

Omalizumabe para o tratamento de
asma alérgica grave não controlada apesar
do uso de corticoide inalatório associado a
um beta-2 agonista de longa ação

Agosto/2019



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS NA SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Omalizumabe para o tratamento de
asma alérgica grave não controlada apesar
do uso de corticoide inalatório associado a
um beta-2 agonista de longa ação



2019 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias na Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto – DIRETORA DO DGITIS/SCTIE/MS



Lista de tabelas

Tabela 1. Doses de Xolair® (mg por dose) administradas por injeção subcutânea a cada quatro semanas. _____	18
Tabela 2. Doses de Xolair® (mg por dose) administradas por injeção subcutânea a cada duas semanas. _____	19
Tabela 3. Uso de recurso em exacerbações de asma. _____	41
Tabela 4. Resultado da análise de sensibilidade univariada (RCEI por QALY). _____	44
Tabela 5. Resultados de custo-efetividade com a análise de sensibilidade probabilística. _____	44
Tabela 6. Estimativa da população elegível ao tratamento com omalizumabe. _____	47
Tabela 7. Estimativa de impacto orçamentário da incorporação de omalizumabe ao longo de 5 anos. _____	48
Tabela 8. Resultados da análise de sensibilidade da análise de impacto orçamentário. _____	49
Tabela 9. Características dos estudos incluídos na avaliação da evidência científica. _____	64
Tabela 10. Detalhes da busca nas bases de dados (2014 e 2018). _____	70

Lista de quadros

Quadro 1. Classificação da gravidade da asma. _____	10
Quadro 2. Conduta inicial para o tratamento da asma de acordo com a qualidade. _____	13
Quadro 3. Tratamento de manutenção baseada no grau de controle. _____	13
Quadro 4. Etapas de tratamento do paciente com asma, de acordo com GINA, 2019. _____	14
Quadro 5. Ferramenta Global Evaluation of Treatment Effectiveness (GETE). _____	15
Quadro 6. Avaliação da asma de acordo com Asthma Control Test (ACT). _____	15
Quadro 7. Avaliação da asma de acordo com a pontuação do Asthma Control Questionnaire (ACQ). _____	16
Quadro 8. Apresentação de preços disponíveis para o omalizumabe (Xolair® – Novartis). _____	20
Quadro 9. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO). _____	21
Quadro 10. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante. _____	23
Quadro 11. Características do do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante. _____	38
Quadro 12. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante. _____	42
Quadro 13. Parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada apresentada pelo demandante. _____	43
Quadro 14. Medicamentos potenciais para o tratamento o tratamento de pacientes com asma de difícil controle sem resposta ao uso de glicocorticoides e os broncodilatadores de ação prolongada. _____	52
Quadro 15. Estratégias de busca realizadas nas bases de dados _____	62
Quadro 16. Avaliação da qualidade dos estudos observacionais _____	67

Lista de figuras

Figura 1. Estrutura do modelo de Markov. _____	40
Figura 2. Plano de custo-efetividade para a terapia adicional de omalizumabe versus terapia padrão isolada. _____	45
Figura 3. Gráficos da avaliação do risco de viés dos estudos observacionais _____	67
Figura 4. Fluxograma de seleção dos estudos referente a busca realizada em 2014 _____	71
Figura 5. Fluxograma de seleção dos estudos referente a atualização da busca, realizada em 2018 _____	71



Glossário

ACE	Análise de custo-efetividade
ACT	Asthma Control Test
ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
AE	Avaliação econômica
AIO	Análise de impacto orçamentário
AQLQ	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CI	Corticosteroide inalatório
CO	Corticosteroide oral
CS	Clinicamente significativa (referente às exacerbações)
ECR	Ensaio clínico randomizado
FEV ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
FVC	Capacidade vital forçada
GETE	<i>Global evaluation of treatment effectiveness</i>
GCS	Graves clinicamente significativa (referente às exacerbações)
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IgE	Imunoglobulina E humana
IO	Impacto orçamentário
LABA	Beta2-agonista de longa duração
LSM	<i>Least squares mean</i>
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBS	<i>The Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PFE	Pico de volume expiratório
QALY	Ano de vida ajustado pela qualidade (do inglês: <i>Quality-adjusted life year</i>)
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RR	Risco relativo
SABA	Beta2-agonista de curta duração
SMC	<i>Scottish Medicine Consortium</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TP	Terapia padrão



Sumário

1.	CONTEXTO	1
2.	APRESENTAÇÃO	3
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	4
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	6
4.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos	6
4.2.	Diagnóstico	8
4.3.	Avaliação da doença	10
4.3.1.	Avaliação da gravidade da doença.....	11
4.4.	Tratamento recomendado.....	11
4.4.1.	Tratamento não medicamentoso	12
4.4.2.	Tratamento medicamentoso	12
4.4.2.1.	Efeitos adversos.....	14
4.5.	Instrumentos utilizados para a avaliação da doença	15
	Global Evaluation of Treatment Effectiveness (GETE)	15
	<i>Asthma Control Test (ACT)</i> (SCHATZ, 2006)	15
	<i>Asthma Control Questionnaire (ACQ)</i>	16
	<i>Asthma Quality-of-Life Questionnaire (AQLQ) e mini-AQLQ</i>	16
5.	A TECNOLOGIA.....	17
5.1.	Descrição.....	17
5.2.	Ficha técnica.....	17
5.3.	Preço proposto para incorporação	20
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	21
6.1.	Evidências apresentadas pelo demandante	21
6.2.	Avaliação crítica da demanda	22
6.2.1.	Evidência Clínica	24
6.2.1.1.	Função pulmonar	30
6.2.1.2.	Exacerbações	31
6.2.1.3.	<i>Global evaluation of treatment effectiveness (GETE)</i>	33
6.2.1.4.	<i>Asthma Control Test (ACT)</i>	33
6.2.1.5.	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)</i>	34
6.2.1.6.	<i>Asthma Control Questionnaire (ACQ)</i>	34
6.2.1.7.	Hospitalização	35
6.2.1.8.	Uso de medicamentos	36
6.2.1.9.	Eventos adversos.....	37



7.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	38
8.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	46
9.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	50
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	52
11.	CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	54
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	55
13.	REFERÊNCIAS.....	56
APÊNDICE 1. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC		62
APÊNDICE 2. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DA EVIDÊNCIA REALIZADA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC		63
APÊNDICE 3. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS		64
APÊNDICE 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS		67
ANEXO 1. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELO DEMANDANTE		70
ANEXO 2. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS REALIZADO PELO DEMANDANTE.....		71



1. 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 Sistema Único de Saúde (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 no Sistema Único de Saúde – 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 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 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, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (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 e Inovação em Saúde (DGITIS/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, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde 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, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 05/04/2019, pela Novartis sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do omalizumabe (Xolair®), para o tratamento de asma alérgica grave não controlada, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Omalizumabe (Xolair®).

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

Demandante: Novartis.

Introdução: A asma é uma doença crônica não transmissível, associada a inflamação crônica das vias aéreas e a hiper-responsividade aos estímulos diretos e indiretos. Os sintomas variam na sua duração e intensidade, sendo alguns deles: falta de ar, dor no peito, tosse e limitação do fluxo expiratório. No Sistema Único de Saúde são disponibilizados medicamentos para o tratamento da asma, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas vigente. Um dos fenótipos é a asma alérgica, que ocorre em maioria na infância e está associada ao histórico de doença alérgica. A asma ainda pode ser classificada de acordo com a gravidade, sendo a grave aquela que requer altas doses de corticoide inalatório associado a beta-2 agonista de longa duração para prevenir o descontrole ou aquela que permanece não controlada mesmo com o tratamento. O omalizumabe, anticorpo monoclonal que se liga a IgE circulante, é indicado para esse grupo de pacientes que tem asma alérgica grave não controlada.

Pergunta: O omalizumabe é eficaz e seguro como terapia adicional ao tratamento padrão em pacientes diagnosticados com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a um beta-2 agonista de longa duração, quando comparado a terapia padrão isolada?

Evidências científicas: Os estudos incluídos para a avaliação da evidência demonstram a melhora dos desfechos avaliados quando se faz uso do omalizumabe adicionado a terapia padrão em comparação a terapia padrão isolada. Os desfechos avaliados foram a função pulmonar, predominantemente pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo, hospitalização e visitas a emergência, uso de medicamentos, dentre outros relacionados a doença. A qualidade das evidências foi considerada fraca, visto que a maior parte dos estudos foi observacional. Os estudos clínicos incluídos também apresentaram de médio a alto risco de viés.

Avaliação econômica: O demandante realizou uma avaliação de custo-efetividade comparando os cenários terapia padrão e terapia padrão com a adição do omalizumabe. A razão de custo-efetividade incremental encontrada foi de R\$ 39.161,00. Na análise de sensibilidade, o RCEI



variou de R\$ 15.559,00 a R\$ 58.111,00. Porém, essa avaliação apresentou algumas limitações, como no desenho do modelo e suas transições, assim como a consideração apenas de respondedores ao omalizumabe no braço de tratamento.

Análise de impacto orçamentário: O impacto orçamentário incremental foi de R\$ 70.724.591,00 no primeiro ano e aproximadamente R\$ 481 milhões ao final de cinco anos. O modelo apresentou algumas limitações, especialmente referentes a estimativa populacional, o que poderia impactar nessa estimativa. Na análise de sensibilidade univariada o resultado do impacto orçamentário incremental variou de R\$70 a R\$78 milhões no primeiro ano e de R\$ 486 a R\$ 529 milhões aos cinco anos.

Experiência internacional: Foram encontrados avaliações no Canadá, na Europa, Escócia e Austrália. Tais países recomendaram o reembolso do omalizumabe para pacientes com asma alérgica grave, mesmo em uso de outros medicamentos.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram encontrados três medicamentos com indicação para asma alérgica grave, sendo que nenhum deles atua na mesma via que o omalizumabe. Também foi identificado duas empresas com estudos em andamento fase 3 de biossimilares do omalizumabe.

Considerações: A evidência disponível é baseada em estudos clínicos randomizados, alguns abertos, e em sua maioria nos estudos observacionais que compararam período pré-omalizumabe e pós-omalizumabe. O omalizumabe adicionado a terapia comparado com a terapia padrão isolada demonstrou melhora nos desfechos avaliados (função pulmonar, hospitalização, exacerbações, resposta ao tratamento), porém a avaliação da qualidade dos estudos foi considerada baixa. A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 39.161,00 e o impacto orçamentário incremental no primeiro ano de aproximadamente R\$ 71 milhões e R\$ 481 milhões em cinco anos. Há limitações importantes na avaliação econômica e no impacto orçamentário que poderiam ter gerado uma subestimação dos valores.

Recomendação preliminar: Durante a 80ª reunião da Conitec, o plenário discutiu aspectos como a baixa qualidade da evidencia científica; a ausência de novas evidências de qualidade desde a última avaliação pela comissão; a presença de eventos adversos (inclusive a exacerbação da asma); e a subestimação da população que seria beneficiada pela tecnologia. Diante do exposto, a Conitec, em 08/08/2019, recomendou a não incorporação no SUS do omalizumabe para asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa duração (LABA).



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A asma, considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma das principais doenças não transmissíveis, pode ser definida como uma doença heterogênea, caracterizada pela inflamação crônica das vias aéreas. A OMS estima que cerca de 235 milhões de pessoas sofrem de asma (OMS, 2017; GINA, 2019). A prevalência varia entre os países, sendo mais prevalentes em países desenvolvidos, como Austrália (21%), e com menor prevalência em países em desenvolvimento como a China (0,2%) (TO, 2012). Acredita-se que a prevalência nos países em desenvolvimento esteja subestimada em decorrência a alguns fatores, como a dificuldade de acesso aos serviços de saúde e a baixa disponibilidade de medicamentos para asma. No entanto, percebe-se que esse cenário está se alterando, com uma prevalência reduzindo ou permanecendo estável nos países mais ricos e aumentando rapidamente nos países em desenvolvimento (PAPI, 2018).

As características observáveis da asma (fenótipo) são complexas e englobam interações hospedeiro-ambiente que ocorrem em diversas escalas e duração de tempo (PAPI, 2018). Está associada a hiper-responsividade das vias aéreas a estímulos diretos ou indiretos e à inflamação crônica dessas vias. Mesmo quando há ausência de sintomas ou com função pulmonar normal, essas características se permanecem e podem normalizar com o tratamento adequado (OMS, 2017; GINA, 2019).

Os sintomas são inespecíficos e incluem sibilos, falta de ar, aperto no peito, tosse e limitação variável do fluxo expiratório. A recorrência dos sintomas tem impacto na qualidade de vida e produtividade, gerando insônia, fadiga diurna, redução dos níveis de atividade e absenteísmo escolar e no trabalho (OMS, 2017; PAPI, 2018). A duração e a intensidade dos sintomas variam e são desencadeadas por alguns fatores, como atividade física, exposição a alérgenos, mudança do clima e infecções respiratórias virais. Além desses sintomas e limitação de fluxo aéreo, que podem ser resolvidos por medicação ou espontaneamente, os pacientes podem ter surtos episódicos, ou exacerbações, que podem ser fatais (GINA, 2019).

A asma pode ser classificada de acordo com os fenótipos encontrados, sendo os mais comuns (GINA, 2019):



- Asma alérgica: frequentemente começa na infância e está associada a história familiar ou histórico de doença alérgica como eczema, rinite alérgica ou alergia a alimentos ou medicamentos. O exame de escarro antes de iniciar o tratamento mostra inflamação eosinofílica das vias aéreas. É o fenótipo mais facilmente reconhecido e os pacientes geralmente respondem bem ao tratamento com corticosteroide inalatório (CI).
- Asma não alérgica: o perfil de escarro desses pacientes pode ser neutrofílico, eosinofílico ou paucigranulocíticas (presença de algumas células inflamatórias), sendo que a essa asma não está associada à alergia. Esses pacientes frequentemente demonstram menor resposta a curto prazo ao CI.
- Asma de início tardio (na idade adulta): alguns adultos podem apresentar asma pela primeira vez na vida adulta, sendo que eles tendem a ser não-alérgicos e geralmente requerem doses de CI mais altas ou são relativamente refratários ao tratamento com corticosteroides.
- Asma com limitação persistente do fluxo aéreo: alguns pacientes com asma por muito tempo podem apresentar uma limitação do fluxo aéreo persistente ou parcialmente reversível. A justificativa possível é a remodelação da parede das vias aéreas.
- Asma com obesidade: alguns pacientes obesos com asma apresentam sintomas respiratórios proeminentes com pouco inflamação eosinofílica das vias aéreas.

As exacerbações estão presentes no curso da doença e podem levar a mudança no tratamento. São episódios agudos ou subagudos do aumento de sintomas da asma, caracterizadas pelo aumento progressivo da falta de ar, tosse, chiado e aperto no peito e redução da função pulmonar. São responsáveis por uma parte considerável nos gastos relacionados com a asma, afetam a qualidade de vida e podem ser fatais, mesmo na asma leve (DUNICAN; FAHY, 2015).

As causas da asma ainda não estão completamente esclarecidas e os fatores de risco para seu desenvolvimento são a combinação do fator genético e da exposição ambiental a substâncias que podem gerar reações alérgicas ou irritação das vias aéreas. Alérgenos de interiores, como ácaros e poeira; alérgenos externos, como pólen e mofo; tabagismo; irritantes químicos; e poluição do ar são exemplos dessas substâncias. Outros desencadeadores incluem o



frio, excitação emocional, atividade física e alguns medicamentos, como aspirina, antiinflamatórios não-esteroidais e betabloqueadores (OMS, 2017).

A asma grave, definida pela *European Respiratory Society/American Thoracic Society* (CHUNG, 2014), requer tratamento com orientação sugerida pelos passos 4 e 5 do GINA (2012) ou uso de corticoide em pelo menos 50% do ano anterior. Já a asma não controlada refere-se ao controle inadequado dos sintomas, exacerbações graves frequentes, exacerbações graves ou limitação de fluxo aéreo.

Com a melhoria no diagnóstico e tratamento da asma nas últimas décadas, percebeu-se uma redução de 42% na mortalidade entre os anos 1990 e 2013. Já a prevalência da asma continua crescente, com um incremento de mais de 100 milhões de casos de asma para 2025 (MASOLI; FABIAN; BEASLEY, 2004; NAGHAVI, 2017; RIBEIRO-SILVA, 2018;).

A Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE)ⁱ realizada em 2012 mostrou alta prevalência dos sintomas de asma (23,2%) e de relato de asma anteriores (12,4%). Em 2011 mais de 175 mil internações foram registradas no Datasus, representando a quarta causa de internações (SBPT, 2012).

4.2. Diagnóstico

Não existe padrão-ouro para o diagnóstico da asma, sendo baseada na identificação de critérios clínicos (padrão de sintomas respiratórios como chiado, dispnéia, aperto no peito ou tosse e limitação variável do fluxo respiratório) por meio da anamnese, exame físico e exames de função pulmonar (espirometria) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; GINA, 2019). Os aspectos da asma estão relacionados com o padrão dos sintomas, como a natureza, momento e desencadeantes, além da resposta ao tratamento. A anamnese cuidadosa é importante pois avalia a a probabilidade de que tais sintomas estejam ocorrendo devido a asma (PAPI, 2018).

Se mais de um sintoma (chiados, respiração encurtada, tosse) apresenta alguma dessas típicas características, a probabilidade do paciente ter asma aumenta: pioram a noite ou no início da manhã; variam de ao longo do tempo e intensidade; são desencadeados por infecções virais, exercícios, exposição a alérgenos, mudanças no tempo, ou irritantes (fumaça, cigarro,

ⁱ PeNSE – pesquisa nacional brasileira sobre os escolares do país.



cheiros fortes). Caso se tenha uma tosse isolada, sem a presença de outros sintomas respiratórios; produção crônica de escarro; ou falta de ar associada a tonturas ou formigamento periférico; dor no peito; ou dispneia induzida pelo exercício com inspiração ruidosa, há decréscimo na probabilidade dos sintomas respiratórios ser em decorrência da asma (GINA, 2019).

Na asma, a função pulmonar pode variar entre completamente normal e severamente obstruída no mesmo paciente. A limitação variável do fluxo expiratório é definida como a variação dora do intervalo normal em pacientes saudáveis. Na asma mal controlada está associada a uma maior variabilidade na função pulmonar do que a asma bem controlada. Os exames de função pulmonar demonstram a intensidade da limitação do fluxo aéreo, assim como a variabilidade e reversibilidade. A espirometria, além de ser muito útil no diagnóstico, é aplicada para a avaliação da gravidade, monitorização e avaliação da resposta ao tratamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; PAPI, 2018; GINA, 2019).

O volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1), um dos parâmetros da espirometria, representa o volume de ar exalado no primeiro segundo a partir do ponto de máxima inspiração. Valores entre 80% e 120% são considerados normais (TRINDADE, SOUSA, ALBUQUERQUE, 2015). É um indicador da progressão da doença, sendo o melhor parâmetro espirométrico para avaliar mudanças da função pulmonar em longo prazo. Outra medida da espirometria é o pico de volume expiratório (PFE) que avalia a variabilidade da obstrução, auxilia na monitorização clínica e na detecção precoce das crises (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Outros testes que podem ser feitos para auxiliar no diagnóstico da asma são: testes alérgicos e de teste de provocação brônquica (GINA, 2019).

Para medir a gravidade da asma, avalia-se os sintomas e os achados da função pulmonar, representados no quadro abaixo (QUADRO 1).



QUADRO 1. Classificação da gravidade da asma.

Manifestações clínicas	Gravidade			
	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Sintomas	2 vezes por semana ou menos	Mais de 2 vezes por semana, mas não diariamente	Diários	Diários ou contínuos
Despertares noturnos	2 vezes por semana ou menos	De 3 a 4 vezes ao mês	Mais de uma vez por semana	Quase diários
Necessidade de LABA	2 vezes por semana ou menos	Menos de 2 vezes por semana	Diária	Diária
Limitação de atividades	Nenhuma	Presente nas exacerbações	Presente nas exacerbações	Contínua
Exacerbações	Uma ou nenhuma por ano	Duas ou mais por ano	Duas ou mais por ano	Duas ou mais por ano
FEV ₁ ou PFE	≥ 80% previsto	≥ 80% previsto	60% a 80% previsto	≤ 60% previsto
Varição FEV ₁ ou PFE	Menor que 20%	Menor que 20% - 30%	Maior que 30%	Maior que 30%

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013

FEV₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; LABA: Beta2-agonista de longa duração; PFE: pico de volume expiratório

4.3. Avaliação da doença

Na asma, ao contrário de muitas outras doenças crônicas, não há marcadores objetivos da gravidade da doença. A inflamação está presente mesmo na asma intermitente leve, e os sintomas graves de asma e exacerbações continuam em alguns pacientes, apesar da supressão da inflamação (WILSON; WARD; SOUSA, 2016; PAPI, 2018).

A avaliação da asma deve incluir a avaliação do controle da doença (controle dos sintomas e risco futuro de resultados adversos), questões relacionadas ao tratamento, como a correta utilização e adesão do inalador, e quaisquer comorbidades que possam contribuir para a carga de sintomas e baixa qualidade de vida (GINA, 2019).

O controle da asma envolve dois aspectos, o controle dos sintomas e o risco futuro de resultados adversos, que devem ser sempre avaliados. O controle pode ser avaliado nas consultas pela aplicação de questionários, como *Asthma Control Test* (ACT) (SCHATZ, 2006). Já a função pulmonar é importante na avaliação do risco futuro e deve ser medida no início do tratamento, após três e seis meses de tratamento, e periodicamente para a avaliação contínua (GINA, 2019).



4.3.1. Avaliação da gravidade da doença

A gravidade da asma é avaliada de maneira retrospectiva a partir do nível necessário de tratamento para controlar os sintomas e as exacerbações da doença. A gravidade pode mudar ao longo de meses ou anos e pode ser avaliada assim que o paciente estiver em tratamento por alguns meses (GINA, 2019):

- Asma leve é aquela bem controlada com medicação de controle sozinha ou com medicação de manutenção de baixa intensidade como baixas doses de CI ou antagonista dos receptores de leucotrieno (etapa 1 ou 2 de GINA);
- Asma moderada é aquela bem controlada com baixas doses de CI + LABA (etapa 3 de GINA);
- Asma grave requer altas doses de CI + LABA para prevenir o descontrole da doença; ou aquela que permanece não controlada mesmo com o tratamento (etapa 4 ou 5 de GINA).

Segundo GINA (2019), nos estudos epidemiológicos ou ensaios clínicos, a classificação da gravidade tem sido baseada na etapa do tratamento sendo que os pacientes na etapa 1 ou 2 são descritos com asma leve, os pertencentes a etapa 3 – 4 são considerados com asma moderada e os que estão na etapa 4 – 5, moderada a grave.

4.4. Tratamento recomendado

O objetivo do tratamento da asma é diminuir os sintomas (limitação da atividade, sintomas diários, sono perturbado) e o risco de desfechos relacionados (exacerbações, limitação do fluxo aéreo recorrentes), ou seja, controlar a doença com o tratamento adequado. Os medicamentos são muito importantes no controle, porém o tratamento não-medicamentoso é de fundamental importância (OMS, 2017; PAPI, 2018).

Por meio do controle dos sintomas e melhora ou estabilização da função pulmonar, os paciente com asma podem melhorar a qualidade de vida. Há, preconizado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Asma, tratamentos não farmacológicos e farmacológicos.

O período de tratamento da asma não é definido. Recomenda-se um a realização de ajustes dos medicamentos preventivos a fim de alcançar a dose mínima efetiva e o controle da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). No controle da asma, o tratamento não farmacológico e



farmacológico é ajustado em um ciclo contínuo que envolve avaliação, tratamento e ajuste, sendo baseado no controle dos sintomas dos pacientes, fatores de risco, comorbidades, satisfação do paciente e efeitos colaterais dos medicamentos (PAPI, 2018; GINA, 2019).

4.4.1. Tratamento não medicamentoso

Recomenda-se a diminuição da exposição aos fatores desencadeantes da asma, como alérgenos respiratórios e medicamentos. Além disso, como tratamento não medicamentoso, a educação do paciente é parte essencial para auxiliar no controle da asma, uma vez que integra todas as fases do atendimento (ambulatorial e hospitalar). Em toda consulta, o profissional de saúde deve fornecer orientações de auto-cuidado, identificação precoce dos sintomas e plano escrito para as exacerbações (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Um bom relacionamento do paciente asmático com os profissionais de saúde envolvidos no seu cuidado leva o paciente a adquirir conhecimento, confiança e habilidade para assumir um papel importante no controle da doença. Há evidências que suportam que a educação e a autogestão do cuidado reduz a morbidade em crianças e adultos (GIBSON, 2003; GUEVARA, 2003; GINA, 2019).

A autogestão do tratamento inclui o automonitoramento, plano de ação do controle da asma escrito pelo paciente para que saiba reconhecer e responder caso há agravamento dos sintomas, e reavaliação clínica periódica. Essa educação está relacionada a uma redução de 1/3 a 2/3 nas visitas de emergência, despertar noturno e interferência nas atividades da escola ou trabalho (PINNOCK, 2017).

4.4.2. Tratamento medicamentoso

Alguns medicamentos são utilizados para aliviar os sintomas e os corticoides inalatórios são necessários para controlar a progressão da asma grave e reduzir as exacerbações (OMS, 2017). Inicialmente é necessário que se defina a gravidade da doença, a partir do perfil de sintomas, histórico clínico e avaliação funcional (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Os medicamentos para o tratamento da asma podem ser divididos em medicamentos controladores e medicamentos de alívio ou resgate. Os controladores são a base do tratamento da asma persistente e possuem atividade antiinflamatória. Além do corticoide inalatório (CI), os



corticoides orais (CO), os beta 2-agonistas de longa duração (LABA), os antileucotrienos, a teofilina de ação prolongada e a imunoterapia anti IgE também são considerados medicamentos controladores. Os medicamentos de alívio são aqueles usados de acordo com a necessidade do paciente, atuando rapidamente no alívio dos sintomas e na reversão da broncoconstrição, sendo eles beta 2-agonistas inalatórios de curta duração (SABA), anticolinérgicos inalatórios e teofilina de curta duração (SBPN, 2002; LOHIA; SCHLOSSER, SOLER, 2013; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). A conduta farmacológica inicial e a manutenção, de acordo com o PCDT (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013), estão detalhados nos QUADRO 2 e

QUADRO 3:

QUADRO 2. Conduta inicial para o tratamento da asma de acordo com a qualidade.

Classificação inicial da gravidade	Conduta farmacológica
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: Beta2-agonista de curta duração; CI: corticosteroide inalatório; CO: corticosteroide oral.

QUADRO 3. Tratamento de manutenção baseada 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.

SABA: Beta2-agonista de curta duração; CI: corticosteroide inalatório; CO: corticosteroide oral.

A GINA (2019) divide o tratamento em cinco etapas, de acordo com a gravidade e os tratamentos necessários para o controle dos sintomas (



Quadro 4).

QUADRO 4. Etapas de tratamento do paciente com asma, de acordo com GINA, 2019.

	Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3	Etapa 4	Etapa 5
Primeira escolha	-	Baixa dose de CI	Baixa dose de CI + LABA	Média a alta dose de CI+LABA	Encaminhar para tratamento adicional
Opções de controle	Considerar reduzir a dose de CI	Antagonista de receptor do leucotrieno Baixa dose de teofilina	Média ou alta dose de CI Baixar a dose de CI + LABA (ou + teofilina)	Adicionar tiatrópio Alta dose de CI + LABA (ou + teofilina)	Adicionar tiatrópio Adicionar baixa dose de CO
Medicamentos de resgate	SABA, caso necessário		SABA se necessário ou baixa dose de CI/formoterol		

No Sistema Único de Saúde (SUS), os medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento da asma são (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013):

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

4.4.2.1. EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos adversos do uso de CI estão ligados às doses, duração da terapia e tipo de dispositivo utilizado. As principais manifestações são: candidíase oral, rouquidão, tosse, efeito de freon e irritação na gargata. Assim como os CI, efeitos adversos dos corticoides sistêmicos também tem relação com dose e tempo, podendo causar hipertensão, hiperglicemia, ganho de peso, púrpura, miopatia, dentre outros. Já os broncodilatadores de curta ação podem causar



tremores, cefalia e taquicardia, e os de longa ação além destes, palpitações e câimbras (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

4.5. Instrumentos utilizados para a avaliação da doença

GLOBAL EVALUATION OF TREATMENT EFFECTIVENESS (GETE)

Medida simples, composta por múltiplos aspectos da avaliação clínica do paciente com asma, incluindo uma entrevista, revisão do prontuário, espirometria, diário de sintomas, uso de medicação de resgate e medida do pico de fluxo respiratório (QUADRO 5.) (COSTA, 2015).

QUADRO 5. Ferramenta Global Evaluation of Treatment Effectiveness (GETE).

Versão para paciente	Quão eficaz tem sido seu tratamento no controle da sua asma?
Versão para o médico	Quão eficaz tem sido o tratamento no controle da asma do paciente?
Resultados	<ul style="list-style-type: none">• Completo controle da asma• Forte melhoria da asma• Melhoria da asma discernível, mas limitada• Nenhuma mudança da asma• Agravamento da asma

ASTHMA CONTROL TEST (ACT) (SCHATZ, 2006)

O teste é composto por cinco perguntas (quatro relacionadas aos sintomas e uma do nível de controle autoavaliado pelo paciente) e a pontuação varia de cinco (asma mal controlada) a 25 (asma bem controlada). Avalia a interferência nas atividades, falta de ar, sintomas noturnos, uso de medicação de resgate e autoavaliação do controle da asma (ALHOSSAN, 2017).

A diferença mínima importante para a ACT foi definida como 3 pontos. O QUADRO 6 abaixo mostra a interpretação da pontuação.

QUADRO 6. Avaliação da asma de acordo com Asthma Control Test (ACT).

Pontuação ACT	Interpretação
---------------	---------------



5 – 15	Asma mal controlada
16 – 19	Asma parcialmente controlada
20 – 25	Asma bem controlada

Fonte: GINA, 2019

ASTHMA CONTROL QUESTIONNAIRE (ACQ)

Essa medida inclui tanto os sintomas relatados pelo paciente quando o FEV₁. É calculada como a média de cinco, seis ou sete itens, de acordo com cada versão. Todas as versões possuem cinco questões relacionadas aos sintomas, o ACQ-6 incluiu o uso de medicação de alívio, e no ACQ-7 a pontuação do FEV₁ antes do uso de broncodilatador é calculada juntamente com os itens de sintomas alívio (LEITE, 2008).

A pontuação varia de 0 (completamente controlada) a 6 (extremamente mal controlada). Uma diminuição na pontuação de 0,5 pontos é considerado uma melhoria clinicamente importante. O QUADRO 7 abaixo mostra a relação da pontuação com o controle da asma (GINA, 2019).

QUADRO 7. Avaliação da asma de acordo com a pontuação do Asthma Control Questionnaire (ACQ).

Pontuação ACQ	Interpretação
0 – 0,75	Asma bem controlada
0,75 – 1,5	Zona cinzenta
>1,5	Asma mal controlada

Fonte: GINA, 2019

ASTHMA QUALITY-OF-LIFE QUESTIONNAIRE (AQLQ) E MINI-AQLQ

É um questionário muito utilizado em ensaios clínicos, que mede o comprometimento funcional em adultos com asma, ou seja, a qualidade de vida. É um instrumento com quatro domínios, sendo eles sintomas, limitação da atividade, estímulos ambientais e emocional). Um



aumento na pontuação AQLQ ou 0,5 na mini-AQLQ é considerada uma melhoria clinicamente significativa (ALHOSSAN, 207).



5. A TECNOLOGIA

A empresa Novartis já havia apresentado demanda para o omalizumabe (Xolair®) em outros dois momentos, 2012 e 2015, para a mesma indicação. A recomendação da Conitec foi de não incorporação.

5.1. Descrição

O Omalizumabe, um anticorpo monoclonal IgG1k humanizado derivado do DNA, liga-se seletivamente à imunoglobulina E humana (IgE) que está circulando no plasma. Sendo assim, ele evita a ligação do IgE ao receptor FcεRI de alta afinidade, reduzindo a quantidade de IgE livre no plasma, previndo o desencadeamento da cascata alérgica (XOLAIR, 2015).

É administrado via subcutânea, e a dose e a frequência de administração são determinadas pelo nível sérico basal da imunoglobulina E (IgE) (UI/mL) (XOLAIR, 2015).

Após a absorção subcutânea, o medicamento tem uma biodisponibilidade absoluta de 62%, sendo alcançado o pico de concentração sérica após uma média de 7 a 8 dias. A eliminação do omalizumabe envolve o processo de eliminação de IgG, bem como via ligação específica e formação de complexo com o alvo da ligação (IgE). A eliminação hepática inclui a degradação no sistema retículo-endotelial do fígado e células endoteliais. A IgG intacta também é excretada pela bile. Nos pacientes asmáticos, a meia-vida de eliminação sérica do omalizumabe foi em média de 26 dias (XOLAIR, 2015).

5.2. Ficha técnica

Tipo: Medicamento.

Princípio Ativo: Omalizumabe.

Nome comercial: Xolair®

Apresentação: 150 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC + AMP VD INC DIL 2 ML (150mg pó para solução injetável, embalagem contendo 1 frasco-ampola + 1 ampola diluente).

Detentor do registro: Novartis Biociência S.A.

Fabricante: Novartis Biociência S.A.



Indicação aprovada na Anvisa: Omalizumabe é uma imunoterapia inespecífica anti-IgE indicado para adultos e crianças (acima de 6 anos de idade) com asma alérgica persistente, moderada a grave, cujos sintomas são inadequadamente controlados com corticoides inalatórios (CI). Também é indicado como terapia adicional para uso adulto e pediátrico (acima de 12 anos de idade) em pacientes com urticária crônica espontânea refratária ao tratamento com anti-histamínicos H1.

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa duração (LABA).

Posologia e Forma de Administração: Apenas administração subcutânea. 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 nessas medidas, 75 a 600 mg de Xolair® em 1 a 4 injeções devem ser necessários para cada administração. Pacientes cujo nível basal de IgE ou peso corpóreo em kg estiverem fora dos limites da tabela de dose, não devem receber Xolair®.

São necessários, no mínimo, doze semanas de tratamento para avaliar adequadamente se o paciente está respondendo ou não ao Xolair®. Xolair® é destinada a um tratamento de longa duração e a descontinuação geralmente resulta em retorno a elevados níveis de IgE livre e sintomas associados.

As doses devem ser ajustadas por mudanças significantes no peso corpóreo. As Tabela 1 e Tabela 2 demonstram as doses de Xolair® (mg por dose) administradas a cada quatro e a cada duas semanas.

TABELA 1. Doses de Xolair® (mg por dose) administradas por injeção subcutânea a cada quatro 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:

Fonte: XOLAIR, 2015.



TABELA 2. Doses de Xolair® (mg por dose) administradas por injeção subcutânea a cada duas 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	Administração a cada 4 semanas: veja Tabela 2									
> 100–200										
> 200–300										375
> 300–400									450	525
> 400–500							375	375	525	600
> 500–600						375	450	450	600	
> 600–700	225					375	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	NÃO ADMINISTRAR – não há dados disponíveis para recomendação de dose				
> 1100–1200	300	300	450	525	600					
> 1200–1300	300	375	450	525						
> 1300–1500	300	375	525	600						

Fonte: XOLAIR, 2015.

Contraindicações: É contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer outro componente do produto. Xolair® não é indicado para tratamento de exacerbações agudas de asma, broncospasmo agudo ou *status asmaticus*. Não foi estudado em pacientes com síndrome de hiperimmunoglobulina; aspergilose broncopulmonar alérgica; doenças autoimunes; condições mediadas por imunocomplexo ou para prevenção de reações anafiláticas. Não foi adequadamente estudado em dermatite atópica, rinite alérgica ou alergia alimentar. Também não foi estudado em doenças autoimunes, condições mediadas por imunocomplexo, ou naqueles com insuficiência renal ou hepática pré-existente. Deve-se ter cuidado ao administrar Xolair® a essa população de pacientes.

Precauções: Não é recomendada a interrupção abrupta de corticosteroides sistêmicos ou inalatórios após o início da terapia com Xolair®. A diminuição do corticosteroide deve ser realizada gradualmente sob supervisão direta de um médico. O omalizumabe pertence à categoria de risco de gravidez B, portanto, não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Populações especiais: insuficiência renal ou hepática; pacientes pediátricos; pacientes idosos.

Eventos adversos: Como qualquer proteína, podem ocorrer reações alérgicas locais ou sistêmicas, incluindo anafilaxia. Também pode causar aumento de infecções parasitárias em pacientes com alto risco crônico para infecção helmíntica. Os pacientes em uso do Xolair® devem ser informados que se apresentarem tontura, fadiga, síncope ou sonolência, não devem dirigir ou operar máquinas.



5.3. Preço proposto para incorporação

QUADRO 8. Apresentação de preços disponíveis para o omalizumabe (Xolair® – Novartis).

Apresentação	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% **	Preço praticado em compras públicas***
150 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC + AMP VD INC DIL 2 ML	R\$ 500,00	R\$ 1693,81	R\$ 1.622,06

*Preço apresentado pelo demandante.

**Lista de preços de medicamentos - Preços Fábrica e Máximos de Venda ao Governo, Secretaria Executiva CMED, atualizada em 06/07/2019, Acessar em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.

***Média ponderada das compras realizadas em 2018, conforme Banco de preços em saúde (BPS) e/ou BPS, acesso em 12/06/2019 acessar em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo fabricante Novartis Biociência S.A. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do omalizumabe (Xolair®), para o tratamento de asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa duração (LABA), visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1. Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no QUADRO 9.

QUADRO 9. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).

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

CI: corticoide inalatório; LABA: beta-2 agonista de longa duração.

*Asma alérgica grave não controlada foi considerada como aquela correspondente a etapa 5 de tratamento, segundo 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 CI associado a um LABA (terapia padrão), quando comparado à terapia padrão isolada?

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o demandante realizou uma busca por meio de estratégia de busca nas bases Registro *Cochrane* Central de Ensaio Controlados, *The Cochrane Library*, MedLine (via PubMed), LILACS (via BVS), CRD (Centre for Reviews and Dissemination) e Embase (Apêndice 3. Características dos estudos incluídos)

TABELA 9. Características dos estudos incluídos na avaliação da evidência científica.

Estudo	Delineamento	População	Comparação	Terapia padrão	Seguimento	Principais desfechos avaliados
NORMAN, 2013	Revisão sistemática	24 estudos incluídos (ECR e observacionais)	Omalizumabe vs. Placebo (terapia padrão) e Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	NA	NA	Exacerbação, uso de medicamento, qualidade de vida, FEV ₁ , dentre outros.
ALHOSSAN, 2017	Revisão sistemática e metanálise	25 estudos observacionais	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	NA	NA	GETE, FEV ₁ , AQLQ, ACT, uso de medicamentos, exacerbação, hospitalização
RODRIGO; NEFFEN, 2015	Revisão sistemática	3 estudos de população pediátrica e adolescents	Omalizumabe vs. Placebo (terapia padrão)	NA	NA	Exacerbação, hospitalização, sintomas da asma, segurança
GRIMALDI-BENSOUDA, 2013	Observacional	Asma grave persistente e não controlada ^b com CI + LABA (pacientes com 18 anos ou mais)	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	CI + LABA		Hospitalização e visitas a emergência



LAFEUILLE, 2012	Observacional	Asma alérgica não controlada com pelo menos 12 semanas (período <i>baseline</i>) de CI + LABA	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	CI + LABA		Hospitalização e visitas a emergência
MOLIMARD, 2010	Observacional	Pacientes com asma alérgica grave que receberam omalizumabe				Manutenção do uso de CO, exacerbações e hospitalização
DESCHILDRE, 2013	Observacional, multicêntrico	Pacientes menores de 18 anos com asma alérgica grave tratados com omalizumabe	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	NA	12 meses	Controle da asma, exacerbações, função pulmonar e segurança.
LI., 2016	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Asma moderada a grave persistente e não controlada ^a com CI + LABA (pacientes entre 18 e 75 anos)	Omalizumabe vs. Placebo	CI + LABA	24 semanas	Primário: mudança no PEF da manhã. Secundário: FEV 1% predito; ACT; uso de medicamento de resgate e escores de sintomas de asma; AQLQ; GETE; e segurança
CASALE, 2019	Observacional prospectivo	Pacientes com 12 anos ou mais com asma alérgica e que eram candidatos a terapia com o omalizumabe.	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	NA	48 semanas	Taxa de exacerbação, hospitalização, função pulmonar e segurança.
PILON, 2018	Observacional retrospectivo	Asma alérgica de moderada a grave em tratamento com media a alta dose de CI com LABA ou agonista do receptor de leucotrieno, teofilina ou zileutona	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	NA	12 meses	Controle da asma (ACT), FEV ₁ predito e uso de CO.
HUMBERT, 2018	Multicêntrico, observacional, retrospectivo	Pacientes com 6 anos ou mais com asma alérgica grave não controlada tratados com omalizumabe.	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	CI + LABA	12 meses	GETE, exacerbação,



GIBSON, 2016	Observacional, multicêntrico	Pacientes com asma alérgica grave em uso do omalizumabe <i>naive</i> .	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	NA	6 meses	ACQ-5 e AQLQ
NIVEN, 2016	Observacional	Pacientes com asma alérgica grave (≥ 16 anos) em uso do omalizumabe.	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	NA	12 meses	Uso de CO, exacerbação, função pulmonar.
SPOSATO, 2016	Observacional	Pacientes com asma alérgica não controlada mesmo com o uso de altas doses de CI + LABA, em uso de omalizumabe.	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	CI + LABA	12 meses	FEV ₁ , exacerbações, ACT
NOVELLI, 2015	Observacional	Pacientes em uso do omalizumabe,	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	NA	32 meses	Função pulmonar, AQLQ e controle da asma
ANCOCHEA, 2014	Retrospectivo, multicêntrico	Pacientes com asma alérgica grave (≥ 12 anos) que receberam pelo menos uma dose de omalizumabe,	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	NA	5 meses	FEV ₁ , AQLQ, ACQ e GETE
YORGANCIOĞLU, 2018	Retrospectivo	Asma alérgica grave e não controlada ^b com CI + LABA (pacientes acima de 18)	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	CI + LABA	5 anos	Redução de exacerbação, hospitalização e uso de esteroides orais; melhora do FEV ₁ e do escore ACT

ACT: *Asthma Control Test*; AQLQ: *Asthma Quality-of-Life Questionnaire*, CI: corticoide inalatório; CS: exacerbação clinicamente significante; FEV: volume expiratório forçado; LABA: beta-2 agonista de longa duração; GETE: *Global Evaluation of Treatment Effectiveness*; NA: não se aplica.



Apêndice 4. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

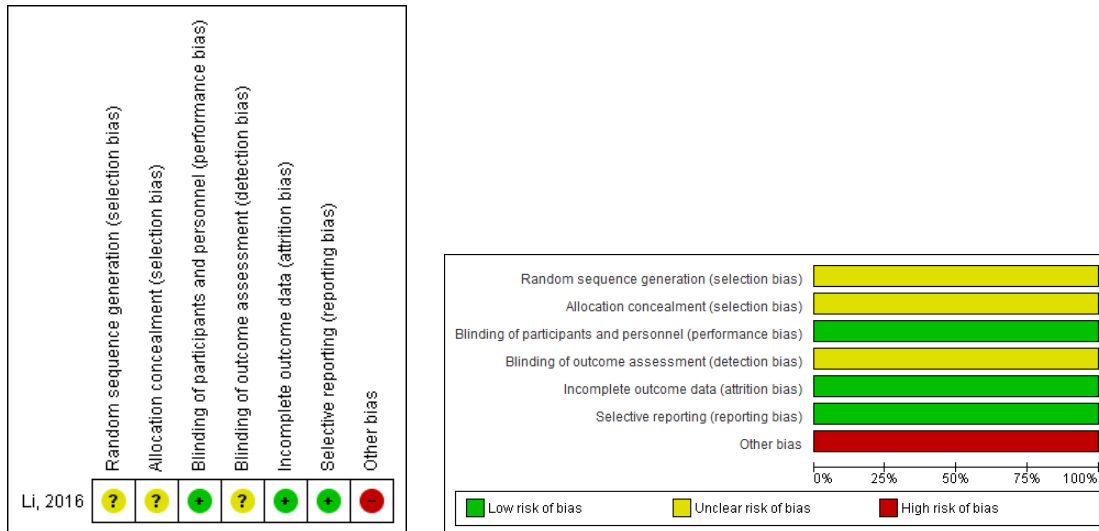


FIGURA 3. Gráficos da avaliação do risco de viés dos estudos observacionais

QUADRO 16. Avaliação da qualidade dos estudos observacionais

Parâmetros	DESCHILDRE, 2013	CASALE, 2019	LAFEUILLE, 2012	PILON, 2018	GRIMALDI-BENSOUDA, 2013	YORGANCIOĞLU, 2018
Seleção	Representividade da amostra na coorte exposta	*	*	*	*	*
	Seleção da coorte não exposta	*	*	*	*	*
	Determinação da exposição	*	*	*	*	*
	Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo					
Comparabilidade	Comparabilidade da coorte baseada no desenho e análise	*			*	
	Desfecho	Avaliação do desfecho	*	*		*



	Seguimento suficiente para ocorrência dos desfechos	*	*	*	*	*	*
	Adequação de acompanhamento da coorte	*	*			*	
	Total (máximo 9 pontos)	7	6	4	6	6	4
	Qualidade	Alta	Baixa	Baixa	alta	Baixa	Baixa

QUADRO 17. Avaliação da qualidade dos estudos observacionais (continuação).

	Parâmetros	HUMBERT, 2018	GIBSON, 2016	NIVEN, 2016	SPOSATO, 2016	NOVELLI, 2015	ANCOCHEA , 2014	MOLIMARD , 2010
Seleção	Representividade da amostra na coorte exposta	*	*	*	*	*	*	*
	Seleção da coorte não exposta	*	*	*	*	*	*	*
	Determinação da exposição	*	*	*	*		*	*
	Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo							
Comparabilidade	Comparabilidade da coorte baseada no desenho e análise	*	*	*	*	*	*	*
Desfecho	Avaliação do desfecho	*	*	*	*		*	
	Seguimento suficiente para ocorrência dos desfechos	*	*	*		*	*	
	Adequação de acompanhamento da coorte	*	*	*			*	
	Total (máximo 9 pontos)	7	7	7	5	4	7	4
	Qualidade	Alta	Alta	Alta	Baixa	Baixa	Alta	Baixa



QUADRO 18. Avaliação da qualidade dos estudos de revisão sistemática e metanálise incluídos no parecer.

Domínios	NORMAN, 2013	RODRIGO; NEFFEN, 2015	ALHOSSAN, 2017
As perguntas e os critérios de inclusão da pesquisa incluíram os componentes do PICO?	Sim	Sim	Sim
Havia protocolo de revisão?	Sim	Não	Não
Houve explicação da seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão?	Sim	Sim	Sim
A estratégia de busca foi abrangente?	Sim	Sim	Sim
A seleção dos estudos foi em duplicata?	Sim	Sim	Não
A extração de dados dos estudos foi em duplicata?	Sim	Sim	Sim
Há lista de estudos excluídos com as justificativas das exclusões?	Parcialmente sim	Parcialmente sim	Não
Houve detalhamento adequado dos estudos incluídos?	Sim	Sim	Não
A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi satisfatória?	Sim	Não	Não
Os autores relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos?	Sim	Sim	Não
Se a metanálise foi realizada, os métodos para a combinação estatística foram adequados?	NA	Sim	Sim
Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés nos estudos incluídos sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	NA	Sim	Não
Houve discussão e interpretação do risco de viés dos estudos incluídos?	Sim	Não	Não
A heterogeneidade observada foi explicada e discutida?	Sim	Sim	Sim
Se eles realizaram uma síntese quantitativa, houve investigação adequada do viés de publicação e discussão do provável impacto nos resultados da revisão?	Sim	Não	Sim
Os autores relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para a realização da revisão?	Sim	Sim	Sim
Qualidade	Moderada	Criticamente baixa	Criticamente baixa



Anexo 1), em 2014 e atualizada em 2018.

Os critérios de elegibilidade foram: 1) Critérios de inclusão: Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos randomizados controlados, estudos observacionais prospectivos, estudos observacionais retrospectivos e estudos de mundo real; 2) Critérios de exclusão: Estudos de extensão de ensaios clínicos randomizados, registros de ensaios controlados em andamento, avaliações econômicas, revisões narrativas, estudos que incluíssem outras indicações terapêuticas de omalizumabe, análise post-hoc de estudos randomizados previamente publicados, análises compiladas de dados de estudos randomizados já publicados, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos, estudos fase I e II, relatos ou séries de casos, estudos observacionais com $n < 60$ no grupo omalizumabe.

Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, o demandante selecionou 45 referências. (Anexo 2).

O demandante também realizou a avaliação da qualidade de acordo com o tipo de estudo. Na primeira revisão sistemática (de 2014), os ensaios clínicos randomizados (ECR) foram avaliados pela ferramenta Jadad (1996) e as revisões sistemáticas pela ferramenta AMSTAR (SHEA, 2017). Já atualização da revisão, a avaliação dos ensaios clínicos e revisões sistemáticas e/ou metanálises foram realizadas com o auxílio dos checklists elaborados pelo grupo *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (2015).

Na revisão realizada pelo demandante em 2014, os ECR tiveram a qualidade da evidência classificada como alta (5) ou baixa (3), enquanto a revisão sistemática atendeu todos os critérios da ferramenta utilizada. Não foi apresentada a avaliação da qualidade dos estudos observacionais incluídos. Em relação aos estudos incluídos na atualização da revisão (2018), duas revisões sistemáticas e/ou metanálise apresentaram qualidade global alta e uma qualidade global aceitável. Já o ECR apresentou alta qualidade. Para os estudos de coorte, todos tiveram a qualidade global avaliada como aceitável.

6.2. Avaliação crítica da demanda

A Secretaria-Executiva da Conitec realizou a avaliação crítica e considerou adequada o acrônimo PICO, assim como a pergunta de pesquisa, estratégia de busca, critérios de elegibilidade e bases de dados pesquisadas.



Com base na pergunta PICO estruturada acima, o demandante selecionou 45 referências. Dentre as referências selecionadas pelo demandante, foram consideradas somente as que atenderam ao acrônimo PICO e critérios de elegibilidade. Os motivos de exclusão dos estudos não considerados, encontram-se no QUADRO 10 abaixo.

QUADRO 10. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante.

ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE	AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	
	INCLUÍDOS	EXCLUÍDOS - MOTIVOS
NORMAN, 2013	X	
BARDELAS, 2012		Está incluído na revisão de Norman, 2013.
RUBIN, 2012		Está incluído na revisão de Alhosan, 2017.
BOUSQUET, 2011		Está incluído na revisão de Norman, 2013; Alhosan, 2017.
HANANIA, 2011		Está incluído na revisão de Norman, 2013.
OHTA, 2009		Está incluído na revisão de Norman, 2013.
NIVEN, 2008		Análise pós-hoc de um subgrupo de um estudo previamente publicado
HUMBERT, 2005		Está incluído na revisão de Norman, 2013.
AYRES, 2004		Está incluído na revisão de Norman, 2013.
CAMINATI, 2014		Menos de 60 pacientes no braço omalizumabe.
BARNES, 2013		Está incluído na revisão de Norman, 2013; Alhosan, 2017.
BRAUNSTAHL, 2013a		Está incluído na revisão de Norman, 2013; Alhosan, 2017
BRAUNSTAHL, 2013b		Está incluído na revisão de Norman, 2013.
GRIMALDI-BENSOUDA, 2013	X	
LAFEUILLE, 2013		Não fica claro que os pacientes tinham asma alérgica grave não controlada.
LAFEUILLE, 2012	X	
SCHUMANN, 2012		Está incluído na revisão de Alhosan, 2017.
TZORTZAKI, 2012		Está incluído na revisão de Norman, 2013; Alhosan, 2017.
WITTCHEN, 2012		Menos de 60 pacientes no braço omalizumabe.
CAZZOLA, 2010		Está incluído na revisão de Norman, 2013.
MOLIMARD, 2010	X	
BRUSSELLE, 2009		Está incluído na revisão de Norman, 2013; Alhosan, 2017.
KORN, 2009		Está incluído na revisão de Norman, 2013; Alhosan, 2017.
BUSSE, 2011		Está incluído na revisão de Norman, 2013.
KULUS, 2010		Análise de sub-grupo de estudo já publicado.
LANIER, 2009		Está incluído na revisão de Norman, 2013.
DESCHILDRE, 2013	X	
ALHOSSAN, 2017	X	
CORREN, 2017		Não é uma revisão sistemática.
RODRIGO; NEFFEN, 2015	X	
LI, 2016	X	
CASALE, 2019	X	
CANONICA, 2018		Não foi possível distinguir os pacientes com asma alérgica de asma sazonal.
PILON, 2018	X	
HUMBERT, 2018	X	
BHUTANI, 2017		Não fica claro que os pacientes tinham asma alérgica grave não controlada.
DI BONA, 2017		Não tem comparação
SNELDER, 2017		Apenas 65% dos pacientes preencheram os critérios de uso do omalizumabe no <i>baseline</i> .
SPOSATO, 2017		Utiliza dados de outros estudos já publicados e em alguns tempos de tratamento a coorte tem menos do que 60 pacientes.
GIBSON, 2016	X	
NIVEN, 2016	X	



SPOSATO, 2016	X	
NOVELLI, 2015	X	
ANCOCHEA, 2014	X	
BRAUNSTAHL, 2014		Desfechos já relatados em estudos incluídos em revisões.

Além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou-se 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 na estratégia PICO do demandante (QUADRO 9). A busca foi realizada nas bases Medline (via PubMed), Embase, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *The Cochrane Library*, entre 03/05/2019 e 30/05/2019. A estratégia de busca detalhada encontra-se no



Apêndice 1.

Com base nos critérios de inclusão, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foi incluído o estudo Yorgancıoğlu, 2018, além dos selecionados pelo demandante. O fluxograma de seleção dos estudos encontram-se detalhado no Apêndice 2.

6.2.1. Evidência Clínica

Foram incluídos 17 estudos, dos quais três são revisões sistemáticas (NORMAN, 2013; RODRIGO; NEFFEN, 2015; ALHOSSAN, 2017), um ensaio clínico (LI, 2016) e os demais observacionais. Não foram considerados estudos já incluídos nas revisões.

As principais características dos estudos estão descritas abaixo:

- NORMAN, 2013

Revisão sistemática com busca em diversas basesⁱⁱ para avaliar a eficácia e segurança do omalizumabe, de acordo com o PICO: 1) População: Pacientes (≥ 6 anos) com asma alérgica grave não controlada; 2) Intervenção: Omalizumabe em adição a terapia padrão (CI + LABA); 3) Comparador: Terapia padrão; 4) Desfecho: Exacerbação clinicamente significativa, sintomas de asma, incidência de exacerbação clinicamente grave, hospitalização em decorrência da asma, mortalidade, uso de corticoide oral, tempo de descontinuação, eventos adversos e qualidade de vida.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais, sendo a qualidade avaliada pelo *check-list* do *Centre of Reviews and Dissemination* (CRD) de acordo com cada estudo. Devido a heterogeneidade dos estudos incluídos, a síntese dos dados foi descritiva.

- ALHOSSAN, 2017

Revisão sistemática e metanálise com buscas nas bases Embase e MedLine. Os defechos mensurados foram a avaliação da efetividade pela ferramenta GETE, FEV1, AQLQ, uso de CO, exacerbação e hospitalização referente a asma. Foram incluídos 25 estudos na metanálise.

ⁱⁱ MedLine, MedLine In-Process & Other Non-Indexed Citations, Embrase, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) and Health Technology Assessment (HTA) Database, National Institutes for Health (NIH) ClinicalTrials.gov Register, Current Controlled Trials, Conference Proceedings Citation Index (CPCI-S), e EconLit.



- RODRIGO; NEFFEN, 2015

Na revisão sistemática os autores buscaram estudos nas bases Medline, Embase, CINAHL, Scopus, Cochrane Controlled Trial Register (CENTRAL) e ClinicalTrial.gov. Os critérios de inclusão foram estudos com população de crianças e adolescentes (6 a 18 anos) com asma alérgica; terapia do omalizumabe em comparação com placebo em adição a corticoide (oral ou parenteral); e avaliação dos desfechos: exacerbação, uso de medicamentos, FEV₁, sintomas de asma, qualidade de vida e eventos adversos. Foram incluídos 13 estudos.

- CASALE, 2019

Estudo prospectivo, de 48 semanas, conduzido nos Estados Unidos da América. Médicos identificaram pacientes com 12 anos ou mais com asma alérgica e que eram candidatos a terapia com o omalizumabe. Os desfechos avaliados foram: taxa de exacerbação, hospitalização, função pulmonar e segurança. Também foi realizada uma análise apenas com os respondedores ao omalizumabe.

- PILON, 2018

Estudo retrospectivo, com desenho pré e pós, onde os pacientes são os próprios controles, com acompanhamento de 12 meses. Pacientes tinham que ter asma alérgica de moderada a grave em tratamento com media a alta dose de CI com LABA ou agonista do receptor de leucotrieno, teofilina ou zileutona. Os desfechos avaliados foram controle da asma (ACT), FEV₁ predito e uso de CO.

- HUMBERT, 2018

Estudo multicêntrico, observacional, realizado na França, que utilizou dados de registro de pacientes com asma alérgica grave não controlada tratados com omalizumabe. Os pacientes deveriam ter 6 anos ou mais. Os desfechos foram medidos no inicio do estudo, de 4-6 meses e em 12 meses de tratamento.



- GIBSON, 2016

Estudo observacional, multicêntrico, não intervencional com base de dados da terapia do omalizumabe. Os médicos foram encorajados a prescrever omalizumabe para pacientes com asma alérgica grave, sendo que esses pacientes foram acompanhados por 6 meses. Foram avaliados dados de ACQ-5 e AQLQ.

- NIVEN, 2016

Estudo observacional que utilizou registro de pacientes do Reino Unido referentes a 12 meses antes do início do tratamento com omalizumabe e 12 meses após o uso. Os desfechos foram observados nos pontos 16 semanas, 8 meses e 12 meses. Os pacientes elegíveis tinham asma alérgica grave e o omalizumabe foi prescrito como parte da prática local. Foram coletados dados de uso de CO, exacerbação, função pulmonar, dentre outros.

- SPOSATO, 2016

Estudo observacional envolvendo 18 centros italianos com pacientes com asma alérgica não controlada mesmo com o uso de altas doses de CI + LABA. Pacientes foram divididos em três grupos: 18 – 39 anos, 40 – 64 anos e maiores de 65 anos. Foram considerados apenas as análises para o grupo 40-64 anos pois os demais tinham menos do que 60 pacientes.

- NOVELLI, 2015

Estudo observacional realizado na Itália, com pacientes que fazem uso do omalizumabe. Medidas como função pulmonar, AQLQ e controle da asma foram avaliados.

- ANCOCHEA, 2014

Estudo retrospectivo, multicêntrico, com duração de 5 meses, utilizando dados de registro espanhol. Os pacientes tinham 12 anos ou mais e receberam pelo menos uma dose de omalizumabe, com asma alérgica grave. Foram coletados dados como FEV₁, AQLQ, ACQ e GETE.



- LI, 2016

Pacientes com 18 a 75 anos com diagnóstico confirmado de asma alérgica grave moderada a grave foram randomizados 1:1 a receber omalizumabe ou placebo por 24 semanas. Antes, os pacientes passaram por duas semanas de adequação do tratamento e quatro semanas de fase do estudo para determinar o controle da doença. O desfecho primário foi a mudança média após 24 semanas do pico de fluxo expiratório (PEF) matutino em comparação ao *baseline*. Outros desfechos foram: FEV_{1%}, escore ACQ, escore dos sintomas da asma e uso de medicamento, escore AQLQ, GETE e eventos adversos.

- LAFEUILLE, 2012

Estudo retrospectivo de coorte com análise pré e pós tratamento. Para ser incluído no estudo, pacientes precisavam ter pelo menos uma dispensação de omalizumabe e pelo menos 12 meses de cobertura de seguro contínua antes e depois da primeira dispensação de omalizumabe (determinada como a data de início no estudo). Além disso, os pacientes deveriam asma não controlada com pelo menos oito semanas de altas doses de IC + LABA durante os 12 meses de *baseline* do estudo. O período pós-omalizumabe foi definido como os 12 meses após o início do tratamento com omalizumabe, enquanto que o período pré-omalizumabe corresponde aos 12 meses antes do início do uso do medicamento.

- GRIMALDI-BENSOUDA, 2013;

Médicos pneumologistas franceses identificaram pacientes acompanhados por pelos menos um ano, maiores de 18 anos com asma grave não controlada mesmo com o uso de CI + LABA. O início da participação na coorte foi estabelecida como 10 meses antes da identificação do paciente. Para minimizar o viés de observador, todos os dados foram obtidos por pesquisadores independentes do investigador. Os desfechos avaliados foram hospitalização e visitas a emergência.

- YORGANCIOĞLU, 2018



Estudo retrospectivo, multicêntrico que utilizou dados das avaliações e consultas médicas em pacientes maiores de 18 anos que receberam pelo menos uma dose de omalizumabe para asma alérgica grave não controlada na Turquia. Os dados foram coletados entre setembro de 2014 e março de 2015, de registros médicos hospitalares. Os dados relacionados a exacerbações, hospitalização e o uso de medicamento de resgate foram coletados um ano antes do *baseline*, na semana 16 e nos anos 3 e 5. Além disso, também foram avaliados a função pulmonar e os eventos adversos.

- MOLIMARD, 2010

Estudo observacional com dados de vida real de pacientes da França, Alemanha e Reino Unido que utilizaram o omalizumabe por pelo menos 16 semanas. O estudo avaliou os seguintes desfechos: manutenção do uso de CO, exacerbações e hospitalização.

- DESCHILDRE, 2013

Estudo observacional, multicêntrico, com acompanhamento de um ano que incluiu pacientes menores de 18 anos com asma alérgica grave tratados com omalizumabe. Foram coletados sobre o controle da asma, exacerbações, função pulmonar e segurança.

Avaliação da qualidade dos estudos

Para a avaliação da qualidade foram utilizadas as seguintes ferramentas: *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews - AMSTAR* (SHEA, 2017), *Newcastle-Otawa Scale* (WELLS, 2000) e *Risk of Bias* da *Cochrane*, para revisões sistemáticas, estudos observacionais e ensaios clínicos, respectivamente.

De acordo com o AMSTAR (SHEA, 2017), o estudo de Norman e colaboradores (2013) obteve moderada qualidade, os estudos de Rodrigo e Neffen (2015) e Alhossan (2017) obtiveram qualidade criticamente baixa. Os estudos de Rodrigo e Neffen (2015) e Alhossan (2017) não mencionaram protocolo de revisão, avaliação do risco de viés satisfatória, nem discussão sobre seus possíveis impactos nos resultados.

Uma limitação que pode ser apontada para todos os três estudos de revisão sistemática e metanálise é de que os estudos incluídos nas revisões não tinham a mesma população, como



os estudos observacionais. Ou seja, nem todos os pacientes desses estudos faziam uso de CI + LABA no início do estudo.

O estudo randomizado (LI, 2016) apresentou de alto risco de viés. O estudo não descreve como foi a randomização nem a alocação dos pacientes, não detalha com clareza como o cegamento foi realizado, nem se foi realizado no caso dos avaliadores; e não descreve o papel do suporte financeiro recebido pela indústria.

A ferramenta Newcastle-Ottawa (WEELS, 2000) foi aplicada aos estudos observacionais que tiveram as seguintes pontuações: quatro (NOVELLI, 2015; LAFEUILLE, 2012; YORGANCIOĞLU, 2018), cinco (SPOSATO, 2016), seis (GRIMALDI-BENSOUDA, 2013; CASALE, 2019; PILON, 2018; MOLIMARD, 2010) e sete (DESCHILDRE, 2013; HUMBERT, 2018 ; GIBSON, 2016; NIVEN, 2016; ANCOCHEA, 2014) de um total máximo de nove. Em todos os estudos o desfecho de interesse estava presente no início do seguimento, sendo que o desfecho observado era a mudança em relação ao *baseline*; e apenas em um a avaliação era independente.

Para acessar a qualidade, foi utilizado a conversão da seguinte forma (PENSON; KRISHNASWAMI; JULES, 2012):

- Alta qualidade: 3 ou 4 estrelas no domínio seleção, e 1 ou 2 estrelas no domínio comparabilidade, e 2 ou 3 estrelas no domínio resultado;
- Média qualidade: 2 estrelas no domínio seleção, e 1 ou 2 estrelas no domínio comparabilidade, e 2 ou 3 estrelas no domínio resultado;
- Baixa qualidade: 0 ou 1 estrela no domínio seleção, ou 0 ou 1 estrela no domínio comparabilidade, ou 0 a 1 estrela no domínio resultado;

De acordo com essa avaliação, seis estudos apresentaram qualidade metodológica avaliada como alta (DESCHILDRE, 2013; ANCOCHEA, 2014; GIBSON, 2016; NIVEN, 2016; HUMBERT, 2018; PILON, 2018) e sete estudos com qualidade baixa (MOLIMARD, 2010; LAFEUILLE, 2012; GRIMALDI-BENSOUDA, 2013; NOVELLI, 2015; SPOSATO, 2016; YORGANCIOĞLU, 2018; CASALE, 2019).

No entanto, cabe ressaltar que a maioria dos estudos observacionais incluídos tinham outras limitações que não foram captadas no instrumento de avaliação da qualidade. Primeiramente, a população do estudo não representava totalmente a população de interesse (asma alérgica grave não controlada apesar do uso de CI + LABA). Em muitos casos, nem todos



os pacientes faziam uso da combinação dessa terapia no início do estudo. Outro ponto a ser levantado refere-se a comparação das coortes. Todos os estudos observacionais compararam os pacientes antes do início do uso do omalizumabe (*baseline*) e depois de um período de uso da medicação. Sendo assim, considerou-se que os estudos observacionais apresentaram limitações.

As características dos estudos incluídos encontram-se detalhados no Apêndice 3 e a avaliação da qualidade no Apêndice 4.

Desfechos

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: função pulmonar, exacerbações, GETE, ACQ, AQLQ, ACT, hospitalização, uso de medicamentos e eventos adversos.

6.2.1.1. FUNÇÃO PULMONAR

Dados de FEV₁ estavam presentes em 1225 pacientes (4-6 meses), 1542 (12 meses) e 547 pacientes (24 meses), na metanálise de Alhossan e colaboradores (2017). Em comparação com as medidas de *baseline*, houve melhoras significativas no FEV₁ após 4-6 meses (9,04% FEV₁ predito; Cohen's *d*ⁱⁱⁱ = 0,47), 12 meses (10,6% FEV₁ predito; Cohen's *d* = 0,51) e 24 meses (9,6% FEV₁ predito; Cohen's *d* = 0,50) de tratamento.

Yorgancıoğlu e colaboradores (2018) encontraram que no primeiro ano, o FEV₁ foi de 61,2±18,6 (*baseline*) para 73,8±19,5 (p<0,001); no terceiro ano foi de 58,8±18,1 (*baseline*) para 75,4±20,1 (p<0,001); e 55,9±12,4 (*baseline*) para 65,1±18,5; (p<0,001) no quinto ano. Os valores de *baseline* mudaram em relação ao primeiro, terceiro e quinto ano devido ao número de pacientes ao final de cada ano, sendo 318, 110 e 33, respectivamente.

Outros estudos também corroboram com os achados de que o omalizumabe melhorou o FEV₁ em comparação com o placebo, como:

ⁱⁱⁱ Uma das maneiras de medir o tamanho do efeito, sendo: 0,2 – efeito pequeno; 0,5 – efeito médio; 0,8 – efeito grande.



- LI, 2016: o FEV₁ predito, nas semanas 8 a 24, os pacientes em uso de omalizumabe apresentaram melhora em relação ao placebo (LSM^{iv} 4,12%; p=0,001). Após 24 semanas, o omalizumabe mostrou uma melhora na média do débito expiratório máximo instantâneo (mPEF) quando comparado ao placebo, porém sem significância estatística;
- DESCHILDRE, 2013: a média de melhora do FEV₁ foi de 4,9% (p=0,023) e de 9,5% para o FEV_{25-75%} (p=0,002);
- CASALE, 2019: a função pulmonar permaneceu inalterada durante o estudo;
- PILON, 2018: no período pós-omalizumabe os acientes foram menos propensos a apresentar FEV₁ predito < 80%, porém a melhora não foi significativa.
- NIVEN, 2016: a média de melhora do FEV_{1%} foi de 71,4%, 74,6% e 71,3% em 16 semanas, 8 meses e 12 meses, respectivamente, com p<0,001 em cada comparação com o *baseline*.
- SPOSATO, 2016: FEV_{1%} predito foi de 68% no *baseline* para 82% após os 12 meses do estudo (p<0,001).
- ANCOCHEA, 2014: melhora da média de FEV₁ de 79,1 para 84,3 do *baseline* para o final do estudo (p<0,001).

6.2.1.2. EXACERBAÇÕES

Nos estudos encontrados, percebe-se que as exacerbações podem ser avaliadas de maneira global ou divididas em exacerbações clinicamente significantes (CS) e graves clinicamente significantes (GCS). De forma global, os estudos mostram que o uso de omalizumabe reduz a quantidade de episódios de exacerbação, tanto CS quanto GCS.

Na revisão sistemática (NORMAN, 2013), relacionado ao ECR incluídos, o omalizumabe reduziu a taxa de exacerbações CS em adultos, sendo mais acentuada em pacientes respondedores a essa terapia adicional. Para os estudos observacionais, também houve redução da taxa de exacerbações em comparação com as taxas no *baseline*. Em relação a exacerbações GCS, observou-se o mesmo comportamento.

iv Mínimo quadrado.



Em outro estudo, observou-se que as exacerbações também reduziram após o uso do omalizumabe em comparação com o período pré-omalizumabe em 12 meses (2,64 menos exacerbações, Cohen's $d = 0,71$) (ALHOSSAN, 2017). Rodrigo e Neffen (2015) que avaliaram a quantidade de pacientes com exacerbações, perceberam uma redução na comparação omalizumabe vs. placebo (26,7% vs. 40,6%).

Outros estudos que avaliaram as exacerbações tiveram resultados positivos em relação ao uso do medicamento, sendo eles:

- LI, 2016: Em relação a exacerbação da asma, menos pacientes reportaram no grupo omalizumabe em comparação ao placebo (7,2% vs. 10,9%), a uma taxa de 0,61, porém sem diferença estatística ($p=0,097$).
- YORGANCIOĞLU, 2018: redução significativa ($p<0,001$) nos três pontos de observação em relação ao *baseline* – 27,2% vs 94,8%; 34,4% vs 96,3%; e 45,2% vs 100% no primeiro, terceiro e quinto ano.
- MOLIMARD, 2010: o número de exacerbações foi de 5,7 exacerbações/paciente/ano no *baseline* para 1,9 hospitalização/paciente/ano no final dos 12 meses.
- DESCHILDRE, 2013: em comparação com o ano anterior, foi observada uma diminuição no número de exacerbações, sendo que a taxa diminuiu de 4,4 (3,7-5,2) por paciente durante o ano anterior ao tratamento para 1,25 (0,55-1,95) durante o ano de tratamento ($p<0,0001$).
- CASALE, 2019: a taxa de exacerbação diminuiu de $3,00 \pm 3,28$ no *baseline* para $0,78 \pm 1,37$ em 12 meses de tratamento ($p<0,001$). De maneira global, 62,4% dos pacientes não tiveram exacerbações durante o período de estudo, em comparação com 24,6% no *baseline*.
- HUMBERT, 2018: a redução média da taxa de exacerbação anual foi de 60,2% ($\pm 88,8\%$) em crianças e 48,5% ($\pm 93,5\%$) em adultos.
- SPOSATO, 2016: não houve diferença significativa na redução do número de exacerbações após o tratamento com o omalizumabe.
- NOVELLI, 2015: mais de 50% dos pacientes não relataram exacerbação durante o tratamento e apenas 4,4% relataram duas ou mais exacerbações.



6.2.1.3. GLOBAL EVALUATION OF TREATMENT EFFECTIVENESS (GETE)

Na metanálise de Alhossan e colaboradores (2017), em média 77,2% dos pacientes atingiram a classificação de bom ou excelente na avaliação de 4 a 6 meses de tratamento, enquanto que 73% atingiram essa mesma classificação em 12 meses.

Outro estudo (LI, 2016), após 16 semanas, a proporção de pacientes que responderam o tratamento foi maior no grupo omalizumabe (GETE do investigador: 71,9%; GETE do paciente: 52,3%; $p < 0,001$) do que no placebo (GETE do investigador: 70,6%; GETE do paciente: 59,6%; $p < 0,006$). Da mesma forma, na semana 24, o GETE do investigador e do paciente para o omalizumabe versus placebo foi de 70,3% vs 50,7% ($p < 0,001$) e 71,9% vs 61,6% ($p = 0,006$), respectivamente.

6.2.1.4. ASTHMA CONTROL TEST (ACT)

No estudo de Yorgancioğlu e colaboradores (2018), os pacientes avaliados obtiveram melhora do escore do ACT avaliados no terceiro e no quinto ano, sendo 9 (4-24) no *baseline* e 21 (8-25) no terceiro ano e 21 (15-25) no quinto ano ($p < 0,01$).

Outro estudo mostrou melhora no escore ACT, sendo uma média de melhora de $4,4 \pm 4,9$ em comparação ao *baseline*. Cerca de 50% dos 85% dos pacientes considerados não controlados no *baseline* reportaram um bom controle da asma (ACT = 20) no final do estudo (CASALE, 2019).

O estudo de Pilon (2018) mostrou que o omalizumabe está associado a um melhor controle da asma em comparação com o início do estudo. No período de pós-omalizumabe, os pacientes tinham 72% mais chances de ter asma bem controlada (OR 1,72; 95% CI, 1,11–2,64) e 62% menos probabilidade de ter asma pouco controlada (OR 0,38, IC 95%, 0,25– 0,59). Outro estudo também observou melhora no escore ACT, sendo 14 no *baseline* e 21 após 12 meses ($p < 0,001$) (SPOSATO, 2016).

6.2.1.5. ASTHMA QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE (AQLQ)

O resultado da revisão sistemática de Norman e colaboradores (2013) mostrou que o uso do omalizumabe houve diferença significativa na qualidade de vida entre o início e o final



do estudos, tanto nos ECR quanto nos observacionais. Alterações de 0,91 vs. 0,46 ($p < 0,001$) para omalizumabe e placebo, respectivamente, em um estudo de 28 semanas; de 1,06 vs. -0,07 ($p < 0,01$) em outro estudo de 31 semanas; e aumento maior ou igual a 0,5 pontos em estudo de com dois anos de acompanhamento.

A metanálise de Alhossan e colaboradores (2017) também demonstrou melhora na qualidade de vida dos pacientes em uso do omalizumabe após 4-6 meses (1,29 pontos AQLQ, Cohen's $d = 1,05$) e 12 meses (1,20 pontos AQLQ, Cohen's $d = 1,51$) de tratamento com o omalizumabe.

O outro estudo que avaliou o AQLQ (LI, 2016) também encontrou resultados condizentes com os demais apresentados, sendo que após 24 semanas, o omalizumabe melhorou significativamente o escore AQLQ em todos os domínios, em comparação ao placebo. A proporção de pacientes com melhora clinicamente significativa foi maior nos que usaram omalizumabe (58,2%) em comparação ao placebo (39,3%), $p < 0,001$.

6.2.1.6. ASTHMA CONTROL QUESTIONNAIRE (ACQ)

No estudo de LI (2016), comparado com o placebo, omalizumabe mostrou redução significativa no escore ACQ nas semanas 16 (LSM -0,20; $p < 0,001$) e 24 (LSM -0,17; $p = 0,002$). A proporção de pacientes que atingiram melhorias clinicamente significantes nos escores ACQ foram de 49,5% no grupo omalizumabe e 35,5% no grupo placebo.

O estudo de Gibson e colaboradores (2018) também avaliou o ACQ na sua versão ACQ-5. De modo geral, o escore ACQ reduziu em 45% em comparação ao *baseline*, saindo de 3,5 para 2 ($p < 0,0001$). Os respondedores ao omalizumabe tiveram melhor resposta do que os não respondedores (1,8 e 0,3, respectivamente)

6.2.1.7. HOSPITALIZAÇÃO

Para esse desfecho foram considerados dados sobre hospitalização, visitas à emergência e consultas ambulatoriais.

Norman e colaboradores (2013) encontraram que as hospitalizações foram reduzidas tanto nos ECR quanto nos estudos observacionais para a população adulta e adolescentes (≥ 12 anos). Para pacientes \geq de 6 anos, um ECR incluído não demonstrou diferença



na taxa de hospitalização entre os grupos de comparação enquanto outro mostrou uma pequena diferença, porém estatisticamente significativa.

A revisão de Rodrigo e Neffen (2015) encontrou uma redução de pacientes hospitalizados em decorrência de exacerbação comparando omalizumabe e placebo, sendo 2% vs. 4,7%, respectivamente (NNTB = 36,95%, IC 21-215) .

Uma metanálise encontrou uma redução significativa, porém pequena, no número de hospitalizações após 12 meses quando comparado com os 12 meses anteriores ao início da terapia com omalizumabe (0,53 menos hospitalizações, Cohen's d = 0,36). O mesmo manteve-se após 24 meses (0,52 menos hospitalizações, Cohen's d = 0,48) (ALHOSSAN, 2017).

Lafeuille e colaboradores (2012) também encontraram resultados favoráveis ao omalizumabe. O uso do medicamento foi associado a uma redução de 29,4% na proporção de pacientes com visitas a emergência por qualquer causa (39,1% vs 27,6%, pré e pós-omalizumabe, $p < 0,0001$) e uma redução de 28,1% em hospitalização por qualquer causa (30,6% vs 22,0%, pré e pós-omalizumabe, $p < 0,0001$). Também foi observada redução na média do número de eventos na comparação pré e pós-omalizumabe: visitas de emergência 0,81 vs 0,55 (32,1% de redução; $p < 0,0001$); hospitalização 0,48 vs 0,33 (31,3% de redução; $p < 0,0001$). Em relação aos eventos relacionados a asma, houve redução no número médio em consultas de emergência (42,9%; 0,35 vs 0,20; $p = 0,002$) e hospitalização (41,7%; 0,36 vs 0,21; $p = 0,0002$), na comparação pré vs pós-omalizumabe.

Outros estudos que avaliaram como desfecho o uso de recursos:

- YORGANCIOĞLU, 2018: a hospitalização por asma diminuiu em todos os três pontos de observação quando comparados com o *baseline*. Os pacientes tiveram 7,2% de hospitalização por asma no primeiro (n=318) e terceiro ano (n=110) vs 63,6% no *baseline* para os dois anos e nenhuma hospitalização no quinto ano (n=33) em comparação a 60,6% no *baseline*.
- GRIMALDI-BENSOUA, 2013: a taxa de hospitalização foi de 33,4/100 pessoas-ano e 20,8/100 pessoas-ano durante o não uso e uso do omalizumabe, respectivamente. O HR calculado foi de 0,57 (IC 95% 0,43-0,78).



- MOLIMARD, 2010: houve redução da hospitalização, que saiu de 1,0 hospitalização/paciente/ano no *baseline* para 0,5 hospitalização/paciente/ano no final dos 12 meses.
- CASALE, 2019: observou-se uma redução de 81,9% na percentual de pacientes com uma hospitalização ou mais, sendo que 22,1% dos pacientes relataram pelo menos uma internação no período pré-omalizumabe versus 4% durante os 12 meses de estudo.
- NIVEN, 2016: a media de hospitalização devido a exacerções diminuiu de 1,66 no período pré-omalizumabe para 0,66 no período pós tratamento ($p < 0,001$).

6.2.1.8. USO DE MEDICAMENTOS

Sobre o uso de corticoide, a comparação dos períodos pré e pós-omalizumabe mostrou uma redução significativa após o uso de omalizumabe, de 41,9% ($p < 0,0001$) dos pacientes com redução do uso de CI. Também se observou similaridade em relação ao uso de CO, 53,3% dos pacientes tiveram redução do uso ($p < 0,0001$) (LAFFEUILLE, 2012).

Yorgancioğlu e colaboradores (2018) observaram uma redução significativa da necessidade de esteroides sistêmicos. No primeiro ano foi de 24,8% comparado a 53,2% no *baseline*; 66,4% no terceiro ano comparado a 58,8% no *baseline*; e 30,3% no quinto ano e 78,8% no *baseline*.

Outros estudos também observaram redução do uso de outros medicamentos quando o omalizumabe foi adicionado a terapia:

- GRIMALDI-BENSOUDA, 2013: diminuição dos cursos de corticosteroides orais de 73,8 e 49,2 por 100 pacientes-ano para os períodos sem omalizumabe e com omalizumabe;
- MOLIMARD, 2010: 20,5% dos pacientes pararam e 30,1% reduziram o uso de CO, sendo a redução média de 7,1mg. A dose foi mantida em 42,8% e aumenta em 6%;
- PILON, 2018: houve redução de 42% da probabilidade de novas prescrições do CO no período pós-omalizumabe (OR: 0,058, IC 95% 0,41-082);
- HUMBERT, 2018: 49,2% dos adultos que usavam CO no *baseline* descontinuaram.



- GIBSON, 2018: 27,5% dos respondedores reduziram 25% da dose de manutenção de CO;
- NIVEN, 2016: a dose diária de CO diminuiu no período do estudo de 10,37mg/dia por paciente no *baseline* para 8,76mg/dia por paciente no final do estudo ($p<0,001$).

6.2.1.9. EVENTOS ADVERSOS

Os eventos adversos (EA) apresentaram-se em maior número no grupo que recebe omalizumabe e variam entre os estudos encontrados. Na revisão de Rodrigo e Neffen (2015), foram relatados reações de hipersensibilidade na pele e no local da injeção. Outros eventos adversos encontrados foram: infecção no trato respiratório, exacerbação da asma, nasofaringite e artralgia (LI, 2016).

Um estudo observacional encontrou que 11,2% dos pacientes experimentaram eventos adversos. Desses eventos, os mais comuns foram asma, pneumonia, doença pulmonar obstrutiva crônica, embolia pulmonar e estado asmático (CASALE, 2019).

O estudo de DiBona (2018), que avaliou a segurança do omalizumabe, 6,6% dos pacientes descontinuaram devido a reação adversa como artralgia/mialgia, urticaria, angiodema e metrorragia. Outros pacientes (4/91) tiveram eventos considerados leves (rinite/conjuntivite, reação no local da aplicação, fadiga) porém não descontinuaram.



7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade (ACE) com o objetivo de determinar a relação custo-efetividade do omalizumabe adicionado à TP *versus* a TP isolada em pacientes com asma alérgica grave não controlada, na perspectiva do SUS.

A ACE foi avaliada pela Secretaria-Executiva da Conitec com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014) (QUADRO 11).

QUADRO 11. Características do do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-efetividade baseada no modelo de Markov.	Adequado à proposta de incorporação. O demandante propôs um modelo de custo-utilidade, que pode ser considerado de custo-efetividade.
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Intervenção: Omalizumabe adicionado à terapia padrão	Adequado à proposta de incorporação.
	Comparador: Terapia padrão isolada.	
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa duração (LABA).	Adequado à proposta de incorporação.
4. Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ganho ajustados pela qualidade de vida (QALY)	Adequado à proposta de incorporação.
5. Horizonte temporal	Por toda a vida	Adequado.
6. Taxa de desconto	5% ao ano no caso base para custos e benefícios	Adequado.
7. Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado à proposta de incorporação.
8. Medidas da efetividade	QALY (<i>Quality-Adjusted Life-Year</i>)	Adequado à proposta de incorporação.
9. Quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Dados de qualidade de vida dos pacientes foram obtidos por meio de duas fontes: para “sintomas diários” por meio do questionário AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire); exarcebações não graves e graves	Adequado.



	cl clinicamente significantes por um estudo prospectivo conduzido no Reino Unido.	
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos de exacerbações, consultas médicas de rotina e medicamentos.	Adequado.
11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais.	Adequado.
12. Método de modelagem	Markov	Adequado.
13. Pressupostos do modelo	Os pacientes iniciavam o modelo em dois estados de saúde possíveis, “sintomas diários (TP)” ou “sintomas diários (respondedores ao omalizumabe)”. A cada ciclo, poderiam ocorrer transições entre os estados, que incluíam exacerbações graves, exacerbações não graves, morte por asma e morte por qualquer coisa.	Inadequado: considera apenas os respondedores no braço do tratamento, além de possibilitar entre os estágios iniciais.
14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade univariada e probabilística.	Não estava claro quais foram as justificativas para a variação de alguns parâmetros do modelo, assim como foi considerado inadequado para algumas variações.

O modelo econômico escolhido para a ACE foi o modelo de Markov, com uma coorte hipotética de pacientes com asma alérgica grave não controlada. O modelo foi adaptado utilizando os dados do registro EXPERIENCE^v (BRAUNSTAHL, 2013a; BRAUNSTAHL, 2013b), que foi utilizado por apresentar resultados do uso de omalizumabe na prática clínica habitual. Foi considerada a evolução da doença através dos estados de saúde que representam a história natural da doença.

O estudo EXPERIENCE (BRAUNSTAHL, 2013a; BRAUNSTAHL, 2013b), braço único, observacional, aberto, que utilizou dados de registro de pacientes que receberam omalizumabe para asma alérgica não controlada, mediada por IgE. Nesse estudo, o acompanhamento e o tratamento dos pacientes ficavam a critério médico, que seguiam as diretrizes e prática clínica local, de acordo com cada país do estudo. Pacientes foram elegíveis se atendessem os critérios de elegibilidade para a prescrição e se tivessem recebido omalizumabe nas 15 semanas anteriores. A população era composta, no *baseline*, por pacientes com asma controlada (1,4%),

^v Estudo observacional pós-marketing e multicêntrico (14 países), que acompanhou por dois anos pacientes tratados com omalizumabe.



parcialmente controlada (22,8%), não controlada (75,3%) e desconhecida ou faltante (0,4%). Além disso, não foram todos os pacientes que estavam fazendo uso de CI + LABA (apenas 82,1%) (BRAUNSTAHL, 2013a; BRAUNSTAHL, 2013b).

Desta forma, há limitações que deveriam ser apontadas e discutidas pelo demandante ao considerar esse estudo na maioria das suas mensurações para a avaliação econômica.

No modelo de Markov utilizado para a ACE, foram incluídos seis estágios de saúde, conforme a Figura 1, sendo eles: 1) sintomas diários da asma nos pacientes respondedores à terapia com adição de omalizumabe; 2) sintomas diários da asma nos pacientes não-respondedores à terapia com adição de omalizumabe; 3) exacerbações não graves clinicamente significantes; 4) exacerbações graves clinicamente significantes; 5) morte por qualquer causa; e 6) morte por asma.



FIGURA 1. Estrutura do modelo de Markov.

A descrição textual do modelo, apresentada no dossiê do demandante, assim como a representação da Figura 1 não são claras em relação a alguns aspectos da ACE. De acordo com o modelo apresentado, os pacientes poderiam migrar entre os estágios considerados iniciais (“sintomas diários”). Por exemplo, pacientes do grupo “sintomas diários (respondedores omalizumabe)” poderiam migrar para o grupo “sintomas diários (TP)”, assim como pacientes no estágio “exacerbações graves” que vieram do estágio “sintomas diários (respondedores omalizumabe)” poderiam migrar para “sintomas diários (TP)”.

Outra limitação que pode ser observada é a consideração apenas de respondedores ao omalizumabe. Na coorte TP+omalizumabe deveriam conter todos os pacientes em uso do medicamento, independente de ser respondedor ou não. Assim, as taxas de exacerbações dos não respondedores também deveriam ser levadas em consideração. Incluindo apenas



respondedores, não se considera a taxa de falha nesse braço. Além disso, caso os falhados retornem a TP, os mesmos devem permanecer na coorte de origem, não sendo realizada a migração entre as coortes. Uma possibilidade para os pacientes que não responderam à terapia seria a um outro estado de saúde em que pacientes da coorte TP+omalizumabe possam receber TP.

Em relação ao uso de recursos no caso de exacerbações de asma, a análise do demandante baseou-se nos dados do estudo INNOVATE^{vi} (HUMBERT, 2005), uma vez que o EXPERIENCE (BRAUNSTAHL, 2013a; Braunstahl, 2013b) não distinguiu entre eventos graves e não graves. A estimativa foi obtida por meio do agrupamento de dados dos dois grupos de tratamento do estudo, da identificação das exacerbações que ocorreram e de todos os recursos utilizados durante as exacerbações. Deste modo, a média de duração das exacerbações utilizada foi de 12,8 dias (graves e não-graves).

O custo total das exacerbações CS e GCS foi de R\$ 53,81 e R\$ 79,44, respectivamente. O cálculo de custo total foi apresentado pelo demandante (Tabela 3) porém não fica claro a justificativa da aplicação dessas razões e da aplicação das taxas de cada item que compõem esses custos.

TABELA 3. Uso de recurso em exacerbações de asma.

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

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

^{vi} ensaio clínico randomizado controlado com avaliação de segurança e eficácia do omalizumabe.



Como as doses de omalizumabe e a frequência de aplicação não são fixas em bula, e sim são determinadas de acordo com o peso corporal (kg) e o nível sérico basal de imunoglobulina E (IgE, UI/mL) medido antes do início do tratamento, utilizou-se dados do estudo EXPERIENCE (Braunstahl, 2013a; Braunstahl, 2013b). Foi utilizado o percentual médio de pacientes em uso do omalizumabe no *baseline*, semana 16, mês 8, 12, 18, e 24 e as respectivas dosagens para o cálculo do custo total por mês e ano. Tal medida foi considerada adequada, visto as dosagens podem variar consideravelmente (75 a 600mg de omalizumabe em cada administração) entre pacientes.

O acréscimo do custo de administração do omalizumabe ao custo total do medicamento também foi considerado adequado, visto a necessidade de administração hospitalar. Nesse caso o valor considerado foi o mesmo da consulta médica.

Para o cálculo da taxa de exacerbação do grupo TP+omalizumabe, a população do estudo EXPERIENCE (Braunstahl, 2013a; Braunstahl, 2013b) foi dividida em respondedores e não respondedores, de acordo com a avaliação GETE. No modelo, assumiu-se que todos os pacientes que não responderam ao omalizumabe retornaram para a TP isolada.

A taxa de mortalidade foi calculada com base na quantidade de internações por asma que tiveram alta por óbito nas AIH aprovadas durante o ano de 2017. Portanto, a taxa de mortalidade para asma na população acima de 45 anos foi de 2,27%. Já a mortalidade por qualquer causa por idade e gênero foi baseada na tábua de mortalidade do IBGE (IBGE, 2016).

Como resultado da AE, o demandante encontrou uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 39.161,00 por QALY (QUADRO 12).

QUADRO 12. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Omalizumabe + TP	10,84	-	R\$ 233.207	-	-
TP	5,37	5,47	R\$ 18.964	R\$ 214.243	R\$ 39.161

TP: terapia padrão; RCEI: razão custo-efetividade incremental.



Na análise de sensibilidade univariada, foram variados os parâmetros (QUADRO 13):

QUADRO 13. Parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada apresentada pelo demandante.

Parâmetro	Análise de sensibilidade	Comentários
Taxa de desconto	0% para os custos e desfechos; 5 % aplicada apenas aos custos	Inadequado. A taxa de desconto não pode ser considerada de 0% e deve ser aplicada a custos e benefícios.
Taxa de exacerbação dos pacientes em TP isolada	Duas ao ano	Demandante não apresenta justificativa para essa consideração.
Utilidade incremental para os pacientes respondedores ao omalizumabe	De acordo com o estudo QUALITX (RUBIN, 2012) ^a	Adequado.
Taxa de mortalidade associada a exacerbações GCS	0,50% equivalente à taxa obtida no Datasus; 3,108% (LOWHAGEN, 1997)	Em relação a variação de 3,108% está adequada, porém o uso de 0,5% equivalente à obtida pelo Datasus não foi justificada.
Horizonte temporal	20 anos	Demandante não apresenta justificativa para essa consideração.
Duração do tratamento com omalizumabe	5 e 10 anos (após o período de tratamento com o omalizumabe, os pacientes voltariam a TP isolada)	Demandante não apresenta justificativa para essa consideração.
Custo da exacerbação	GCS: R\$ 200,00 CS: R\$ 150,00	Demandante não apresenta justificativa para essa consideração.
Uso do omalizumabe	Por frasco-ampola	Adequada

^aEstudo brasileiro

CS: clinicamente significante; GCS: grave clinicamente significante; TP: terapia padrão.

Como resultado da análise de sensibilidade (Tabela 4), o menor RCEI foi de R\$ 15.559 (representado redução de 60% em relação ao caso base), obtido no cenário com taxa de desconto anual de 5% aplicada apenas sobre os custos. Já o cenário que apresentou maior RCEI foi o com taxa de mortalidade relacionada à exacerbação da asma de 0,5%, resultando em um RCEI de R\$ 58.111 (aumento de 48% com relação ao caso base).

A análise de sensibilidade apresenta limitações, uma vez que não há justificativa para algumas das variações, parecendo serem muito arbitrarias. Além disso, o cenário que houve



menor RCEI foi o cenário em que a taxa de desconto foi aplicada apenas aos custos. Como comentado no QUADRO 13, a taxa de desconto deve ser aplicada tanto nos custos quanto nos benefícios, de acordo com a Diretriz (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

TABELA 4. Resultado da análise de sensibilidade univariada (RCEI por QALY).

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

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

Também foi realizada a análise de sensibilidade probabilística, com a variação da eficácia em termos de eficácia (exacerbação, mortalidade, respondedores e duração da exacerbação), utilidades, custos e doses do omalizumabe, com 1000 simulações. Nessa análise, a proporção de exacerbações graves CS seguiram uma distribuição beta, e os parâmetros dessa distribuição foram representados pela chance de sucesso (alfa) ou falha (beta). As utilidades também seguiram a distribuição beta, com os parâmetros alfa e beta sendo utilidade média e desvio padrão. Já o risco relativo seguiu uma distribuição lognormal.

O resultado da análise desta análise encontram-se descritos na Tabela 5 e Figura 2.

TABELA 5. Resultados de custo-efetividade com a análise de sensibilidade probabilística.

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

QALY: anos de vida ajustados a qualidade ; RCEI: razão de custo-efetividade incremental

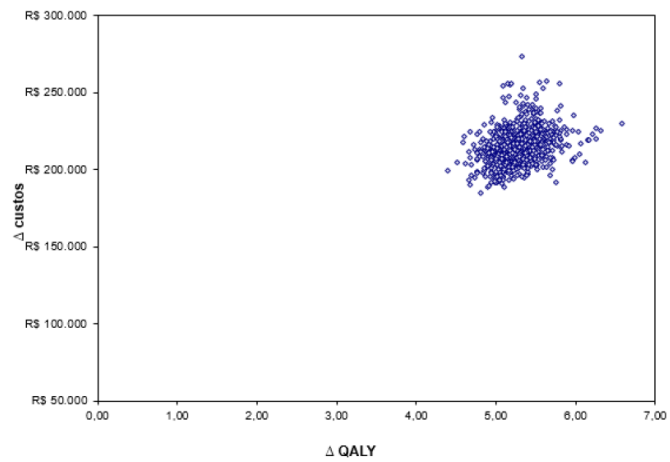


FIGURA 2. Plano de custo-efetividade para a terapia adicional de omalizumabe *versus* terapia padrão isolada.

A análise de sensibilidade probabilística foi considerada adequada, mostrando que os resultados de RCEI encontram-se no mesmo quadrante, sendo consistente em todas as simulações, mesmo com as variações relatadas.



8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O demandante realizou uma análise de impacto orçamentário (AIO) com o objetivo de estimar a quantidade de recursos financeiros/orçamentários necessários para viabilizar a incorporação do omalizumabe em adição à terapia padrão (TP) no tratamento de pacientes com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa duração (LABA), sob a perspectiva no SUS no âmbito federal, num horizonte temporal de 5 anos. O impacto orçamentário (IO) foi calculado pela comparação do cenário atual (sem omalizumabe) *versus* o cenário alternativo – pós-incorporação (com omalizumabe).

O número de pacientes elegíveis foi calculado com base nas informações de demandas de medicamentos na base IQVIA^{vii}, referentes ao Brasil, prescritos para o tratamento da asma (IQVIA™, Dez-18/INTE, Dez-18). Foi estimado que mais de 13 milhões de unidades foram consumidas em 2018 para o tratamento da asma (sendo cada unidade referente ao tratamento mensal do paciente). Também se considerou que apenas 30% pacientes seguem o tratamento adequado por 12 meses e 70% por 2,4 meses, conforme evidenciado por Sumino & Cabana (2013). Partindo do número de unidades mensais consumidas em 2018 e taxa de adesão, foi estimado 2.480.809 pacientes com asma em tratamento no Brasil.

Segundo o IBGE (2017), pessoas com 6 anos ou mais representam cerca de 92% da população brasileira total. Destes, consideraram que aproximadamente 70% tenham asma alérgica (NOVAK; BIEBER, 2003), 2,4% dessa população asmática encontra-se na etapa 5 da diretriz de tratamento (Hoskins, 2000), 60% é elegível para o tratamento com omalizumabe de acordo com a indicação em bula, em que apenas pacientes com IgE maior ou igual a 30 e menor ou igual a 1500 UI/mL são elegíveis (CASALE; MARTIN, 2009). Sendo assim, resultou-se em 22.960 brasileiros elegíveis para o tratamento com omalizumabe associado à terapia padrão (Tabela 6).

^{vii} Base de dados privada que contém a demanda de medicamentos de canais privados e públicos.



TABELA 6. Estimativa da população elegível ao tratamento com omalizumabe.

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

O cálculo da população apresentado pela empresa não está totalmente claro e reprodutível, visto que não foi possível consultar a base IQVIA/INTE e não há clareza sobre o cálculo das estimativas de unidades de medicamentos prescritos que resultou na estimativa de mais de 13 milhões de unidades. Outro ponto é a falta de justificativa relacionada a consideração de que uma unidade é referente a um mês de tratamento. Sobre a taxa de adesão aplicada, como o demandante aponta no texto mais de uma, não fica claro qual delas foi usada e como foi aplicada. Portanto, esse cálculo não está reprodutível e transparente, o que impossibilita saber se está ou não adequado.

Após o número estimado de pacientes com asma no Brasil, o demandante aplicou diversas porcentagens para a obtenção do número de brasileiros elegíveis para o tratamento com o omalizumabe. Essas porcentagens aplicadas foram consideradas adequadas, porém devido a dificuldade de interpretar a estimativa de pacientes tratados com asma no Brasil (obtida pelo IQVIA/INTE), não foi possível reproduzir o cálculo.

Em relação ao *market-share* utilizado, a consideração de dados de uma pesquisa de mercado realizada pela Novartis em outubro-novembro de 2017 em cinco países (Alemanha, Canadá, Espanha, Japão e Reino Unido) pode ser considerada adequada. Porém, em relação a premissa de que a experiência mundial com o omalizumabe pode influenciar na prescrição no cenário brasileiro, levando a uma aceleração da penetração desse medicamento no país, é totalmente arbitrária, não sendo justificada com nenhum embasamento. Há a possibilidade de que essas variações previstas não ocorram devido as peculiaridades do mercado e sistema de saúde brasileiro.



Em relação ao custo com o omalizumabe, os custos com a administração deveriam ter sido incluídos no custo do medicamento, como foi realizado na ACE, e não só na análise de sensibilidade.

Foi realizada análise de sensibilidade univariada, em que foram variados os seguintes parâmetros:

- Número de pacientes com asma em tratamento: acréscimo de 10%;
- Cálculo do custo do omalizumabe por frasco-ampola;
- Inclusão dos custos de administração do omalizumabe: R\$ 10,00 por administração;
- Inclusão dos recursos utilizados e custos da administração do omalizumabe: Custo das exacerbações grave: R\$ 79,44 e não grave: R\$ 53,81; custos das consultas médicas de rotina: R\$ 10,00 e custo R\$ 10,00 por administração.

Como resultado da AIO, estimou-se um investimento anual de aproximadamente R\$ 71 milhões no primeiro ano e aproximadamente R\$ 481 milhões em cinco anos (Tabela 7).

TABELA 7. Estimativa de impacto orçamentário da incorporação de omalizumabe ao longo de 5 anos.

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

TP: terapia padrão.



Os resultados da análise de sensibilidade (Tabela 8) variaram o IO incremental de R\$ 70 milhões para R\$ 78 milhões no primeiro ano, aproximadamente, representando os cenários com a inclusão de todos os recursos utilizados no tratamento da asma e no cenário com incremento de 10% no número total de pacientes. Em relação ao IO global nos cinco anos, a variação foi de R\$ 486 milhões a R\$ 529 milhões, aproximadamente.

TABELA 8. Resultados da análise de sensibilidade da análise de impacto orçamentário.

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

TP: terapia padrão.

Na análise de sensibilidade, seria interessante apresentar outros cenários, levando em consideração, por exemplo, a variação de *market share*, da adesão ao tratamento e da taxa de resposta ao omalizumabe.

A análise de impacto orçamentário feita pelo demandante não foi considerada robusta devido as limitações apresentadas. Levando em conta estas limitações apontadas, principalmente relacionadas a estimativa da população é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja subestimado.



9. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca por avaliações do omalizumabe por outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), sendo elas: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*^{viii}, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*^{ix}, *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)*^x, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*^{xi}. Foram encontradas as seguintes análises:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE):*

O NICE (2013) possui um guia de uso do omalizumabe, em que é recomendado como opção para tratar asma alérgica grave, persistente e confirmada por IgE, como complemento à terapia padrão em pessoas com seis anos ou mais que necessitam de tratamento contínuo ou frequente com corticoide oral (CO) (definidos como quatro ou mais cursos do medicamento no ano anterior), e somente se o fabricante disponibilizar o desconto acordado no esquema de acesso ao paciente. A terapia padrão é definida como altas doses de CI, LABA, antagonista de receptores de leucotrienos, teofilinas, CO e cessação do tabagismo, quando aplicável.

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH):*

Em 2016, o CADTH recomendou que o omalizumabe fosse reembolsado para adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade, com asma persistente moderada a grave e que tenham um teste cutâneo positivo ou reatividade in vitro a algum alérgeno perene e se fossem atendidos dos seguintes critérios clínicos: incapacidade de usar, intolerância ou resposta inadequada ao CI + LABA e pelo menos um outro tratamento reembolsado alternativo para asma. Além disso, as condições incluíam que os pacientes deveriam ser atendidos por um médico experiente na área e que houvesse redução de preço.

- *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS):*

No ano de 2014, a agência australiana recomendou o omalizumabe para o tratamento de asma alérgica grave em pacientes de maiores de 12 anos e em 2016 para aqueles entre 6 a 12 anos.

^{viii} Disponível em <https://www.nice.org.uk/>.

^{ix} Disponível em <https://www.cadth.ca/>.

^x Disponível em <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>

^{xi} Disponível em <https://www.scottishmedicines.org.uk/>



- *Scottish Medicines Consortium (SMC):*

A agência recomendou o omalizumabe ao sistema de saúde escocês, porém com algumas restrições: uso restrito a pacientes com falha ao uso de esteroides sistêmicos crônicos. Além disso, a resposta ao omalizumabe deve ser avaliada com 16 semanas de tratamento e caso não se observe uma melhora acentuada no controle global da asma, o medicamento deve ser descontinuado.



10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da asma alérgica grave, mediada por IgE e não controlada apesar do uso de corticoide inalatório e beta-2-agonista de longa duração (LABA). Utilizou-se o termo “asthma”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados os medicamentos corticoides inalatórios e beta-2-agonistas de longa duração. Também não se considerou o omalizumabe, objeto de análise deste relatório de recomendação.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Assim, no horizonte considerado nessa análise detectaram-se **três** medicamentos potenciais para o tratamento da asma alérgica grave mediada por IgE não controlada apesar do uso de corticoide inalatório e beta-2-agonista de longa duração (LABA (QUADRO 14).

QUADRO 14. Medicamentos potenciais para o tratamento da asma alérgica grave mediada por IgE.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para tratamento o tratamento de asma alérgica grave mediada por IgE
Benralizumabe	Antagonista de IL-5	Subcutânea	Fase 3 ^a	<u>Anvisa, EMA e FDA</u> Sem registro
Mepolizumabe	Antagonista de IL-5	Subcutânea	Fase 4 ^{b,c}	<u>Anvisa, EMA e FDA</u> Sem registro
Tezepelumabe	Inibidor de TSLP	Subcutânea	Fase 3 ^c	<u>Anvisa, EMA e FDA</u> Sem registro

Fontes: www.anvisa.gov.br; www.clinicaltrials.gov; Cortellis™; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 24/7/2019.**

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; IL – interleucina; TSLP - linfopoiética estromal tímica.

^aAtivo, não recrutando;

^bConcluído;

^cRecrutando.



Além disso, foram detectados no horizonte outros antagonistas de Interleucina – 5 sendo estudados para tratamento da asma de difícil controle, entretanto, os critérios de inclusão de pacientes não são claros quanto a participação de pacientes com asma alérgica grave mediada por IgE. Também se encontraram duas empresas fabricando biossimilares do medicamento omalizumabe que estão em fase 3 de pesquisa clínica para a indicação.

É importante informar que o pedido de patente do medicamento omalizumabe foi depositado em 08/05/2006 e se concedida, valerá por 10 anos após concessão (PI060896-4).



11. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do omalizumabe para o tratamento de asma alérgica grave não controlada, apesar do uso de CI + LABA é baseada em estudos clínicos randomizados e estudos observacionais, com baixa qualidade da evidência. Os estudos observacionais eram de comparação de uma coorte no período pré-omalizumabe e pós-omalizumabe.

Os desfechos analisados pelos estudos são desfechos intermediários, que representaram uma melhora na função pulmonar, diminuição do uso de recursos (hospitalização, visita à emergência e ambulatório), alteração do uso de medicamentos e a aplicação de testes e questionários que avaliam a resposta ao tratamento. Quando comparada a terapia padrão (CI+LABA), o omalizumabe adicionado a essa TP, mostrou melhora em todos os desfechos avaliados.

Na avaliação econômica, foi realizada a análise de custo-efetividade (ACE) utilizando o modelo de Markov e as análises de sensibilidade univariada e probabilística. A razão de custo-efetividade incremental estimado foi de R\$ 39.161,00. A análise de impacto orçamentário (AIO) foi estimada em aproximadamente R\$ 71 milhões no primeiro ano e R\$ 481 milhões em cinco anos.

Há algumas limitações na ACE e AIO, como o modelo de Markov, seus estados de saúde e transições; consideração apenas de pacientes respondedores ao omalizumabe no braço tratamento do modelo; e estimativas da população para a AIO, não sendo possível a reprodução, podendo haver subestimação no cálculo.



12.RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a Conitec, em sua 80ª reunião ordinária, no dia 08 de agosto de 2019, recomendou a não incorporação no SUS do omalizumabe para o tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta-2 agonista de longa ação (LABA).

Considerou-se que há ausência de evidências de boa qualidade; que a evidência clínica disponível é fraca, com alto risco de viés e composta em sua maioria por estudos observacionais; há relatos de eventos adversos consideráveis nos estudos; e avaliação econômica, bem como a análise de impacto orçamentário, apresenta limitações importantes, especialmente a não reprodutibilidade e a falta de clareza em alguns aspectos. Além disso, foi discutido a baixa adesão do paciente asmático à terapia prescrita e a necessidade de ações voltadas para a educação e conscientização do paciente. Medidas estas que auxiliam muito na adesão e na manutenção da doença.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



13.REFERÊNCIAS

ALHOSSAN, A. et al. "Real-life" Effectiveness Studies of Omalizumab in Adult Patients with Severe Allergic Asthma: Meta-analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, v. 5, n. 5, p.1362-1370, 2017.

ANCOCHEA, J. et al. Profile of patients treated with omalizumab in routine clinical practice in Spain. *Allergologia et Immunopathologia*, v. 42, n. 2, p. 102-108, 2014.

AYRES, J. G. et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy*, v. 59, n. 7, p. 701-708, 2004.

BARDELAS, J. et al. A 26-week randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. *The Journal of Asthma*, v. 49, n. 2, p.144-52, 2012.

BARNES, N. et al. Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Retrospective UK Real-World Study. *The Journal of Asthma*, v. 50, n.5, p. 529–536, 2013.

BHUTANI, M. et al. The real world effect of omalizumab add on therapy for patients with moderate to severe allergic asthma: The ASTERIX observational study. *PLoS One*, v. 12, n. 8, 13p., 2017.

BOUSQUET, J. et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*, v. 66, p.671–678, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia (2011). Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 3 ed. Brasília

BRAUNSTAHL, G.-J. et al. The eXpeRience registry: The 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respiratory Medicine*, v. 107, p.1141-1151, 2013a.

BRAUNSTAHL, G.-J. et al. Reduction in oral corticosteroid use in patients receiving omalizumab for allergic asthma in the real-world setting. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology : Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, v. 9, n. 47, 2013b.

BRAUNSTAHL, G.-J. et al. Healthcare Resource Utilization in Patients Receiving Omalizumab for Allergic Asthma in a Real-World Setting. *Biologics in Therapy*, v. 4, n. 1-2, p.57–67, 2014.

BRUSSELLE, G. et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respiratory Medicine*, v. 103, n. 11, p. 1633-42, 2009.

BUSSE, W. W. et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *The New England Journal of Medicine*, v. 364, n. 11, p. 1005-1015, 2011.



CAMINATI, M. et al. Omalizumab Management Beyond Clinical Trials: The Added Value of a Network Model. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, v. 29, n. 1, p. 74-79, 2014.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). Omalizumab – Resubmission. Common Drug Review, 2016. Disponível em <
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0457_complete_Xolair_Resub-May_19_16.pdf>. Acesso em: 17/06/2019.

CANONICA, G.W. et al. Improvement of patient-reported outcomes in severe allergic asthma by omalizumab treatment: the real life observational PROXIMA study. *World Allergy Organization Journal*, v. 11, n. 1, 11p., 2018.

CASALE, T. B.; MARTIN, R. J. Clinical Importance of Identifying Immunoglobulin E-Mediated Disease in patients With Asthma. *Clinical Cornerstone*, v. 9, n. 3, p. 20-29, 2009.

CAZZOLA, M. et al. Italian real-life experience of omalizumab. *Respiratory Medicine*, v. 104, n. 10, p. 1410-6, 2010.

CHUNG, K.F. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*, v.43, p. 343–73, 2014.

CORREN, J. et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review. *Allergy and Asthma Proceedings*, v. 38, n. 4, 250-263, 2017.

COSTA, E. et al. Guia para o manejo da asma grave. *Braz J Allergy Immunol*. v. 3, p. 205-25, 2015.

DESCHILDRE, A. et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *European Respiratory Journal*, v. 42, n. 5, p. 1224-33, 2013.

DI BONA, D. et al. Long-term "real-life" safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: A nine-year study. *Respiratory Medicine*, v. 130, p. 55-60, 2017.

DUNICAN, E.M.; FAHY, J.V. The role of type 2 inflammation in the pathogenesis of asthma exacerbations. *Ann Am Thorac Soc.*, v.12 (suppl 2): S144–49, 2012.

GIBSON, P.G. et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. v. 1, 82p., 2003.

GLOBAL INICIATIVE FOR ASTHMA. GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION (GINA). 2019. Disponível em: www.ginasthma.com.

GRIMALDI-BENSOUDA, L. et al. Does Omalizumab Make a Difference to the Real-life Treatment of Asthma Exacerbations? *Chest*, v. 143, n. 2, p. 398–405, 2003.

GUEVARA, J.P. et al. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, v.326, p.308-9, 2003.



- HANANIA, N. A. et al. Omalizumab in Severe Allergic Asthma Inadequately Controlled With Standard Therapy. A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*, v. 154, n. 9, p. 573-582, 2011.
- HOSKINS, G. et al. Risk factors and costs associated with an asthma attack. *Thorax*, v. 55, n. 1, p. 19–24, 2000.
- 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*, v.60, n. 3, p.309-316, 2005.
- HUMBERT, M. et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Resp J.*, v. 51, n. 5, 11p., 2018.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). (2016). Tábuas de Mortalidade. Recuperado de: <http://www.ibge.gov.br/home>
- KORN, S. et al. Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. *Respiratory Medicine*, v. 103, n. 11, p. 1725-31, 2009.
- KULUS, M. et al. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Current Medical Research and Opinion*, v. 26, n. 6, p. 1285-93 2010.
- LAFEUILLE, M.-H. et al. Association Between Consistent Omalizumab Treatment and Asthma Control. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, v.1, n. 1, p. 51-7, 2013.
- LAFEUILLE, M.-H. et al. Impact of omalizumab on emergency-department visits, hospitalizations, and corticosteroid use among patients with uncontrolled asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, v. 109, n. 1, p. 59–64, 2012.
- LANIER, B. et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 124, n. 6, p. 1210-6, 2009.
- LEITE, M. et al. Avaliação do questionário de controle da asma validado para uso no Brasil. *J Bras Pneumol*. v. 34, p.756-763, 2008.
- LI, J. et al. Omalizumab Improves Quality of Life and Asthma Control in Chinese Patients With Moderate to Severe Asthma: A Randomized Phase III Study. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, v. 8, n. 4, p.319–328, 2016.
- LOHIA, S.; SCHLOSSER, R.J.; SOLER, Z.M. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*, v.68, n. 5, p. 569-79, 2013.
- LOWHAGEN, O. et al. Experience of an emergency mobile asthma treatment programme. *Resuscitation*, v. 35, n. 3, p.243-247, 1997.



MASOLI, M.; FABIAN, S. H.; BEASLEY, R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy*, v. 59, p. 469–478, 2004.

MOLIMARD, M. et al. Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data. *Respiratory Medicine*, v. 104, n. 9, p. 1381-5, 2010.

NAGHAVI, M. et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, v. 390, p. 1151–1210, 2016.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Omalizumab for threatening severe persistent allergic asthma. Technology appraisal guidance, 2013. Disponível em <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta278/resources/omalizumab-for-treating-severe-persistent-allergic-asthma-pdf-82600619176645>>. Acesso em: 17/06/2019.

NIVEN, R. et al. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Respiratory Medicine*, v. 102, n. 10, p. 1371-8, 2008.

NORMAN, G. et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, v. 17, n. 52, p. 1-342, 2013.

NOVAK, N.; BIEBER, T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *The Journal of allergy and clinical immunology*, v.112, n. 2, p. 252-62, 2003.

NOVELLI, F. et al. Asthma control in severe asthmatics under treatment with omalizumab: a cross-sectional observational study in Italy. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, v. 31, p. 123-9, 2015.

OHTA, K. et al. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology*, v. 14, n. 8, p. 1156-65, 2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Asma. 2017. Disponível em: <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/asthma>> Acesso em: 11/07/2019.

PENSON, D.F.; KRISHNASWAMI, S.; JULES, A. et al. Evaluation and Treatment of Cryptorchidism [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); (Comparative Effectiveness Reviews, No. 88.) Appendix E, Quality of the Literature. 2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115843/>

PILON, D. et al. Asthma control, lung function, symptoms, and corticosteroid sparing after omalizumab initiation in patients with allergic asthma. *Allergy Asthma Proc*, v. 39, n. 2, p.127-135, 2018.

PINNOCK, H. et al. Systematic meta-review of supported self-management for asthma: a healthcare perspective. *BMC Med*, v.15, 32p., 2017.



RODRIGO, G. J.; NEFFEN, H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatric, Allergy and Immunology*, v. 26, n. 6, p. 551-6, 2015.

RUBIN, A. S. et al. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). *The Journal of Asthma*, v. 49, n. 3, p. 288-93, 2012.

SCHATZ, M. et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol*, v. 117, p. 549–56, 2006.

SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC). Omalizumabe. Product Uptade, 2010. Disponível em <
https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2078/omalizumabxolair_abbreviated_mar2010.pdf>. Acesso em: 17/06/2019.

SHEA, B.J. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, v. 21, p. 358, 2017. Disponível em: <https://amstar.ca/index.php>.

SNELDER, S. M.; WEERSINK, E. J. M.; BRAUNSTAHL, G. J. 4-month omalizumab efficacy outcomes for severe allergic asthma: the Dutch National Omalizumab in Asthma Registry. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology*, v.13, 6p., 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Diretrizes para testes de função pulmonar. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 28, Supl. 3, 2002.

SPOSATO, B. et al. Can the response to Omalizumab be influenced by treatment duration? A real-life study. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, v. 44, p. 38-45, 2017.

THE PHARMACEUTICAL BENEFITS SCHEME (PBS). Omalizumab, 2014. Disponível em <
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/omalizumab-psd-11-2014.pdf>>. Acesso em: 17/06/2019.

TO, T. et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*, v.12, 8p., 2012.

TRINDADE, A. M; SOUSA, T.L.F.; ALBUQUERQUE, A.L.P. A interpretação da espirometria na prática pneumológica: até onde podemos avançar com o uso dos seus parâmetros? *Pulmão*, v.24, p. 3-7, 2015.

TZORTZAKI, E. G. et al. Long-term omalizumab treatment in severe allergic asthma: the South-Eastern Mediterranean "real-life" experience. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, v. 25, n. 1, p. 77-82, 2012.

VENNERA, Mdel. C. et al. Omalizumab therapy in severe asthma: experience from the Spanish registry - some new approaches. *J. Asthma* v.49, p. 416-422, 2012.



WELLS, G. et al. The Newcastle-Ottawa Scale (Nos) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses. Ottawa Hospital Research Institute: Ottawa, ON, Canada, 2000.

WILSON, S.J. et al. Severe asthma exists despite suppressed tissue inflammation: findings of the U-BIOPRED study. *Eur Respir J.*, v.48, p.1307–19, 2016.

WITTCHEN, H. U. et al. Omalizumab versus 'usual care': results from a naturalistic longitudinal study in routine care. *International Archives of Allergy and Immunology*, v. 159, n. 1, p. 83-93, 2012.

XOLAIR: omalizumabe. São Paulo: Novartis Biociências S.A. Farm. Resp. Favia Regina Pegorer. Bula de medicamento. Disponível no dossiê da empresa.

YORGANCIOĞLU, A. et al. Long-Term Omalizumab Treatment: A Multicenter, Real-Life, 5-Year Trial. *Int Arch Allergy Immunol.* v. 17, p 1-9, 2018.



Apêndice 1. Bases de dados e estratégia de busca realizada pela Secretaria-executiva da Conitec

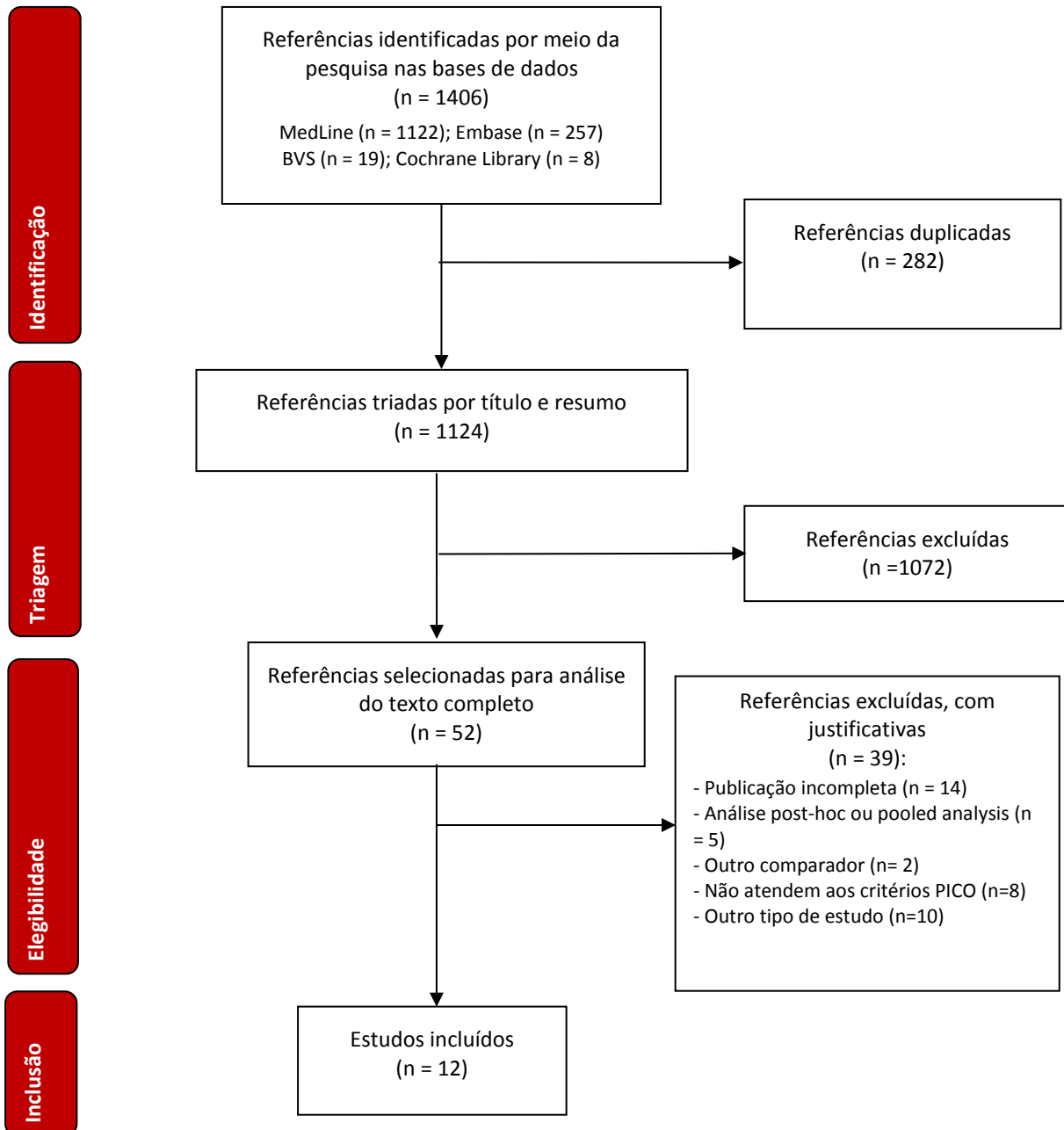
QUADRO 15. Estratégias de busca realizadas nas bases de dados

Base	Estratégia de busca	Resultados
MedLine	((((("Asthma"[Mesh]) OR "Asthma/drug therapy"[Mesh]) OR "Asthma/therapy"[Mesh]) OR "Allergic asthma") OR "Asthma")) AND (("Omalizumab"[Mesh]) OR Xolair)) AND (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])) NOT (animals not humans))	1100
	((((("Asthma"[Mesh]) OR "Asthma/drug therapy"[Mesh]) OR "Asthma/therapy"[Mesh])) AND (("Omalizumab"[Mesh]) OR Xolair)) AND systematic [sb] NOT (animals not humans)	22
Embase	'allergic asthma'/exp AND 'omalizumab'/exp AND 'systematic review'/exp	35
	'allergic asthma'/exp AND 'omalizumab'/exp AND 'randomized controlled trial'/exp	90
	'allergic asthma'/exp AND 'omalizumab'/exp AND ('observational study'/exp OR 'real world evidence'/exp)	132
BVS	asthma AND omalizumab	19
Cochrane Library	asthma AND omalizumab	8

BVS: Biblioteca Virtual em Saúde.



Apêndice 2. Fluxograma de seleção da evidência realizada pela Secretaria-executiva da Conitec





Apêndice 3. Características dos estudos incluídos

TABELA 9. Características dos estudos incluídos na avaliação da evidência científica.

Estudo	Delineamento	População	Comparação	Terapia padrão	Seguimento	Principais desfechos avaliados
NORMAN, 2013	Revisão sistemática	24 estudos incluídos (ECR e observacionais)	Omalizumabe vs. Placebo (terapia padrão) e Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	NA	NA	Exacerbação, uso de medicamento, qualidade de vida, FEV ₁ , dentre outros.
ALHOSSAN, 2017	Revisão sistemática e metanálise	25 estudos observacionais	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	NA	NA	GETE, FEV ₁ , AQLQ, ACT, uso de medicamentos, exacerbação, hospitalização
RODRIGO; NEFFEN, 2015	Revisão sistemática	3 estudos de população pediátrica e adolescents	Omalizumabe vs. Placebo (terapia padrão)	NA	NA	Exacerbação, hospitalização, sintomas da asma, segurança
GRIMALDI-BENSOUDA, 2013	Observacional	Asma grave persistente e não controlada ^b com CI + LABA (pacientes com 18 anos ou mais)	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	CI + LABA		Hospitalização e visitas a emergência
LAFEUILLE, 2012	Observacional	Asma alérgica não controlada com pelo menos 12 semanas (período <i>baseline</i>) de CI + LABA	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	CI + LABA		Hospitalização e visitas a emergência
MOLIMARD, 2010	Observacional	Pacientes com asma alérgica grave que receberam omalizumabe				Manutenção do uso de CO, exacerbações e hospitalização



DESCHILDRE, 2013	Observacional, multicêntrico	Pacientes menores de 18 anos com asma alérgica grave tratados com omalizumabe	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	NA	12 meses	Controle da asma, exacerbações, função pulmonar e segurança.
LI., 2016	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Asma moderada a grave persistente e não controlada ^a com CI + LABA (pacientes entre 18 e 75 anos)	Omalizumabe vs. Placebo	CI + LABA	24 semanas	Primário: mudança no PEF da manhã. Secundário: FEV 1% predito; ACT; uso de medicamento de resgate e escores de sintomas de asma; AQLQ; GETE; e segurança
CASALE, 2019	Observacional prospectivo	Pacientes com 12 anos ou mais com asma alérgica e que eram candidatos a terapia com o omalizumabe.	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	NA	48 semanas	Taxa de exacerbação, hospitalização, função pulmonar e segurança.
PILON, 2018	Observacional retrospectivo	Asma alérgica de moderada a grave em tratamento com media a alta dose de CI com LABA ou agonista do receptor de leucotrieno, teofilina ou zileutona	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	NA	12 meses	Controle da asma (ACT), FEV ₁ predito e uso de CO.
HUMBERT, 2018	Multicêntrico, observacional, retrospectivo	Pacientes com 6 anos ou mais com asma alérgica grave não controlada tratados com omalizumabe.	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	CI + LABA	12 meses	GETE, exacerbação,
GIBSON, 2016	Observacional, multicêntrico	Pacientes com asma alérgica grave em uso do omalizumabe <i>naive</i> .	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	NA	6 meses	ACQ-5 e AQLQ
NIVEN, 2016	Observacional	Pacientes com asma alérgica grave (≥16 anos) em uso do omalizumabe.	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	NA	12 meses	Uso de CO, exacerbação, função pulmonar.



SPOSATO, 2016	Observacional	Pacientes com asma alérgica não controlada mesmo com o uso de altas doses de CI + LABA, em uso de omalizumabe.	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	CI + LABA	12 meses	FEV ₁ , exacerbações, ACT
NOVELLI, 2015	Observacional	Pacientes em uso do omalizumabe,	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	NA	32 meses	Função pulmonar, AQLQ e controle da asma
ANCOCHEA, 2014	Retrospectivo, multicêntrico	Pacientes com asma alérgica grave (≥ 12 anos) que receberam pelo menos uma dose de omalizumabe,	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	NA	5 meses	FEV ₁ , AQLQ, ACQ e GETE
YORGANCIOĞLU, 2018	Retrospectivo	Asma alérgica grave e não controlada ^b com CI + LABA (pacientes acima de 18)	Pré-omalizumabe vs. Pós-omalizumabe	CI + LABA	5 anos	Redução de exacerbação, hospitalização e uso de esteroides orais; melhora do FEV ₁ e do escore ACT

ACT: *Asthma Control Test*; AQLQ: *Asthma Quality-of-Life Questionnaire*, CI: corticoide inalatório; CS: exacerbação clinicamente significante; FEV: volume expiratório forçado; LABA: beta-2 agonista de longa duração; GETE: *Global Evaluation of Treatment Effectiveness*; NA: não se aplica.



Apêndice 4. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

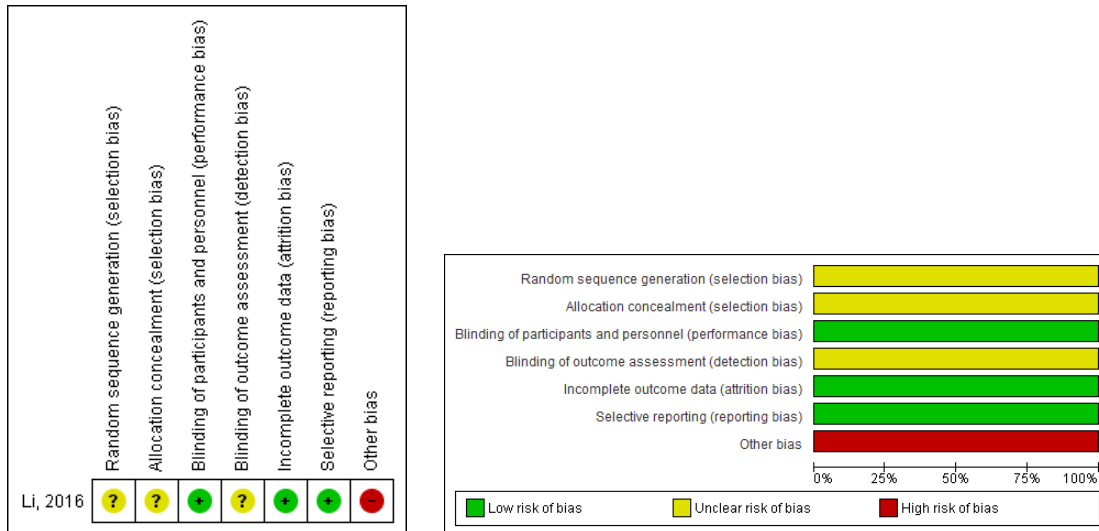


FIGURA 3. Gráficos da avaliação do risco de viés dos estudos observacionais

QUADRO 16. Avaliação da qualidade dos estudos observacionais

	Parâmetros	DESCHILDRE, 2013	CASALE, 2019	LAFEUILLE, 2012	PILON, 2018	GRIMALDI-BENSOUDA, 2013	YORGANCIOĞLU, 2018
Seleção	Representividade da amostra na coorte exposta	*	*	*	*	*	*
	Seleção da coorte não exposta	*	*	*	*	*	*
	Determinação da exposição	*	*	*	*	*	*
	Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo						
Comparabilidade	Comparabilidade da coorte baseada no desenho e análise	*			*		
	Desfecho	*	*		*	*	



	Seguimento suficiente para ocorrência dos desfechos	*	*	*	*	*	*
	Adequação de acompanhamento da coorte	*	*			*	
Total (máximo 9 pontos)		7	6	4	6	6	4
Qualidade		Alta	Baixa	Baixa	alta	Baixa	Baixa

QUADRO 17. Avaliação da qualidade dos estudos observacionais (continuação).

	Parâmetros	HUMBERT, 2018	GIBSON, 2016	NIVEN, 2016	SPOSATO, 2016	NOVELLI, 2015	ANCOCHEA, 2014	MOLIMARD, 2010
Seleção	Representatividade da amostra na coorte exposta	*	*	*	*	*	*	*
	Seleção da coorte não exposta	*	*	*	*	*	*	*
	Determinação da exposição	*	*	*	*		*	*
	Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo							
Comparabilidade	Comparabilidade da coorte baseada no desenho e análise	*	*	*	*	*	*	*
Desfecho	Avaliação do desfecho	*	*	*	*		*	
	Seguimento suficiente para ocorrência dos desfechos	*	*	*		*	*	
	Adequação de acompanhamento da coorte	*	*	*			*	
Total (máximo 9 pontos)		7	7	7	5	4	7	4
Qualidade		Alta	Alta	Alta	Baixa	Baixa	Alta	Baixa



QUADRO 18. Avaliação da qualidade dos estudos de revisão sistemática e metanálise incluídos no parecer.

Domínios	NORMAN, 2013	RODRIGO; NEFFEN, 2015	ALHOSSAN, 2017
As perguntas e os critérios de inclusão da pesquisa incluíram os componentes do PICO?	Sim	Sim	Sim
Havia protocolo de revisão?	Sim	Não	Não
Houve explicação da seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão?	Sim	Sim	Sim
A estratégia de busca foi abrangente?	Sim	Sim	Sim
A seleção dos estudos foi em duplicata?	Sim	Sim	Não
A extração de dados dos estudos foi em duplicata?	Sim	Sim	Sim
Há lista de estudos excluídos com as justificativas das exclusões?	Parcialmente sim	Parcialmente sim	Não
Houve detalhamento adequado dos estudos incluídos?	Sim	Sim	Não
A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi satisfatória?	Sim	Não	Não
Os autores relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos?	Sim	Sim	Não
Se a metanálise foi realizada, os métodos para a combinação estatística foram adequados?	NA	Sim	Sim
Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés nos estudos incluídos sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	NA	Sim	Não
Houve discussão e interpretação do risco de viés dos estudos incluídos?	Sim	Não	Não
A heterogeneidade observada foi explicada e discutida?	Sim	Sim	Sim
Se eles realizaram uma síntese quantitativa, houve investigação adequada do viés de publicação e discussão do provável impacto nos resultados da revisão?	Sim	Não	Sim
Os autores relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para a realização da revisão?	Sim	Sim	Sim
Qualidade	Moderada	Criticamente baixa	Criticamente baixa



Anexo 1. Bases de dados e estratégia de busca realizada pelo demandante

TABELA 10. Detalhes da busca nas bases de dados (2014 e 2018).

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



Anexo 2. Fluxograma de seleção dos estudos realizado pelo demandante

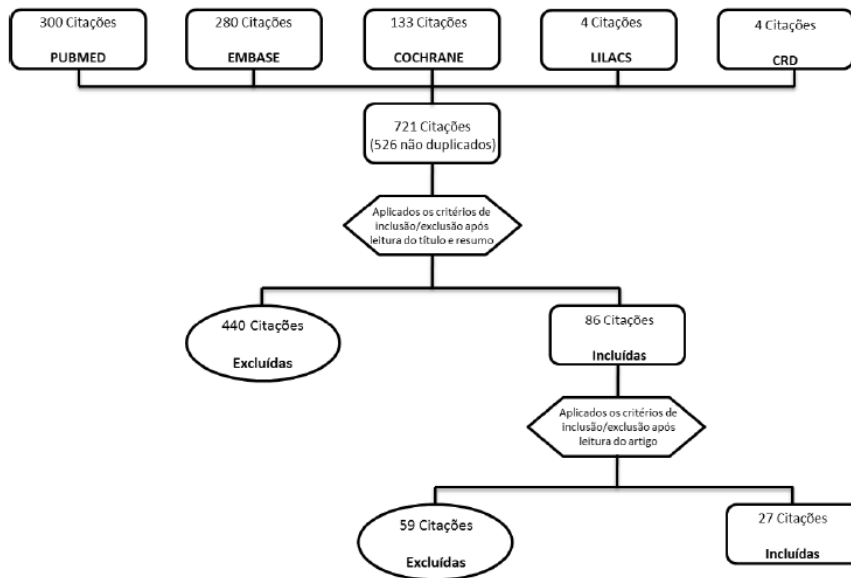


FIGURA 4. Fluxograma de seleção dos estudos referente a busca realizada em 2014

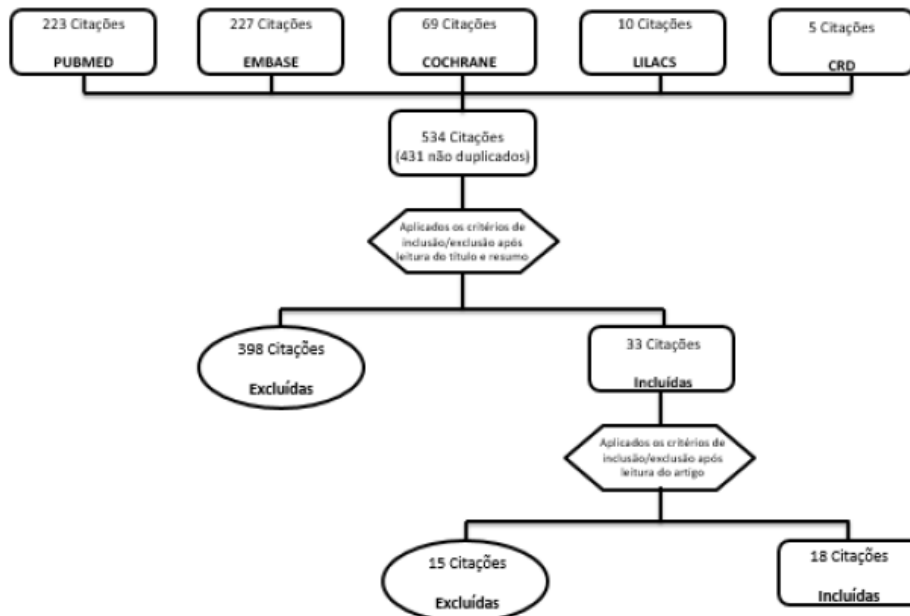


FIGURA 5. Fluxograma de seleção dos estudos referente a atualização da busca, realizada em 2018

