

Omalizumabe  
para o tratamento  
da asma alérgica grave

Dezembro/2015



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2015 Ministério da Saúde.

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

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

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

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

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

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

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

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



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

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

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



## SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO .....	2
2.	A TECNOLOGIA .....	4
3.	A DOENÇA .....	6
3.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA .....	6
3.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO .....	7
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE .....	12
4.1.	EVIDÊNCIA CLÍNICA .....	16
4.2.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	32
4.3.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	42
5.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES .....	48
6.	IMPLEMENTAÇÃO .....	48
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	49
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC .....	50
9.	REFERÊNCIAS .....	51
10.	ANEXO I .....	53
11.	ANEXO II .....	54



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Omalizumabe (Xolair®)

**Indicação:** Tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de média ou alta dose de corticoide inalatório (CI) associado a um beta 2-agonista de longa ação (LABA).

**Demandante:** Novartis Biociências SA

**Contexto:** A asma é uma doença heterogênea, geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. A OMS estima que atualmente existam 235 milhões de pessoas com asma no mundo. Estima-se que, aproximadamente 5% dos pacientes asmáticos apresentem asma grave não é controlada com CI e LABA. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Asma do Ministério da Saúde classifica a asma em intermitente, persistente leve, persistente moderada e persistente grave. Para o tratamento da asma grave, o PCDT recomenda o uso de altas doses de CI associado a LABA; no caso da doença não ser controlada com esses medicamentos, pode-se aumentar a dose dos medicamentos e associar corticoide oral na dose mínima efetiva.

**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 média ou alta dose de CI associado a LABA (terapia padrão), quando comparado à terapia padrão isolada?

**Evidências científicas:** Os dados da literatura científica demonstraram que o omalizumabe é um medicamento efetivo e seguro em pacientes com asma moderada a grave não controlados com doses moderadas a altas de CI, associados ou não a LABA. Não há evidências suficientes de benefício do uso do omalizumabe em pacientes com asma mais grave, que necessitam do uso de corticosteroides orais (CO), nem de redução das doses de CO com o uso de omalizumabe. Poucos estudos avaliaram a eficácia do omalizumabe em crianças com asma moderada a grave, que provavelmente seriam os maiores beneficiados pela redução das doses de corticosteroides.

**Avaliação econômica:** O demandante apresenta uma RCEI de R\$ 21.637 a R\$ 77.968/QALY. Todavia, importantes considerações sobre o modelo convergem em uma possível RCEI subestimada.



**Avaliação de Impacto Orçamentário:** O impacto anual pode alcançar valores de até R\$ 215.448.400 nos mesmos cenários e com o preço proposto pelo demandante. Em 5 anos, o valor pode alcançar a soma de R\$ 630.861.718.

**Discussão:** Os estudos sobre o omalizumabe no tratamento de pacientes com asma alérgica grave demonstraram a eficácia do omalizumabe na redução de exacerbações e hospitalizações nos pacientes com asma moderada a grave, não controlada com o uso de CI + LABA, entretanto esses benefícios não foram comprovados nos pacientes com a forma mais grave da doença. Além disso, os dados econômicos apresentados possuem limitações importantes em sua construção, podendo determinar uma tecnologia potencialmente pouco custo-efetiva e de elevado impacto orçamentário.

**Recomendação da Conitec:** A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável.



## 2. A TECNOLOGIA

**Tipo:** medicamento

**Princípio Ativo:** Omalizumabe

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga seletivamente à imunoglobulina E humana (IgE) circulante no plasma, impedindo-a de se ligar aos receptores de alta afinidade na superfície dos mastócitos e basófilos e prevenindo a liberação de mediadores pró-inflamatórios<sup>1</sup>. O medicamento foi registrado no Brasil, pela ANVISA, em 2004<sup>2</sup>.

**Nome comercial:** Xolair

**Fabricante:** Novartis Biociências SA

**Demandante:** Novartis Biociências SA

**Data da solicitação:** 22/09/2015

**Indicação aprovada na Anvisa:** Omalizumabe é uma imunoterapia inespecífica anti-IgE indicada para adultos e crianças (acima de 6 anos de idade) com asma alérgica persistente moderada a grave cujos sintomas são inadequadamente controlados com corticosteroides inalatórios (CI).

**Indicação proposta pelo demandante:** Tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de média ou alta dose de corticoide inalatório (CI) associado a um beta 2-agonista de longa ação (LABA).

**Posologia e Forma de Administração:** 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.

Administração por via subcutânea a cada 2 ou 4 semanas.

Pacientes cujo nível basal de IgE ou peso corpóreo em kg estiverem fora dos limites da tabela de dose, não devem receber Xolair®.

São necessárias, no mínimo, doze semanas de tratamento para avaliar adequadamente se o paciente está respondendo ou não a Xolair®. Xolair® é destinado a um



tratamento de longa duração. A descontinuação geralmente resulta em um 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.

**Tabela 2: ADMINISTRAÇÃO A CADA 4 SEMANAS. Doses de Xolair® (mg por dose) administradas por injeção subcutânea a cada 4 semanas**

Nível de IgE basal (UI/mL)	Peso corpóreo (kg)									
	≥ 20–25	> 25–30	> 30–40	> 40–50	> 50–60	> 60–70	> 70–80	> 80–90	> 90–125	> 125–150
≥ 30–100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
> 100–200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
> 200–300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
> 300–400	225	225	300	450	450	450	600	600		
> 400–500	225	300	450	450	600	600				
> 500–600	300	300	450	600	600					
> 600–700	300		450	600						

Administração a cada duas semanas:  
Veja Tabela 3

**Tabela 3: ADMINISTRAÇÃO A CADA 2 SEMANAS. Doses de Xolair® (mg por dose) administradas por injeção subcutânea a cada 2 semanas**

Nível de IgE basal (UI/mL)	Peso corpóreo (kg)									
	≥ 20–25	> 25–30	> 30–40	> 40–50	> 50–60	> 60–70	> 70–80	> 80–90	> 90–125	> 125–150
≥ 30–100										
> 100–200	Administração a cada 4 semanas: veja Tabela 2									
> 200–300										375
> 300–400									450	525
> 400–500							375	375	525	600
> 500–600						375	450	450	600	
> 600–700		225			375	450	450	525		
> 700–800	225	225	300	375	450	450	525	600		
> 800–900	225	225	300	375	450	525	600			
> 900–1000	225	300	375	450	525	600				
> 1000–1100	225	300	375	450	600					
> 1100–1200	300	300	450	525	600					
> 1200–1300	300	375	450	525						
> 1300–1500	300	375	525	600						

NÃO ADMINISTRAR – não há dados disponíveis para recomendação de dose



## O USO DE OMALIZUMABE É RESTRITO A HOSPITAIS.

### Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) **
150 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC + AMP VD INC DIL X 2 ML	R\$ 609,76	R\$ 1.163,50

\*Preço apresentado pelo demandante. \*\* PMVG (ICMS 0%) conforme lista de preços de medicamentos para compras públicas – preços fábrica e máximos de venda ao governo, da Secretaria-Executiva da CMED, atualizada em 28/09/2015.

**Patente:** Não há proteção patentária.

**Contraindicações:** O omalizumabe é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula, broncoespasmo agudo ou estado de mal asmático.

**Eventos adversos da classe farmacêutica:** Reações alérgicas locais ou sistêmicas, incluindo anafilaxia, podem ocorrer com a administração de omalizumabe. Medicações para o tratamento de reações anafiláticas devem estar disponíveis para uso imediato após administração de omalizumabe e os pacientes devem ser cuidadosamente observados por um período de tempo adequado após cada aplicação de omalizumabe. Assim como com todos os anticorpos monoclonais humanizados derivados de DNA recombinante, os pacientes podem, em casos raros, desenvolver anticorpos contra o omalizumabe.

## 3. A DOENÇA

### 3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

De acordo com a Iniciativa Global para Asma (*Global Initiative for Asthma – GINA*), a asma é uma doença heterogênea, geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. É definida por histórico de sintomas respiratórios como sibilos, falta de ar, opressão torácica e tosse, acompanhados de variável limitação do fluxo expiratório, que variam em intensidade e frequência<sup>3</sup>. A asma afeta tanto adultos quanto crianças e é a doença crônica mais comum entre essas últimas<sup>4</sup>.



A gravidade da asma é avaliada retrospectivamente a partir do nível de tratamento necessário para controlar os sintomas e as exacerbações; não é uma característica estática e pode variar ao longo dos meses ou anos<sup>3</sup>.

A Organização Mundial de Saúde – OMS estima que atualmente existam 235 milhões de pessoas com asma no mundo. De acordo com o estudo INNOVATE<sup>5</sup>, aproximadamente 5% dos pacientes asmáticos apresentam asma grave, que frequentemente não é controlada com corticosteroides inalatórios e beta 2-agonistas de longa ação.

Considerando uma prevalência global de 10%, estima-se que no Brasil existam aproximadamente 20 milhões de asmáticos<sup>6</sup>.

O estudo *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*<sup>7</sup> avaliou a prevalência da asma e de seus sintomas em 21 centros de 21 cidades brasileiras. A prevalência da asma encontrada entre crianças nas faixas etárias de 6 a 7 anos e de 13 a 14 anos de idade foi de 13,3%.

Em um estudo realizado numa coorte de 397 crianças (5 a 12 anos de idade) em Salvador – Bahia, 36% apresentavam asma intermitente, 40% asma persistente leve, 12,8% asma persistente moderada e 10,8% asma persistente grave<sup>8</sup>.

### **3.2. Tratamento recomendado**

A asma não possui cura e o objetivo do tratamento é a melhora da qualidade de vida, obtida pelo controle das manifestações clínicas e funcionais através de medidas educativas, controle dos fatores que desencadeiam as crises e de farmacoterapia<sup>3,9</sup>.

Os objetivos em longo prazo do tratamento da asma são atingir o controle dos sintomas e minimizar os riscos futuros de exacerbações, a limitação do fluxo aéreo e os efeitos adversos do tratamento<sup>3</sup>.

As opções farmacológicas para tratamento em longo prazo da asma pertencem a duas categorias principais: medicamentos controladores e medicamentos de alívio ou de resgate. Os medicamentos controladores possuem atividade anti-inflamatória e constituem a base do tratamento medicamentoso da asma persistente, sendo o principal deles os corticosteroides inalatórios (CI), considerados os mais efetivos. Além dos CI, outros medicamentos controladores são os corticosteroides orais (CO), os beta 2-agonistas de longa ação (LABA), os



antileucotrienos, a teofilina de ação prolongada e a imunoterapia anti-IgE. Os medicamentos de alívio são usados conforme a necessidade, com o objetivo de atuar rapidamente, revertendo a broncoconstrição e aliviando os sintomas; incluem os beta 2-agonistas inalatórios de curta ação (SABA), os anticolinérgicos inalatórios e a teofilina de curta ação, sendo os SABA os medicamentos de escolha para os episódios de exacerbação aguda da asma<sup>9,10</sup>.

A via inalatória é a via preferencial e, por isso, os pacientes devem ser treinados quanto à utilização correta dos dispositivos inalatórios<sup>9</sup>.

O tratamento anti-IgE disponível atualmente é o omalizumabe.

Em 25 de novembro de 2013, foi publicada a Portaria nº 1.317, que aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Asma. Nesse protocolo, a gravidade da asma é definida a partir de sintomas e dos achados de função pulmonar, sendo classificada em A conduta inicial para tratamento da asma é definida de acordo com a gravidade da asma e o tratamento de manutenção é baseado no grau de controle, conforme Quadros I e II, respectivamente, abaixo<sup>9</sup>.

#### **QUADRO I – TRATAMENTO DA ASMA - CONDUTA INICIAL EM ADULTOS E ADOLESCENTES SEM TRATAMENTO REGULAR PRÉVIO ADEQUADO PARA A GRAVIDADE**

<b>Classificação inicial da gravidade</b>	<b>Conduta farmacológica</b>
Intermitente	SABA para alívio conforme necessidade.
Persistente leve	CI em dose média. Para alívio, SABA conforme necessidade.
Persistente moderada	CI em dose média a alta. Para alívio, SABA conforme necessidade.
Persistente grave	CI em dose alta. Para alívio, SABA conforme necessidade. Associar LABA 1-2 vezes ao dia.
Exacerbação	Considerar curso de CO por cerca de 7 dias mais broncodilatadores de curta ação e fazer seguimento da terapêutica antiinflamatória com CI; LABA não devem ser usados para tratar crises graves.

SABA: beta 2-agonista de curta ação  
CI: corticosteroide inalatório  
LABA: beta 2-agonistas de longa ação  
CO: corticosteroide oral

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma – Ministério da Saúde (2013)<sup>9</sup>



## QUADRO II – TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO BASEADO NO GRAU DE CONTROLE

Avaliação do controle	Conduta farmacológica
Asma controlada	Manter tratamento; Considerar redução gradual após a estabilização clínica e funcional por pelo menos 3-6 meses (mínimo 6 meses de controle se asma moderada ou grave), iniciando-se pelos últimos medicamentos introduzidos: - se CI associado com LABA, reduzir a dose deste, se possível até passar para CI isolado; - se CI em dose elevada, reduzir para dose média.
Parcialmente controlada ou não controlada	Excluídos fatores de descompensação potencialmente tratáveis com medidas específicas isoladas (má adesão/má técnica inalatória, iatrogenia, exposição a fatores desencadeantes, etc.), aumentar medicamentos controladores da seguinte forma: Se CI isolado prévio: considerar aumento isolado de dose até faixa média-alta, especialmente em crianças até 5 anos, ou adicionar LABA 1-2 vezes/dia; Se CI com LABA em uso regular, as seguintes opções são recomendadas, podendo ser empregadas de forma isolada ou em associação: - aumento da dose de CI, levando em conta dose máxima diária; - utilizar LABA também para alívio; - corticoterapia oral em dose mínima efetiva.
Exacerbação	Condutas apropriadas para a ocorrência: corticoterapia oral e broncodilatador de curta ação. Considerar como asma não controlada.
CI: corticosteroide inalatório LABA: beta 2-agonistas de longa ação CO: corticosteroide oral	

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma – Ministério da Saúde (2013)<sup>9</sup>

O omalizumabe não foi recomendado no PCDT da asma de 2013 pela falta de clareza sobre quais os pacientes se beneficiariam de seu uso, visto não terem sido observados efeitos benéficos significativos de seu uso nos pacientes com asma mais grave.

Os medicamentos disponibilizados atualmente no SUS para tratamento da asma são:

- Corticosteroides inalatórios (CI): beclometasona e budesonida;
- Beta 2-agonistas de longa ação (LABA): formoterol e salmeterol;
- Beta 2-agonistas inalatórios de curta ação (SABA): fenoterol e salbutamol;
- Corticosteroides orais (CO): prednisona e prednisolona;
- Associação de CI + LABA: formoterol + budesonida<sup>9</sup>.

A última versão da diretriz da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT sobre o manejo da asma, publicada em 2012<sup>11</sup>, foi primariamente fundamentada na diretriz da *Global Initiative for Asthma* (GINA) publicada em 2010<sup>10</sup>, dividindo o tratamento em cinco etapas. O uso do tratamento com anti-IgE se encontra na Etapa 5 de tratamento, após o uso



dos corticosteroides orais, devendo ser empregado para pacientes com asma não controlada na etapa 4. (Quadro III)

**QUADRO III –MANEJO DA ASMA BASEADO NO NÍVEL DE CONTROLE PARA MAIORES DE 5 ANOS**

ETAPAS DO TRATAMENTO				
Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3	Etapa 4	Etapa 5
Educação e controle ambiental				
BD de curta ação por demanda	BD de curta ação por demanda			
Opções de medicamentos controladores para as etapas 2 a 5	Selecione uma das opções abaixo	Selecione uma das opções abaixo	Selecione uma das opções abaixo	Selecione uma das opções abaixo
	Dose baixa de CI	CI dose baixa + LABA	CI dose moderada ou alta + LABA	CO na dose mais baixa possível
	Antileucotrienos	Dose média ou alta de CI	CI dose moderada ou alta + LABA + antileucotrienos	Tratamento com anti-IgE
		Dose baixa de CI + teofilina de liberação lenta	CI dose moderada ou alta + LABA + teofilina de liberação lenta	
BD: broncodilatador; CI: corticosteroide inalatório; LABA: beta2-agonistas de longa ação; CO: corticosteroide oral				

Fonte: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2012)<sup>11</sup>

Entretanto, em 2014, as diretrizes de GINA foram submetidas a uma extensa revisão e, em 2015, foi publicada a primeira atualização anual após essa revisão. De acordo com as diretrizes atuais, o tratamento com anti-IgE é a primeira opção da etapa 5 de tratamento, ou seja, pacientes com asma grave que não são controlados com os medicamentos da etapa 4 (médias ou altas doses de CI + LABA)<sup>3</sup>.

As diretrizes GINA dividem os tratamentos em cinco etapas, de acordo com os tratamentos necessários para o controle dos sintomas<sup>3</sup> (Quadro IV):

- Asma leve: bem controlada pela etapa 1 ou 2 de tratamento, ou seja, medicamento de resgate quando necessário ou tratamento com medicamentos controladores em intensidade baixa, como baixas doses de CI, antagonistas de receptores de leucotrieno ou cromoglicatos;
- Asma moderada: bem controlada com a etapa 3 de tratamento, ex.: baixas doses de CI+LABA;

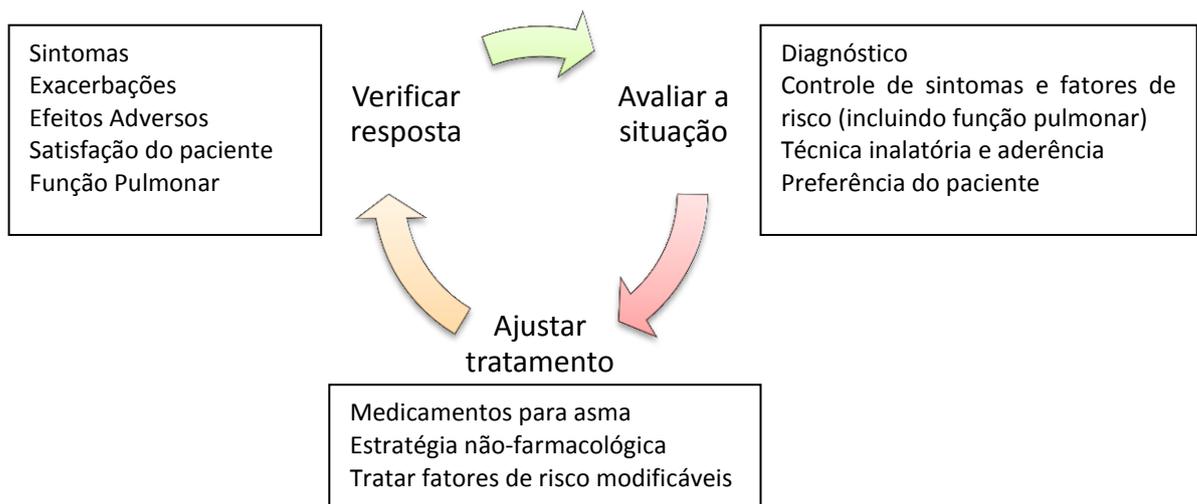


- Asma grave: asma que necessita dos tratamentos das etapas 4 ou 5, ex.: altas doses de CI+LABA para prevenir recaídas, ou asma que permanece sem controle apesar desses tratamentos<sup>3</sup>.

Cada paciente deve ser alocado em uma dessas etapas de acordo com seu tratamento atual e seu nível de controle da asma e o tratamento deve ser ajustado num ciclo contínuo de acordo com as mudanças nos estados de controle da doença. Se o paciente permanece controlado por vários meses com o tratamento de uma etapa, por exemplo, ele pode ser alocado no tratamento da etapa anterior, de forma a se encontrar o menor nível de tratamento onde o paciente permanece efetivamente controlado<sup>3</sup>.

Visto que os pacientes com asma não controlada podem ser difíceis de tratar devido a fatores como tratamento inadequado ou inapropriado, problemas persistentes com aderência ou comorbidades como rinosinuites ou obesidade, a *European Respiratory Society/American Thoracic Society Task Force on Severe Asthma* considera que a definição de asma grave deve ser reservada somente para os pacientes com asma refratária e para aqueles cuja resposta ao tratamento de comorbidades é incompleta<sup>3</sup>.

#### QUADRO IV– ABORDAGEM GRADUAL DE CONTROLE DOS SINTOMAS E MINIMIZAÇÃO DE RISCOS FUTUROS





	ETAPA 1	ETAPA 2	ETAPA 3	ETAPA 4	ETAPA 5
<b>Primeira escolha</b>		<b>Baixa dose de CI</b>	<b>Baixa dose de CI + LABA*</b>	<b>Média ou Alta dose de CI + LABA</b>	<b>Encaminhar para tratamento adicional. Ex: Anti-IgE</b>
<b>Demais opções de controle</b>	Considerar baixa dose de CI	LTRA Baixa dose de teofilina	Média ou alta dose de CI Baixa dose CI + LTRA (ou + teofilina)*	Adicionar tiotrópio*** Alta dose CI + LTRA (ou + teofilina)*	Adicionar tiotrópio*** Adicionar baixa dose CO
<b>Medicamentos de resgate</b>	SABA, quando necessário		SABA se necessário ou baixa dose de CI/Formoterol **		

CI: corticosteroide inalatório; LABA:  $\beta$ 2-agonista de longa ação; Anti-IgE: terapia com anti-imunoglobulina E; LTRA: antagonista do receptor de leucotrieno; CO: corticosteroide oral; SABA:  $\beta$ 2-agonista de curta ação

\* Para crianças de 6 a 11 anos, a teofilina não é recomendada e a preferência de tratamento na etapa 3 é dose média de CI

\*\* Baixa dose de CI/Formoterol é o medicamento de resgate para os pacientes com prescrição de baixas doses de budesonida/formoterol ou baixas doses de beclometasona/formoterol como terapia de manutenção e resgate

\*\*\* O tiotrópio, administrado por inalador soft-mist, é um tratamento adicional para pacientes com histórico de exacerbações; não é indicado em crianças

Fonte: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2015. Global Initiative for Asthma (GINA). Tradução própria.

#### 4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Novartis sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do omalizumabe, para o tratamento da asma alérgica grave não controlada com terapia padrão (CI em média ou alta dose associado a LABA), visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

**TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)**

<b>População</b>	Pacientes adultos e crianças com asma alérgica grave* não controlada apesar do uso de média ou alta dose de CI associado a um LABA (terapia padrão)
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Omalizumabe adicional à terapia padrão
<b>Comparação</b>	Terapia padrão isolada
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Redução de exacerbações, redução de hospitalização, melhora na função pulmonar, redução na dose de corticoide oral, qualidade de vida, controle dos sintomas da asma, redução da dose de corticoide inalatório, redução de uso de medicação de resgate e segurança.



---

**Tipo de estudo**

Revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados randomizados, ensaios clínicos controlados randomizados (ECR), estudos observacionais prospectivos e estudos observacionais retrospectivos, estudos real-life e estudos real-world.

---

\*Asma grave não controlada foi definida como aquela que requer a etapa 5 de tratamento, conforme descrito no GINA 2014.

**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 média ou alta dose de CI associado a um LABA (terapia padrão), quando comparado à terapia padrão isolada?

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o demandante realizou buscas eletrônicas até o dia 09/10/2014, e selecionou 27 referências, sendo que 22 avaliaram o uso de omalizumabe na população  $\geq 12$  anos, 4 avaliaram o uso de omalizumabe na população  $\geq 6$  anos e 1 revisão sistemática avaliou estudos nos dois subgrupos.

Além desses estudos, o demandante enviou estudos clínicos que avaliaram o perfil de eficácia e segurança do omalizumabe em longo prazo e análises agrupadas de pacientes com asma moderada a grave.

Os estudos selecionados pelo demandante e suas respectivas avaliações pela Secretaria-Executiva da CONITEC, quanto à inclusão ou não neste Relatório, assim como os motivos de exclusão dos estudos não considerados, encontram-se no ANEXO I.

#### **AVALIAÇÃO PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC**

Dentre as referências selecionadas pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC considerou, para avaliação da eficácia do omalizumabe, somente as revisões sistemáticas e os ensaios clínicos randomizados controlados e duplo cego, não sendo avaliados os estudos abertos, os estudos observacionais, estudos sem grupo controle e análises de subgrupos. Os resultados dos estudos de longo prazo, de fase IV e análises agrupadas, enviados pelo demandante foram avaliados somente em relação à segurança do omalizumabe. (ANEXO I)



## PESQUISA E SELEÇÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

Além dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC considerou relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO (Tabela 1), exceto pelo tipo de estudo, pois foram pesquisadas, inicialmente, somente revisões sistemáticas e avaliações de tecnologias em saúde (Quadro V).

### QUADRO V: BUSCA REALIZADA PELO DGITS POR REVISÕES SISTEMÁTICAS E AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Base de dados	Termos	Encontrados	Selecionados
Cochrane Library (via Wiley Online Library)	omalizumab AND asthma (Em: Cochrane Reviews)	2	1
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	(omalizumab) AND (asthma):TI IN DARE, HTA	15	1
Medline (via Pubmed)	("omalizumab" [Supplementary Concept] OR Xolair) AND "Asthma"[Mesh] Filters activated: Meta-Analysis, Systematic Reviews, Publication date from 2010/01/01.	10	0

Só foram selecionadas as revisões sistemáticas (RS) e avaliações de tecnologias em saúde (ATS) sobre o uso do omalizumabe no tratamento da asma, nos idiomas inglês, português e espanhol. A busca foi realizada no dia 21/10/2015. A busca na base Medline (via Pubmed) se limitou às revisões sistemáticas publicadas a partir de 2010. Inicialmente, dentre as RS encontradas, foram selecionadas as duas mais recentes: Normansell (2014)<sup>12</sup> e a mesma já selecionada pelo demandante Norman et al. (2013)<sup>13</sup>. Os estudos incluídos em outra revisão encontrada, Rodrigo (2011)<sup>14</sup>, foram todos considerados nas duas RS selecionadas. Em relação às avaliações das agências *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*<sup>15</sup> e *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*<sup>16</sup> encontradas no *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*, foram pesquisadas as versões mais recentes de avaliação do omalizumabe nos próprios sítios eletrônicos dessas agências. O guia de avaliação de tecnologia TA278 do NICE<sup>15</sup>, encontrado em seu sítio eletrônico, foi baseado na revisão de Norman et al. (2013)<sup>13</sup> já selecionada. A avaliação mais recente do CADTH<sup>16</sup> sobre o omalizumabe incluiu, além das revisões de Normansell (2014)<sup>12</sup> e Norman et al. (2013)<sup>13</sup>, a RS de Lai et al. (2015)<sup>17</sup>, não encontrada na busca realizada neste relatório. Entretanto, todos os ECR incluídos no estudo de Lai et al. (2015)<sup>17</sup> foram considerados nas RS selecionadas.



Foram excluídas as revisões narrativas, estudos sobre o uso de omalizumabe em outra doença, os estudos duplicados, análises de submissão, diretrizes clínicas, estudos de monitoramento do horizonte tecnológico, estudos em chinês, estudos com simulações de resultados, análises de subgrupo de outros estudos já incluídos e versões desatualizadas de ATS.

A RS de Normansell (2014)<sup>12</sup> objetivou avaliar os efeitos do omalizumabe, em relação ao placebo ou terapia convencional, no tratamento da asma em crianças e adultos e separou os resultados de acordo com os níveis de gravidade da asma. Os resultados foram agrupados através de metanálise.

Norman et al. (2013)<sup>13</sup> realizaram uma RS com o objetivo de avaliar a efetividade clínica, a segurança e a custo-efetividade do omalizumabe como terapia adicional à terapia padrão, em relação à terapia padrão isolada, para o tratamento da asma alérgica persistente grave em adultos e adolescentes com idade  $\geq 12$  anos e crianças com idade entre 6 e 11 anos. Os autores apresentaram os resultados de forma descritiva, sem agrupamento dos dados em metanálise, por considerarem os estudos heterogêneos entre si.

A RS de Normansell (2014)<sup>12</sup>, além de mais recente e de realizar metanálise dos resultados, separando os subgrupos de acordo com os níveis de gravidade da asma, incluiu mais estudos do que a de Norman et al. (2013)<sup>13</sup>. Dos 11 estudos considerados em Norman et al. (2013)<sup>13</sup>, somente 4 não foram considerados por Normansell (2014)<sup>12</sup> por serem estudos abertos ou análise post-hoc de subgrupos de outros estudos já considerados. (ANEXO II)

Portanto, após avaliação das duas revisões sistemáticas selecionadas, decidiu-se considerar somente os resultados de Normansell (2014)<sup>12</sup> neste relatório.

## **PESQUISA E SELECÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

Dentre os ensaios clínicos randomizados (ECR) selecionados pelo demandante, foram considerados neste relatório somente os estudos que incluíram pacientes pediátricos com idade de 6 a 12 anos de idade, com asma moderada a grave e não controlados com a terapia padrão: Lanier et al. (2009)<sup>18</sup> e Busse et al. (2011)<sup>19</sup>, sendo que o estudo de Busse et al. (2011)<sup>19</sup> incluiu crianças e adolescentes (6 a 20 anos). O estudo de Milgrom et al. (2001) não foi avaliado, pois incluiu somente crianças com asma bem controlada e estável. Decidiu-se pela



avaliação separada desses ECR, visto que a RS selecionada anteriormente, Normansell (2014)<sup>12</sup> apresentou a maioria dos resultados de pacientes adultos e pediátricos de forma agrupada.

Os outros ECR incluídos pelo demandante não foram considerados, pois esses estudos ou já estavam presentes na revisão sistemática selecionada, ou são estudos abertos, ou são análise *post-hoc* de subgrupos de outros estudos já considerados.

A fim de se verificar se houve alguma publicação de ECR com o omalizumabe, após a data final da busca realizada na RS de Normansell (2014)<sup>12</sup>, junho de 2013, a Secretaria-Executiva da CONITEC fez uma busca pelos ECR publicados após essa data.

#### QUADRO VI: BUSCA REALIZADA PELO DGITS POR ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS PUBLICADOS APÓS JUNHO DE 2013

Base de dados	Termos	Encontrados	Selecionados
Medline (via Pubmed)	("omalizumab" [Supplementary Concept] OR Xolair) AND "Asthma"[Mesh] Filtro: Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2013/06/01.	10	0

Na pesquisa realizada só foram considerados os ECR que avaliaram o uso do omalizumabe em pacientes com asma alérgica grave. Foram excluídos os estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, estudos bioquímicos, avaliação de imunoenaios, estudos sobre biomarcadores, cartas ao editor, estudos em pacientes com rinite alérgica, estudos com uso de modelo de simulação e estudos em pacientes não atópicos.

Ao final da avaliação dos 10 estudos encontrados, não foi selecionado nenhum estudo adicional que preenchesse os critérios de inclusão pré-definidos.

#### 4.1. Evidência Clínica

Portanto, considerando as RS e os ECR encontrados nas buscas feitas pelo demandante e pela Secretaria-Executiva da CONITEC, ao final, com base nos critérios de inclusão e exclusão definidos pela Secretaria-Executiva da CONITEC, foram selecionados para avaliação os seguintes estudos, cujas características e resultados estão apresentados no **Quadro VII**: Normansell (2014)<sup>12</sup>, Lanier et al. (2009)<sup>18</sup> e Busse et al. (2011)<sup>19</sup>.



Além desses estudos, para a avaliação da segurança do omalizumabe, foi considerado neste relatório a publicação da análise de 5 anos do estudo EXCELS (Long et al. 2014)<sup>20</sup> e as análises agrupadas de Corren et al. (2009)<sup>21</sup>, Davis (2004)<sup>22</sup> e Milgrom (2011)<sup>23</sup>, enviadas pelo demandante, cujos resultados também estão apresentados no **Quadro VII**. O estudo de Milgrom et al. (2001), realizado em crianças e não incluído neste relatório para análise de eficácia do omalizumabe, por ter sido realizado somente em crianças com asma bem controlada, foi avaliado em relação aos aspectos de segurança na análise agrupada de Milgrom (2011)<sup>23</sup>.

Normansell (2014)<sup>12</sup> avaliou os efeitos do omalizumabe, em relação ao placebo ou terapia convencional, no tratamento da asma em crianças e adultos. Para tanto, realizou uma revisão sistemática da literatura em busca de ECR duplo cego que avaliassem o omalizumabe administrado em qualquer dose e por qualquer via de administração. A busca foi bem ampla, realizada através do *Cochrane Airways Group's Specialised Register (CAGR)*<sup>i</sup>, e a seleção dos estudos e extração dos dados foi realizada por 2 revisores independentes. Foram selecionados 25 ECR duplo cego sobre o uso de omalizumabe em pacientes com asma de diferentes gravidades. Dos 25 ECR, 21 avaliaram o omalizumabe administrado pela via subcutânea e os 4 restantes avaliaram as vias inalatória ou intravenosa. Neste relatório foram considerados somente os resultados referentes aos 21 ECR nos quais o omalizumabe foi administrado via subcutânea, visto que esta é a via de administração registrada em bula e utilizada na prática clínica.

Os 21 ECR selecionados avaliaram o omalizumabe SC comparado ao placebo, ambos adicionados à terapia padrão de tratamento da asma, em adultos e crianças com asma em diferentes níveis de gravidade. Os estudos foram categorizados em ECR com doses estáveis de corticosteroides (as doses da terapia padrão com corticosteroide permaneceram estáveis) e ECR com uma primeira fase de dose estável de corticosteroide com duração de 12 a 28 semanas, seguida por outra fase na qual as doses poderiam ser reduzidas ao longo do período de acompanhamento. Os desfechos primários foram as exacerbações relacionadas à asma e a redução nas doses ou retirada dos corticosteroides em uso. Os resultados desse estudo estão apresentados no **Quadro VII**.

---

<sup>i</sup> O Registro CAGR contém publicações de ensaios identificados através de pesquisas sistemáticas em bases de dados bibliográficas, incluindo Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED e PsycINFO, além de pesquisa manual em revistas e congressos sobre temas respiratórios.



O tratamento com omalizumabe resultou em um menor número de exacerbações relacionadas à asma, quando comparado ao placebo, nos pacientes com asma moderada a grave. Esse efeito foi mantido durante as fases com doses estáveis e as fases com redução das doses de corticosteroides. Quando considerado somente o grupo de pacientes com doença mais grave, em uso de corticosteroide inalatório ou em uso de corticosteroide inalatório associado a corticosteroide oral, as diferenças não foram significativas em relação ao placebo e os intervalos de confiança foram bem amplos, deixando uma incerteza sobre os resultados nesse subgrupo.

Quanto às exacerbações da asma que necessitaram do uso de corticosteroide oral, o omalizumabe reduziu a necessidade de seu uso em pacientes com asma moderada a grave e em pacientes com asma grave, em uso de corticosteroide inalatório associado somente a LABA ou a LABA e outros tratamentos.

O omalizumabe reduziu a chance de hospitalização em pacientes com asma moderada a grave nas fases com doses estável e com redução de doses de corticosteroides; não foram encontrados resultados de hospitalização em pacientes com asma mais grave.

O omalizumabe não apresentou diferenças significativas em relação ao placebo na mortalidade, entretanto as 4 mortes ocorreram no grupo recebendo placebo (duas não foram relacionadas à asma e não foram dados detalhes sobre as outras duas). Não foram observadas diferenças significativas entre omalizumabe e placebo na ocorrência de eventos adversos totais. Quando considerados somente os eventos adversos graves, os pacientes em uso de omalizumabe, com asma moderada a grave, apresentaram menor ocorrência do que o placebo, mas esse resultado não foi significativo quando considerados apenas os pacientes com asma grave. O omalizumabe causou maior taxa de reações no local da injeção do que o placebo nos pacientes com asma moderada a grave, mas para os pacientes mais graves esse resultado também não foi significativo.

Nos estudos que permitiram a redução de doses de corticosteroide, a chance de retirada completa do corticosteroide inalatório ou de redução de mais de 50% nas doses de CI foram maiores para os pacientes com asma moderada a grave que usaram omalizumabe (resultados não significativos para o desfecho de retirada total de CI, quando considerados somente os pacientes com asma mais grave). Em relação à redução das doses ou retirada de corticosteroides orais, não houve diferenças significativas entre omalizumabe e placebo.



Nas fases com doses estáveis de corticosteroides, houve uma melhora estatisticamente, mas não clinicamente significativa nos escores de qualidade de vida, medidos pelo *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ), nos pacientes recebendo omalizumabe, em relação àqueles recebendo placebo. Os resultados não atingiram o efeito validado como clinicamente relevante de 0,5.

Os pacientes em uso de omalizumabe, com asma moderada a grave, tiveram maior probabilidade de redução no uso de medicamentos de resgate (broncodilatadores de curta ação). Entretanto, esse efeito não foi observado nos pacientes com asma mais grave em uso de corticosteroide oral e inalatório.

Os desfechos relacionados às medidas de função pulmonar não foram avaliados neste relatório.

O ECR de Lanier et al. (2009)<sup>18</sup> foi realizado em crianças de 6 a 12 anos com asma alérgica persistente moderada a grave, inadequadamente controlada apesar de tratamento com médias a altas doses de corticosteroide inalatório associado a LABA. O desfecho primário de eficácia desse estudo foi a taxa de exacerbações da asma clinicamente relevantes (definida como piora dos sintomas da asma, necessitando do dobro da dose de CI usada no início do estudo e/ou tratamento de resgate com corticosteroide sistêmico por  $\geq 3$  dias) durante a primeira fase de 24 semanas. Os desfechos de eficácia foram baseados na população por intenção de tratar modificada (mITT), consistindo da população por intenção de tratar (ITT) após exclusão de pacientes que não aderiram às Boas Práticas Clínicas (GPC – *Good Clinical Practice*).

Das crianças recrutadas, 627 permaneceram sintomáticas durante as últimas 4 semanas do recrutamento e foram randomizadas para receber omalizumabe (n=421) ou placebo (n=206). A população mITT incluiu 576 pacientes (384 no grupo omalizumabe e 192 no grupo placebo). As características demográficas foram balanceadas nos 2 grupos de pacientes, considerando a população por ITT. Não foram apresentadas as características dos pacientes da população mITT, na qual se baseou a análise de eficácia. Os resultados desse estudo estão apresentados no **Quadro VII**.

Na primeira fase de 24 semanas, os pacientes tratados com omalizumabe tiveram uma taxa significativamente menor de exacerbações clinicamente relevantes e clinicamente graves, em relação ao placebo, que foram sustentadas durante o período de 52 semanas na população mITT. Na semana 52, 101 pacientes haviam saído do estudo, 62 (16,4%) no grupo



omalizumabe e 32 (15,5%) no grupo placebo, sendo os principais motivos: problemas administrativos<sup>ii</sup> e retirada do consentimento de participação do estudo. Em relação aos desfechos secundários, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, em 24 semanas, no escore de sintomas noturnos da asma, no uso diário de medicamento de resgate e no questionário de qualidade de vida (*Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* – PAQLQ) e, na segunda fase de 28 semanas, na redução da dose de CI.

A ocorrência de eventos adversos foi similar nos 2 grupos e a de eventos adversos graves foi menor no grupo omalizumabe em relação ao placebo. Somente um paciente no grupo omalizumabe teve um evento adverso grave (“tíquete” de intensidade moderada) suspeito de estar relacionado ao medicamento. Um paciente em cada grupo teve uma reação anafilática não relacionada ao medicamento (no grupo omalizumabe foi atribuída ao uso de meperidina).

O ECR de Busse et al. (2011)<sup>19</sup> foi realizado em crianças e adolescentes, com idades entre 6 e 20 anos, com asma alérgica persistente não controlada com o uso de CI + LABA. O omalizumabe reduziu o número de dias em que os pacientes apresentaram sintomas relacionados à asma, o número de pacientes com exacerbações e o número de pacientes que necessitaram de hospitalizações. O benefício do omalizumabe foi maior nos pacientes sensibilizados e expostos a alérgenos derivados de baratas. O estudo apresentou algumas limitações metodológicas que podem comprometer os resultados, como a falta de clareza sobre o sigilo da alocação dos pacientes e o não cegamento dos enfermeiros administradores dos medicamentos. (Quadro VII)

De forma geral, os estudos que avaliaram a segurança do omalizumabe em longo prazo não mostraram diferenças na incidência de eventos adversos quando comparado ao placebo ou terapia padrão. O risco de anafilaxia com o uso de omalizumabe foi estimado em aproximadamente 0,2% dos pacientes. Os resultados de 5 anos do estudo EXCELS não mostraram diferenças nas taxas de neoplasias malignas entre os pacientes que usaram omalizumabe e aqueles que não usaram. (Quadro VII)

---

<sup>ii</sup> A forma como os ensaios estavam sendo conduzidos e os dados coletados em 2 locais foram consideradas inadequadas pelos patrocinadores do estudo e como resultado, todos os pacientes randomizados nesses locais foram retirados do estudo e os dados de eficácia foram excluídos. As razões da retirada dos pacientes nesses locais foram consideradas “problemas administrativos”.



## QUADRO VII. RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

### 1) REVISÃO SISTEMÁTICA

<b>Estudo:</b> Normansell 2014 <sup>12</sup>	
<b>Desenho do estudo:</b> Revisão Sistemática Cochrane de 21 ECR duplo-cego com metanálise	
<b>População:</b> Adultos e crianças com asma, em diferentes níveis de gravidade (n = 6.382)	
<b>Intervenção:</b> Omalizumabe subcutâneo nas doses de 0,016 mg/kg/UI/ml a cada 2 a 4 semanas + terapia padrão com corticosteroide	
<b>Comparador:</b> Placebo + terapia padrão com corticosteroide	
<b>Duração do estudo:</b> 8 a 60 semanas	
Desfechos	Resultados
<b>ECR com doses estáveis de corticosteroide</b>	<b>Omalizumabe X Placebo (IC 95%)</b>
<u>Número de pacientes com uma ou mais exacerbações:</u>	
<b>Todos</b> os pacientes asmáticos (10 ECR; n = 3.261; duração: 16 a 60 semanas)	<b>OR = 0,55 (0,46-0,65)</b>
Pacientes com <b>asma moderada a grave</b> , recebendo <b>corticosteroide inalatório</b> (7 ECR; n = 2.889; duração: 16 a 60 semanas)	<b>OR = 0,50 (0,42-0,60)</b>
Pacientes com <b>asma grave</b> , em uso de <b>corticosteroide inalatório</b> (2 ECR; n = 277; duração: 16 a 32 semanas)	<b>OR = 1,00 (0,50-1,99)</b>
Pacientes com <b>asma grave</b> , em uso de <b>corticosteroide inalatório + corticosteroide oral</b> (1 ECR; n = 95)	<b>OR = 1,65 (0,66-4,13)</b>



<u>Exacerbações necessitando de uso de corticosteroide oral:</u>	
Pacientes com <b>asma moderada a grave</b> , recebendo <b>corticosteroide inalatório</b> + tratamento misto (2 ECR)	<b>Rate Ratio = 0,52 (0,37-0,73)</b>
Pacientes com <b>asma grave</b> , em uso de <b>corticosteroide inalatório + LABA</b> (1 ECR)	<b>Rate Ratio = 0,66 (0,45-0,97)</b>
Pacientes com <b>asma grave</b> , em uso de <b>corticosteroide inalatório + LABA + outro tratamento</b> (1 ECR)	<b>Rate Ratio = 0,72 (0,53-0,98)</b>
Pacientes com <b>asma grave</b> , em uso de <b>corticosteroide inalatório + corticosteroide oral</b> (1 ECR)	<b>Rate Ratio = 0,95 (0,63-1,43)</b>
<u>Hospitalização:</u>	
Pacientes com asma <b>moderada a grave</b> (4 ECR; n = 1.824; duração: 28 a 60 semanas)	<b>OR = 0,16 (0,06-0,42)</b>
<u>Mortalidade:</u>	
<b>Todos</b> os pacientes (9 ECR; n = 4.245; duração: 16 a 60 semanas)	<b>OR = 0,19 (0,02-1,67)</b>
Pacientes com asma <b>moderada a grave</b> (7 ECR; n = 3.124)	<b>OR = 0,32 (0,01-7,85)</b>
Pacientes com asma <b>grave</b> (2 ECR; n = 1.121)	<b>OR = 0,14 (0,01-2,73)</b>
<u>Mudança nos escores de qualidade de vida (AQLQ) em relação ao início do estudo:</u>	
Pacientes com asma <b>moderada a grave</b> (6 ECR; n = 2.981)	<b>DM = 0,31 (0,23-0,39) – sem significância clínica</b>
<u>Uso de medicamento de resgate:</u>	
Pacientes com asma <b>moderada a grave</b> (4 ECR)	<b>DM = -0,58 (-0,84; -0,31)</b>



Pacientes com <b>asma grave</b> , em uso de <b>corticosteroide inalatório</b> (4 ECR)	<b>DM = -0,30 (-0,49; -0,10)</b>
Pacientes com <b>asma grave</b> , em uso de <b>corticosteroide inalatório + corticosteroide oral</b> (1 ECR)	<b>DM = -0,40 (-4,81;4,01)</b>
<u>Eventos adversos graves:</u>	
<b>Todos</b> os pacientes asmáticos (15 ECR; n = 5.713; duração: 16 a 60 semanas)	<b>OR = 0,72 (0,57-0,91)</b>
Pacientes com <b>asma moderada a grave</b> (9 ECR; n = 3.792)	<b>OR = 0,68 (0,48-0,95)</b>
Pacientes com <b>asma grave</b> (6 ECR; n = 1.921)	<b>OR = 0,77 (0,56-1,05)</b>
<u>Todos os eventos adversos:</u>	
<b>Todos</b> os pacientes asmáticos (14 ECR; n = 5.167)	<b>OR = 0,92 (0,81-1,06)</b>
Pacientes com <b>asma moderada a grave</b> (8 ECR; n = 3.246)	<b>OR = 0,91 (0,76-1,09)</b>
Pacientes com <b>asma grave</b> (6 ECR; n = 1.921)	<b>OR = 0,94 (0,76-1,16)</b>
<u>Reações no local da injeção:</u>	
<b>Todos</b> os pacientes asmáticos (9 ECR; n = 3.577)	<b>OR = 1,72 (1,33-2,24)</b>
Pacientes com <b>asma moderada a grave</b> (6 ECR; n = 2.001)	<b>OR = 1,79 (1,31-2,43)</b>
Pacientes com <b>asma grave</b> (3 ECR; n = 1.576)	<b>OR = 1,57 (0,96-2,57)</b>



### ECR com redução das doses de corticosteroide

#### Número de pacientes com uma ou mais exacerbações:

<b>Todos</b> os pacientes asmáticos (5 ECR; n = 1.726)	<b>OR = 0,49 (0,39-0,62)</b>
Pacientes com <b>asma moderada a grave</b> (3 ECR; n = 1.388)	<b>OR = 0,46 (0,36-0,59)</b>
Pacientes com <b>asma grave</b> (1 ECR; n = 246)	<b>OR = 0,59 (0,30-1,16)</b>
Pacientes com <b>asma grave</b> , em uso de <b>corticosteroide inalatório + corticosteroide oral</b> (1 ECR; n = 92)	<b>OR = 0,88 (0,38-2,01)</b>

#### Exacerbações necessitando de hospitalização:

Pacientes com <b>asma moderada</b> (3 ECR; n = 1.405; duração: 28 semanas)	<b>OR = 0,11 (0,03-0,48)</b>
----------------------------------------------------------------------------	------------------------------

#### Número de pacientes que alcançaram a retirada completa do corticosteroide inalatório:

<b>Todos</b> os pacientes asmáticos (4 ECR; n = 1.634; duração: 28 a 32 semanas)	<b>OR = 2,50 (2,00-3,13)</b>
Pacientes com asma <b>moderada a grave</b> (3 ECR; n = 1.388)	<b>OR = 2,67 (2,10-3,39)</b>
Pacientes com asma <b>grave</b> (1 ECR; n = 246)	<b>OR = 1,55 (0,80-2,98)</b>

#### >50% de redução na dose de corticosteroide inalatório:

<b>Todos</b> os pacientes asmáticos (4 ECR; n = 1.634)	<b>OR = 2,50 (2,02-3,10)</b>
Pacientes com <b>asma moderada a grave</b> (3 ECR; n = 1.388)	<b>OR = 2,44 (1,93-3,08)</b>
Pacientes com <b>asma grave</b> (1 ECR; n = 246)	<b>OR = 2,84 (1,66-4,86)</b>



<u>Uso de medicamento de resgate:</u>	
<b>Todos</b> os pacientes asmáticos (4 ECR; n = 1.373)	<b>DM = -0,74 (-1,05; -0,43)</b>
Pacientes com asma <b>moderada a grave</b> (2 ECR; n = 1.071)	<b>DM = -0,73 (-1,06; -0,40)</b>
Pacientes com <b>asma grave</b> , em uso de <b>corticosteroide inalatório</b> (1 ECR; n = 220)	<b>DM = -0,70 (-1,65; 0,25)</b>
Pacientes com <b>asma grave</b> , em uso de <b>corticosteroide inalatório + corticosteroide oral</b> (1 ECR; n = 82)	<b>DM = -2,80 (-7,40; 1,80)</b>
<u>Outros desfechos:</u>	
Número de pacientes que alcançaram a retirada completa do corticosteroide oral (1 ECR; n = 95)	<b>OR = 0,99 (0,44-2,24)</b>
Porcentagem de <b>pacientes pediátricos</b> com redução mediana da dose de corticosteroide inalatório	<b>100% x 66,7% (P = 0,001)</b>
Porcentagem de pacientes com redução mediana da dose diária de corticosteroide oral (pacientes graves)	<b>69% vs 75%; P = 0.675</b>
Número de participantes alcançando melhora clinicamente relevante na qualidade de vida (> 0,5) (1 ECR; n = 146)	<b>OR = 2,22 (1,33-3,69)</b>
ECR: ensaio clínico randomizado; n: número de pacientes na amostra; IC: intervalo de confiança; OR: <i>odds ratio</i> (razão de chance); LABA: β2-agonista de longa ação; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; DM: diferença média.	



## 2) ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS EM CRIANÇAS

**Estudo:** Lanier et al. 2009<sup>18</sup>

**Desenho do estudo:** ECR, duplo cego, controlado por placebo com 2 fases de tratamento: 1ª) 24 semanas com doses fixas de corticosteroide inalatório (permitidos ajustes, se necessário, no caso de exacerbações); 2ª) 28 semanas com redução das doses de corticosteroide inalatório – as doses puderam ser reduzidas em 25% a 50%, uma vez a cada 8 semanas.

**População:** Crianças (6 a 12 anos; idade média: 8,6 anos) com asma alérgica persistente moderada a grave, inadequadamente controlada apesar de tratamento com médias a altas doses de corticosteroide inalatório associado a LABA (n = 627); 1,3% (n = 8) em uso de corticosteroide oral.

**Intervenção:** Omalizumabe subcutâneo nas doses de 0,016 mg/kg/UI/ml a cada 2 ou 4 semanas (n = 421)

**Comparador:** Placebo (n = 206)

**Duração do estudo:** 52 semanas

Desfechos	Resultados
Incidência de exacerbações clinicamente significativas <ul style="list-style-type: none"><li>• Em 24 semanas</li><li>• Em 52 semanas</li></ul> Exacerbações graves (necessitando de corticosteroide oral) <ul style="list-style-type: none"><li>• Em 24 semanas</li></ul>	<b>Omalizumabe X Placebo (IC 95%)</b>  RR =0,69 (0,53-0,90)  RR =0,57 (0,45-0,73)    RR = 0,55 (0,32-0,95)



<ul style="list-style-type: none"><li>• Em 52 semanas</li></ul>	<b>RR = 0,49 (0,30-0,80)</b>
Uso de medicamento de resgate	<b>OR = -0,30 (-0,74; 0,14)</b>
Eventos adversos	<b>OR = 0,62 (0,33-1,19)</b>
Eventos adversos graves	<b>OR = 0,47 (0,23-0,94)</b>
<b>Limitações:</b> Os desfechos de eficácia foram baseados na população por intenção de tratar modificada (mITT), consistindo da população por intenção de tratar (ITT) após exclusão de pacientes que não aderiram às Boas Práticas Clínicas (GPC – <i>Good Clinical Practice</i> ). As características demográficas foram balanceadas nos 2 grupos de pacientes, considerando a população ITT. Não foram apresentadas as características dos pacientes da população mITT, na qual se baseou a análise de eficácia.	
<b>Estudo:</b> Busse et al. 2011 <sup>19</sup>	
<b>Desenho do estudo:</b> Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo	
<b>População:</b> Crianças e adolescentes (6 a 20 anos; idade média: 10,8 anos; 60% com idade ≤ 12 anos) com asma alérgica persistente (73% com asma moderada a grave) não controlada (hospitalização ou consulta de emergência nos 6 a 12 meses anteriores ao estudo), apesar de tratamento com CI + LABA; uso de corticosteroide oral não permitido (n = 419; 226 em uso de altas doses de CI + LABA)	
<b>Intervenção:</b> Omalizumabe subcutâneo nas doses de 0,016 mg/kg/UI/ml a cada 2 ou 4 semanas	
<b>Comparador:</b> Placebo	
<b>Duração do estudo:</b> 60 semanas	
<b>Desfechos</b>	<b>Resultados</b>
Número médio de dias, em intervalos de 2 semanas, que os pacientes tiveram sintomas relacionados a asma	<b>Omalizumabe X Placebo (IC 95%)</b> <b>1,48 x 1,96 → DM = -0,48 (-0,77;-0,20)</b>



Porcentagem de pacientes com 1 ou mais exacerbações	<b>30,3% x 48,8% → DM = -18,5 (-28,2;-8,8)</b>
Porcentagem de pacientes com 1 ou mais hospitalizações	<b>1,5% x 6,3% → DM = -4,7 (-8,6;-0,9)</b>
Eventos adversos	<b>OR = 0,72 (0,49-1,06)</b>
Eventos adversos graves	<b>OR = 0,42 (0,21-0,83)</b>
Reações no local da injeção	<b>OR = 1,37 (0,47-4,01)</b>
<b>Limitações:</b> Foram incluídos 386 pacientes (de 419 randomizados – 92%) na análise de eficácia. O estudo incluiu pacientes adolescentes, não permitindo a análise somente da população pediátrica. O estudo não deixou claro se a alocação dos pacientes nos grupos foi sigilosa, o que pode comprometer a randomização e consequentemente os resultados. Os enfermeiros que administravam os medicamentos estavam cientes se os pacientes estavam recebendo omalizumabe ou placebo.	
ECR: ensaio clínico randomizado; LABA: β2-agonista de longa ação; n: número de pacientes na amostra; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; OR: <i>odds ratio</i> (razão de chance); ITT: população por intenção de tratar; CI: corticosteroide inalatório; DM: diferença média	



### 3) ESTUDOS DE LONGO PRAZO E ANÁLISES AGRUPADAS SOBRE SEGURANÇA - ENVIADOS PELO DEMANDANTE

<b>Estudo:</b> Long et al. 2014 – ESTUDO EXCELS (5 anos de seguimento) <sup>20</sup>	
<b>Desenho do estudo:</b> Estudo prospectivo observacional fase IV – o estudo envolveu 2 coortes de pacientes, uma com e outra sem omalizumabe	
<b>População:</b> Pacientes ≥ 12 anos com asma alérgica moderada a grave não controlada (n = 7.857)	
<b>Intervenção:</b> coorte com omalizumabe subcutâneo	
<b>Comparador:</b> coorte sem omalizumabe	
<b>Duração do estudo:</b> 5 anos	
Segurança em longo prazo	Resultados Grupo com omalizumabe x grupo sem omalizumabe (IC 95%)
Todas as neoplasias malignas	<b>RR = 0,84 (0,62-1,13)</b>
Todas as neoplasias malignas, excluindo o câncer de pele não melanoma	<b>RR = 0,98 (0,71-1,36)</b>
<b>Estudo:</b> Corren et al. 2009 <sup>21</sup>	
<b>Desenho do estudo:</b> Análise agrupada sobre segurança e tolerabilidade de omalizumabe, a partir de estudos clínicos, placebo controlados, fases IIB/III, e de estudos abertos, com pelo menos 24 semanas de duração	
<b>População:</b> 2.342 pacientes (adultos e adolescentes) com asma alérgica persistente que participaram de estudos fase IIB/III controlados por placebo; 2.004 pacientes (adultos e adolescentes) com asma alérgica persistente, predominantemente grave, que participaram de 2 grandes estudos abertos; 6.130 pacientes envolvidos em estudos controlados que avaliaram o uso de omalizumabe em crianças, adolescentes e adultos com asma ou qualquer outra indicação.	



**Intervenção:** omalizumabe (n = 3.678)

**Comparador:** placebo ou terapia padrão (n = 2.452)

**Duração do estudo:** 24 semanas a 4 anos

**Segurança:**

O omalizumabe exibiu um bom perfil de segurança e tolerabilidade que foi mantido até 4 anos em um estudo. Nos estudos que avaliaram o omalizumabe versus placebo ou terapia padrão, o número de pacientes que relataram eventos adversos foi similar entre os grupos de tratamento e a maioria dos eventos adversos foram de gravidade leve a moderada. Eventos adversos graves foram relatados em 4,2% dos pacientes recebendo omalizumabe e em 3,8% dos pacientes no grupo controle. A incidência de anafilaxia nos pacientes tratados com omalizumabe foi de 0,14% e no grupo controle foi de 0,07%. A frequência de anafilaxia atribuída ao uso de omalizumabe foi estimada em pelo menos 0,2% dos pacientes, a partir de dados pós-comercialização de 57.300 pacientes expostos. O risco relativo estimado de neoplasia maligna do omalizumabe, em relação ao controle, nos ensaios de fase I, II e III variaram de 0,77 a 5,14 e foram, na maior parte, consistentes com as estimativas dos riscos da população asmática relatados na literatura: 0,78 a 2,1.

**Estudo:** Davis 2004<sup>22</sup>

**Desenho do estudo:** Revisão de ensaios clínicos de farmacologia, eficácia e segurança de omalizumabe

**População:** Pacientes com idade maior ou igual a 12 anos, com asma alérgica moderada a grave.

**Intervenção:** omalizumabe

**Comparador:** terapia padrão

**Segurança:**

As incidências de eventos adversos foram similares entre os grupos omalizumabe e terapia padrão e, em sua maioria, foram leves ou moderados. Reações mais graves no local da injeção ocorreram mais comumente com omalizumabe do que com placebo (12% vs 9%). Neoplasias malignas foram observadas numa pequena porcentagem de pacientes que receberam omalizumabe versus placebo (0,5% vs 0,2% respectivamente).



**Estudo:** Milgrom et al. 2011<sup>23</sup>

**Desenho do estudo:** Análise agrupada de dois grandes estudos multicêntricos, randomizados, duplo cego e controlados por placebo, em população pediátrica (Lanier 2009<sup>18</sup> e Milgrom 2001)

**População:** crianças (6 a < 12 anos) com asma alérgica moderada a grave (n = 926)

**Intervenção:** omalizumabe (n = 624)

**Comparador:** placebo

**Duração do estudo:** 28 a 52 semanas

**Segurança:**

De forma geral, não houve diferença na taxa de eventos adversos entre omalizumabe e placebo: 89,7% e 91,7% dos pacientes tiveram um ou mais eventos adversos, nos grupos omalizumabe e placebo, respectivamente, sendo a maioria leve a moderada (90%). Os eventos adversos mais comuns foram nasofaringite, infecções do trato respiratório superior e cefaleia. Os eventos adversos com suspeita de serem relacionados ao tratamento incluíram cefaleia, eritema e urticária. Eventos adversos graves foram relatados por 3,4% e 6,6% dos pacientes recebendo omalizumabe e placebo, respectivamente; os mais comuns foram apendicite, pneumonia e bronquite.

n: número de pacientes na amostra; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança.



## 4.2. Avaliação Econômica

O demandante delineou em sua proposta um estudo 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). As principais características do estudo se encontram descritas no

Quadro .

**QUADRO VIII. CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE**

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado ao perfil crônico da doença.
2. Tecnologia/intervenção	Omalizumabe adicionado à terapia padrão (CI/LABA)	Adequado à proposta de incorporação.
3. Comparador	Terapia padrão isolada (CI/LABA)	Adequado às recomendações do SUS.
4. População-alvo	Pacientes com asma alérgica grave não controlada (refratários ao controle com CI + LABA), idade média de 45 anos, 36% homens	Adequado à proposta de incorporação e às evidências apresentadas.
5. Desfecho	Anos de vida ajustados pela qualidade – QALY	Adequado ao perfil crônico da doença.
6. Horizonte temporal	Por toda a vida	Adequado ao perfil crônico da doença.
7. Duração de cada ciclo	Ciclos trimestrais	Adequado ao perfil da doença e horizonte temporal da análise.
8. Taxa de desconto	5% ao ano	Adequado.
9. Perspectiva	Sistema Único de Saúde	Adequado ao nível de decisão.
10. Modelo	Cadeias de Markov	Adequado ao perfil crônico da doença.
11. Tipos de custos	Custos diretos médicos (custos de exacerbações, consultas médicas de rotina e medicamentos)	Adequado à perspectiva de análise. Poder-se-ia ainda avaliar a inclusão de custos diretos não médicos (ex: transporte), visto que a administração do omalizumabe é hospitalar.
12. Busca por evidência	Sem descrição	Inadequado, todavia, as fontes são consistentes com a busca central da proposta de incorporação.



<b>13. Origem dos dados econômicos</b>	SIGTAP, BPS e o Ensaio clínico randomizado controlado INNOVATE	A valoração dos itens pelos SIGTAP e BPS está adequada. A quantificação com base em estudo de vida real seria mais consistente com os dados de efetividade.
<b>14. Origem dos dados de efetividade</b>	Registro EXPERIENCE, estudo randomizado aberto QUALITX e estudo Lloyd 2007	Apesar de refletir condições de vida real, os contextos e análises implicam uma generalização e validade interna questionável.
<b>15. Razão de custo-efetividade incremental</b>	R\$ 53.890 por QALY	Dentro do nível médio de custo-efetividade <sup>iii</sup> .
<b>16. Análise de sensibilidade</b>	Sensibilidade univariada e probabilística	Adequado.
<b>17. Resultado das análises de sensibilidade</b>	R\$ 21.637 a R\$ 77.968	Adequado, estando 97,5% das estimativas abaixo de R\$ 59.190.

Em resumo, o modelo de Markov, enviado pelo demandante, simulou a evolução da doença em uma coorte hipotética de pacientes com asma alérgica grave não controlada, ao longo do período de vida, por meio da transição entre os estados de saúde: sintomas diários (controle otimizado da asma), exacerbação não grave clinicamente significativa (CS) e exacerbação grave CS (**FIGURA 1**).



**FIGURA 1. ESTRUTURA DO MODELO DE MARKOV. FONTE: NOVARTIS, 2015.**

Adotando a perspectiva do SUS, e uma taxa de desconto anual de 5%, 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,

<sup>iii</sup> Nível médio: R\$ 25.000,00 a R\$ 70.000,00, de acordo com Zimmermann et al. A qualidade das evidências e as recomendações sobre a incorporação de medicamentos no Sistema Único de Saúde: uma análise retrospectiva. Revista Eletrônica Gestão & Saúde. Vol. 6 (Supl. 4). Outubro, 2015 p.3043-65



comparandos os custos e ganhos potenciais em anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). Para tanto, foram considerados custos de exacerbações, consultas médicas de rotina e medicamentos. Para o custo das exacerbações, seguiu-se o que foi observado no ensaio clínico INNOVATE e os referidos valores unitários no SUS (Tabela ).

**TABELA 2. USO DE RECURSOS EM EXACERBAÇÕES DE ASMA, DE ACORDO COM A PROPOSTA DO DEMANDANTE**

Recursos	Total utilizado N (%) <sup>§</sup>	Custo unitário (R\$) <sup>#</sup>	Custo total (R\$) <sup>¥</sup>
<b>Exacerbação não grave clinicamente significativa (n=195)</b>			
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)	541,69	47,22
Medicação de resgate	57 (29,2)	1,38	0,40
<b>Custo total</b>			<b>50,90</b>
<b>Exacerbação grave clinicamente significativa (n=204)</b>			
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)	541,69	71,69
Medicação de resgate	68 (33,3)	1,38	0,46
<b>Custo total</b>			<b>75,09</b>

<sup>§</sup>Obtido do estudo INNOVATE [Humbert 2005, Dewilde 2005, Dewilde 2006] e validado e complementado por especialistas brasileiros, de modo a refletir a prática clínica local. <sup>#</sup>Custos unitários das consultas foram obtidos do SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS), competência ago/2015. O custo de internação hospitalar foi baseado na média de valores gastos com hospitalização causada por asma em 2014 (último ano disponível) [DATASUS, 2015]. 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 setor público em 2015 [BPS 2015]. <sup>¥</sup>O custo total foi estimado através da multiplicação do custo unitário pelo percentual do total utilizado de cada recurso, conforme coletado no estudo INNOVATE.

Já para os custos dos medicamentos, seguiram-se as características do estudo EXPERIENCE<sup>24</sup>, assumindo-se que todos os pacientes tratados com TP receberam CI e LABA, e alguns receberam também outros tipos de medicamentos para asma (Tabela ).



**TABELA 3. CUSTOS DOS MEDICAMENTOS DA TERAPIA PADRÃO (CI + LABA), DE ACORDO COM A PROPOSTA DO DEMANDANTE**

Fármacos	Custo/apresentação <sup>§</sup>	Doses/apresentação	Dose	Dose/dia	Custo diário	% de pacientes <sup>#</sup>	Custo total
CI (budesonida)	R\$ 0,45	1	400 µg	1.600	R\$ 1,79	100%	R\$ 1,79
LABA (formoterol)	R\$ 0,34	1	12 µg	48	R\$ 1,38	100%	R\$ 1,38
SABA (salbutamol)	R\$ 4,32	200	100 µg	800	R\$ 0,17	64,2%	R\$ 0,11
CO (prednisona)	R\$ 0,12	1	20 mg	50	R\$ 0,29	30%	R\$ 0,09
<b>Custo total anual</b>							<b>R\$ 1.229</b>

CI: Corticosteroide inalatório; LABA: Beta2-agonista de longa ação; SABA: Beta2-agonista de curta ação; CO: corticosteroide oral. <sup>§</sup>Os custos unitários foram baseados no menor preço de aquisição realizada pelo setor público em 2015 [BPS 2015]. <sup>#</sup>Percentual de pacientes em uso do medicamento no estudo EXPERIENCE.

Para o cenário de incorporação, o custo do omalizumabe foi adicionado ao custo da TP, considerando-se a dose média de omalizumabe obtida do estudo EXPERIENCE<sup>24</sup>, o custo por frasco ou por mg e o custo de administração (uma consulta médica mais enfermeiro para monitoramento de anafilaxia, conforme recomendado na bula do produto), conforme descrito na Tabela 4.

**TABELA 4. CÁLCULOS DOS CUSTOS DE MEDICAMENTOS PARA TERAPIA ADICIONAL DE OMALIZUMABE, DE ACORDO COM A PROPOSTA DO DEMANDANTE**

Medicamento, dose e % pacientes	Custo total por mês	
	por ampola	por mg
Omalizumabe, 375mg 2x/mês (10% de pacientes)	R\$ 3.691	R\$ 3.081
Omalizumabe, 300mg 2x/mês (20% de pacientes)	R\$ 2.472	R\$ 2.472
Omalizumabe, 225mg 2x/mês (16% de pacientes)	R\$ 2.472	R\$ 1.862
Omalizumabe, 150mg 2x/mês (1% de pacientes)	R\$ 1.252	R\$ 1.252
Omalizumabe, 375mg 1x/mês (0,5% de pacientes)	R\$ 1.846	R\$ 1.541
Omalizumabe, 300mg 1x/mês (38% de pacientes)	R\$ 1.236	R\$ 1.236
Omalizumabe, 225mg 1x/mês (0,7% de pacientes)	R\$ 1.236	R\$ 931
Omalizumabe, 150mg 1x/mês (14% de pacientes)	R\$ 626	R\$ 626
<b>Custo total por ano</b>	<b>R\$ 23.863</b>	<b>R\$ 21.795</b>

Notas: O custo total contemplou os custos do medicamento e da administração [SIGTAP 2015].

Já para os dados clínicos, o modelo foi desenhado de acordo com o registro EXPERIENCE<sup>24</sup>, que acompanhou por 2 anos pacientes com idade média de 45 anos, sendo 36%



homens, tratados com omalizumabe. Foram considerados no modelo somente os pacientes cujos dados estavam completamente disponíveis (416 dos 943 envolvidos no estudo EXPERIENCE). Além dos dados de seguimento, dados retrospectivos foram coletados para as taxas de exacerbação antes do uso de omalizumabe e utilizados no modelo nos pacientes em uso da TP (Tabela ). No grupo da terapia adicional com omalizumabe, a população foi ainda dividida entre respondedores e não-respondedores avaliados por meio do GETE (*Global Evaluation of Treatment Effectiveness*, um questionário de avaliação da efetividade do tratamento da asma). Adicionalmente, assumiu-se no caso base a taxa de mortalidade por asma de 2% obtida do DATASUS para a população acima de 45 anos

**TABELA 5. EXACERBAÇÕES NOS GRUPOS TP E OMALIZUMABE OBTIDAS DO ESTUDO EXPERIENCE, DE ACORDO COM A PROPOSTA DO DEMANDANTE**

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.

Os dados de utilidade foram obtidos a partir de duas fontes, dependendo do estado da doença no Markov. Para os estados “sintomas diários”, as utilidades foram oriundas dos valores AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) coletados durante o estudo EXPERIENCE<sup>24</sup> (caso base) e dos dados do estudo brasileiro QUALITX<sup>25</sup>, posteriormente convertidos matematicamente para o seu equivalente no instrumento EQ-5D (Tabela ).



**TABELA 6. VALORES DE UTILIDADE COM BASE NOS DADOS DE SINTOMAS DIURNO E NOTURNO (AQLQ) MAPEADOS EM EQ-5D, DE ACORDO COM A PROPOSTA DO DEMANDANTE**

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

Já as utilidades para as exacerbações não graves e graves foram retiradas de um estudo prospectivo, conduzido no Reino Unido, com a o uso do EQ-5D, conforme descrito na

**Tabela .**

**TABELA 7. VALORES EQ-5D OBTIDOS DO REINO UNIDO (PACIENTES COM ASMA ETAPA 4-5 GINA), DE ACORDO COM A PROPOSTA DO DEMANDANTE**

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 2007, Norman 2013.

Assim, com base nos referidos parâmetros, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) no caso base deste modelo foi de **R\$ 53.890,00** por **QALY**.

**ADICIONALMENTE, AS INCERTEZAS SOBRE OS RESULTADOS FORAM ESTIMADAS ATRAVÉS ANÁLISES DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA E PROBABILÍSTICA, SENDO ESTA ÚLTIMA 1.000 SIMULAÇÕES DE MONTE CARLO CONFORME OS PARÂMETROS DESCRITOS NA TABELA . A PARTIR DESTAS VARIAÇÕES, NA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA, A MENOR RCEI POR QALY (R\$ 21.637) FOI OBTIDA NO CENÁRIO ONDE A TAXA DE DESCONTO ANUAL DE 5% FOI APLICADA SOMENTE SOBRE OS CUSTOS E A MAIOR RCEI POR QALY (R\$ 77.968) FOI OBSERVADA NO CENÁRIO EM QUE A TAXA DE MORTALIDADE RELACIONADA À EXACERBAÇÃO DA ASMA FOI EXCLUÍDA (TABELA ). JÁ COM A SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA, MAIS DE 90% DAS SIMULAÇÕES FICARAM ABAIXO DE R\$ 59.190/QALY (**

**Tabela ).**





**TABELA 8. 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
<b>Respondedores ao omalizumabe:</b>				
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
<b>Utilidades</b>	<b>Média</b>	<b>EP</b>		<b>Distribuição</b>
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
<b>Custos</b>	<b>Média</b>	<b>Alfa</b>	<b>Beta</b>	<b>Distribuição</b>
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
<b>Dose de omalizumabe</b>	<b>Média</b>	<b>Alfa</b>	<b>Beta</b>	<b>Distribuição</b>
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).

**TABELA 9. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA (RCEI POR QALY)**

Cenários avaliados	Custo incremental	QALY incremental	RCEI	Alteração (%) vs. caso base
<i>Caso base</i>	R\$ 280.400	5,20	R\$ 53.890	
Sem taxa de desconto	R\$ 601.630	12,96	R\$ 46.425	-14%
Taxa de 5% sobre custos e 0% sobre os desfechos	R\$ 280.400	12,96	R\$ 21.637	-60%
Taxa de exacerbação – grupo TP (2 por ano)	R\$ 282.118	3,87	R\$ 72.863	35%
Valor de utilidade dos respondedores à terapia adicional com omalizumabe (estudo QUALITX)	R\$ 280.400	5,27	R\$ 53.193	-1%
Taxa de mortalidade relacionada à exacerbação: 0,5%	R\$ 280.193	3,59	R\$ 77.968	45%
Taxa de mortalidade relacionada à exacerbação: 2,478%	R\$ 279.998	5,54	R\$ 50.577	-6%
Duração da terapia adicional com omalizumabe: 5 anos	R\$ 81.215	1,57	R\$ 51.807	-4%
Duração da terapia adicional com omalizumabe: 10 anos	R\$ 141.319	2,73	R\$ 51.723	-4%
Horizonte temporal: 20 anos	R\$ 217.769	3,57	R\$ 60.961	13%
Custo da exacerbação grave CS: R\$ 200	R\$ 278.456	5,20	R\$ 53.516	-1%
Custo da exacerbação não grave CS: R\$ 150	R\$ 278.739	5,20	R\$ 53.571	-1%
Custo de omalizumabe (R\$ 500 por ampola, desonerado de impostos)	R\$ 231.194	5,20	R\$ 44.433	-18%
Custo de omalizumabe calculado por mg utilizado	R\$ 256.404	5,20	R\$ 49.278	-9%

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

**TABELA 10. RESULTADOS DE CUSTO-EFETIVIDADE COM A ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA**

	Custo total da TP	Custo total da TP + omalizumabe	QALY Incremental	RCEI por QALY
Média	R\$ 15.311	R\$ 295.579	5,20	R\$ 53.910
Mínimo	R\$ 661	R\$ 251.613	4,44	R\$ 43.117
Máximo	R\$ 101.233	R\$ 449.305	6,72	R\$ 65.443
Desvio Padrão	R\$ 11.939	R\$ 19.686	0,26	R\$ 2.593
Percentil 2,5%	R\$ 2.445	R\$ 265.803	4,72	R\$ 48.959
Percentil 97,5%	R\$ 45.983	R\$ 341.630	5,75	R\$ 59.190

### Limitações do estudo:

A análise de custo-utilidade apresentada assume pressupostos e algumas limitações que precisam ser destacadas na sua interpretação. Primeiramente, destaca-se que se considerou que 100% dos pacientes aderiram ao tratamento e que a efetividade do omalizumabe manteve-se constante no horizonte adotado (por toda a vida). Os dados referentes à efetividade foram obtidos do estudo EXPERIENCE<sup>24</sup>, com um seguimento de 2 anos, ou seja, a extrapolação de sua observação para o seguimento por mais de 50 anos pode ser bastante limitada. Um cenário mais conservador com o uso de curvas adequadas aos dados



poderia ser adotado para lidar com tal limitação, conforme as recomendações das diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde.

A fonte de dados para o modelo também apresenta um grande potencial de viés de seleção. Isso, porque, primeiramente, foram considerados no modelo somente os pacientes cujos dados estavam completamente disponíveis, ou seja, 416 dos 943 envolvidos no estudo (uma perda de aproximadamente 56% da amostra). Todavia, o problema é ainda mais grave quando se considera a obtenção das informações do desfecho primário do estudo, a utilidade, a qual não estava disponível em todos 416 os pacientes incluídos na análise. Neste último caso, por exemplo, os dados de utilidade obtidos por meio do instrumento AQLQ no ponto inicial (baseline) estavam disponíveis para apenas 37 pacientes, dos 416 pacientes (uma perda de aproximadamente 96% da amostra inicial).

Ainda em relação aos dados de utilidade, deve-se ter cautela com os valores adotados nos estados de saúde relacionados aos indivíduos com a doença controlada, pois pode haver uma ausência de relação causal direta. Isso, porque o modelo adotou que os indivíduos que faziam uso do omalizumabe, imediatamente apresentavam uma qualidade de vida melhor que os indivíduos na terapia padrão antes mesmo do acompanhamento da frequência e gravidade das exacerbações. Isso foi baseado no resultado observado nos estudos clínicos onde os pacientes em uso de omalizumabe apresentaram melhora na qualidade de vida em relação ao início do tratamento (baseline). Todavia, como o próprio demandante discute, a diferença foi reflexo da intensidade e frequência dos sintomas entre estes dois grupos, conforme relatadas em seus registros. Ou seja, o ganho do omalizumabe em qualidade de vida deveria ser apenas reflexo da redução dos episódios de exacerbação. Tal estratégia pode ter criado uma superestimação do efeito do omalizumabe sobre a qualidade de vida em relação à terapia padrão.

Além disso, conforme a bula do omalizumabe, a dose inicial do medicamento deve ser definida a partir dos níveis séricos de IgE e do peso corporal do paciente. O PCDT da Asma do Ministério da Saúde não prevê a avaliação dos níveis de IgE no diagnóstico da asma. De acordo com a diretriz GINA 2015, a presença de atopia aumenta a probabilidade de que um paciente com sintomas respiratórios tenha asma alérgica, mas não é específica para asma, nem está presente em todos os fenótipos da asma. Portanto, esse valor teria que ser adicionado nos custos relacionados ao tratamento com omalizumabe. De acordo com os dados da tabela



SIGTAP do Ministério de Saúde, atualizados em novembro de 2015, o valor do procedimento “Dosagem de Imunoglobulina E (IgE)” é de R\$ 9,25.

Por fim, o relatório e demais materiais encaminhados pelo demandante não deixam claro quais foram, de fato, os valores utilizados nas probabilidades de transição entres os estados de Markov. Isso é especialmente importante pois, a fonte dos dados foi baseada em taxas de exacerbações e não em riscos. Apesar de possível a adoção de taxas em vez de riscos para a estimação das probabilidades de transição, essas estimativas apresentam diferenças conceituais e matemáticas que tornam necessário o uso de transformações matemáticas, conforme descrito em Briggs (2011)<sup>26</sup>. O demandante não relata como lidou com tais limitações e não foi possível reproduzir as devidas transformações com os materiais disponíveis.

#### 4.3. Análise de Impacto Orçamentário

O demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário delineada a partir de dados de consumo no Brasil. O número de pacientes elegíveis foi calculado com base nas informações de demanda de medicamentos coletadas pela IMS Health®, que cobrem tanto o canal *retail* (farmácias, redes de farmácia, etc.) quanto o canal *non-retail* (hospitais, governo, clínicas, etc.) do Brasil, de prescrições para o tratamento da asma [IMS-PMB Dez/14/INTE-Jun/14]. Dessa forma, foi estimado que mais de 6,9 milhões de unidades (cada unidade é equivalente ao tratamento mensal do paciente) foram consumidas em 2014 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 e Cabana (2013)<sup>27</sup>, a taxa de adesão ao tratamento dos pacientes com asma tem-se mostrado consistentemente baixa na prática. Desta forma, partindo do número de unidades consumidas em 2014 e a taxa de adesão anteriormente citada, estimou-se 1.308.333 de indivíduos com asma tratados no Brasil. Conforme estimado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [IBGE 2013], aproximadamente 82% da população brasileira tem idade  $\geq 12$  anos e 91%,  $\geq 6$  anos. Assim, do total de pacientes com asma tratados no Brasil, estimou-se que 1.070.629 tenham idade  $\geq 12$  anos e 1.194.403,  $\geq 6$ anos.

Por fim, aplicando-se percentuais sobre essa população, conforme descrito na **Tabela**, calculou-se que um total em torno de 10 a 12 mil brasileiros sejam elegíveis ao tratamento com omalizumabe (dependendo da idade adotada no cenário), 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 11. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL AO TRATAMENTO COM OMALIZUMABE, DE ACORDO COM A PROPOSTA DO DEMANDANTE**

Parâmetro	Taxa (%)	População ≥12 anos	População ≥6 anos	Fonte
▪ Total de pacientes com asma tratados no Brasil		1.070.629	1.194.403	IMS-PMB 2014/ INTE 2014; Sumino & Cabana 2013; IBGE 2013;
▪ Prevalência de asma alérgica	70%	749.440	836.082	Novak e Bieber 2003
▪ Asma grave não controlada apesar de altas doses de CI (etapa 5)	2,4%	17.987	20.066	Hoskins 2000
▪ Elegíveis ao omalizumabe (IgE>=30 e IgE<=1500 UI/mL)	60%	<b>10.792</b>	<b>12.040</b>	Casale e Martin, 2009

Em relação aos comparadores e dados de custos, o modelo de impacto seguiu as fontes e estimativas propostas pelo modelo de custo-efetividade, incluindo: custos de exacerbações, consultas médicas de rotina e medicamentos. Para o custeio de omalizumabe, dois preços foram considerados: R\$ 609,76 por ampola, que consiste no preço ofertado neste processo, incluindo impostos; e R\$ 500 por ampola, que consiste no preço com a desoneração dos impostos. Além disso, o custo total por paciente de omalizumabe incluiu o custo da sua administração. Um resumo da relação de custos é apresentado na **Tabela** :

**TABELA 12. RESUMO DOS CUSTOS ANUAIS UTILIZADOS PELO DEMANDANTE**

Custo anual	Terapia padrão (TP)	Custo de omalizumabe com impostos		Custo de omalizumabe sem impostos	
		Respondedores	Não-respondedores <sup>&amp;</sup>	Respondedores	Não-respondedores <sup>&amp;</sup>
Recursos utilizados*	R\$ 346	R\$ 88	R\$ 277	R\$ 88	R\$ 277
Medicamentos da TP	R\$ 1.229	R\$ 1.229	R\$ 1.229	R\$ 1.229	R\$ 1.229
Omalizumabe (primeiro ano) <sup>#</sup>	R\$ 0	R\$ 23.873	R\$ 7.352	R\$ 19.633	R\$ 6.048
Omalizumabe (anos seguintes)	R\$ 0	R\$ 23.863	R\$ 0	R\$ 19.623	R\$ 0
<b>Custo total</b>					
Primeiro ano	R\$ 1.575	R\$ 25.190	R\$ 8.858	R\$ 20.950	R\$ 7.554
Anos seguintes	R\$ 1.575	R\$ 25.180	R\$ 1.506	R\$ 20.940	R\$ 1.506

\*Custos de exacerbações e consultas de rotina obtidos no modelo de custo-efetividade de omalizumabe, no primeiro ano.

# No custo de omalizumabe no primeiro ano, o valor de uma consulta com especialista é adicionado ao custo total, considerando a avaliação do tratamento na 16ª semana. & 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.



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, preferencialmente no proporção crescente de: 17%, 35%, 55%, 75%, 95%. Um segundo cenário, conservador, foi delineado com as proporções de 35%, 49%, 63%, 77%, 90% (Quadro ).

**QUADRO IX. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO EM USO DE OMALIZUMABE EM 5 ANOS, DE ACORDO COM O DEMANDANTE**

CENÁRIO 1	População ≥12 anos						População ≥6 anos					
	Ano 0	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Ano 0	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Crescimento população*		0,80%	0,77%	0,73%	0,70%	0,67%		0,80%	0,77%	0,73%	0,70%	0,67%
Número de pacientes elegíveis	10.792	10.878	10.961	11.042	11.120	11.195	12.040	12.136	12.229	12.318	12.405	12.489
Penetração omalizumabe	<b>0%</b>	<b>17,0%</b>	<b>35,0%</b>	<b>55,0%</b>	<b>75,0%</b>	<b>95,0%</b>	<b>0%</b>	<b>17,0%</b>	<b>35,0%</b>	<b>55,0%</b>	<b>75,0%</b>	<b>95,0%</b>
Pacientes em TP isolada	<b>10.792</b>	<b>9.029</b>	<b>7.125</b>	<b>4.969</b>	<b>2.780</b>	<b>560</b>	<b>12.040</b>	<b>10.073</b>	<b>7.949</b>	<b>5.543</b>	<b>3.101</b>	<b>624</b>
Pacientes em OMA	<b>0</b>	<b>1.849</b>	<b>3.836</b>	<b>6.073</b>	<b>8.340</b>	<b>10.635</b>	<b>0</b>	<b>2.063</b>	<b>4.280</b>	<b>6.775</b>	<b>9.304</b>	<b>11.865</b>
▪ Respondedores	0	1.387	2.877	4.555	6.255	7.976	0	1.547	3.210	5.081	6.978	8.899
▪ Não respondedores	0	462	959	1.518	2.085	2.659	0	516	1.070	1.694	2.326	2.966
CENÁRIO 2	População ≥12 anos						População ≥6 anos					
	Ano 0	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Ano 0	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Crescimento população*		0,80%	0,77%	0,73%	0,70%	0,67%		0,80%	0,77%	0,73%	0,70%	0,67%
Número de pacientes elegíveis	10.792	10.878	10.961	11.042	11.120	11.195	12.040	12.136	12.229	12.318	12.405	12.489
Penetração omalizumabe	<b>0%</b>	<b>35%</b>	<b>49%</b>	<b>63%</b>	<b>77%</b>	<b>90%</b>	<b>0%</b>	<b>35%</b>	<b>49%</b>	<b>63%</b>	<b>77%</b>	<b>90%</b>
Pacientes em TP isolada	<b>10.792</b>	<b>7.071</b>	<b>5.590</b>	<b>4.086</b>	<b>2.558</b>	<b>1.119</b>	<b>12.040</b>	<b>7.888</b>	<b>6.237</b>	<b>4.558</b>	<b>2.853</b>	<b>1.249</b>
Pacientes em OMA	<b>0</b>	<b>3.807</b>	<b>5.371</b>	<b>6.956</b>	<b>8.562</b>	<b>10.076</b>	<b>0</b>	<b>4.248</b>	<b>5.992</b>	<b>7.760</b>	<b>9.552</b>	<b>11.240</b>
▪ Respondedores	0	2.855	4.028	5.217	6.422	7.557	0	3.186	4.494	5.820	7.164	8.430
▪ Não respondedores	0	952	1.343	1.739	2.141	2.519	0	1.062	1.498	1.940	2.388	2.810

TP: terapia padrão; OMA: omalizumabe. \*Estimado com base na projeção da população do Brasil [IBGE, projeção do ano 2015].

Com base nesses dados, no Cenário 1, o demandante calcula uma estimativa de impacto total anual variando entre **R\$ 36 milhões** a **R\$ 43 milhões**, dependendo da penetração anual de pacientes com omalizumabe e da idade (



Quadro ). O investimento total em 5 anos pode variar em torno de **R\$ 200 milhões**. O demandante também estimou cenários com a desoneração de impostos sobre o preço proposto, ou seja, a ampola do omalizumabe custando R\$ 500,00 em vez de R\$ 609,76. Segundo o demandante, tal desconto geraria uma economia de R\$ 33 milhões a R\$ 39 milhões ao final de 5 anos.



**QUADRO X. ESTIMATIVA DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO COM A INCORPORAÇÃO DE OMALIZUMABE (R\$ 609,76/AMPOLA), DE ACORDO COM A PROPOSTA DO DEMANDANTE**

		CENÁRIO 1					
Custo anual total com:		Ano 0	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População ≥12 anos	▪ TP isolada	R\$ 16.997.400	R\$ 14.220.675	R\$ 11.221.875	R\$ 7.826.175	R\$ 4.378.500	R\$ 882.000
	▪ Respondedores OMA	R\$ 0	R\$ 34.938.530	R\$ 72.457.760	R\$ 114.711.680	R\$ 157.517.900	R\$ 200.852.890
	▪ Não respondedores OMA	R\$ 0	R\$ 4.092.396	R\$ 5.130.076	R\$ 6.462.047	R\$ 7.413.336	R\$ 8.368.367
	Impacto orçamentário total	R\$ 16.997.400	R\$ 53.251.601	R\$ 88.809.711	R\$ 128.999.902	R\$ 169.309.736	R\$ 210.103.257
	Impacto anual		R\$ 36.254.201	R\$ 35.558.110	R\$ 40.190.191	R\$ 40.309.834	R\$ 40.793.521
População ≥6 anos	▪ TP isolada	R\$ 18.963.000	R\$ 15.864.975	R\$ 12.519.675	R\$ 8.730.225	R\$ 4.884.075	R\$ 982.800
	▪ Respondedores OMA	R\$ 0	R\$ 38.968.930	R\$ 80.844.430	R\$ 127.958.290	R\$ 175.725.010	R\$ 224.096.030
	▪ Não respondedores OMA	R\$ 0	R\$ 4.570.728	R\$ 5.720.032	R\$ 7.212.642	R\$ 8.266.306	R\$ 9.332.570
	Impacto orçamentário total	R\$ 18.963.000	R\$ 59.404.633	R\$ 99.084.137	R\$ 143.901.157	R\$ 188.875.391	R\$ 234.411.400
	Impacto anual		R\$ 40.441.633	R\$ 39.679.504	R\$ 44.817.020	R\$ 44.974.234	R\$ 45.536.009
		CENÁRIO 2					
Custo anual total com:		Ano 0	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População ≥12 anos	▪ TP isolada	R\$ 16.997.400	R\$ 11.136.825	R\$ 8.804.250	R\$ 6.435.450	R\$ 4.028.850	R\$ 1.762.425
	▪ Respondedores OMA	R\$ 0	R\$ 71.917.450	R\$ 101.436.770	R\$ 131.375.950	R\$ 161.718.010	R\$ 190.296.610
	▪ Não respondedores OMA	R\$ 0	R\$ 8.432.816	R\$ 4.962.878	R\$ 5.622.993	R\$ 6.299.841	R\$ 6.720.399
	Impacto orçamentário total	R\$ 16.997.400	R\$ 91.487.091	R\$ 115.203.898	R\$ 143.434.393	R\$ 172.046.701	R\$ 198.779.434
	Impacto anual		R\$ 74.489.691	R\$ 23.716.807	R\$ 28.230.495	R\$ 28.612.308	R\$ 26.732.733
População ≥6 anos	▪ TP isolada	R\$ 18.963.000	R\$ 12.423.600	R\$ 9.823.275	R\$ 7.178.850	R\$ 4.493.475	R\$ 1.967.175
	▪ Respondedores OMA	R\$ 0	R\$ 80.255.340	R\$ 113.172.000	R\$ 146.560.860	R\$ 180.402.960	R\$ 212.280.060
	▪ Não respondedores OMA	R\$ 0	R\$ 9.407.196	R\$ 5.534.738	R\$ 6.274.586	R\$ 7.023.884	R\$ 7.499.176
	Impacto orçamentário total	R\$ 18.963.000	R\$ 102.086.136	R\$ 128.530.013	R\$ 160.014.296	R\$ 191.920.319	R\$ 221.746.411
	Impacto anual		R\$ 83.123.136	R\$ 26.443.877	R\$ 31.484.283	R\$ 31.906.023	R\$ 29.826.092

TP: terapia padrão; OMA: omalizumabe.

**Limitações do estudo:**

De acordo com o cenário adotado, a estimativa de impacto orçamentário realizada pelo demandante assume alguns pressupostos importantes que devem ser considerados em sua interpretação, dentre eles, destacam-se: a obtenção de descontos com desoneração de impostos, uma taxa de difusão progressiva da tecnologia no SUS, uma adesão completa aos tratamentos (100%) e a quantificação de recursos de acordo com o observado em estudos controlados.

Todavia, uma limitação importante da análise, que pode invalidar suas estimativas, foi a ausência de um cenário sem a incorporação da tecnologia como a referência para o devido impacto incremental. Ou seja, quanto recurso adicional seria necessário ao longo de 5 anos em comparação ao que o SUS necessita habitualmente. Em vez disso, a partir do segundo ano, o demandante considerou como impacto apenas o gasto adicional em relação ao ano anterior,



onde a incorporação do omalizumabe seria dada como certa. Dessa forma, adotando os mesmos pressupostos e estimativas do demandante, entretanto, assumindo como cenário de referência a não incorporação do omalizumabe (gasto no ano 0), o impacto anual pode alcançar valores de até **R\$ 215.448.400** nos mesmos cenários com o preço proposto. Em 5 anos, o valor pode alcançar a soma de **R\$ 630.861.718**. Tais valores podem ser considerados altos, de acordo com o histórico de incorporações avaliadas pela CONITEC.<sup>iv</sup>

Todavia, além do cálculo incremental subestimado, alguns dos valores das variáveis utilizadas podem apresentar desvios adicionais do impacto, como avaliado pelo Departamento de Assistência Farmacêutica. A proporção de 60% dos pacientes elegíveis ao omalizumabe (IgE  $\geq 30$  e IgE  $\leq 1500$  UI/mL) não é originalmente a informação do estudo de Casale e Martin, 2009. Esse estudo referencia a informação do estudo de Hostt A, 2000<sup>v</sup>. Entretanto, a informação não está de acordo com o 60% apresentado, mas sim 90% da população com asma possui sensibilização ao IgE. Assim, ao se aplicar o percentual de 90% de pacientes elegíveis ao omalizumabe (IgE  $\geq 30$  e IgE  $\leq 1500$  UI/mL) obtém-se uma população elegível ao uso de omalizumabe 1,5 vezes maior que o total apresentando pelo demandante.

Conforme mencionado anteriormente, no item 4.2 (Avaliação Econômica), o valor do procedimento de dosagem de IgE deveria ser acrescentado nos cálculos do impacto orçamentário do omalizumabe.

---

<sup>iv</sup> Nível alto: acima de R\$ 85.000.000,00, de acordo com Zimmermann et al. A qualidade das evidências e as recomendações sobre a incorporação de medicamentos no Sistema Único de Saúde: uma análise retrospectiva. Revista Eletrônica Gestão & Saúde. Vol. 6 (Supl. 4). Outubro, 2015 p.3043-65

<sup>v</sup> Høst A, Halken S. The role of allergy in childhood asthma. Allergy. 2000 Jul;55(7):600-8.



## 5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

O *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) recomenda o uso de omalizumabe para o tratamento da asma grave persistente e alérgica, mediada por IgE, como terapia adicional à terapia padrão otimizada, em indivíduos com idade igual ou superior a 6 anos que necessitam de tratamento frequente ou contínuo com corticosteroides orais (definido como 4 ou mais cursos no ano anterior)<sup>15</sup>.

O *Canadian Expert Drug Advisory Committee* (CEDAC) da *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) não recomendou (*recommendation of “do not list”*) o uso de omalizumabe no tratamento da asma moderada a grave persistente em adultos e adolescentes  $\geq 12$  anos, cujos sintomas são inadequadamente controlados com corticosteroides inalatórios<sup>16</sup>.

*The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), do governo australiano, recomenda o uso de omalizumabe em pacientes  $\geq 12$  anos com asma alérgica grave não controlada com terapia otimizada. O paciente deve se adequar a uma série de requisitos para receber o tratamento com o medicamento. O paciente deve ser tratado por médico especialista, imunologista clínico, alergista ou clínico geral com experiência no tratamento de pacientes com asma grave<sup>28</sup>.

A agência escocesa *Scottish Medicines Consortium* recomenda o uso do omalizumabe em adultos, adolescentes ( $\geq 12$  anos) e crianças (6 a  $< 12$  anos) com asma mediada por IgE. O uso é restrito para os pacientes em uso crônico de corticosteroides sistêmicos, com falha aos outros tratamentos. A resposta ao omalizumabe deve ser avaliada em todos os pacientes após 16 semanas e o tratamento deve ser interrompido em pacientes que não demonstrarem uma melhora significativa no controle da asma<sup>29</sup>.

## 6. IMPLEMENTAÇÃO

Caso o medicamento omalizumabe para tratamento de asma grave, não controlada apesar do uso de média ou alta dose de corticoide inalatório (CI) associado a um beta 2-agonista de longa ação (LABA), seja incorporado ao SUS, este será disponibilizado pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e as responsabilidades pela sua aquisição e financiamento deverão ser pactuadas no âmbito da Comissão Intergestores



Tripartite (CIT), respeitando-se a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS e a garantia da linha de cuidado da doença. Neste caso, as áreas técnicas terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar sua oferta no SUS, de acordo com o artigo 25 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011.

De acordo com a bula do omalizumabe, seu uso é restrito a hospitais.

## **7. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os dados da literatura científica demonstram que o omalizumabe é um medicamento efetivo e seguro, quando comparado ao placebo, na redução das exacerbações e hospitalizações relacionadas à asma, em pacientes com asma moderada a grave não controlados com a terapia padrão (CI+LABA). Entretanto, nos pacientes mais graves, em uso ou não de corticosteroides orais, esses benefícios não apresentaram significância estatística em relação ao placebo.

Foram encontrados apenas dois ECR que avaliaram o uso do omalizumabe em crianças com asma moderada a grave não controladas com CI+LABA que, provavelmente, seria o grupo de pacientes mais beneficiados pela redução das doses de corticosteroides. Esses estudos demonstraram eficácia do omalizumabe na redução de exacerbações e hospitalizações relacionadas a asma. Entretanto, as limitações metodológicas desses estudos reduzem a confiabilidade de seus resultados.

Apesar do uso do omalizumabe permitir uma redução das doses de corticosteroides inalatórios, não é claro se esse benefício justificaria o alto custo de tratamento com o medicamento. Além disso, nem todos os paciente asmáticos com níveis maiores de gravidade, e que poderiam se beneficiar mais dessa redução de doses, respondem ao tratamento com o omalizumabe, o que pode refletir a heterogeneidade da etiologia e da patologia da asma, principalmente nesse grupo.

Portanto, levando em conta os resultados dos estudos disponíveis, o omalizumabe seria mais uma opção de tratamento adicional à terapia padrão para os pacientes com asma atópica que não atingem o controle da doença, apesar de tratamento com altas doses de corticosteroides inalatórios e LABA, desde que eles apresentem os níveis de IgE dentro da faixa recomendada para o uso do medicamento. Não foram encontrados estudos que comparam o omalizumabe com outros medicamentos controladores da asma, como antagonistas de



leucotrieno e tiotrópio. Os estudos disponíveis até o momento comparam grupos de pacientes recebendo omalizumabe adicionado à terapia padrão com grupos de pacientes reeb o placebo ou com

O impacto anual pode alcançar valores de até R\$ 215.448.400 nos mesmos cenários com o preço proposto. Em 5 anos, o valor pode alcançar a soma de R\$ 630.861.718.

## **8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC**

Pelo exposto, os membros da CONITEC presentes, em sua 42ª reunião ordinária, realizada nos dias consideraram que, apesar das evidências científicas demonstrarem a eficácia do omalizumabe na redução de exacerbações e hospitalizações nos pacientes com asma moderada a grave, não controlada com o uso de corticoide inalatório associado a um beta 2-agonista de longa ação, esses benefícios não foram comprovados nos pacientes com a forma mais grave da doença, em uso ou não de corticosteroides orais. Na linha de tratamento em que o omalizumabe demonstrou sua eficácia, existem outros tratamentos disponíveis e, portanto, o omalizumabe seria mais uma opção terapêutica.

Além disso, não existem estudos de comparação entre o omalizumabe e as outras opções de tratamento disponíveis para tratamento dos pacientes com asma moderada a grave; o placebo foi utilizado como controle nos estudos. Ademais, os dados econômicos apresentados possuem limitações importantes em sua construção, podendo determinar uma tecnologia potencialmente pouco custo-efetiva e de elevado impacto orçamentário. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável.



## 9. REFERÊNCIAS

- 1 - National Horizon Scanning Centre (NHSC). Omalizumab (Xolair) for severe persistent allergic asthma in children. February 2009. University of Birmingham. National Institute for Health Research.
- 2 - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta de produtos. Medicamentos. Xolair (omalizumabe).  
[http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta\\_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentos.asp](http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentos.asp)
- 3 - From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
- 4 - World Health Organization (WHO). Chronic Respiratory Diseases. Asthma. November 2013. Disponível em: <http://www.who.int/respiratory/asthma/en/>. Acesso em 11/11/2015.
- 5 - Humbert M, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005;60(3):309-316.
- 6 - Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012. *J Bras Pneumol*.v.38, Suplemento 1, p.S1-S46 Abril 2012.
- 7 - Solé D et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) – Phase 3. *Jornal de Pediatria (Rio J)*. 2006;82(5):341-6.
- 8 - Simões SM, Cunha SS, Barreto ML, Cruz AA. Distribution of severity of asthma in childhood. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(5):417-423.
- 9 - Ministério da Saúde. Portaria nº 1.317, 25 de novembro de 2013. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/22/PT-SAS-N--1317-alterado-pela-603-de-21-de-julho-de-2014.pdf>. Acesso em 11/11/2015
- 10 - Global Initiative for Asthma – GINA [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma. [cited 2011 Apr 1] Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2010. [Adobe Acrobat document, 119p.] Available from: [http://www.ginasthma.org/pdf/GINA\\_Report\\_2010.pdf](http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2010.pdf)
- 11 - Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012. *J Bras Pneumol*.v.38, Suplemento 1, p.S1-S46 Abril 2012.
- 12 - Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub4.
- 13 - Norman G, Faria R, Paton F, Llewellyn A, Fox D, Palmer S, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2013; 17(52): 1-342.



- 14 - Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011; 139(1): 28-35.
- 15 - NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma. Technology appraisal guidance. Published: 24 April 2013. Disponível em: [nice.org.uk/guidance/ta278](http://nice.org.uk/guidance/ta278).
- 16 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal. Omalizumab Treatment for Adults and Children with Allergic Asthma: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. 9 March 2015.
- 17 - Lai T, Wang S, Xu Z, Zhang C, Zhao Y, Hu Y, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:8191.
- 18 - Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009;124(6):1210–6.
- 19 - Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *New England Journal of Medicine* 2011;364(11):1005–15.
- 20 - Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:560-7.
- 21 - Corren J, Casalew TB, Lanierz B, et al. Safety and tolerability of omalizumab. *Clinical & Experimental Allergy*, 2009 (39) 788–797.
- 22 - Davis LA. Omalizumab: A model therapy for allergy asthma. *An Pharmacother*. 2004. 38: 1236-42
- 23 - Milgrom H, Fowler-Taylor A, Vidaurre CF, Jayawardene S. Safety and tolerability of omalizumab in children with allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin*. 2011 Jan;27(1):163-9.
- 24 – Braunstahl GJ et al. The eXpeRience registry: The ‘real-world’ effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respiratory Medicine* (2013a) 107: 1141-1151.
- 25 – Rubin A, et al. Effect of Omalizumab as Add-on Therapy on asthma-related Quality of life in Severe Allergic Asthma: A Brazilian study (QUALITX). *Asthma J*. 2012;1-6.
- 26 – Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford: Oxford University Press; 2011. 256 p.
- 27 - Sumino K. & Cabana M.D. Medication adherence in asthma patients. *Curr Opin Pulm Med* 2013, 19: 49-53.
- 28 - Australian Government. Department of Health. The Pharmaceutical Benefits Scheme. Omalizumab. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/10109C-10122R>. Acesso em: 24/11/2015.



29 - Scottish Medicines Consortium. NHS Scotland. Omalizumab 75mg, 150mg solution for injection (Xolair). Disponível em:

[https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/708\\_11\\_omalizumab\\_xolair/omalizumab\\_75mg\\_150mg\\_solution\\_for\\_injection\\_Xolair](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/708_11_omalizumab_xolair/omalizumab_75mg_150mg_solution_for_injection_Xolair). Acesso em: 24/11/2015.

## 10. ANEXO I

### ESTUDOS ENVIADOS PELO DEMANDANTE E SUA AVALIAÇÃO PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC QUANTO À INCLUSÃO OU NÃO NESTE RELATÓRIO

ESTUDOS EM PACIENTES COM IDADE ≥ 12 ANOS		
TIPO DE ESTUDO	ESTUDO	AVALIAÇÃO DA CONITEC
REVISÃO SISTEMÁTICA	Norman 2013 <sup>13</sup>	Não – avaliada outra RS mais abrangente e atual
ECR	Bardelas 2012	Não – já incluído na RS selecionada
	Rubin 2012 <sup>25</sup>	Não – estudo aberto
	Bousquet 2011	Não – estudo aberto
	Hanania 2011	Não – já incluído na RS selecionada
	Ohta 2009	Não – já incluído na RS selecionada
	Niven 2008	Não – Análise post-hoc de subgrupo do estudo de Ayres 2004 <sup>35</sup>
	Humbert 2005 <sup>5</sup>	Não – já incluído na RS selecionada
	Ayres 2004	Não – estudo aberto
OBSERVACIONAIS	Caminati 2014	Não – estudo observacional sem grupo comparador
	Barnes 2013	
	Braunstahl 2013a <sup>24</sup>	
	Braunstahl 2013b	
	Grimaldi-Bensouda 2013	
	Lafeuille 2012	
	Lafeuille 2013	
	Schumann 2012	
	Tzortzaki 2012	



	Wittchen 2012	
	Cazzola 2010	
	Molimard 2010	
	Brusselle 2009	
	Korn S 2009	
<b>ESTUDOS EM PACIENTES COM IDADE ENTRE 6 E 12 ANOS</b>		
<b>TIPO DE ESTUDO</b>		<b>AValiaÇÃO DA CONITEC</b>
REVISÃO SISTEMÁTICA	Norman 2013 <sup>13</sup>	Não – avaliada outra RS mais abrangente e atual
ECR	Busse 2011 <sup>19</sup>	Sim – considerado
	Kulus 2010	Não – análise de subgrupo do estudo Lanier 2009 <sup>18</sup>
	Lanier 2009 <sup>18</sup>	Sim – considerado
OBSERVACIONAL	Deschildre 2013	Não – estudo observacional sem grupo comparador
<b>ESTUDOS EM LONGO PRAZO E ANÁLISES AGRUPADAS</b>		
<b>TIPO DE ESTUDO</b>		<b>AValiaÇÃO DA CONITEC</b>
Fase IV - EXCELS	Long 2014 <sup>20</sup>	Sim – avaliou a segurança do omalizumabe em 5 anos
	Chen 2013	Não – avaliou eficácia sem grupo comparador
	Eisner 2012	Não – avaliou eficácia sem grupo comparador
Observacional	Storms 2012	Não – avaliou eficácia sem grupo comparador
Análises agrupadas	Corren 2009 <sup>21</sup>	Sim - avaliação de segurança
	Davis 2004 <sup>22</sup>	Sim - avaliação de segurança
	Milgrom 2011 <sup>23</sup>	Sim - avaliação de segurança

## 11. ANEXO II

ECR INCLUÍDOS NAS REVISÕES SISTEMÁTICAS DE NORMANSELL ET AL. 2014<sup>12</sup> E DE NORMAN G ET AL. 2013<sup>13</sup>

ECR incluídos	Normansell et al. 2014	Norman G et al. 2013	Motivos de exclusão dos estudos considerados em Norman et al. 2013 pela RS de Normansell et al. 2014
Ayres 2004 (IA 04)		X	Estudo aberto e controle inadequado (terapia padrão sem placebo)
Bardelas 2012	X	X	
Boulet 1997	X		
Busse 2001	X		
Busse 2011	X	X	
Bousquet 2011 (EXALT) <sup>19</sup>		X	Estudo aberto - Comparação entre diferentes medidas clínicas
Chanez 2010	X	X	
Djukanovic 2004	X		
Fahy 1997	X		
Fahy 1999	X		



Garcia 2012	X		
Gevaert 2012	X		
Hanania 2011	X	X	
Holgate 2004a	X		
Holgate 2004b	X		
Hoshino 2012		X	Estudo aberto
Humbert 2005 (INNOVATE) <sup>5</sup>	X	X	
Lanier 2009 <sup>18</sup>	X	X	
Massanari 2010	X		
Milgrom 1999	X		
Milgrom 2001	X		
NCT00096954	X		
NCT01007149	X		
Niven R et al. 2008			Análise post-hoc de subgrupo do estudo de Ayres (2004) <sup>34</sup>
Ohta 2009	X	X	
Prieto 2006	X		
Vignola 2004 (SOLAR)	X	X	
Solèr 2001	X		
van Rensen 2009	X		

#### Referências adicionais apresentadas nos Anexos I e II:

Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004; 59(7):701-708.

Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. 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. *J Asthma*. 2012 Mar;49(2):144-52.

Barnes N., Menzies-Gow A., Mansur A.H., et al. Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Retrospective UK Real-World Study. *Journal of Asthma*, 2013; 50(5):529-536.

Boulet L-P, Chapman KR, Côté J, Kalra S, Bhagat R, Swystun VA, et al. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997;155:1835-40.

Bousquet J et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy* 2011;66:671-678.

Braunstaal G.J., Chlumský J., Peachey G. and Chen C.-W. Reduction in oral corticosteroid use in patients receiving omalizumab for allergic asthma in the real-world setting. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* (2013b); 9:47.

Brusselle G., Michils A., Louis R., et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med*. 2009 Nov;103(11):1633-42.

Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Della Cioppa G, et al. Anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001; 108(2):184-90.



- Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *New England Journal of Medicine* 2011;364(11):1005–15.
- Caminati M., Senna G., Bianchi F.C., et al. Omalizumab Management Beyond Clinical Trials: The Added Value of a Network Model. *Pulmonary Pharmacol & Therapeutics* 2014;29:74-79.
- Cazzola M., Camiciottoli G., Bonavia M., et al. Italian real-life experience of omalizumab. *Respir Med.* 2010 Oct;104(10):1410-6.
- Chanez P, Contin-Bordes C, Garcia G, Verkindre C, Didier A, De Blay F, et al. Omalizumab-induced decrease of FcRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respiratory Medicine* 2010; Vol. 104, issue 11:1608–17.
- Chen H., Eisner M.D., Haselkorn T. and Trzaskoma B. Concomitant asthma medications in moderate-to-severe allergic asthma treated with omalizumab. *Respiratory Medicine*, 2013; 107: 60-67.
- Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J.* 2013 Nov;42(5):1224-33.
- Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, et al. Effects of treatment with antiimmunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 2004;170(6):583–93.
- Eisner M.D., Yegin A., Trzaskoma B. Severity of Asthma Score Predicts Clinical Outcomes in Patients With Moderate to Severe Persistent Asthma. *Chest* 2012; 141(1):58–65.
- Fahy JV, Cochroft DW, Boulet LP, Wong HH, Deschesnes F, Davis EE, et al. Effect of aerosolized anti-IgE (E25) on airways responses to inhaled allergen in asthmatic subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999;160(3):1023–7.
- Fahy JV, Flemming HE, Wong HH, Liu JT, Su JQ, Reimann J, et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997;155(6):1828–34.
- Garcia G, Magnan A, Chiron R, Girodet P-O, Le Gros VMH. A proof-of-concept randomized-controlled trial of omalizumab in patients with severe difficult to control nonatopic asthma [Abstract]. *European Respiratory Journal* 2012;40(Suppl 56):856s.
- Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and non-allergic patients with nasal polyps and asthma [Abstract]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012; 129(2 Suppl):AB69 [258].
- Grimaldi-Bensouda L., Zureik M., Aubier M., et al. Does Omalizumab Make a Difference to the Real-life Treatment of Asthma Exacerbations? *Chest* 2013; 143(2):398–405.
- Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L. Omalizumab in Severe Allergic Asthma Inadequately Controlled With Standard Therapy. A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2011;154:573-582.
- Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant antiimmunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clinical Experimental Allergy* 2004;34(4):632–8.
- Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clinical Experimental Allergy* 2004;34(4):632–8.
- Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration* 2012;83:520–8.
- Korn S., Thielen A., Seyfried S., et al. Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. *Respir Med.* 2009 Nov;103(11):1725-31.



- Kulus M, Hébert J, Garcia E, et al. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin.* 2010 Jun;26(6):1285-93.
- Lafeuille M.-H., Dean J., Zhang J., et al. Impact of omalizumab on emergency-department visits, hospitalizations, and corticosteroid use among patients with uncontrolled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 109 (2012) 59–64.
- Lafeuille M.-H., Gravel J., Zhang J., et al. Association Between Consistent Omalizumab Treatment and Asthma Control. *J Allergy Clin Immunol: In Practice* (2013);1:51-7.
- Massanari M, Nelson H, Casale T, Busse W, Kianifard F, Geba GP, et al. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 125(2):383–9.
- Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001;108:36.
- Milgrom H, Fick RB, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *New England Journal of Medicine* 1999;341(26):1966–73.
- Molimard M., Buhl R., Niven R., et al. Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data. *Respir Med.* 2010 Sep;104(9):1381-5.
- NCT00096954. A Prospective, Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy of Omalizumab (Xolair) in Atopic Asthmatics With Good Lung Capacity Who Remain Difficult to Treat (EXACT). [Http://clinicaltrials.gov/show/NCT00096954](http://clinicaltrials.gov/show/NCT00096954) (accessed 7 January 2013).
- NCT01007149. A 16-Week Treatment, Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess the Effect of Omalizumab on the Expression of Fc $\mu$ RI Receptors of Blood Basophils and Dendritic Cells in Patients With Severe Persistent Non-Atopic Asthma, Uncontrolled Despite Optimal Therapy. [www.clinicaltrials.gov/show/NCT01007149](http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01007149) (accessed 7 January 2013).
- Niven R., Chung K.F., Panahloo Z., et al. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Respir Med.* 2008 Oct;102(10):1371-8.
- Ohta K., Miyamoto T., Amagasaki T., Yamamoto M. Efficacy and Safety of Omalizumab in an Asian Population With Moderate-to-Severe Persistent Asthma. *Respirology* 2009;14:1156-1165.
- Prieto L, Gutierrez V, Colas C, Tabar A, Perez-Frances C, Bruno L, et al. Effect of omalizumab on adenosine 5'-monophosphate responsiveness in subjects with allergic asthma. *International Archives of Allergy and Immunology* 2006;139(2):122–31.
- Schumann C., Kropf C., Wibmer T., et al. Omalizumab in patients with severe asthma: the XCLUSIVE study. *Clin Respir J.* 2012 Oct;6(4):215-27.
- Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *European Respiratory Journal* 2001;18:254–61.
- Storms W., Bowdish M.S., Farrar J.R. Omalizumab and asthma control in patients with moderate-to-severe allergic asthma: a 6-year pragmatic data review. *Allergy Asthma Proc.* 2012 Mar-Apr;33(2):172-7.
- Tzortzaki E.G., Georgiou A., Kampas D., et al. Long-term omalizumab treatment in severe allergic asthma: the South-Eastern Mediterranean "real-life" experience. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012 Feb;25(1):77-82.
- van Rensen EL, Evertse CE, van Schadewijk WA, van Wijngaarden S, Ayre G, et al. Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment. *Allergy* 2009;64(1):72–80.
- Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgcock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004;59(7):709–17.



Wittchen H.U., Mühlig S., Klotsche J., et al. Omalizumab versus 'usual care': results from a naturalistic longitudinal study in routine care. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;159(1):83-93.