma distribuição beta, e os parâmetros alfa e beta desta distribuição foram representados pelas chances de sucesso e falha, respectivamente. O risco relativo das exacerbações para o grupo omalizumabe foi modelado com uma distribuição lognormal. As utilidades seguiram uma distribuição beta, e os parâmetros alfa e beta desta distribuição foram calculados com a utilidade média e o respectivo desvio padrão. As distribuições utilizadas na análise de sensibilidade probabilística foram descritas na Tabela 46.

Tabela 46. Distribuições utilizadas na análise de sensibilidade probabilística

Probabilidades de transição	Média	ln(taxa) ou alfa	Var ln(taxa) ou beta	Distribuição
Taxa de exacerbação por paciente-ano na TP	5,08	1,625	0,0005	Lognormal
% exacerbações graves	44,2%	934	1178	Beta
Morte relacionada à exacerbação (ambas as terapias)	2%	519	26.010	Beta
Proporção de respondedores ao omalizumabe	75%	312	104	Beta
Duração das exacerbações (dias)	12,8	0,97	13,16	Gama
Respondedores ao omalizumabe:				
Risco Relativo para exacerbações (semana 16 ao mês 8)	0,128	EP: 0,119		Lognormal
% exacerbações graves	24,7%	18	55	Beta
Risco Relativo para exacerbações (mês 8 ao mês 12)	0,117	EP: 0,129		Lognormal
% exacerbações graves	25,8%	16	46	Beta
Risco Relativo para exacerbações (mês 12 ao mês 18)	0,074	EP: 0,132		Lognormal
% exacerbações graves	23,7%	14	45	Beta
Risco Relativo para exacerbações (mês 18 ao ano 5)	0,078	EP: 0,129		Lognormal
% exacerbações graves	17,7%	11	51	Beta
Utilidades	Média	EP		Distribuição
Utilidade para respondedores ao omalizumabe	0,821	0,0282		Beta
Utilidade para todos os pacientes com omalizumabe	0,810	0,0264		Beta
Utilidade para pacientes com TP	0,608	0,0232		Beta
Utilidade para exacerbação não-grave CS	0,572	0,0775		Beta
Utilidade para exacerbação grave CS	0,326	0,1754		Beta
Custos	Média	Alfa	Beta	Distribuição
Custo da terapia padrão	R\$ 1,387	1	R\$ 1,387	Gama
Custo anual da consulta de rotina	R\$ 40	1	R\$ 40	Gama
Custo da avaliação da resposta	R\$ 10	1	R\$ 10	Gama
Custo da exacerbação não-grave CS	R\$ 50,4	1	R\$ 50,4	Gama
Custo da exacerbação grave CS	R\$ 74,4	1	R\$ 74,4	Gama
Dose de omalizumabe	Média	Alfa	Beta	Distribuição
375 mg a cada 2 semanas	10%	41	375	Gama
300 mg a cada 2 semanas	20%	83	333	Gama
225 mg a cada 2 semanas	16%	65	351	Gama
150 mg a cada 2 semanas	1%	5	411	Gama
375 mg a cada 4 semanas	0,5%	2	414	Gama
300 mg a cada 4 semanas	38%	159	257	Gama
225 mg a cada 4 semanas	0,7%	3	413	Gama
150 mg a cada 4 semanas	14%	58	358	Gama

TP: terapia padrão; EP: erro padrão. CS: clinicamente significativa. Para variáveis que seguem distribuições beta, os parâmetros alfa e beta representam as chances de sucesso e falha do evento, respectivamente. Erro padrão do risco relativo das exacerbações calculado como raiz quadrada da variância ln (taxa de exacerbação da TP) + variância ln (taxa de exacerbação de respondedores ao omalizumabe).

8.12 Resultados do caso base

No caso base deste modelo, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI), considerando custos e desfechos descontados anualmente em 5%, foi de R\$ 39.161 por QALY ganho (Tabela 47). Além disso, a Tabela 47-1 mostra o total de exacerbações e de eventos fatais evitados e a redução de internações hospitalares e de visitas de emergência ou consultas decorrentes das exacerbações por asma, conforme observados no modelo.

Tabela 47. Resultados do caso base

Por paciente	TP	Omalizumabe + TP	Diferença
Custo total	R\$ 18.964	R\$ 233.207	R\$ 214.243
QALY	5,37	10,84	5,47
RCEI (Custo/QALY)			R\$ 39.161

Custos e desfechos descontados a 5% ao ano.

TP: Terapia padrão; QALY: Quality-Adjusted Life-Years (anos de vida ajustados à qualidade); RCEI: razão de custo-efetividade incremental, calculada como a diferença entre os custos totais dividida pela diferença entre os desfechos.

Tabela 47-1. Total de eventos evitados (caso base)

Por 100 pacientes:	TP	Omalizumabe + TP	Eventos evitados
Total de exacerbações*	7.841	2.986	4.855 (-62%)
Total de exacerbações graves	3.467	1.051	2.416 (-70%)
Total de internações hospitalares**	838	307	531 (-63%)
Total de visitas de emergência ou consultas não agendadas**	2.326	896	1.430 (-61%)
Total de eventos fatais	79	24	55 (-70%)

*Total de exacerbações: considera todas as exacerbações (eventos graves e não-graves). **Total de internações, visitas de emergência ou consultas decorrentes das exacerbações por asma foram contabilizadas conforme respectivas incidências observadas no estudo INNOVATE e descrito na Tabela 40.

8.13 Resultados das análises de sensibilidade

A Tabela 48 apresenta os impactos dos cenários propostos na análise de sensibilidade univariada, sobre os resultados de RCEI por QALY. A menor RCEI por QALY (R\$ 15.559) foi obtida no cenário onde a taxa de desconto anual de 5% foi aplicada somente sobre os custos, representando uma redução de 60% em relação ao resultado do caso base. Já a maior RCEI por QALY (R\$ 58.111) foi observada no cenário em que a taxa de mortalidade relacionada à

exacerbação da asma foi equivalente a 0,5%, representando um aumento de 48% com relação ao caso base. É importante salientar que, se considerado o limiar de custo-efetividade estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (intervenção custo-efetiva: RCEI até 3PIB *per capita*/QALY ganho; 1PIB *per capita* 2018: R\$ 32.747), a adição de omalizumabe foi custo-efetiva em todos os cenários desta análise.

Tabela 48. Resultados da análise de sensibilidade univariada (RCEI por QALY)

Cenários avaliados	Custo incremental	QALY incremental	RCEI	Alteração (%) vs. caso base
Caso base	R\$ 214.243	5,47	R\$ 39.161	
Sem taxa de desconto	R\$ 467.181	13,77	R\$ 33.929	-13%
Taxa de 5% sobre custos e 0% sobre os desfechos	R\$ 214.243	13,77	R\$ 15.559	-60%
Taxa de exacerbação – grupo TP (2 por ano)	R\$ 214.225	4,06	R\$ 52.724	35%
Valor de utilidade dos respondedores à terapia adicional com omalizumabe (estudo QUALITX)	R\$ 214.243	5,54	R\$ 38.676	-1%
Taxa de mortalidade relacionada à exacerbação: 0,5%	R\$ 211.420	3,64	R\$ 58.111	48%
Taxa de mortalidade relacionada à exacerbação: 3,108%	R\$ 214.303	5,97	R\$ 35.919	-8%
Duração da terapia adicional com omalizumabe: 5 anos	R\$ 61.748	1,63	R\$ 37.769	-4%
Duração da terapia adicional com omalizumabe: 10 anos	R\$ 107.479	2,85	R\$ 37.681	-4%
Horizonte temporal: 20 anos	R\$ 164.731	3,73	R\$ 44.159	13%
Custo da exacerbação grave CS: R\$ 200	R\$ 212.460	5,47	R\$ 38.835	-1%
Custo da exacerbação não grave CS: R\$ 150	R\$ 212.726	5,47	R\$ 38.884	-1%
Custo de omalizumabe calculado por frasco utilizado	R\$ 234.057	5,47	R\$ 42.783	9%

TP: Terapia padrão; QALY: Quality-Adjusted Life-Years (anos de vida ajustados à qualidade); RCEI: razão de custo-efetividade incremental. CS: clinicamente significativa.

A análise de sensibilidade probabilística foi baseada em 1.000 simulações e os resultados são descritos na Tabela 49.

Tabela 49. Resultados de custo-efetividade com a análise de sensibilidade probabilística

	Custo incremental	QALY incremental	RCEI por QALY
Média	R\$ 214.601	5,28	R\$ 40.683
Mínimo	R\$ 184.798	4,39	R\$ 33.296
Máximo	R\$ 273.580	6,59	R\$ 51.319
Desvio Padrão	R\$ 10.868	0,25	R\$ 2.298
Percentil 2,5%	R\$ 195.124	4,80	R\$ 36.477
Percentil 97,5%	R\$ 239.664	5,81	R\$ 45.588

A representação do plano de custo-efetividade é mostrada na Figura 24, na qual cada ponto é definido no eixo horizontal pela diferença incremental em QALY para omalizumabe relativo à TP isolada e no eixo vertical pela diferença incremental em custos.

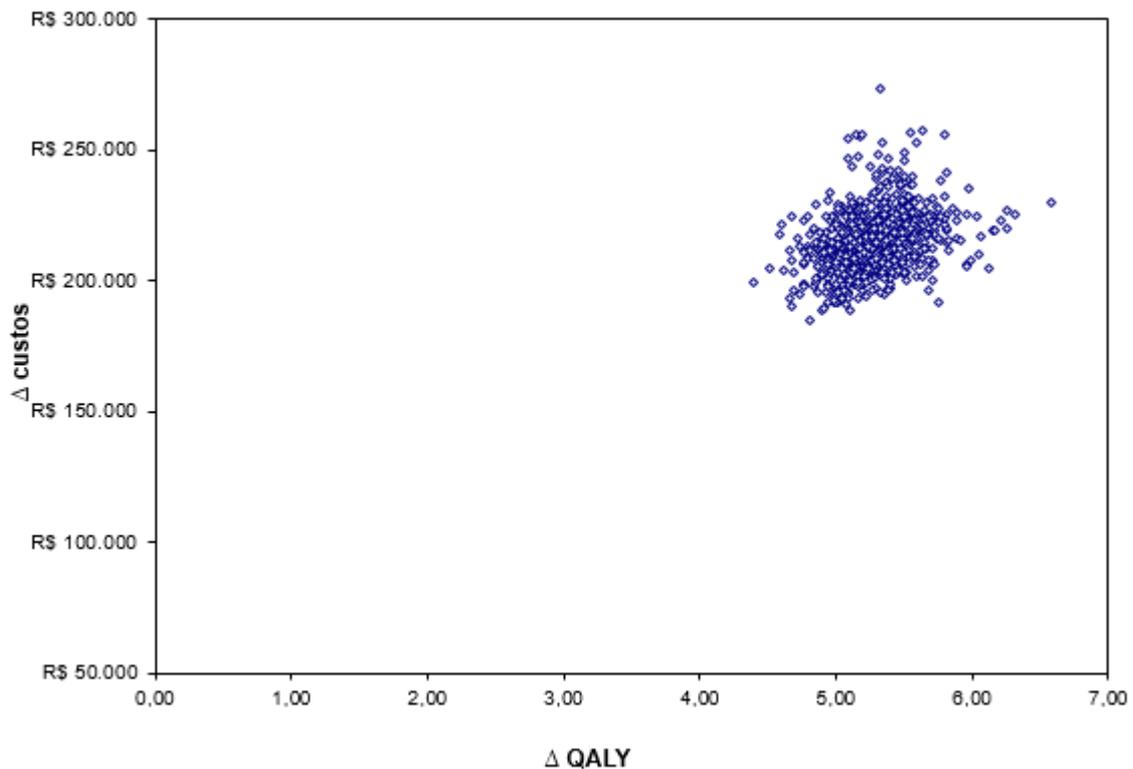


Figura 24 – Plano de custo-efetividade para terapia adicional de omalizumabe versus terapia padrão isolada.

8.14 Conclusão

A análise econômica demonstrou que a adição de omalizumabe à terapia padrão no tratamento de pacientes com asma alérgica grave não controlada é custo-efetiva sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde do Brasil (RCEI = R\$ 39.161 por QALY), quando se leva em consideração um limiar de custo-efetividade de até 3 PIB per capita/QALY ganho (PIB per capita 2018: R\$ 32.747,00).

9 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

9.1 Objetivo

Uma análise de impacto orçamentário foi realizada com o objetivo de estimar a quantidade de recursos necessários para viabilizar a incorporação do omalizumabe em adição à terapia padrão (TP) no tratamento de pacientes com asma alérgica grave não controlados apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde no âmbito federal, num horizonte de tempo de 5 anos.

9.2 Método

Foi desenvolvido um modelo que estima o número de pacientes com asma alérgica grave não controlada elegíveis ao tratamento com omalizumabe e o investimento necessário para a incorporação de omalizumabe no SUS. O impacto orçamentário foi calculado através da comparação do cenário atual (sem omalizumabe) *versus* cenário pós-incorporação de omalizumabe (com omalizumabe).

9.2.1 População de pacientes

O número de pacientes elegíveis foi calculado com base nas informações de demanda de medicamentos coletadas pela IQVIA™, que cobrem tanto o canal *retail* (farmácias, redes de farmácia, etc.) quanto o canal non-retail (hospitais, governo, clínicas, etc.) do Brasil, prescritos para o tratamento da asma (IQVIA™, Dez-18/INTE, Dez-18), estima-se que mais de 13 milhões de unidades (cada unidade é equivalente ao tratamento mensal do paciente) foram consumidas em 2018 para o tratamento da asma. Considerou-se que apenas 30% dos pacientes seguem o tratamento adequadamente por 12 meses e 70%, por apenas 2,4 meses, pois, conforme evidenciado por Sumino & Cabana (2013), a taxa de adesão ao tratamento dos pacientes com asma na prática tem-se mostrado, consistentemente, baixa. Nos Estados Unidos, por exemplo, foi observada uma taxa de MPR (*medication possession ratio*, a qual indica o percentual de dias que o paciente está abastecido com medicamento) de apenas 20% para corticoides inalatórios e 28% para leucotrienos, enquanto que na prática clínica do Reino Unido, foi evidenciado que

apenas 15-39% dos pacientes tiveram um nível adequado de MPR (80-120%) [Sumino & Cabana, 2013].

Desta forma, partindo do número de unidades mensais consumidas em 2018 e a taxa de adesão anteriormente citada, estimou-se 2.480.809 de indivíduos com asma tratados no Brasil.

Conforme estimado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2013), aproximadamente 92% da população brasileira, ou seja, 2.277.729 tenham idade ≥ 6 anos. Destes, considerou-se que aproximadamente 70% tenha a asma alérgica (Novak & Bieber, 2003), totalizando 1.594.410 indivíduos. De acordo com Hoskins et al. (2000), somente 2,4% da população asmática encontra-se na etapa 5 da diretriz de tratamento, resultando em 38.266 portadores da asma grave não controlada apesar do uso de altas doses de CI.

E finalmente, conforme indicado na bula, a posologia de omalizumabe deve ser ajustada conforme nível de IgE no sangue. Apenas pacientes com $IgE \geq 30$ e $IgE \leq 1500$ UI/ml são elegíveis ao tratamento, o que se estima que seja em torno de 60% segundo o estudo de Casale & Martin (2009). Portanto, calculou-se que 22.960 brasileiros sejam elegíveis ao tratamento com omalizumabe, ou seja, pacientes com asma alérgica grave não controlada mesmo com o uso de altas doses de CI e dentro da faixa de IgE elegível ao tratamento com adição deste medicamento (Tabela 50).

Tabela 50. Estimativa da população elegível ao tratamento com omalizumabe

Parâmetro	Taxa (%)	População	Fonte
▪ Total de indivíduos com asma tratados no Brasil		2.480.809	IQVIA™, Dez-18/INTE, Dez-18; Sumino & Cabana, 2013; IBGE, 2018;
▪ Total de indivíduos ≥ 6 anos	92%	2.277.729	IBGE, 2013
▪ Prevalência da asma alérgica	70%	1.594.410	Novak & Bieber, 2003
▪ Asma grave não controlada apesar de altas doses de CI (etapa 5)	2,4%	38.266	Hoskins et al., 2000
▪ Elegíveis ao omalizumabe ($IgE \geq 30$ e $IgE \leq 1500$ UI/ml)	60%	22.960	Casale & Martin, 2009

9.2.2 Comparadores

Os mesmos comparadores utilizados no modelo de custo-efetividade (capítulo 8) foram considerados para estimativa do impacto orçamentário, ou seja:

- Omalizumabe adicionado à terapia padrão (CI/LABA)
- Terapia padrão isolada.

9.2.3 Distribuição de pacientes

Para a estimativa do impacto orçamentário proveniente da incorporação do tratamento com omalizumabe no SUS, faz-se necessária a inclusão da distribuição dos pacientes entre os tratamentos comparados (por meio da projeção da taxa de penetração do omalizumabe) na estimativa de pacientes elegíveis.

Para a projeção da taxa de penetração do omalizumabe nos próximos 5 anos, foi levada em consideração a experiência de outros países (Alemanha, Canadá, Espanha, Japão e Reino Unido) com o medicamento no tratamento da asma alérgica grave. Por meio de uma pesquisa de mercado, conduzida pela Novartis (outubro-novembro/2017), sobre o *market share* de omalizumabe para o tratamento da asma alérgica grave destes países, observou-se que o *market share* do omalizumabe variou entre 15,2% a 28,9%.

Portanto, considerou-se que o perfil de distribuição deste medicamento entre os pacientes brasileiros com asma alérgica grave pudesse ser semelhante ao dos países que já oferecem a cobertura do omalizumabe às suas populações. Entretanto, acreditamos que a experiência mundial já existente com o medicamento também pode influenciar na sua prescrição no cenário brasileiro, levando a uma aceleração na penetração do omalizumabe. Sendo assim, o modelo considera um cenário para o Brasil, adotando uma taxa de 21% no primeiro ano da incorporação da tecnologia, considerando a estimativa do número de pacientes atualmente tratados com omalizumabe pelo setor público (via judicialização), alcançando uma taxa de até 40% (cenário mais conservador) ao longo de 5 anos.

Dentre os indivíduos, com asma alérgica grave não controlada, elegíveis ao tratamento, o modelo assume que a proporção de pacientes utilizando omalizumabe seja crescente ao longo dos 5 anos, distribuindo-se em: 21%, 25%, 30%, 35%, 40%, conforme mostrado na Tabela 51.

Tabela 51. Estimativa da penetração de omalizumabe em 5 anos

	Ano 0	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário sem omalizumabe:						
Pacientes em uso de TP isolada:	22.960	23.121	23.277	23.426	23.570	23.707
Cenário com omalizumabe:						
Pacientes em uso de TP isolada:	22.960	18.266	17.458	16.398	15.320	14.224
Pacientes com omalizumabe (total):	--	4.855	5.819	7.028	8.250	9.483
▪ <i>Respondedores:</i>	--	3.641	4.364	5.271	6.188	7.112
▪ <i>Não respondedores:</i>	--	1.214	1.455	1.757	2.063	2.371
▪ <i>Não respondedores antigos</i>	--	0	1.214	1.455	1.757	2.063

TP: terapia padrão.

9.2.4 Custo dos medicamentos

Os custos dos medicamentos utilizados na análise de impacto orçamentário foram:

- Para o grupo tratado com terapia padrão, assumiu-se que todos os pacientes receberam CI e LABA, e alguns receberam também outros tipos de medicamento para asma, baseado no estudo EXPERIENCE. O custo total com a terapia padrão foi estimado em R\$ 1.682 ao ano.
- Para o grupo omalizumabe, o custo do medicamento foi adicionado ao custo da TP. Considerou-se a mesma dose média de omalizumabe obtida do estudo EXPERIENCE.
- Para o custeio de omalizumabe foi considerado o custo por paciente-ano, considerando apenas o custo do medicamento, calculado por mg, e estimado em R\$ 17.617. A opção pela utilização do custo por mg ocorreu em função do esquema posológico do omalizumabe, onde a dose e frequência são determinadas pelo nível sérico basal de imunoglobulina E (IgE) (UI/ml), medido antes do início do tratamento e pelo peso corpóreo (kg), e com base nestas medidas, 75 a 600 mg de omalizumabe devem ser necessários para cada administração.

O custo total anual dos medicamentos considerados no modelo está resumido na Tabela 52.

Tabela 52. Resumo dos custos anuais utilizados

Custo anual	Terapia padrão (TP)	Respondedores	Não-respondedores ^{&}
Medicamentos da TP	R\$ 1.682	R\$ 1.682	R\$ 1.682
Omalizumabe (primeiro ano)	R\$ 0	R\$ 17.617	R\$ 5.421
Omalizumabe (anos seguintes)	R\$ 0	R\$ 17.617	R\$ 0
Custo total			
Primeiro ano	R\$ 1.682	R\$ 19.299	R\$ 7.103
Anos seguintes	R\$ 1.682	R\$ 19.299	R\$ 1.682

[&]Para o grupo que não responde à terapia adicional com omalizumabe (25% conforme o estudo EXPERIENCE), o custo deste medicamento foi considerado apenas nas primeiras 16 semanas.

9.2.5 Análise de sensibilidade

As incertezas sobre os resultados foram estimadas através das análises de sensibilidade univariada. Os parâmetros testados são resumidos na Tabela 53.

Tabela 53. Parâmetros testados na análise de sensibilidade univariada

Parâmetro	Caso Base	Análise de sensibilidade
Número de pacientes com asma em tratamento	N = 2.480.809	+10%, ou seja, N = 2.728.890
Cálculo do custo do omalizumabe	mg	frasco-ampola
Inclusão dos custos da administração do omalizumabe	zero	Custo R\$ 10,00 por administração
Inclusão dos recursos utilizados (custos das exacerbações e visitas médicas) e custo da administração do omalizumabe	zero	Custo das exacerbações grave: R\$ 79,44 e não grave: R\$ 53,81; custos das consultas médicas de rotina: R\$ 10,00 e custo R\$ 10,00 por administração

9.3 Resultados

9.3.1 Resultados do caso base

De acordo com as premissas adotadas no modelo, foi estimado um investimento anual variando entre aproximadamente R\$ 71 milhões no primeiro ano e R\$ 127 milhões no quinto ano com a incorporação de omalizumabe no SUS para o tratamento da asma alérgica grave não controlada (Tabela 54).

Tabela 54. Estimativa do impacto orçamentário com a incorporação de omalizumabe

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário sem Omalizumabe					
Omalizumabe	R\$ 0,00				
TP isolada	R\$ 38.889.552	R\$ 39.151.914	R\$ 39.402.532	R\$ 39.644.740	R\$ 39.875.174
Total	R\$ 38.889.552	R\$ 39.151.914	R\$ 39.402.532	R\$ 39.644.740	R\$ 39.875.174
Cenário com Omalizumabe					
Omalizumabe					
- <i>respondedores:</i>	R\$ 70.267.659	R\$ 84.220.836	R\$ 101.725.029	R\$ 119.422.212	R\$ 137.254.488
- <i>não-respondedores:</i>	R\$ 8.623.042	R\$ 3.753.711	R\$ 4.592.416	R\$ 5.128.792	R\$ 5.657.690
TP isolada	R\$ 30.723.412	R\$ 29.364.356	R\$ 27.581.436	R\$ 25.768.240	R\$ 23.924.768
Total	R\$ 109.614.113	R\$ 117.338.963	R\$ 133.898.881	R\$ 150.319.244	R\$ 166.836.946
Diferença: Cenário sem Omalizumabe vs. Cenário com Omalizumabe					
Impacto (R\$)	R\$ 70.724.591	R\$ 78.187.049	R\$ 94.496.349	R\$ 110.674.504	R\$ 126.961.772
Diferença vs. ano anterior	R\$ 70.724.591	R\$ 7.462.458	R\$ 16.309.300	R\$ 16.178.155	R\$ 16.287.268

TP: terapia padrão.

9.3.2 Resultados da análise de sensibilidade

Os resultados dos cenários avaliados são resumidos na Tabela 55. Todos os cenários apontam para um incremento no orçamento do SUS, que varia de R\$ 70 milhões a R\$ 78 milhões no primeiro ano da incorporação de secuquinumabe no SUS, respectivamente, no cenário em que se considera a inclusão de todos os recursos utilizados no tratamento da asma e no cenário com +10% no número total de pacientes com asma no Brasil.

Tabela 55. Resultados da análise de sensibilidade

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
+10% no número total de pacientes com asma no Brasil (N = 2.728.890)					
Cenário sem OMA	R\$ 42.778.306	R\$ 43.065.928	R\$ 43.343.458	R\$ 43.609.214	R\$ 43.863.196
Cenário com OMA	R\$ 120.589.043	R\$ 129.081.710	R\$ 147.292.017	R\$ 165.331.972	R\$ 183.518.706
Impacto (RS)	R\$ 77.810.737	R\$ 86.015.782	R\$ 103.948.559	R\$ 121.722.758	R\$ 139.655.510
Vs. ano anterior	R\$ 77.810.737	R\$ 8.205.045	R\$ 17.932.777	R\$ 17.774.199	R\$ 17.932.752
Cálculo do custo do omalizumabe por frasco-ampola					
Cenário sem OMA	R\$ 38.889.522	R\$ 39.151.914	R\$ 39.402.532	R\$ 39.644.740	R\$ 39.875.174
Cenário com OMA	R\$ 116.421.743	R\$ 124.865.868	R\$ 142.995.839	R\$ 160.973.518	R\$ 179.059.366
Impacto (RS)	R\$ 77.532.221	R\$ 85.713.954	R\$ 103.593.307	R\$ 121.328.778	R\$ 139.184.192
Vs. ano anterior	R\$ 77.532.221	R\$ 8.181.733	R\$ 17.879.353	R\$ 17.735.471	R\$ 17.855.414
Inclusão dos custos da administração do omalizumabe					
Cenário sem OMA	R\$ 38.889.522	R\$ 39.151.914	R\$ 39.402.532	R\$ 39.644.740	R\$ 39.875.174
Cenário com OMA	R\$ 110.379.956	R\$ 118.186.465	R\$ 134.923.158	R\$ 151.518.900	R\$ 168.213.202
Impacto (RS)	R\$ 71.490.434	R\$ 79.034.551	R\$ 95.520.626	R\$ 111.874.160	R\$ 128.338.028
Vs. ano anterior	R\$ 71.490.434	R\$ 7.544.117	R\$ 16.486.075	R\$ 16.353.534	R\$ 16.463.868
Inclusão de todos os recursos utilizados no tratamento					
Cenário sem OMA	R\$ 47.282.445	R\$ 47.601.465	R\$ 47.906.170	R\$ 48.200.650	R\$ 48.480.815
Cenário com OMA	R\$ 117.742.455	R\$ 125.441.055	R\$ 141.983.128	R\$ 158.381.929	R\$ 174.874.215
Impacto (RS)	R\$ 70.460.010	R\$ 77.839.590	R\$ 94.076.958	R\$ 110.181.279	R\$ 126.393.400
Vs. ano anterior	R\$ 70.460.010	R\$ 7.379.580	R\$ 16.237.368	R\$ 16.104.321	R\$ 16.212.121

TP: terapia padrão.

9.4 Conclusão

A análise de impacto orçamentário estimou qual seria o investimento necessário para viabilizar a incorporação de omalizumabe no SUS para o tratamento da asma alérgica grave não controlada. De acordo com os resultados, estima-se que seja necessário um investimento de aproximadamente R\$ 71 milhões no primeiro ano da incorporação. Os cenários avaliados na análise de sensibilidade, confirmaram os resultados de incremento no orçamento decorrente da incorporação desta tecnologia no SUS, variando de R\$ 70 milhões a R\$ 78 milhões de investimento no primeiro ano.

10 REFERÊNCIAS

- Alhossan, A., Lee, C. S., MacDonald, K., & Abraham, I. (2017, Sep-Oct). "Real-life" Effectiveness Studies of Omalizumab in Adult Patients with Severe Allergic Asthma: Meta-analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 5(5), 1362-1370.e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.02.002.
- Ancochea, J., Chivato, T., Casan, P., Picado, C., Herráez, L., & Casafont, J. (2014, Mar-Apr). Profile of patients treated with omalizumab in routine clinical practice in Spain. *Allergologia et Immunopathologia*, 42(2), 102-108. DOI: 10.1016/j.aller.2012.10.010.
- Arruda, K. L. & Vianna, E. O. (2013). Editorial: Asma sim, mortes por asma não! *Brazilian Journal of Allergy and Immunology*, 1(6), 291-296. Recuperado de: http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=666
- Ayres, J. G., Higgins, B., Chilvers, E. R., Ayre, G., Blogg, M., & Fox, H. (2004). Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy*, 59(7), 701-708. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00533.x
- Bardelas, J., Figliomeni, M., Kianifard, F., & Meng, X. (2012, Mar). A 26-week randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. *The Journal of Asthma*, 49(2), 144-52. DOI: 10.3109/02770903.2011.648296
- Barnes, N., Menzies-Gow, A., Mansur, A. H., Spencer, D., Percival, F., Radwan, A., & Niven, R. (2013). Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Retrospective UK Real-World Study. *The Journal of Asthma*, 50(5), 529–536. DOI: 10.3109/02770903.2013.790419
- Bhutani, M., Yang, W.H., Herbert, J., Takacs, F., Stril, J-L. (2017, Aug). The real world effect of omalizumab add on therapy for patients with moderate to severe allergic asthma: The ASTERIX observational study. *PLoS One*, 12(8):e0183869. doi: 10.1371/journal.pone.0183869
- Bousquet J, Brusselle G, Buhl R, et al. (2017). Care pathways for the selection of a biologic in severe asthma. *Eur Respir J*; 50: 1701782. doi: 10.1183/13993003.01782-2017.
- Bousquet, J., Siergiejko, Z., Świebocka, E., Humbert, M., Rabe, K. F., Smith, N., ... Peachey G. (2011). Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*, 66, 671–678. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02522.x.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia (2014). Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 4 ed. Brasília.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia (2011). Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 3 ed. Brasília.
- Braunstahl, G.-J., Canvin, J., Peachey, G., Chen, C.-W., & Georgiou, P. (2014). Healthcare Resource Utilization in Patients Receiving Omalizumab for Allergic Asthma in a Real-World Setting. *Biologics in Therapy*, 4(1-2), 57–67. DOI: 10.1007/s13554-014-0019-z
- Braunstahl, G.-J., Chen, C.-W., Maykut, R., Georgiou, P., Peachey, G., & Bruce, J. (2013a). The eXpeRience registry: The 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respiratory Medicine*, 107, 1141-1151. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.04.017
- Braunstahl, G.-J., Chlumský, J., Peachey, G., & Chen, C.-W. (2013b). Reduction in oral corticosteroid use in patients receiving omalizumab for allergic asthma in the real-world setting. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 9(1), 47. DOI: 10.1186/1710-1492-9-47

- Braunstahl, G.-J., Peachey, J. L. J. T. G., & Maykut, R. (2011). Uncontrolled persistent allergic asthma in practice: eXpeRIence registry baseline characteristics. *Current Medical Research and Opinion*, 27, 761-67. DOI: 10.1185/03007995.2011.557717
- Brown, R., Turk, F., Dale, P., & Bousquet, J. (2007). Cost-effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma. *Allergy*, 62(2), 149-53. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01310.x
- Brusselle, G., Michils, A., Louis, R., Dupont, L., Van de Maele, B., Delobbe, A., ... Abraham, I. (2009, Nov). "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respiratory Medicine*, 103(11), 1633-42. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.06.014
- Buhl R, Humbert M, Bjermer L, Chanez P, Heaney LG, Pavord I, Quirce S, Virchow JC, Holgate S; expert group of the European Consensus Meeting for Severe Eosinophilic Asthma. (2017, May). Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Respir J*, 1;49(5). pii: 1700634. doi: 10.1183/13993003.00634-2017
- Busse, W. W., Morgan, W. J., Gergen, P. J., Mitchell, H. E., Gern, J. E., Liu, A. H., ... Sorkness, C. A. (2011, Mar). Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *The New England Journal of Medicine*, 364(11), 1005-1015. DOI: 10.1056/NEJMoa1009705
- Caminati, M., Senna, G., Chieco Bianchi, F., Marchi, M. R., Vianello, A., Micheletto, C., ... Rossi, A. P. (2014, Oct). Omalizumab Management Beyond Clinical Trials: The Added Value of a Network Model. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 29(1), 74-79. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.01.007
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Common Drug Review. CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation: Omalizumab, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Indication: Asthma. Recuperado de: www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0457_complete_Xolair_Resub-May_19_16.pdf
- Cançado JED, Penha M, Gupta S, Li VW, Julian GS, Moreira ES. (2018, Mar). Respira project: Humanistic and economic burden of asthma in Brazil. *J Asthma*, 29:1-8. doi: 10.1080/02770903.2018.1445267. [Epub ahead of print]
- Canonica, G.W., Rottoli, P., Bucca C., Zappa, M.C., Michetti G., Maccicocchi B., Caruso C., Santus P., Bartzahi M., Righi L., (2018, Nov). Improvement of patient-reported outcomes in severe allergic asthma by omalizumab treatment: the real life observational PROXIMA study. *World Allergy Organization Journal*, 11(1):33. doi: 10.1186/s40413-018-0214-3
- Casale, T.B., Luskin, A.T., Busse, W., Zeiger, R.S., Trzaskoma, B., Yang, M., Griffin N.M., Chipps, B.E. (2019, Jan). Omalizumab Effectiveness by Biomarker Status in Patients with Asthma: Evidence from PROSPERO, A Prospective Real-World Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 7(1):156-164. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.04.043
- Casale, T. B. & Martin, R. J. (2009). Clinical Importance of Identifying Immunoglobulin E-Mediated Disease in patients With Asthma. *Clinical Cornerstone*, 9(3), 20-29. DOI: 10.1016/S1098-3597(09)80009-4
- Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. (2015). Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*; 3: 355–366. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
- Cazzola, M., Camiciottoli, G., Bonavia, M., Gulotta, C., Ravazzi, A., Alessandrini, A., ... Macchia L. (2010, Oct). Italian real-life experience of omalizumab. *Respiratory Medicine*, 104(10), 1410-6. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.04.013
- Chipps, B. E., Zeiger, R. S., Borish, L., Wenzel, S. E., Yegin, A., Hayden, M. L., ... Haselkorn, T. (2012). Key findings and clinical implications from The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(2), 332–42.e10. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.04.014

- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. (2016, Jul). Omalizumabe para o tratamento da asma alérgica grave. *Relatório de recomendação n° 219*, Ministério da Saúde, Brasília, DF. Recuperado de: <http://conitec.gov.br/recomendacoes-sobre-as-tecnologias-avaliadas-2016>
- Corren, J., Kavati, A., Ortiz, B., Colby, J. A., Ruiz, K., Maiese, B. A., ... Panettieri, R. A. Jr. (2017, July). Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review. *Allergy and Asthma Proceedings*, 38(4), 250-263. DOI: 10.2500/aap.2017.38.4067.
- DATASUS. Recuperado em 22/03/2018 e 13/02/2019 de: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>
- de Vries, F., Setakis, E., Zhang, B., & van Staa, T. P. (2010). Long-acting beta2-agonists in adult asthma and the pattern of risk of death and severe asthma outcomes: a study using the GPRD. *European Respiratory Journal*, 36, 494–502. DOI: 10.1183/09031936.00124209
- Deschildre, A., Marguet, C., Salleron, J., Pin, I., Rittié, J. L., Derelle, J., Just, J. (2013, Nov). Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *European Respiratory Journal*, 42(5), 1224-33. DOI: 10.1183/09031936.00149812
- Dewilde, S., Rapatz, G., & Turk F. (2005, Nov). The costs of asthma exacerbations of different severity levels. *Value in Health*, 8(6), A31, PAS4.
- Dewilde, S., Turk, F., Tambour, M., & Sandström T. (2006, Sep). The economic value of anti-IgE in severe persistent, IgE-mediated (allergic) asthma patients: adaptation of INNOVATE to Sweden. *Current Medical Research and Opinion*, 22(9), 1765–1776. DOI: 10.1185/030079906X132389
- Di Bona, D., Fiorino, I., Taurino, M., Frisenda, F., Minenna, E., Pasculli, C., ... Macchia, L. (2017, Sep). Long-term "real-life" safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: A nine-year study. *Respiratory Medicine*, 130, 55-60. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.07.013.
- Dockrell, M., Partridge, M. R., & Valovirta, E. (2007, Feb). The limitations of severe asthma: the results of a European survey. *Allergy*, 62(2), 134-41. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01304.x
- Domingo C. (2017, Oct). Overlapping Effects of New Monoclonal Antibodies for Severe Asthma. *Drugs*; 77(16):1769-1787. doi: 10.1007/s40265-017-0810-5.
- FitzGerald, J. M., Ernst, P., Field, S., LeMorvan, P., Colizza, D., & Kelly, S. (2008, Oct). XCEED: Xolair* Canadian Evaluation of Effectiveness in asthmatic Disease. Presented at the 2008 CSACI Annual Scientific Meeting, Hamilton, Ontario, Canada; Poster #13.
- FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, Ferguson GT, Busse WW, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Werkström V, Aurivillius M, Goldman M; CALIMA study investigators. (2016, Oct). Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 29;388(10056):2128-2141. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8. Epub 2016 Sep 5.
- Gibson, P. G., Reddel, H., McDonald, V. M., Marks, G., Jenkins, C., Gillman, A., ... Guo, M. (2016, Sep). Effectiveness and response predictors of omalizumab in a severe allergic asthma population with a high prevalence of comorbidities: the Australian Xolair Registry. *Intern Medicine Journal*, 46(9), 1054-62. DOI: 10.1111/imj.13166.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. Recuperado de: www.ginasthma.org
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2014. Recuperado de: www.ginasthma.org

- Grimaldi-Bensouda, L., Zureik, M., Aubier, M., Humbert, M., Levy, J., Bénichou, J., Molimard, M., & Abenheim, L. A. (2013). Does Omalizumab Make a Difference to the Real-life Treatment of Asthma Exacerbations? *Chest*, *143*(2), 398–405. DOI: 10.1378/chest.12-1372
- Hanania, N. A., Alpan, O., Hamilos, D. L., Condemi, J. J., Reyes-Rivera, I., Zhu, J., ... Busse, W. (2011, May). Omalizumab in Severe Allergic Asthma Inadequately Controlled With Standard Therapy. A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*, *154*(9), 573-582. DOI: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002
- Heaney, L. G., Conway, E., Kelly, C., & Gamble, J. (2005, Sep). Prevalence of psychiatric morbidity in a difficult asthma population: relationship to asthma outcome. *Respiratory Medicine*, *99*(9), 1152-9. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.02.013
- Hoskins, G., McCowan, C., Neville, R., Thomas, G., Smith, B., & Silverman, S. (2000). Risk factors and costs associated with an asthma attack. *Thorax*, *55*(1), 19–24. DOI: 10.1136/thorax.55.1.19
- Hubner M, Korn S, Jung M, Haasler I, Taube Ch, Buhl Rb. (2011). Effects of omalizumab on markers of eosinophilic inflammation in patients with severe allergic asthma. *Eur Resp J*; *38* (Suppl 55): 3352.
- Humbert, M., Beasley, R., Ayres, J., Slavin, R., Hébert, J., Bousquet, J., Surrey, K. (2005, Mar). 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*, *60*(3), 309-316. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x
- Humbert, M., Taillé, C., Mala, L., Gross V., Just J., Molimard M. (2018, May). Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Resp J*; *10*;51(5). DOI: 10.1183/13993003.02523-2017
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). (2013). Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 2000-2060. Recuperado de: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). (2016). Tábuas de Mortalidade. Recuperado de: <http://www.ibge.gov.br/home>
- Jadad, A. R., Moore, R. A., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D. J., Gavaghan, D. J., & McQuay, H. J. (1996, Feb). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*, *17*(1), 1-12.
- Juniper, E. F., Svensson, K., Mork, A. C., & Stahl, E. (2004, Jan). Measuring health-related quality of life in adults during an acute asthma exacerbation. *Chest*, *125*(1), 93-97. DOI: 10.1378/chest.125.1.93
- Korn, S., Thielen, A., Seyfried, S., Taube, C., Kornmann, O., & Buhl, R. (2009, Nov). Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. *Respiratory Medicine*, *103*(11), 1725-31. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.05.002
- Kulus, M., Hébert, J., Garcia, E., Fowler Taylor, A., Fernandez Vidaurre, C., & Blogg, M. (2010, Jun). Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Current Medical Research and Opinion*, *26*(6), 1285-93. DOI: 10.1185/03007991003771338
- Lafeuille, M.-H., Dean, J., Zhang, J., Zhang, J., Duh, M. S., Gorsh, B., & Lefebvre, P. (2012, Jul). Impact of omalizumab on emergency-department visits, hospitalizations, and corticosteroid use among patients with uncontrolled asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, *109*(1), 59–64. DOI: 10.1016/j.anai.2012.04.015
- Lafeuille, M.-H., Gravel, J., Zhang, J., Gorsh, B., Figliomeni, M., & Lefebvre, P. (2013, Jan). Association Between Consistent Omalizumab Treatment and Asthma Control. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, *1*(1), 51-7. DOI: 10.1016/j.jaip.2012.08.006

- Lanier, B., Bridges, T., Kulus, M., Taylor, A.F., Berhane, I., & Vidaurre, C.F. (2009, Dec). Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124(6), 1210-6. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.09.021
- Li, J., Kang, J., Wang, C., Yang, J., Wang, L., Kottakis, I., ... China Omalizumab Study Group. (2016). Omalizumab Improves Quality of Life and Asthma Control in Chinese Patients With Moderate to Severe Asthma: A Randomized Phase III Study. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 8(4), 319–328. DOI: 10.4168/aaair.2016.8.4.319
- Lloyd, A., Price, D., & Brown, R. (2007, Feb). The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. *Primary Care Respiratory Journal*, 16(1), 22-27. DOI: 10.3132/pcrj.2007.00002
- Louis, R., Lau, L. C., Bron, A. O., Roldaan, A. C., Radermecker, M., & Djukanovic, R. (2000, Jan). The relationship between airways inflammation and asthma severity. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161(1), 9-16. DOI: 10.1164/ajrccm.161.1.9802048
- Lowhagen, O., Ekstrom, L., Holmberg, S., Wennerblom, B., & Rosenfeldt, M. (1997, Nov). Experience of an emergency mobile asthma treatment programme. *Resuscitation*, 35(3), 243-247. DOI: 10.1016/S0300-9572(97)00059-2
- Marshall, G. D., Jr., & Sorkness, C. A. (2004, Mar). IgE-blocking therapy for difficult-to-treat asthma: a brief review. *Managed Care*, 13(3), 45-50.
- Massanari M, Holgate ST, Busse WW, Jimenez P, Kianifard F, Zeldin R. (2010, Feb). Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma. *Respir Med*; 104(2):188-96. doi: 10.1016/j.rmed.2009.09.011. Epub 2009 Oct 20.
- Matucci A et al. (2018, Jun). Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? *Respir Res*, 8;19(1):113. doi: 10.1186/s12931-018-0813-0.
- Milgrom, H., Berger, W., Nayak, A., Gupta, N., Pollard, S., McAlary, M., Taylor, A. F., & Rohane, P. (2001, Aug). Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics*, 108(2), E36. DOI: 10.1542/peds.108.2.e36
- Molimard, M., Buhl, R., Niven, R., Le Gros, V., Thielen, A., Thirlwell, J., Maykut, R., & Peachey, G. (2010, Sep). Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data. *Respiratory Medicine*, 104(9), 1381-5. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.06.001
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2013, Apr). Technology appraisal guidance. Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma. Recuperado de: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta278>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2017, Jan). Technology appraisal guidance. Reslizumab for treating eosinophilic asthma. Recuperado de: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta431/resources/mepolizumab-for-treating-severe-refractory-eosinophilic-asthma-pdf-82604719119301>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2017, Oct). Reslizumab for treating severe eosinophilic asthma. Recuperado de: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta479/resources/reslizumab-for-treating-severe-eosinophilic-asthma-pdf-82604974420933>
- Niven, R. M., Saralaya, D., Chaudhuri, R., Masoli, M., Clifton, I., Mansur, A. H., ... Menzies-Gow, A. (2016). Impact of omalizumab on treatment of severe allergic asthma in UK clinical practice: A UK multicentre observational study (the APEX II study). *BMJ Open*, 6(8), [e011857]. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011857

- Niven, R., Chung, K. F., Panahloo, Z., Blogg, M., & Ayre, G. (2008, Oct). Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Respiratory Medicine*, 102(10), 1371-8. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.06.002.
- Norman, G., Faria, R., Paton, F., Llewellyn, A., Fox, D., Palmer, S., & McKenna, C. (2013). Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 17(52), 1-342. DOI: 10.3310/hta17520.
- Novak, N., & Bieber, T. (2003, Aug). Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 112(2), 252-62. DOI: 10.1067/mai.2003.1595
- Novelli, F., Latorre, M., Vergura, L., Caiaffa, M. F., Camiciottoli, G., Guarnieri, G.,... Paggiaro, P. (2015, Apr). Asthma control in severe asthmatics under treatment with omalizumab: a cross-sectional observational study in Italy. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, 31, 123-9. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.09.007.
- Ohta, K., Miyamoto, T., Amagasaki, T., & Yamamoto, M. (2009, Nov). Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology*, 14(8), 1156-65. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2009.01633.x
- Organização Mundial de Saúde. (2003). *Making Choices In Health: Who Guide To Cost-Effectiveness Analysis*. Recuperado de: http://www.who.int/choice/publications/p_2003_generalised_cea.pdf
- Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. (2014). Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*; 371: 1198–1207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290.
- Pace, E., Ferraro, M., Bruno, A., Chiappara, G., Bousquet, J., & Gjomarkaj, M. (2011, May). Clinical Benefits of 7 years of treatment with Omalizumab in severe uncontrolled asthmatics. *Journal of Asthma*, 48(4):387-92. DOI: 10.3109/02770903.2011.561512
- Painel de Preços. Recuperado de: <http://paineldeprescos.planejamento.gov.br/11/02/2019>.
- Palomares Ó et al. (2017, Jun). dIvergEnt: How IgE Axis Contributes to the Continuum of Allergic Asthma and Anti-IgE Therapies. *Int J Mol Sci*, 21;18(6). doi: 10.3390/ijms18061328.
- Peters, S. P., Ferguson, G., Deniz, Y., & Reisner, C. (2006, Jul). Uncontrolled asthma: A review of the prevalence, disease burden and options for treatment. *Respiratory Medicine*, 100(7), 1139-51. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.03.031
- Pilon, D., Kavati, A., Ortiz, B., Paknis, B., Vegesna, A., Schiffman, B., Zhdanava, M., Lefebvre, P., Stone, B. (2018, Mar). Asthma control, lung function, symptoms, and corticosteroid sparing after omalizumab initiation in patients with allergic asthma. *Allergy Asthma Proc*, 5;39(2):127-135. DOI: 10.2500/aap.2018.39.4111
- Portaria n° 1.317, de 25 de novembro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. Recuperado de: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>
- Rabe, K. F., Adachi, M., Lai, C. K., Soriano, J. B., Vermeire, P. A., Weiss, K. B., & Weiss, S. T. (2004, Jul). Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 114(1), 40-7. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.04.042
- Rabe, K. F., Vermeire, P. A., Soriano, J. B., & Maier, W. C. (2000, Nov). Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *The European Respiratory Journal*, 16(5), 802-7.
- Rascati, K. L. (2010). *Introdução à farmacoeconomia*. Porto Alegre: Artmed. Pag:132.
- Rodrigo, G. J., & Neffen, H. (2015, Sep). Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatric, Allergy and Immunology*, 26(6), 551-6. DOI: 10.1111/pai.12405.

- Rubin, A. S., Souza-Machado, A., Andradre-Lima, M., Ferreira, F., Honda, A., & Matozo, T. M. (2012, Apr). Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). *The Journal of Asthma*, 49(3), 288-93. DOI: 10.3109/02770903.2012.660297
- Schumann, C., Kropf, C., Wibmer, T., Rüdiger, S., Stoiber, K.M., Thielen, A., Rottbauer, W., & Kroegel, C. (2012, Oct). Omalizumab in patients with severe asthma: the XCLUSIVE study. *The Clinical Respiratory Journal*, 6(4), 215-27. DOI: 10.1111/j.1752-699X.2011.00263.x
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (2015). *Critical appraisal notes and checklists*. Recuperado de: <http://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes.html>
- Scottish Medicines Consortium. (2010). *Omalizumab 150 mg powder and solvent for solution for injection (Xolair®)*. Recuperado de: scottishmedicines.org.uk/media/2078/omalizumabxolair_abbreviated_mar2010.pdf
- Shea, B. J., Grimshaw, J. M., Wells, G. A., Boers, M., Andersson, N., Hamel, C., ... Bouter, L. M. (2007). Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*, 7, 10. DOI: 10.1186/1471-2288-7-10
- Shea, B. J., Hamel, C., Wells, G. A., Bouter, L. M., Kristjansson, E., Grimshaw, J., Henry, D. A., & Boers, M. (2009, Oct). AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62(10), 1013-20. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2008.10.009
- Silva, E. M., & Silva, G. A. (2013, Apr). Asthma-related mortality in the city of Rio de Janeiro, Brazil, 2000-2009: a multicausal analysis. *Cadernos de Saúde Pública*, 29(4), 667-680. DOI: 10.1590/S0102-311X2013000400005
- Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Recuperado de: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/seg/inicio.jsp>
- Snelder, S. M., Weersink, E. J. M., & Braunstahl, G. J. (2017). 4-month omalizumab efficacy outcomes for severe allergic asthma: the Dutch National Omalizumab in Asthma Registry. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology*, 13, 34. DOI: 10.1186/s13223-017-0206-9
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. (2006). IV Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*, 29(5), 222-45. Recuperado de: http://www.asbai.org.br/revistas/vol295/IV_diretrizes_brasileiras_para_o_manejo_da_asma.pdf
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. (2012). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 38(1), S1-S46. Recuperado de: http://www.jornaldepneumologia.com.br/pdf/suple_200_70_38_completo_versao_corrigida_04-09-12.pdf
- Sposato, B., Scalese, M., Latorre, M., Novelli, F., Scichilone, N., Milanese, M., Olivieri, C., Perrella, A., & Paggiaro, P. (2017, Jun). Can the response to Omalizumab be influenced by treatment duration? A real-life study. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, 44, 38-45. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.03.004.
- Sposato, B., Scalese, M., Latorre, M., Scichilone, N., Matucci, A., Milanese, M., ... Paggiaro, P. L. (2016, Oct). Effects of omalizumab in severe asthmatics across ages: A real life Italian experience. *Respiratory Medicine*, 119, 141-149. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.09.005.
- Storms, W. (2002). Allergens in the pathogenesis of asthma: potential role of anti-immunoglobulin E therapy. *American journal of respiratory medicine: drugs, devices, and other interventions*, 1(5), 361-68.
- Sumino, K., & Cabana, M. D. (2013). Medication adherence in asthma patients. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 19(1), 49-53. DOI: 10.1097/MCP.0b013e32835b117a
- Suzuki, C., Silva, N. L., Kumar, P., Pathak, P., & Ong, S. H. (2017). Cost-effectiveness of omalizumab add-on to standard-of-care therapy in patients with uncontrolled severe allergic asthma in a Brazilian healthcare setting. *Journal of Medical Economics*, 20(8), 832-839. DOI: 10.1080/13696998.2017.1333513

- The Pharmaceutical Benefits Scheme. (2010, Nov). *Public Summary Document. Omalizumab (rch), powder for injection, 150 mg, Xolair®; Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd.* Recuperado de: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-11/pbac-psd-omalizumab-nov10>
- Tsuchiya, A., Brazier, J., McColl, E., & Parkin, D. (2002). Deriving preference-based single indices from nonpreference-based condition-specific instruments: Converting AQLQ into EQ-5D indices. Sheffield: SCHARR. Recuperado de: URL: <http://eprints.whiterose.ac.uk/10952/>. Acessado em: 27/02/2015
- Turk, F., Piercy, J., & Benford, M. (2005, Nov). The human impact of severe persistent allergic asthma: results from a multinational study. *Value in Health*, A32, Abstract PAS7.
- Tzortzaki, E. G., Georgiou, A., Kampas, D., Lemessios, M., Markatos, M., Adamidi, T., ... Sifakas N. M. (2012, Feb). Long-term omalizumab treatment in severe allergic asthma: the South-Eastern Mediterranean "real-life" experience. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 25(1), 77-82. DOI: 10.1016/j.pupt.2011.11.004
- Watson, L., Turk, F., James, P., & Holgate, S. T. (2007, Aug). Factors associated with mortality after an asthma admission: a national United Kingdom database analysis. *Respiratory Medicine*, 101(8), 1659-64. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.03.006
- Wenzel S. (2012). Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*; 18(5):716–725
- Wittchen, H. U., Muehlig, S., Klotsche, J., Buhl, R., Kardos, P., Ritz, T., & Riedel, O. (2012). Omalizumab versus 'usual care': results from a naturalistic longitudinal study in routine care. *International Archives of Allergy and Immunology*, 159(1), 83-93. DOI: 10.1159/000335382
- Yang, Y., Tsuchiya, A., Brazier, J. E., & Young, T. A. (2007, Jan). Estimating a preference-based single index from the Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ). *Health Economists' Study Group Meeting*. City University, London.
- Young, T., Yang, Y., Brazier, J.E., Tsuchiya, A., & Coyne, K. (2009). The first stage of developing preference-based measures: constructing a health-state classification using Rasch analysis. *Quality of Life Research*, 18(2), 253-265. DOI: 10.1007/s11136-008-9428-0
- Zuberbier T, Maurer M. (2015, Feb). Omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Expert Rev Clin Immunol*, 11(2):171-80. doi: 10.1586/1744666X.2015.993971. Epub 2015 Jan 7. Review

11 ANEXOS

ANEXO 1. Relatório – Painel de especialistas para discussão sobre perfil de pacientes asmáticos elegíveis ao omalizumabe

ANEXO 2. Diário Oficial da União - Publicação Registro XOLAIR® (omalizumabe)

ANEXO 3. Diário Oficial da União – Aprovação de novas apresentações de XOLAIR® (omalizumabe)

ANEXO 4. Bula do XOLAIR® (omalizumabe)

ANEXO 5. Preço CMED – XOLAIR® (omalizumabe)