


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos



# Omalizumabe para o tratamento da asma grave

Abril de 2013

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de  
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 25

2012 Ministério da Saúde.

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

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

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

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

*Home Page:* [www.saude.gov.br/sctie](http://www.saude.gov.br/sctie)

## CONTEXTO

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

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

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

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

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

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a

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

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

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

## SUMÁRIO

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 1.  | A DOENÇA.....  | 5  |
| 2.  | A TECNOLOGIA .....                                     | 12 |
| 3.  | ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE ..... | 15 |
| 4.  | EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....                            | 22 |
| 5.  | IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....                              | 34 |
| 6.  | CONSIDERAÇÕES FINAIS.....                              | 35 |
| 7.  | RECOMENDAÇÃO DA CONITEC .....                          | 39 |
| 8.  | CONSULTA PÚBLICA .....                                 | 39 |
| 9.  | DELIBERAÇÃO FINAL.....                                 | 41 |
| 10. | DECISÃO.....   | 42 |
| 11. | REFERÊNCIAS .....                                      | 43 |

## 1. A DOENÇA

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias respiratórias, geralmente associada à hiper-reatividade das vias aéreas e obstrução do fluxo de ar e caracterizada por crises recorrentes de sibilos, dispneia, opressão torácica e tosse. Durante uma crise asmática, cuja frequência e gravidade variam de pessoa para pessoa, a membrana que envolve os brônquios se torna edemaciada, o que provoca estreitamento das vias aéreas e reduz o fluxo de ar para dentro e fora dos pulmões. Afeta tanto adultos quanto crianças e é a doença crônica mais comum entre essas últimas<sup>1,2</sup>.

A asma é um problema de saúde pública e ocorre em todos os países independentemente do seu nível de desenvolvimento econômico. Entretanto, a maior parte das mortes relacionadas a essa doença ocorrem em países de renda baixa e média baixa. A Organização Mundial de Saúde – OMS estima que atualmente existam 235 milhões de pessoas com asma no mundo<sup>1</sup>.

Estudos internacionais como o *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS) e o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) avaliaram as prevalências da asma e das doenças alérgicas em vários países. Na primeira fase do estudo ECRHS, em indivíduos com idade entre 20 e 44 anos, as prevalências globais da asma variaram entre os países: 4,5% em Portugal, 7,5 a 8,4% no Reino Unido, 11,9% na Austrália e 9 a 11,3% na Nova Zelândia<sup>3</sup>. Na América Latina (17 países), a prevalência da asma entre crianças de 13-14 anos de idade (n = 165.917) variou de 1,2% a 33,1%<sup>4</sup>.

Considerando uma prevalência global de 10%, estima-se que no Brasil existam aproximadamente 20 milhões de asmáticos<sup>5</sup>. De acordo com o estudo INNOVATE<sup>6</sup>, aproximadamente 5% dos pacientes asmáticos apresentam asma grave, que frequentemente não é controlada com corticosteroides inalatórios e beta-2 agonistas de longa ação.

No Brasil, o estudo ISAAC<sup>7</sup> avaliou a prevalência da asma e de seus sintomas em 21 centros de 21 cidades brasileiras, através da aplicação de questionário sobre sintomas da asma, em crianças (6 e 7 anos de idade) e adolescentes (13 e 14 anos). As prevalências encontradas entre crianças de 6 a 7 anos de idade foram: 24,3% de asma ativa (dificuldade para respirar nos últimos 12 meses), 10,3% de asma diagnosticada por médico e 6,1% de asma grave (asma diagnosticada por médico: dificuldade para respirar grave o suficiente para limitar o discurso a somente 2 palavras por vez, nos últimos 12 meses). Na faixa etária de 13 a 14 anos, as prevalências encontradas foram: 19% de asma ativa, 13,6% de asma diagnosticada por médico e 4,7% de asma grave.

Um estudo foi realizado numa coorte de crianças (5 a 12 anos de idade) em Salvador – Bahia, para avaliar a distribuição da gravidade da asma na infância. Dentre as 397 crianças avaliadas, 36% apresentavam asma intermitente, 40% tinham asma persistente leve; 12,8% asma persistente moderada e 10,8%, asma persistente grave<sup>8</sup>.

O custo econômico da asma é considerável, tanto em termos de custos diretos (internação hospitalar e medicamentos), como indiretos (tempo de trabalho perdido e morte prematura). A asma grave ou não controlada é responsável pela maior parte da utilização dos recursos de saúde, com custos elevados<sup>2,9</sup>.

A asma não possui cura, entretanto as manifestações clínicas e funcionais podem ser controladas com medicamentos e ao se evitar os fatores que desencadeiam as crises. A falta de adesão ou o uso inapropriado dos medicamentos podem provocar a morte. Calcula-se que, anualmente, 250.000 mortes ocorram devido à asma, mas o número de mortes não é proporcional à prevalência da doença<sup>1,2</sup>.

O controle da asma se refere à extensão com a qual suas manifestações estão suprimidas e inclui não somente o controle das manifestações clínicas (sintomas, despertares noturnos, uso de medicamento de alívio, limitação das atividades físicas e intensidade da limitação do fluxo aéreo), como também a redução dos riscos futuros (exacerbações, declínio acelerado da função pulmonar e eventos adversos dos tratamentos). Com base nesses parâmetros, a asma pode ser classificada em três grupos distintos: asma controlada, asma parcialmente controlada e asma não controlada<sup>5,10</sup>. (Quadro I)

A gravidade da asma é classificada de acordo com a intensidade de tratamento necessária para atingir o controle. Não é uma característica estática de um paciente, podendo variar em meses ou anos. A asma leve necessita de baixa intensidade de tratamento; a moderada necessita de intensidade intermediária; e a grave, de alta intensidade de tratamento<sup>5,10</sup>.

Os medicamentos usados no tratamento da asma podem ser classificados como controladores ou de alívio. Os medicamentos controladores possuem atividade anti-inflamatória, são utilizados diariamente por um longo período de tempo para manter o controle clínico da asma e constituem a base do tratamento medicamentoso da asma persistente. Incluem os corticosteroides inalatórios (CI) e orais (CO), os beta2-agonistas de longa ação (B2LA) em associação aos CI, os antileucotrienos, a teofilina de ação prolongada e a imunoterapia anti-IgE. Os medicamentos de alívio são usados conforme a necessidade, com o objetivo de atuar rapidamente, revertendo a broncoconstrição e aliviando os sintomas, incluem os beta-2 agonistas inalatórios de curta ação, anticolinérgicos inalatórios e teofilina de curta ação<sup>10</sup>.

**Quadro I - Níveis de controle da asma<sup>a</sup>.**

| <b>Avaliação do controle clínico atual</b><br>(preferencialmente nas últimas quatro semanas)   |                            |  |   |
|--|----------------------------|--|---|
| <b>Parâmetros</b>  | <b>Asma controlada</b>     | <b>Asma parcialmente controlada</b>              | <b>Asma não controlada</b>                                  |
|  | Todos os parâmetros abaixo | Um ou dois dos parâmetros abaixo                 | Três ou mais dos parâmetros da asma parcialmente controlada |
| Sintomas diurnos   | Nenhum ou ≤ 2 por semana   | Três ou mais por semana                          |   |
| Limitação de atividades  | Nenhuma                    | Qualquer   |   |
| Sintomas/despertares noturnos  | Nenhum                     | Qualquer   |   |
| Necessidade de medicação de alívio   | Nenhuma ou ≤ 2 por semana  | Três ou mais por semana                          |   |
| Função pulmonar (PFE ou VEF1) <sup>b,c</sup>   | Normal                     | < 80% predito ou do melhor prévio (se conhecido) |   |
| <b>Avaliação dos riscos futuros</b> (exacerbações, instabilidade, declínio acelerado da função pulmonar e efeitos adversos)  |                            |  |   |
| Características que estão associadas com aumento dos riscos de eventos adversos no futuro: mau controle clínico, exacerbações frequentes no último ano <sup>a</sup> , admissão prévia em UTI, baixo VEF1, exposição à fumaça do tabaco e necessidade de usar medicação em altas dosagens |                            |  |   |

<sup>a</sup>Por definição, uma exacerbação em qualquer semana é indicativa de asma não controlada. Qualquer exacerbação é indicativa da necessidade de revisão do tratamento de manutenção.

<sup>b</sup>Valores pré-broncodilatador sob o uso da medicação controladora atual.

<sup>c</sup>Não aplicável na avaliação do controle da asma em crianças menores de cinco anos.

Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012.

Os corticosteroides inalatórios (CI) são os principais medicamentos utilizados no tratamento de manutenção e profilático da asma, em adultos e crianças, e são os medicamentos controladores mais efetivos disponíveis atualmente. Os beta-2 agonistas inalatórios de curta ação (salbutamol, fenoterol e terbutalina) são os medicamentos de escolha para os episódios de exacerbação aguda da asma, para uso conforme a necessidade<sup>11</sup>.

No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma, do Ministério da Saúde (2010)<sup>11</sup>, as condutas medicamentosas para tratamento inicial da asma são feitas de acordo com a gravidade da asma e o tratamento de manutenção é baseado no grau de controle. (Quadros II e III)



**Quadro II - Conduta medicamentosa baseada na gravidade da asma**

| Gravidade da asma         | Tratamento   |
|---------------------------|--|
| Asma intermitente         | B2CA, quando necessário  |
| Asma persistente leve     | CI em doses médias associados aos B2CA para alívio conforme a demanda  |
| Asma persistente moderada | CI em doses média a alta associados a B2CA para alívio conforme demanda  |
| Asma persistente grave    | CI em doses altas associados a B2CA para alívio conforme demanda; se a asma permanece clinicamente estável, são associados B2LA 1 a 2 vezes por dia; no caso de crise aguda ou instabilidade clínica, deve-se considerar o uso de CO (por aproximadamente 7 dias). B2LA não deve ser usado no tratamento de crises com sinais de gravidade |
| Exacerbações              | CO associado a broncodilatadores de curta ação   |

B2CA: beta-2 agonistas inalatórios de curta ação  
 CI: corticosteroide inalatório  
 B2LA: beta2-agonistas de longa ação  
 CO: corticosteroide oral

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Asma – Ministério da Saúde (2010)

**Quadro III - Conduta medicamentosa baseada no grau de controle da asma**

| Grau de controle                               | Tratamento  |
|--|---|
| Asma controlada                                | Manter tratamento, e após estabilização clínica e funcional, por pelo menos 3 a 6 meses, considerar a redução gradual das doses dos medicamentos; se o paciente estiver em uso da CI+B2LA, a dose de B2LA deve ser reduzida ao máximo até o uso isolado de CI; se CI em dose elevada, reduzir para dose média |
| Asma parcialmente controlada ou não controlada | No caso de uso de CI isolado, aumentar sua dose, e associar B2LA;<br>No caso de uso da associação CI + B2LA em esquema fixo e doses adequadas, adicionar B2LA também para alívio, e considerar CO em dose mínima efetiva até o controle   |

CI: corticosteroide inalatório  
 B2LA: beta2-agonistas de longa ação  
 CO: corticosteroide oral

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Asma – Ministério da Saúde (2010)

A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT (2012)<sup>5</sup>, em sua diretriz atual sobre o manejo da asma, baseada na última diretriz da Iniciativa Global para Asma (*Global Initiative for Asthma – GINA*)<sup>10</sup>, divide o tratamento em cinco etapas. Cada paciente deve ser alocado em uma dessas etapas de acordo com seu tratamento atual e seu nível de controle e o tratamento é ajustado num ciclo contínuo de acordo com as mudanças nos estados de controle da asma. (Quadro IV)

Ainda, de acordo com a diretriz da SBPT (2012)<sup>5</sup>, o esquema de tratamento da etapa 5 somente deve ser empregado para pacientes com asma não controlada na etapa 4, que tenham limitação de suas atividades diárias e frequentes exacerbações e que tenham sido exaustivamente questionados sobre a adesão ao tratamento. Os pacientes devem ser esclarecidos sobre os potenciais efeitos adversos, e a dose do corticoide oral deve ser a menor possível para manter o paciente controlado. A adição de anti-IgE é uma alternativa para

pacientes atópicos, pois sua utilização pode melhorar o controle da asma e reduzir o risco de exacerbações.

O tratamento anti-IgE disponível atualmente é o omalizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado que se liga seletivamente à imunoglobulina E humana (IgE) circulante no plasma, impedindo-a de se ligar aos receptores de alta afinidade na superfície dos mastócitos e basófilos e prevenindo a liberação de mediadores pró-inflamatórios<sup>12</sup>. O medicamento foi registrado no Brasil, pela ANVISA, em 2004<sup>13</sup>.

**Quadro IV**–Manejo da asma baseado no nível de controle para maiores de 5 anos

| ETAPAS DO TRATAMENTO   |                                 |   |  |                                 |
|--|---------------------------------|---|--|---------------------------------|
| Etapa 1  | Etapa 2                         | Etapa 3   | Etapa 4  | Etapa 5                         |
| Educação e controle ambiental  |                                 |   |  |                                 |
| BD de curta ação por demanda   | BD de curta ação por demanda    |   |  |                                 |
| Opções de medicamentos controladores para as etapas 2 a 5  | Selecione uma das opções abaixo | Selecione uma das opções abaixo                 | Selecione uma das opções abaixo                                | Selecione uma das opções abaixo |
|  | Dose baixa de CI                | CI dose baixa + B2LA                            | CI dose moderada ou alta + B2LA                                | CO na dose mais baixa possível  |
|  | Antileucotrienos                | Dose média ou alta de CI                        | CI dose moderada ou alta + B2LA + antileucotrienos             | Tratamento com anti-IgE         |
|  |                                 | Dose baixa de CI + teofilina de liberação lenta | CI dose moderada ou alta + B2LA + teofilina de liberação lenta |                                 |
| BD: broncodilatador; CI: corticosteroide inalatório; B2LA: beta2-agonistas de longa ação; CO: corticosteroide oral |                                 |   |  |                                 |

Fonte: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2012)

## ASMA E ATOPIA

A evidência para uma relação causal entre asma e alergia é derivada de achados epidemiológicos que mostram uma forte associação entre anticorpos imunoglobulina E (IgE) específicos ou IgE total e asma. O IgE inicia a resposta alérgica ao se ligar aos mastócitos, provocando a liberação de mediadores inflamatórios, como histaminas e metabólitos de ácido araquidônico (ex: leucotrienos e prostaglandinas), e ao recrutar eosinófilos<sup>14</sup>.

De acordo com Kaliner MA e Lemanske R (1992)<sup>15</sup>, a proporção de indivíduos asmáticos que são alérgicos varia de acordo com a faixa etária: aproximadamente 90% dos indivíduos asmáticos entre 2 e 16 anos de idade; 70% dos menores de 30 anos; e cerca de 50% dos maiores de 30 anos. Embora a grande maioria dos asmáticos seja alérgica a um ou mais

alérgenos inalatórios, somente uma parte dos indivíduos alérgicos desenvolvem doença persistente das vias aéreas<sup>16</sup>.

A atopia é definida pela presença de níveis elevados de anticorpos IgE, resultante de respostas exageradas do sistema imune aos alérgenos ambientais, em pacientes com predisposição genética para seu desenvolvimento<sup>17</sup>. A presença de atopia pode ser determinada através de testes cutâneos (puntura, escarificação e intradérmico), pelos níveis de IgE específica para alérgenos comuns e pela dosagem da IgE sérica total<sup>18</sup>.

Aproximadamente 90% das crianças com asma possuem testes cutâneos positivos, indicando a presença de imunoglobulina E específica (IgE), com sensibilidade aos alérgenos comumente ligados à doença<sup>19</sup>.

Altos níveis de IgE sérico também estão presentes em outras disfunções do sistema imunitário, como parasitoses intestinais e cutâneas, imunodeficiências congênitas ou adquiridas, infecções virais e neoplasias<sup>20</sup>.

Apesar do fato de mais de 90% dos adultos asmáticos serem atópicos, os dados de prevalência da asma em adultos e adolescentes mostram que somente 25-30% dos atópicos progridem para asma<sup>16</sup>.

De acordo com Pearce e colegas (1999)<sup>21</sup>, em estudos que avaliaram a IgE sérica total, o risco de asma atribuível à atopia (definida como aumento dos níveis séricos de IgE total) variaram de menos de 0% (associação inversa) a 80%, com média ponderada de 33%.(Tabela I)

**Tabela I** – Porcentagem dos casos de asma atribuíveis à atopia (definida como nível sérico total de IgE acima de 100 UI/mL) em estudos de base populacional

*Table 3 Percentage of asthma cases attributable to atopy (defined as a total serum IgE level of 100+ IU/ml) in population based studies*

| Reference                           | Age   | Non-asthmatics |           | Asthmatics |           | Relative risk | % of cases attributable to atopy | Definition of asthma     |
|-------------------------------------|-------|----------------|-----------|------------|-----------|---------------|----------------------------------|--------------------------|
|                                     |       | No.            | Atopy (%) | No.        | Atopy (%) |               |                                  |                          |
| Burrows <i>et al</i> <sup>3</sup>   | 6–34  | 994            | 30        | 89         | 73        | 6.3           | 61                               | “Asthma” + symptoms      |
|                                     | 35–54 | 498            | 18        | 47         | 57        | 6.0           | 48                               | “Asthma” + symptoms      |
|                                     | 55+   | 928            | 13        | 101        | 34        | 3.5           | 24                               | “Asthma” + symptoms      |
| Remes and Korppi <sup>28</sup>      | 7–12  | 204            | 45        | 43         | 38        | 0.7           | -16                              | Clinical examination     |
| Sears <i>et al</i> <sup>35</sup>    | 11    | 500            | 46        | 62         | 89        | 9.5           | 80                               | Diagnosed current asthma |
| Burrows <i>et al</i> <sup>36*</sup> | 15+   | 2255           | 12        | 160        | 38        | 4.5           | 30                               | Current diagnosed asthma |
| Sunyer <i>et al</i> <sup>20</sup>   | 20–44 | 1761           | 25        | 155        | 50        | 3.0           | 33                               | Asthma attack ever       |
| Bodner <i>et al</i> <sup>33</sup>   | 39–45 | 217            | 13        | 102        | 23        | 2.0           | 11                               | Adult onset wheeze       |

\*Atopy defined as a total serum IgE level of 160+ IU/ml.

Comparações entre populações e períodos de tempo mostram uma fraca e inconsistente associação entre a prevalência da asma e a prevalência da atopia<sup>21</sup>. Além disso, há considerável sobreposição de valores de IgE sérica entre atópicos e não atópicos. Portanto, a

medida de IgE total sérica não possui valor como teste diagnóstico para identificação de atopia e não discrimina indivíduos alérgicos de não-alérgicos<sup>5,10,20</sup>.

Em Porto Alegre, foi realizado um estudo para investigar os níveis de IgE sérica em um grupo de pacientes atópicos, tendo como controle indivíduos não-atópicos da mesma idade e sexo. Foi investigado um total de 178 indivíduos entre 15 e 29 anos. A presença de atopia foi determinada por exame físico e histórico clínico e confirmada pela reação a testes cutâneos com alérgenos inalatórios. Foi observado que os níveis de IgE sérica são mais elevados no adulto jovem, tendendo a declinar com a idade, e nos homens do que nas mulheres. No grupo de indivíduos não atópicos (86 indivíduos assintomáticos), o nível médio de IgE sérico total foi de 78,5 UI/mL em homens e de 30,2 UI/mL em mulheres. No grupo de indivíduos considerados atópicos (92 pacientes com manifestações de asma e/ou rinite nos últimos 12 meses), os níveis médios de IgE total para homens e mulheres foram de 574,2 UI/mL e 227,8 UI/mL, respectivamente<sup>20</sup>. (Tabelas II e III)

**Tabela II** – Resultado médio das dosagens de IgE total (UI/mL) em indivíduos assintomáticos conforme faixa etária e sexo

**Tabela 1 – Resultado médio das dosagens de IgE total (UI/mL) em indivíduos assintomáticos conforme faixa etária e sexo (M.G.)**

| Faixa Etária (anos) | IgE (UI/mL) | Masculino            |    |             | Feminino             |    |  |
|---------------------|-------------|----------------------|----|-------------|----------------------|----|--|
|                     |             | Limite confiança 95% | N  | IgE (UI/mL) | Limite confiança 95% | N  |  |
| 15 - 19             | 86,8        | 41,2 - 183,3         | 16 | 42,5        | 20,9 - 86,5          | 11 |  |
| 20 - 24             | 67,7        | 27,3 - 167,6         | 15 | 30,5        | 18,0 - 51,5          | 15 |  |
| 25 - 29             | 47,7        | 21,9 - 103,9         | 15 | 17,5        | 7,2 - 42,1           | 14 |  |
| Média               | 78,5        | -                    | -  | 30,2        | -                    | -  |  |
| P<0,05              |             |                      |    |             |                      |    |  |

**Tabela III** – Resultado médio das dosagens de IgE total (UI/mL) em indivíduos com sintomatologia respiratória conforme faixa etária e sexo

**Tabela 2 – Resultado médio das dosagens de IgE total (UI/mL) em indivíduos com sintomatologia respiratória, conforme faixa etária e sexo (M.G.)**

| Faixa Etária (anos) | IgE (UI/mL) | Masculino            |    |             | Feminino             |    |  |
|---------------------|-------------|----------------------|----|-------------|----------------------|----|--|
|                     |             | Limite confiança 95% | N  | IgE (UI/mL) | Limite confiança 95% | N  |  |
| 15 - 19             | 794,4       | 462,2 - 1365,3       | 18 | 222,8       | 111,2 - 446,4        | 15 |  |
| 20 - 24             | 461,5       | 228,5 - 932,2        | 15 | 247,8       | 116,0 - 529,0        | 14 |  |
| 25 - 29             | 466,6       | 277,5 - 778,4        | 15 | 212,9       | 114,4 - 395,0        | 15 |  |
| Média               | 574,2       | -                    | -  | 227,8       | -                    | -  |  |
| P<0,05              |             |                      |    |             |                      |    |  |

## 2. A TECNOLOGIA

**Tipo:** medicamento

**Nome comercial:** Xolair

**Nome do princípio ativo:** omalizumabe

**Fabricante:** Novartis

**Indicação aprovada na Anvisa:** Omalizumabe é uma imunoterapia inespecífica anti-IgE indicada para adultos e crianças (acima de 6 anos de idade) com asma alérgica persistente moderada a grave cujos sintomas são inadequadamente controlados com corticosteroides inalatórios. A segurança e a eficácia do medicamento não foram estabelecidas em outras condições alérgicas.

Na **bula americana** de Xolair<sup>22</sup>, **o medicamento não é indicado para uso em pacientes pediátricos menores de 12 anos de idade.** De acordo com a bula, embora estudos tenham avaliado pacientes pediátricos entre 6 e 12 anos de idade e esses pacientes não tenham desenvolvido anafilaxia ou neoplasias, os estudos não foram adequados para avaliar essas situações, visto que os pacientes com histórico de anafilaxia ou neoplasias foram excluídos, além disso a duração da exposição e o tamanho da amostra não foram suficientes para excluir os pacientes dessa faixa etária de tal risco.

Na bula europeia do Xolair<sup>23</sup>, disponível no sítio da agência europeia EMA, o medicamento é indicado para pacientes acima dos 6 anos de idade, assim como no Brasil. Entretanto, documento da **agência do Reino Unido – National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – não recomenda o uso do medicamento em pacientes menores de 12 anos de idade.**

**Indicação proposta:** Tratamento da ASMA ALÉRGICA GRAVE NÃO CONTROLADA mesmo com a adição de corticosteroide oral (etapa 5 das diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma), em pacientes acima de 6 anos.

**Apresentação disponível:** Embalagem contendo frasco-ampola com pó para solução injetável com 150 mg de omalizumabe + 1 ampola diluente com 2 mL de água para injeção (dose única).

**Via de Administração e Posologia:** Administração por via subcutânea a cada 2 ou 4 semanas.

A dose e frequência apropriadas de Xolair® são determinadas pelo nível sérico basal de imunoglobulina E (IgE)(UI/mL), medido antes do início do tratamento e pelo peso corpóreo (kg). Antes da dose inicial, pacientes devem ter seu nível de IgE determinado por qualquer dosagem sérica de IgE total para determinação da dose. Com base nestas medidas, 75 a 600 mg

de Xolair® em 1 a 4 injeções devem ser necessários para cada administração. Veja as Tabelas abaixo (retiradas da bula do medicamento e numeradas como Tabela 2 e Tabela 3) para a determinação das doses em crianças (de 6 anos a menos que 12 anos de idade) e em adultos e adolescentes (12 anos de idade ou mais). Para doses de 225, 375 ou 525 mg, metade da dose de Xolair®150 mg (75 mg), equivalente a 0,6 mL da solução preparada, deve ser utilizada para completar a dose recomendada. Pacientes cujo nível basal de IgE ou peso corpóreo em kg estiverem fora dos limites da tabela de dose, não devem receber Xolair®.

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

| Nível de IgE basal (UI/mL) | Peso corpóreo (kg) |         |         |         |         |         |         |         |   |           |
|----------------------------|--------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---|-----------|
|                            | > 20–25            | > 25–30 | > 30–40 | > 40–50 | > 50–60 | > 60–70 | > 70–80 | > 80–90 | > 90–125  | > 125–150 |
| ≥ 30–100                   | 75                 | 75      | 75      | 150     | 150     | 150     | 150     | 150     | 300   | 300       |
| > 100–200                  | 150                | 150     | 150     | 300     | 300     | 300     | 300     | 300     | Administração a cada duas semanas:<br>Veja Tabela 3 |           |
| > 200–300                  | 150                | 150     | 225     | 300     | 300     |         |         |         |   |           |
| > 300–400                  | 225                | 225     | 300     |         |         |         |         |         |   |           |
| > 400–500                  | 225                | 300     |         |         |         |         |         |         |   |           |
| > 500–600                  | 300                | 300     |         |         |         |         |         |         |   |           |
| > 600–700                  | 300                |         |         |         |         |         |         |         |   |           |

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

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

**Tempo de tratamento:** Xolair® é destinado a um tratamento de longa duração.

**Preço proposto para incorporação:**

| APRESENTAÇÃO   | Preço CMED (preço fábrica - ICMS 18%) | Preço proposto para incorporação |
|--|---------------------------------------|----------------------------------|
| 150 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC + AMP VD INC<br>DIL X 2 ML | R\$ 1.603,50                          | R\$ 1.252,80                     |

Ressalta-se que o preço proposto pela empresa para a incorporação do omalizumabe é superior ao Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), que é **R\$ 1.027,31**. O PMVG é resultado da retirada do ICMS de 18% e da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preço (CAP) da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de 21,87%.

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

Na bula americana do omalizumabe, disponível nos sítios da agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) e da empresa Genentech<sup>22</sup>, há um aviso de cautela com o uso do medicamento devido ao risco de anafilaxia com broncoespasmo, hipotensão, síncope, urticária e/ou angioedema de língua ou garganta. Os casos de reação anafilática foram relatados logo após a administração da primeira dose de omalizumabe, mas também ocorreu após um ano de administração regular do medicamento.

Nos estudos disponíveis até o momento, uma maior incidência de neoplasias foi descrita com o uso do omalizumabe (0,5%) em relação ao grupo controle (0,2%). Tipos de tumores variados foram observados, incluindo tumor de mama, próstata, melanoma, tumores cutâneos não melanocíticos e tumor de parótidas. Na maior parte dos estudos, os pacientes receberam o medicamento por até um ano. As consequências do uso prolongado ou em população com maior risco de doença maligna (idosos, fumantes) não está estabelecida.

**Eventos adversos:** Durante os estudos clínicos com pacientes adultos e adolescentes com idade acima de 12 anos, as reações adversas mais frequentes foram cefaleias e reações no local da injeção, tais como dor, edema, eritema e prurido. Em estudos clínicos com pacientes de 6 a < 12 anos de idade, as reações adversas mais comumente relatadas (frequência  $\geq 1/10$ ) foram dor de cabeça, pirexia e dor na parte superior do abdômen. Quanto à gravidade, em sua maioria, as reações foram de leves a moderadas. As reações anafiláticas registradas em estudos clínicos foram consideradas raras (< 1/1.000).

Em relatos espontâneos pós-comercialização, as seguintes reações adversas foram relatadas: anafilaxia e reações anafilactoides foram reportadas após a primeira administração e

administrações subseqüentes e doença do soro; alopecia; trombocitopenia idiopática grave; angéite granulomatosa alérgica (por exemplo, Síndrome de Churg-Strauss); artralgia, mialgia e inchaço das articulações.

### 3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

**Demandante:** Novartis Biociências S.A.

#### 3.1 Evidência Clínica:

De acordo com o demandante, a eficácia de omalizumabe foi avaliada até o momento em sete estudos clínicos de fase I, II e III, envolvendo mais de 7.500 pacientes. Os estudos apresentados pela empresa estão apresentados abaixo.

- INNOVATE (Humbert 2005)<sup>5</sup> – resultados apresentados no item 4 (Evidências Científicas) deste relatório.
- ETOPA (Ayres 2004)<sup>24</sup> – resultados apresentados no item 4 (Evidências Científicas) deste relatório.
- Estudo 2425 (Bousquet 2011)<sup>25</sup> – resultados apresentados no item 4 (Evidências Científicas) deste relatório.
- QUALITIX (Rubin 2012)<sup>26</sup> – resultados apresentados no item 4 (Evidências Científicas) deste relatório.

#### Análise agrupada

- Bousquet 2005b<sup>27</sup>

Bousquet *et al.* 2005b conduziram uma **análise agrupada de 7 estudos**: INNOVATE (Humbert 2005)<sup>5</sup>; ETOPA (Ayres 2004)<sup>24</sup>; SOLAR (Vignola 2004)<sup>28</sup>; Busse 2001<sup>29</sup> e sua fase de extensão; Solèr 2001<sup>30</sup> e sua fase de extensão; Holgate 2004<sup>31</sup>; e ALTO (não publicado). Do total de **4.308 pacientes (12 a 79 anos), 93% tinham asma persistente grave** e 2.511 foram tratados com omalizumabe. O objetivo dessa análise foi avaliar os efeitos do omalizumabe nas exacerbações da asma. Em todos os estudos o omalizumabe foi dado como terapia adjuvante ao tratamento da asma. Cinco estudos eram randomizados, duplo cegos, controlados por placebo, nos quais os pacientes receberam omalizumabe ou placebo; e dois estudos eram randomizados, controlados e abertos, sendo um deles um estudo não publicado desenhado para avaliar a segurança do omalizumabe. A duração dos estudos variou de **24 a 52 semanas**. A **taxa anual de exacerbação** relacionada à asma foi de **0,910** no grupo omalizumabe e **1,474** no grupo



controle (RR = **0,617**; IC 95%: 0,535–0,712). A **taxa anual de visitas à emergência** (internação hospitalar, pronto-socorro e visitas não programadas ao médico) foi de **0,332** no grupo omalizumabe e **0,623** no grupo controle (RR = **0,533**; IC 95%: 0,401-0,709); a **taxa de internação hospitalar** foi menor com omalizumabe do que com controle (**0,030** versus **0,062**, respectivamente, RR = **0,489**; IC 95%: 0,246-0,972).

#### Pacientes com idade superior a 50 anos

- Maykut 2006b<sup>32</sup> – pôster apresentado em congresso (*American Thoracic Society Annual Meeting* 2006) sobre uma análise de subgrupo de pacientes com idade superior a 50 anos, cujos dados foram retirados de ensaios clínicos duplo-cegos, para avaliar os efeitos do omalizumabe na qualidade de vida desses pacientes.
- Maykut 2008<sup>33</sup> – resumo publicado em periódico (*J Allergy Clin Immunol*) – análise de subgrupo de pacientes com asma moderada a grave, sensíveis a ácaros. Os dados foram provenientes de 5 ensaios clínicos agrupados sobre o uso de omalizumabe. Financiado pela Novartis e Genentech.

#### Pacientes com idade entre 6 e 12 anos

- Kulus 2010<sup>34</sup>

Análise de subgrupo do estudo Lanier 2009 realizado em crianças com idade de 6 a < 12 anos. Análises de subgrupos, principalmente quando não planejadas antes da realização do estudo, como é o caso desta, podem gerar resultados enviesados e sem poder estatístico. Por isso, decidiu-se não apresentar os dados da análise de subgrupo e apresentar os dados do estudo completo. Os resultados do estudo Lanier 2009 serão apresentados no item 4 (Evidências Científicas) deste relatório.

- Milgrom 2011<sup>35</sup>

**Análise agrupada** de 2 ensaios clínicos duplo-cego (Milgrom 2001<sup>19</sup> e Lanier 2009<sup>36</sup> – resultados apresentados no item 4 - Evidências Científicas deste relatório), controlados por placebo, em **crianças de 6 a < 12 anos com asma moderada a grave**, com o objetivo de avaliar o perfil de **segurança e a tolerabilidade do omalizumabe**. O estudo **Milgrom 2001 teve uma duração de 28 semanas** (16 semanas de doses estáveis de CI, 8 semanas de redução de dose de CI e 4 semanas de dose estável de CI) e o estudo de **Lanier 2009 durou 52 semanas** (24 semanas com dose fixa de CI e 28 semanas com redução da dose de CI). Foram avaliadas **926 crianças** (624 no grupo omalizumabe e 302 no placebo). De forma geral, não houve diferença

na taxa de eventos adversos entre omalizumabe e placebo. Os eventos adversos mais comuns foram nasofaringite, infecções do trato respiratório superior e cefaleia. Os eventos adversos com suspeita de serem relacionados ao tratamento incluíram cefaleia, eritema e urticária. Eventos adversos graves foram relatados por 3,4% e 6,6% dos pacientes recebendo omalizumabe e placebo, respectivamente; os mais comuns foram apendicite, pneumonia e bronquite.

Evidências sobre o uso da dose excessivamente alta de esteroides (DEAE)

- Massanari 2008<sup>37</sup> – resumo publicado em periódico (*J Allergy Clin Immunol*) – análise de subgrupo de pacientes com asma moderada a grave e com baixa qualidade de vida no início do estudo. Os dados foram provenientes de 5 ensaios clínicos agrupados sobre o uso de omalizumabe. Financiado pela Novartis e Genentech.
- Maykut 2006a<sup>38</sup> – resumo publicado em periódico (*J Allergy Clin Immunol*) – análise agrupada de 7 ensaios clínicos sobre o efeito do omalizumabe na necessidade de uso de corticosteroide sistêmico de resgate pacientes com asma moderada a grave. Financiado pela Novartis e Genentech.
- Karpel 2010<sup>39</sup>

**Análise agrupada** (n=1071) de 2 ensaios clínicos randomizados, duplo cego, controlados por placebo (Busse 2001 e Solèr 2001) e de suas fases de extensão (Lanier 2003 e Buhl 2002). Os **pacientes (12 a 75 anos)** tinham **asma alérgica persistente moderada a grave**, inadequadamente controlada com CI. Os pacientes receberam omalizumabe ou placebo em **28 semanas de estudo, mais 24 semanas de fase de extensão**. Os pacientes no grupo omalizumabe necessitaram de menor **número de resgate com CO para tratamento das exacerbações agudas** do que o placebo (número médio de necessidade de resgate com CO foi de **0,2 versus 0,3**, respectivamente; **RR = 0,56**; IC 95%: 0,41-0,76).

- Holgate 2001<sup>40</sup>

Apresentado no processo da empresa como uma análise de subgrupo do estudo INNOVATE, mas na verdade foi uma **metanálise de 3 ensaios clínicos** randomizados, duplo-cego e controlados por placebo (Busse 2001, Solèr 2001<sup>30</sup> e Holgate 2001b), que avaliaram a eficácia do omalizumabe em **pacientes (12-75 anos)** com **asma alérgica moderada a grave** necessitando de tratamento diário com CI. A partir dos 1412 pacientes resultantes da metanálise, foi realizada uma **análise de subgrupo** (n = 254) de **pacientes com alto risco de**

**morbidade e mortalidade, relacionadas à asma** (pacientes que foram entubados antes do recrutamento do estudo ou que, durante o ano anterior, visitaram o pronto-socorro, passaram a noite internados em hospital, ou foram submetidos a tratamento em unidade de tratamento intensivo). O objetivo principal da análise de subgrupo foi **avaliar a taxa de eventos adversos do omalizumabe em relação ao placebo, em 16 semanas de tratamento com doses estáveis de corticosteroides**. Nesse grupo de alto risco, a **taxa de eventos adversos considerados significativos (EAS)** (necessitando do dobro da dose de CI utilizada no início do estudo ou do uso de corticosteroide sistêmico) foi de **1,56 por paciente/ano no grupo placebo** e de **0,69** ( $p=0,007$ ) **no grupo omalizumabe**. Dos EAS, 94% necessitaram de tratamento com corticosteroides sistêmicos. O número de **pacientes com pelo menos um EAS** foi de 42 de um total de 119 (**35%**) **no grupo placebo** e de 24 de 135 (**18%**) **no grupo omalizumabe**.

- RS Cochrane 2006<sup>41</sup> – resultados apresentados no item 4 (Evidências Científicas) deste relatório.
- Molimard 2009<sup>42</sup> – resumo publicado em periódico (*J Allergy Clin Immunol*) sobre um estudo europeu multicêntrico, de experiência na “vida real”, que avaliou o potencial do omalizumabe de reduzir a necessidade do uso de CO em pacientes com asma alérgica persistente grave.

#### Evidências sobre efetividade (estudos no mundo real)

- Korn 2009<sup>43</sup>

Avaliou o efeito do omalizumabe sobre os sintomas da asma e controle em **280 pacientes** alemães. Os pacientes foram tratados prospectivamente com omalizumabe e acompanhados por **6 meses**. Após esse período, foram observadas melhoras nos sintomas diários (redução de 76%) e noturnos (redução de 84%) e na qualidade de vida (pontuação do Mini-AQLQ aumentou de 2,9 para 4,5); as exacerbações foram reduzidas em 82%, as visitas médicas não programadas em 81% e as hospitalizações em 78%. Em relação às hospitalizações, no início do estudo havia 280 pacientes e destes 67 (23,9%) haviam sido hospitalizados nos 12 meses anteriores ao tratamento com omalizumabe. Após 6 meses de tratamento com omalizumabe, havia 240 pacientes e destes 12 (5%) foram hospitalizados.

- Molimard 2008b<sup>44</sup>

Estudo prospectivo realizado na França com o objetivo de descrever a efetividade do omalizumabe em **146 pacientes** tratados com o medicamento. Em **5 meses ou mais de**

**tratamento**, os pacientes apresentaram redução de 62% nas exacerbações que exigiam CO, de 65% nas visitas ao pronto-socorro e de 29% nas hospitalizações anuais.

- Molimard 2008a<sup>45</sup>

Análise combinada de pesquisas realizadas com médicos do Reino Unido e da França para verificar o efeito do tratamento com **omalizumabe, por pelo menos 16 semanas, na redução da necessidade de uso de CO** em pacientes com asma alérgica persistente grave. Foram avaliados **97 pacientes** que estavam recebendo CO como tratamento de manutenção no início da pesquisa. No total, 60 pacientes (**61,9%**) haviam **interrompido ou reduzido suas doses de CO** no momento da coleta de dados. A dose de CO foi aumentada ou permaneceu inalterada em 37 (38,1%) dos pacientes.

- Niven e Mcbryan 2007<sup>46</sup> – resumo publicado em periódico (*Thorax*) sobre uma pesquisa em uma coorte de pacientes com asma alérgica grave no Reino Unido, avaliando o potencial do omalizumabe de reduzir a necessidade do uso de CO.
- Fitzgerald 2008<sup>47</sup> – pôster apresentado em congresso (2008 *CSACI Annual Scientific Meeting*) sobre os efeitos do omalizumabe em condições da “vida real” sobre a qualidade de vida de pacientes canadenses com asma alérgica não controlada.

### 3.2 Estudos de Avaliação Econômica

O estudo de avaliação econômica, cujos dados são apresentados a seguir, foi realizado pelo demandante.

O estudo de avaliação econômica elaborado pela Novartis foi realizado com o objetivo de avaliar a relação de custo-efetividade do uso do omalizumabe associado à terapia padrão (CI + B2LA) versus terapia padrão isolada no tratamento de pacientes com asma alérgica grave não controlada, mesmo com a adição de corticoide oral.

A perspectiva utilizada foi do pagador público brasileiro (SUS), num horizonte temporal por toda a vida do paciente. A taxa de desconto anual aplicada aos custos e às medidas de eficácia foi de 5%.

Foi elaborado um Modelo de Markov com ciclos de 3 meses de duração e com os seguintes estados de saúde: em tratamento com omalizumabe associado à terapia padrão (respondedores); em tratamento com terapia padrão isolada (não respondedores ao omalizumabe ou pacientes alocados no grupo terapia padrão no início do modelo);

exacerbação clinicamente significativa (ECS); exacerbação grave clinicamente significativa (EGCS); morte por qualquer causa; e morte pela asma.

Os dados de eficácia, doses de omalizumabe e recursos utilizados (consultas médicas, visitas ambulatoriais, visitas de emergência, hospitalização, medicação de resgate e dias em centro de reabilitação) foram provenientes do estudo INNOVATE. Duas medidas de eficácia foram utilizadas na análise: exacerbação clinicamente significativa evitada (ECS) e exacerbação grave clinicamente significativa (EGCS).

Os dados de custos unitários de exames, procedimentos e consultas médicas foram obtidos no SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS), 2012. Os dados de custo com hospitalizações foram obtidos no DATASUS (média dos valores 2009 – 2011) e os dados de custo medicamentos, na lista de preços de medicamentos da ANVISA (2012), utilizando os preços aprovados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e aplicando-se o desconto de 21,87% sobre o preço fábrica (preço máximo de venda ao governo - PMVG). Portanto, o preço utilizado para cada ampola de omalizumabe foi de R\$ 1.252,80.

Para o cálculo do custo de tratamento com omalizumabe foram utilizadas as mesmas doses utilizadas no INNOVATE. No caso base, o custo médio foi calculado pelo número de ampolas e na análise de sensibilidade foi calculado com base no número de miligramas utilizado por paciente, considerando-se o aproveitamento da ampola. Foi considerado que 11% dos pacientes usaram a dose de 375mg 2x/mês (750mg = 6 ampolas), 17% usaram 300mg 2x/mês (600mg = 4 ampolas), 19% usaram 225mg 2x/mês (450mg = 4 ampolas), 32% usaram a dose baixa de 300mg/mês (2 ampolas) e 21%, a dose muito baixa de 150mg/mês (1 ampola).

Foi considerado que os pacientes que respondem ao omalizumabe tem um máximo de 5 anos de tratamento com o medicamento, após esse período todos os pacientes passam a usar apenas o tratamento com terapia padrão. Considerou-se que a taxa de exacerbações futuras é independente das exacerbações que ocorreram durante os ciclos anteriores. Portanto, após 5 anos, a probabilidade de exacerbações foi considerada a mesma para todos os pacientes, não havendo diferença em custo e qualidade de vida entre os tratamentos analisados.

Considerou-se que os pacientes que respondem ao tratamento com omalizumabe são identificados na semana 16 e os não-respondedores interrompem o tratamento com omalizumabe e continuam o tratamento apenas com terapia padrão ao longo do resto do modelo.

Foram realizadas análises de sensibilidade univariada e probabilística com o objetivo de avaliar as incertezas inerentes ao modelo econômico.

Resultado: Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de **R\$ 6.969,00 por exacerbação evitada** e de **R\$ 13.198 por exacerbação grave evitada**.

#### Comentários:

Os dados de eficácia do modelo de avaliação econômica utilizados foram baseados nos dados do estudo INNOVATE. Aparentemente, não foi levada em conta a susceptibilidade de presença de vieses nesse estudo, como o sigilo da alocação dos pacientes nos grupos durante a randomização, o que não é mencionado no estudo INNOVATE. Além disso, o número de pacientes randomizados no INNOVATE não foi o mesmo utilizado na análise de eficácia, devido ao abandono do tratamento por 10,8% dos pacientes do estudo (30 pacientes no grupo omalizumabe e 22 no grupo placebo). Após ajuste no protocolo do estudo, esses pacientes foram desconsiderados na análise de eficácia. Essas podem ser possíveis explicações para o fato de que, após a randomização, os dois grupos de tratamento ficaram desbalanceados em relação ao histórico de exacerbações ocorridas no ano anterior.

O estudo INNOVATE não traz todos os dados utilizados na avaliação econômica feita pelo demandante, como a quantidade de recursos utilizada, na qual o modelo econômico se baseou, não sendo possível verificar esses dados.

Embora, no estudo INNOVATE, a maioria dos pacientes asmáticos tivessem sido classificados como graves, somente 22% deles estava em uso de corticosteroide oral. A randomização dos pacientes no estudo INNOVATE foi estratificada pelos medicamentos concomitantes usados no tratamento da asma, mas os resultados dessas análises não são mostrados no estudo. Portanto, não se sabe a real eficácia, nesse estudo, do omalizumabe nos pacientes com asma não controlada, mesmo em uso de CO (indicação solicitada pelo demandante para a incorporação do medicamento no SUS).

Para o cálculo do custo de tratamento com omalizumabe foram utilizadas as mesmas doses utilizadas no INNOVATE e foram consideradas diferentes porcentagens de pacientes utilizando diferentes doses de omalizumabe (esses dados foram apresentados no estudo INNOVATE), sendo que mais de 50% dos pacientes estavam usando doses mensais baixas e muito baixas do medicamento. Não foi possível determinar pelos dados apresentados, se essas porcentagens foram mantidas nos pacientes respondedores ao omalizumabe após a semana 16 de tratamento e se elas realmente correspondem à dose utilizada por esses pacientes.

O risco de hospitalização poderia ter sido utilizado como desfecho, por ser um desfecho de alta relevância na qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, como não houve diferença estatisticamente significativa entre omalizumabe e placebo na taxa de hospitalização, o uso deste desfecho geraria uma relação de custo-efetividade desfavorável para o omalizumabe.

#### 4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

##### INNOVATE (Humbert 2005)<sup>6</sup>

O estudo INNOVATE foi um ensaio clínico randomizado (ECR), **controlado por placebo, duplo cego, em 419 pacientes (12 a 75 anos de idade) com asma persistente grave não controlada com CI em alta dose associado a B2LA**, com função pulmonar reduzida e história recente de exacerbações clinicamente relevantes. Os pacientes foram randomizados para receber **omalizumabe** (dose calculada pelo peso corporal e níveis basais de IgE, sendo de pelo menos 0,016 mg/kg por UI/mL de IgE) ou **placebo** a cada 2 ou 4 semanas, por um período de **28 semanas**. Um total de 482 pacientes foi randomizado, mas 52 (10,8% do total, representado 12,2% dos pacientes no grupo omalizumabe e 9,3% no placebo) saíram do estudo antes de completar as 28 semanas, sendo que 3,1% dos pacientes saíram devido a eventos adversos (4,5% no grupo omalizumabe e 1,7% no grupo placebo). Esses pacientes foram excluídos da análise de eficácia e após ajustes no protocolo, foram avaliados 419 pacientes. Quase todos os pacientes (97%) apresentavam asma persistente grave. As características demográficas e as histórias prévias dos pacientes foram similares entre os 2 grupos, com exceção do histórico de exacerbações referentes ao ano anterior ao estudo. Os pacientes randomizados para omalizumabe tiveram maior frequência de episódios de exacerbação e de múltiplas exacerbações no ano anterior ao estudo do que os pacientes recebendo placebo. O desfecho primário de eficácia foi a taxa de exacerbações da asma clinicamente relevantes (definida como piora dos sintomas e necessitando de tratamento com corticosteroide sistêmico). Resultados:

- Após ajuste das diferenças entre os históricos iniciais de exacerbações, a **taxa de exacerbação clinicamente relevante** da asma foi de **0,68 (IC 95% 0,53 – 0,87)** com omalizumabe e **0,91 (0,73 – 1,14)** com placebo (redução de 26%), com um **RR = 0,738 (IC 95% 0,552-0,998)**. **Sem a realização do ajuste entre os grupos, a diferença neste desfecho não foi estatisticamente significativa** (0,74 versus 0,92, respectivamente; RR = 0,806; IC 95% 0,600-1,083). O número de pacientes necessários para tratar (**NNT**)

para prevenir uma exacerbação clinicamente relevante em 1 ano foi de **2,2** (intervalo de confiança não apresentado).

- A **taxa de exacerbações graves** foi reduzida pela metade no grupo de omalizumabe (49 episódios em 16,8% dos pacientes) em comparação com o grupo placebo (100 episódios em 26,2% dos pacientes): **0,24 (IC 95%: 0,17-0,35)** para omalizumabe e **0,48 (0,36-0,64)** para o placebo (p=0,002). Os intervalos de confiança para as taxas de exacerbação grave não foram apresentados no estudo. O **NNT** para evitar uma exacerbação grave em 1 ano foi de **2,2** (intervalo de confiança não apresentado).
- A **taxa de visitas emergenciais totais** (hospitalizações, visitas ao pronto-socorro e visitas não programadas ao médico) foi mais baixa no grupo de omalizumabe (total de 50 visitas no grupo, com uma taxa de 0,24 visitas por período de tratamento,) em comparação com o grupo placebo (total de 93 visitas no grupo, com uma taxa de 0,43), redução de 46%, **RR = 0,561 (IC 95% 0,325-0,968)**.
- **Quando as visitas emergenciais foram avaliadas separadamente pelo tipo, não houve diferenças estatisticamente significativas entre o placebo e o omalizumabe** para as hospitalizações, visitas ao pronto-socorro e visitas não programadas ao médico.
- Uma proporção significativamente maior de pacientes que recebeu omalizumabe atingiu uma **melhora clinicamente relevante ( $\geq 0,5$  pontos) na qualidade de vida**, avaliada através do Questionário de Qualidade de Vida relacionada à Asma (AQLQ de Juniper)<sup>1</sup>, em relação à baseline, comparado ao placebo (**60,8% versus 47,8%**, p=0,008).

#### ETOPA (Ayres 2004)<sup>24</sup>

O estudo ETOPA foi um **ECR, aberto**, em **312 pacientes (12 a 73 anos de idade)** com **asma persistente moderada a grave** não controlada com CI em alta dose associado ou não a B2LA (78% dos pacientes usavam a associação na baseline). Os pacientes foram randomizados 2:1 para receber o **melhor tratamento de suporte com ou sem omalizumabe por 12 meses**. O desfecho primário de eficácia foi o **número de incidentes relacionados à piora da asma**

<sup>1</sup> Em 1992, Juniper et al., desenvolveram o Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ). O AQLQ é composto de 32 itens, divididos em quatro domínios: limitação das atividades (11 itens), sintomas (12 itens), função emocional (5 itens) e estímulo ambiental (4 itens). Os pacientes são questionados sobre seu estado durante as 2 semanas prévias e respondem a cada uma das 32 questões empregando-se uma escala de 7 pontos, onde "1" indica o máximo prejuízo e "7" indica nenhum prejuízo. O escore total é a média das 32 respostas. Escores mais altos indicam melhor qualidade de vida.



**(IRPAs).** Os IRPAs foram definidos como  $\geq 1$  dos seguintes eventos relacionados à asma: curso de corticosteroides sistêmicos ou antibióticos por  $\geq 2$  dias;  $\geq 2$  dias perdidos de trabalho ou escola; visita não programada ao médico; ou visitas ao pronto-socorro ou hospital. Os pacientes tratados com omalizumabe + tratamento de suporte, em relação aos pacientes tratados com tratamento de suporte isolado tiveram:

- **4,84 IRPAs a menos por paciente/ano**, ou seja, uma **redução de 49,6%** (IC 95%: 27,8 a 64,8%) (n=280);
- Maior tempo para a ocorrência do primeiro IRPA (126 e 75 dias, respectivamente);
- **Menor número médio de exacerbações anuais** clinicamente relevantes (**1,12 e 2,86 por paciente/ano**, respectivamente), representando uma **redução de 60,8%** (IC 95%: 46,9 a 71%) (n=312).
- Broncodilatadores de resgate foram requeridos em  $< 1$  dia por semana por 17% (30 de 179) pacientes tratados com omalizumabe e 11% (9 de 83) pacientes tratados com tratamento de suporte isolado, após 14 dias de tratamento. Ao final do estudo, as porcentagens de pacientes aumentou para 41,4% (75 de 181) no grupo omalizumabe, comparado com 20,7% (18 de 87) no grupo tratamento de suporte isolado (P < 0,001).

#### Estudo 2425 (Bousquet 2011) <sup>25</sup>

Estudo **randomizado** e **aberto** em pacientes (**12-75** anos) com **asma alérgica** (mediada por IgE) **persistente grave**, inadequadamente controlada, apesar de terapia com altas doses de CI e um B2LA. O desfecho primário de eficácia avaliado foi a **taxa de persistência da resposta ao tratamento com omalizumabe** adicionado à terapia otimizada da asma (TOA), nas **semanas 16 e 32**. Um total de **404** pacientes foi randomizado 2:1 para receber **omalizumabe + TOA** (n=272) ou **TOA isolada** (n=128) **por 32 semanas**. A resposta foi baseada na avaliação global da efetividade do tratamento realizada pelo médico (GETE)<sup>2</sup>.

Os pacientes **classificados como respondedores**, de acordo com o GETE, foram **72,8%** (n=190/261) ao final da **semana 16** e **76,8%** (n=199/259) ao final da **semana 32** no grupo **omalizumabe + TOA** e **31,2%** (n=29/93) e **24%** (n=25/104), **respectivamente**, no grupo **TOA isolada**.

<sup>2</sup>O GETE é uma medida composta de múltiplos aspectos relacionados à avaliação da resposta, incluindo entrevistas com pacientes, revisão das anotações médicas e das anotações em diários de sintomas, espirometria, uso de medicamento de resgate e medida do pico do fluxo expiratório. Os pacientes classificados como respondedores ao tratamento são aqueles que apresentam controle completo da asma ou uma melhora significativa no controle da asma. Os pacientes que mostram controle limitado, nenhuma mudança significativa ou uma piora no controle da asma são considerados não respondedores.

Ao todo, 349 pacientes (**258** no grupo omalizumabe + TOA e **91** no grupo TOA) tiveram taxas de GETE disponíveis para avaliação da persistência de resposta nas semanas 16 e 32. No **grupo omalizumabe**, dos pacientes classificados como respondedores na semana 16, 171 de 187 (**91,4%**; IC 95%: 87,4-95,5%) **permaneceram respondedores na semana 32**. A taxa de persistência de resposta no grupo TOA foi de **64,3%** (IC 95%: 46,5-82%; n=18/28).

Na semana 32, a **taxa média de exacerbações clinicamente relevantes** foi de **0,55** no grupo omalizumabe (n=272) e **0,98** no grupo TOA (n=128) (**RR = 0,57**; IC 95% 0,417–0,778), a de **exacerbações graves** foi de **0,24** e **0,42**, respectivamente, (**RR = 0,341**; IC 95% 0,341-0,924) e a de **hospitalizações devido a exacerbações** foram de **0,05** e **0,14**, respectivamente (**RR = 0,33** IC 95% 0,118–0,937).

Os eventos adversos suspeitos de serem relacionados ao omalizumabe foram relatados por 12,4% dos pacientes (cefaleia [1,8%], artralgia [1,1%] e dor ou reação no local da injeção, indisposição, tontura, espasmos musculares, mialgia, prurido, urticária e dor nas extremidades [0,7% cada]). Dois pacientes interromperam o tratamento devido a eventos adversos graves não relacionados à asma, um com dor no peito e artralgia e outro com uma neoplasia de mama (não houve suspeitas de ser relacionada com o omalizumabe).

#### QUALITIX (Rubin 2012)<sup>26</sup>

**Ensaio clínico randomizado e aberto**, com **20 semanas** de duração, conduzido no **Brasil**, em **pacientes (12 a 75 anos)** com **asma alérgica persistente grave**, inadequadamente controlados com CI e B2LA ( $\geq 500$  mcg/dia de fluticasona ou equivalente). O principal objetivo do estudo foi avaliar o **efeito da adição de omalizumabe ao tratamento padrão com CI e B2LA na qualidade de vida dos pacientes**, medida pelo escore do questionário de qualidade de vida relacionada à asma AQLQ (Asthma-related Quality of Life Questionnaire). Os pacientes (n = **116**) foram randomizados em dois grupos: omalizumabe (**omalizumabe + B2LA + CI; n = 78**) ou controle (**B2LA + CI; n = 38**) numa taxa de 2:1. Os grupos foram semelhantes com relação às características demográficas basais e ao histórico de alergia. No grupo **omalizumabe**, o **escore AQLQ aumentou 1,3±0,1** pontos (média ± desvio padrão) na semana 20, em relação ao seu valor no início do estudo (de 3,1±1,0 no início do estudo para 4,4±1,4 na semana 20). No grupo **controle**, o **escore permaneceu praticamente o mesmo** do início do estudo (de 3,1±1,1 no início do estudo para 3,0±1,1 na semana 20). Uma diferença de 0,5 pontos no escore AQLQ é considerada a menor diferença clinicamente significativa. Nessa escala, o escore máximo é 7 (melhor qualidade de vida) e o mínimo é 1 (pior qualidade de vida). **Não houve diferenças**

entre os grupos no uso de medicamentos de resgate, na incidência de exacerbações relacionadas à asma e nos eventos adversos. Aumentos superiores a 1,5 pontos no escore AQLQ, em relação aos valores do início do estudo, foram de 41,9% e 2,8% na semana 20, nos grupos omalizumabe e controle, respectivamente. Os eventos adversos que ocorreram com maior frequência nos 2 grupos foram cefaleia, rinite e sinusite. No grupo omalizumabe houve 3 eventos adversos graves (não relatados no estudo). Os eventos adversos no grupo omalizumabe que provocaram a interrupção permanente do tratamento foram cefaleia, insônia, pneumotórax e gravidez.

#### Crianças com idade entre 6 e 12 anos

##### Milgrom 2001<sup>19</sup>

**Ensaio clínico randomizado duplo cego em crianças de 6 a 12 anos** nas quais os **sintomas da asma estavam bem controlados com o uso de CI**, equivalente a 168 a 420 mcg/dia de dipropionato de beclometasona (dose considerada média para crianças maiores de 5 anos, de acordo com a diretriz SBPT 2012), e **terapia com broncodilatador para alívio conforme demanda**, por mais de 3 meses antes da randomização. **Só foram incluídas crianças com asma estável** (sem mudança significativa nos medicamentos de uso regular e sem exacerbação relacionada à asma necessitando corticosteroide de resgate, por pelo menos 4 semanas antes do recrutamento) e com VEF1  $\geq$  60% do valor normal previsto. Portanto, as crianças incluídas nesse estudo não compreendem a população considerada na indicação de bula do medicamento omalizumabe, qual seja, pacientes com asma moderada a grave cujos sintomas são inadequadamente controlados com CI. De acordo com as diretrizes SBPT 2012, em relação ao manejo da asma baseado no nível de controle para pacientes maiores de 5 anos, esses pacientes estariam na Etapa 3 do tratamento da asma.

Em relação à **segurança e tolerabilidade do omalizumabe** nessa população, que foi o objetivo do estudo, não houve eventos adversos graves durante o tratamento pelo período de **28 semanas**. Os **eventos adversos relacionados ao medicamento** ocorreram com **maior frequência nas crianças recebendo omalizumabe do que placebo** (6,2% vs 0,9%; P=0,029) e incluíram urticária (4%) e rash, rubor e prurido. Cinco de 225 (2,2%) das crianças tratadas com omalizumabe saíram do estudo: 4 devido à dor ou medo da injeção e uma devido à urticária. No grupo placebo, 2 crianças de 109 (1,8%) saíram do estudo por dor ou medo da injeção.

##### Lanier 2009<sup>36</sup>

**Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo** com o objetivo de avaliar a **eficácia e a segurança do omalizumabe em crianças com idade 6 a < 12 anos com asma alérgica** (mediada por IgE) **persistente moderada a grave** inadequadamente controlada, apesar de tratamento com doses médias a altas de CI ( $\geq 200$  mcg/dia de propionato de fluticasona ou equivalente). O período de tratamento duplo cego consistiu de uma fase de **24 semanas de dose fixa de esteroide** (dose constante de CI, a não ser que o ajuste fosse necessário devido a uma exacerbação) e de outra **fase de 28 semanas na qual a dose de esteroide poderia ser reduzida**.

O desfecho primário de eficácia foi a taxa de exacerbações da asma clinicamente relevantes (definida como piora dos sintomas da asma, necessitando do dobro da dose de CI usada no início do estudo e/ou tratamento de resgate com corticosteroide sistêmico por  $\geq 3$  dias) durante a primeira fase de 24 semanas. Os desfechos de eficácia foram baseados na população por intenção de tratar modificada (mITT), consistindo da população por intenção de tratar (ITT) após exclusão de pacientes que não aderiram às Boas Práticas Clínicas (GPC – *Good Clinical Practice*).

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

Na **primeira fase de 24 semanas**, os pacientes tratados com omalizumabe tiveram uma taxa significativamente menor de **exacerbações clinicamente relevantes** em relação ao placebo (**0,45 vs 0,64; RR = 0,69; IC 95%: 0,53-0,90**) e de exacerbações clinicamente graves (**0,10 vs 0,18; RR = 0,55; IC 95%: 0,32-0,95**). As diferenças entre os grupos na taxa de redução das exacerbações clinicamente relevantes (0,78 vs 1,36; RR = 0,57; IC 95%: 0,45-0,73) e de exacerbações graves (0,12 vs 0,24; RR = 0,49; IC 95% 0,30-0,80) foram sustentadas durante o período de 52 semanas na população mITT, permanecendo estatisticamente significativas em relação ao placebo. Na semana 52, 101 pacientes haviam saído do estudo, 62 (16,4%) no grupo omalizumabe e 32 (15,5%) no grupo placebo, sendo os principais motivos: problemas administrativos<sup>3</sup> e retirada do consentimento de participação do estudo. Em relação aos

---

<sup>3</sup> A forma como os ensaios estavam sendo conduzidos e os dados coletados em 2 locais foram consideradas inadequadas pelos patrocinadores do estudo e como resultado, todos os pacientes

desfechos secundários, **não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, em 24 semanas, no escore de sintomas noturnos da asma, no uso diário de medicamento de resgate e no questionário de qualidade de vida (Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire – PAQLQ) e, na segunda fase de 28 semanas, na redução da dose de CI.**

A ocorrência de eventos adversos foi similar nos 2 grupos e a de eventos adversos graves foi menor no grupo omalizumabe em relação ao placebo (4% vs 8%, respectivamente). Somente um paciente no grupo omalizumabe teve um evento adverso grave (“tique” de intensidade moderada) suspeito de ser relacionado ao medicamento. Um paciente em cada grupo teve uma reação anafilática não relacionada ao medicamento (no grupo omalizumabe foi atribuída ao uso de meperidina).

### Revisões Sistemáticas

#### Cochrane 2006<sup>41</sup>

A **Revisão Sistemática (RS)** da Cochrane (2006) foi realizada com o objetivo de avaliar os desfechos clínicos dos **estudos que compararam o omalizumabe com placebo ou outras terapias convencionais para o tratamento da asma crônica**. Foram considerados somente ensaios clínicos randomizados (ECR) e **14 estudos** preencheram os critérios de inclusão e foram selecionados. Dos estudos selecionados, 10 ECR avaliaram o omalizumabe administrado por via subcutânea e, destes, 6 foram realizados em pacientes com asma moderada a grave; os outros 8 estudos ou avaliaram outras vias de administração ou foram realizados em pacientes com asma leve. Somente os resultados dos **6 ECR que avaliaram o omalizumabe subcutâneo em pacientes com asma moderada a grave** serão descritos neste relatório.

Estudos que avaliaram o omalizumabe como terapia adjuvante aos corticosteroides (inalatório ou oral) versus placebo, durante as fases em que os esteroides foram mantidos em doses estáveis:

- Houve uma redução estatisticamente significativa na **chance de um pacientes ter uma exacerbação** em favor do omalizumabe (**OR = 0,60; IC 95% 0,45-0,69**; 6 ECR com 2.151 pacientes; heterogeneidade moderada entre os estudos:  $I^2 = 57,1\%$ ), em **12 a 28 semanas** de tratamento. Assumindo-se um **risco basal de exacerbação de 25%**, o número necessário de pacientes a tratar (**NNT**) para se prevenir uma exacerbação em

---

randomizados nesses locais foram retirados do estudo e os dados de eficácia foram excluídos. As razões da retirada dos pacientes nesses locais foram consideradas “problemas administrativos”.

12 a 28 semanas foi **10 (IC 95% 8-14)**. Considerando-se somente os pacientes com asma grave (Holgate 2004), não houve diferença entre os grupos no número de pacientes com pelo menos uma exacerbação (RR = 0,81; IC 95% 0,37-1,77).

- Em relação ao **número médio de exacerbações**, a diferença entre os grupos também foi a favor do omalizumabe (**redução de 0,18 exacerbação**; IC 95%: -0,08 a -0,27; 7 estudos com 2.570 participantes – incluído um estudo em asma leve).
- Considerando somente um estudo em **pacientes com asma grave** (Humbert 2005), os pacientes tratados com omalizumabe tiveram um **risco significativamente menor de apresentar uma exacerbação** em relação ao placebo (**RR = 0,74**; IC 95%: 0,552-0,998).
- Em um ECR (Busse 2001<sup>29</sup>), a duração das exacerbações em pacientes com asma moderada a grave foi de 7,8 dias no grupo omalizumabe versus 12,7 dias no grupo controle.
- No estudo de Milgrom 2001 em pacientes pediátricos, não houve diferenças estatisticamente significativas entre omalizumabe e controle na duração das exacerbações (10,2 dias versus 14 dias, respectivamente, P=0,97), nem na taxa de exacerbações.
- Adultos e adolescentes tratados com omalizumabe necessitaram de menos beta-2 agonista de resgate em relação ao placebo (-0,63 puffs/dia; IC 95%: -0,90 a -0,36; 6 ECR com 2.223 participantes).
- Não houve diferenças no VEF1 ao final do tratamento entre os grupos.
- Os participantes recebendo omalizumabe tiveram menores escores de sintomas relacionados à asma (diferença média de -0,46; IC 95%: -0,75 a -0,29; 3 estudos), o que representa uma redução de aproximadamente 10% dos valores basais. Na população pediátrica, não houve mudanças significativas nos sintomas da asma entre os grupos.
- Houve uma melhora estatisticamente significativa no escore do questionário AQLQ a favor do omalizumabe de 0,32 pontos (IC 95%: 0,22-0,43), mas não atingiu o tamanho de efeito considerado clinicamente relevante de 0,5 pontos.

Estudos que avaliaram o omalizumabe como terapia adjuvante aos corticosteroides (inalatório ou oral) versus placebo, durante as fases em que as doses de esteroides foram reduzidas:

- Os pacientes tratados com omalizumabe tiveram uma **chance significativamente maior de interromper totalmente o tratamento com seus CI (OR = 2,50**; IC 95%: 2,00-3,13; 4 estudos).

- Assumindo-se um **risco basal de 23%**, para que um indivíduo pudesse **interromper o tratamento com CI**, 6 indivíduos deveriam ser tratados com omalizumabe (**NNT = 6**; IC 95%:5-8) durante **4 semanas** (da semana 12 a 16 dos estudos).
- Em uma fase de extensão de 32 semanas de um estudo, **34%** (85/254) pacientes no grupo omalizumabe puderam manter seu tratamento sem o uso de CI por esse período, comparado com **14%** (31/229) pacientes no grupo placebo.
- Os participantes tratados com omalizumabe tiveram uma chance significativamente maior de reduzir em mais de 50% suas doses em CI (OR = 2,50; IC 95%: 2,02-3,10; NNT = 5).
- Em uma **análise de subgrupo de pacientes dependentes de CO**, **não houve diferenças significativas entre o número de pacientes que puderam parar o tratamento com CO** entre omalizumabe e placebo (**OR = 1,18**; IC 95%: **0,53 a 2,63**), nem na redução mediana das doses diárias desses medicamentos (69% versus 75%, respectivamente).
- Em 3 estudos em que os pacientes usavam aproximadamente 4,5 puffs/dia de medicamento de resgate, aqueles que usaram omalizumabe reduziram o uso desses medicamentos de forma significativamente maior que os usaram placebo (Diferença média ponderada = -0,74; IC 95%: -1,05 a -0,43).
- Os pacientes tratados com omalizumabe tiveram uma **chance menor de ter uma exacerbação** do que aqueles tratados com placebo (**OR = 0,46**; IC 95%: 0,36-0,59; 4 estudos com 1.631 participantes). Assumindo-se uma taxa de exacerbação no grupo controle de 32%, 8 pacientes precisariam ser tratados com omalizumabe para prevenir uma exacerbação (**NNT = 8**; IC 95%: 7-11) em relação ao placebo, em **4 semanas** (semana 12 a 16 dos estudos).
- Houve uma redução significativamente maior na **chance de hospitalização** nos pacientes tratados com omalizumabe em relação ao placebo (**OR = 0,11**; IC 95%: 0,03 a 0,78; 3 estudos; NNT = 57).
- Em relação ao número de exacerbações por paciente, aqueles tratados com omalizumabe tiveram menos exacerbações comparados aos tratados com placebo (Diferença média: -0,27; IC 95%: -0,37 a -0,16; 4 estudos).

#### Eventos adversos:

- Não houve diferenças entre omalizumabe e placebo no número de pacientes com cefaleia, urticária ou com qualquer evento adverso, nem de retirada do estudo devido a eventos adversos. O omalizumabe apresentou uma chance maior de reações no local da injeção do que o placebo (OR = 2; IC 95%: 1,37-2,92).

Rodrigo 2011<sup>48</sup>

A **metanálise** de Rodrigo 2011 foi realizada com o objetivo de estabelecer a eficácia e a segurança do omalizumabe subcutâneo como terapia adjuvante aos corticosteróides. Após revisão sistemática nas bases Medline, Embase e Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL) até o primeiro trimestre de 2010, foram selecionados os estudos nos quais o **omalizumabe** era comparado ao **placebo**. Ao todo, foram selecionados **8 ensaios clínicos** (n = **3.429** participantes): Lanier 2009<sup>36</sup>, Ohta 2009<sup>49</sup>, Busse 2001<sup>29</sup>, Milgrom 2001<sup>19</sup>, Solèr 2001<sup>30</sup>, Holgate 2004<sup>31</sup>, Vignola 2004 (SOLAR)<sup>28</sup>, Humbert 2005 (INNOVATE)<sup>6</sup>. Em todos os estudos, o **omalizumabe foi administrado como terapia adjuvante aos corticosteróides orais ou inalatórios por 12 a 28 semanas** (fase com doses estáveis de esteróide), seguidas, em 5 estudos, de uma fase de redução da dose de esteróide de 8 a 28 semanas adicionais. Seis estudos incluíram pacientes adolescentes e adultos e 2 estudos incluíram pacientes pediátricos (Lanier 2009 e Milgrom 2001). Os pacientes apresentavam **asma moderada a grave**. Todos os ensaios clínicos foram patrocinados por indústrias farmacêuticas.

Durante a **fase com doses estáveis de esteróide**, o número de pacientes com **pelo menos um episódio de exacerbação da asma** foi de 262 (**14%**) de um total de 1883 pacientes no grupo omalizumabe versus 374 (**24%**) de um total de 1546 pacientes no grupo placebo (**RR = 0,57**; IC 95%: 0,48-0,66 / NNT = 10; IC 95%: 7-13). Houve menos **hospitalizações** relacionadas às exacerbações da asma no grupo omalizumabe em relação ao grupo placebo (**1,7% vs 4,8%**, respectivamente; **RR = 0,44**; IC 95%: 0,23-0,83 / NNT = 33; IC 95%: 22-69). Somente 4 dos 5 estudos que apresentaram a fase de redução da dose de esteróide mostraram dados em relação à interrupção do tratamento com esteróides ou redução de suas doses. A análise desses 4 estudos mostrou que os pacientes no grupo omalizumabe apresentaram uma maior **chance de retirar completamente os corticosteróides**, comparado com os pacientes do grupo placebo (**41,8% vs 21%**; **RR = 1,80**; IC 95%: 1,42-2,28 / NNT = 5; IC 95%: 4-6), e de **reduzir suas doses de esteróide em 50%** (**76% vs 56%**; **RR = 1,34**; IC 95%: 1,23-1,46 / NNT = 5; IC 95%: 4-6).

Não houve diferenças entre os grupos em relação ao número de pacientes que abandonou o estudo devido a eventos adversos. Eventos adversos graves ocorreram com maior frequência no grupo placebo (5,3%) do que no omalizumabe (3,8%). A taxa de eventos adversos relacionados ao tratamento foi significativamente maior no grupo omalizumabe (5%) do que no placebo (3,2%), principalmente devido às reações no local da injeção (eritema, prurido, edema, dor e rigidez) que foram mais frequentes com omalizumabe (19,9%) do que com



placebo (13,2%). A ocorrência de reações de hipersensibilidade foi baixa. Não houve diferenças entre os grupos nos relatos de reações anafiláticas (0,33% no grupo omalizumabe versus 0,24% no grupo placebo). A prevalência de anafilaxia na população de todos os estudos controlados foi de 0,14% nos pacientes que receberam omalizumabe e de 0,07% nos que receberam placebo.

#### Dados de segurança

Dados pós-comercialização mostraram uma prevalência de 0,2% de anafilaxia com o uso do omalizumabe. Aproximadamente 60% dos episódios anafiláticos ocorreram nas primeiras duas horas após a administração do medicamento; 39% ocorreram após a primeira dose, 19% após a segunda e 10% após a terceira<sup>50</sup>.

A agência americana FDA (United States Food and Drug Administration) está avaliando os achados de um estudo epidemiológico, denominado EXCELS, sobre a segurança do omalizumabe, que deve ser publicado ainda neste ano. EXCELS (*Evaluating the Clinical Effectiveness and Long-Term Safety in Patients with Moderate to Severe Asthma*) foi um estudo observacional de aproximadamente 5.000 pacientes tratados com omalizumabe e um grupo controle de 2.500 pacientes não tratados com omalizumabe. O objetivo primário de EXCELS foi avaliar a segurança em longo prazo do omalizumabe em pacientes (> 12 anos) com asma persistente moderada a grave acompanhados por 5 anos. Resultados prévios do estudo sugeriram um aumento no número de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares no grupo de pacientes utilizando omalizumabe em relação ao grupo controle. Os eventos trombóticos arteriais (ETAs) observados incluíram acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, infarto do miocárdio, angina instável e morte cardiovascular<sup>51</sup>.

No estudo observacional EXCELS, a taxa de ETAs foi de 5,59 para os pacientes tratados com omalizumabe e de 3,71 para o grupo controle. Em análise multivariada para controlar os fatores basais de risco cardiovascular, o omalizumabe não foi associado com risco de ETAs (HR = 1,11; IC 95%: 0,70-1,76). Esses dados devem ser avaliados após a publicação do estudo<sup>50</sup>.

Nos ensaios clínicos controlados, a taxa de ETAs foi de 6,29 no grupo omalizumabe e 3,42 no grupo controle. Em modelo de risco proporcional Cox, o omalizumabe não foi associado com risco de ETAs (HR = 1,86; IC 95%: 0,73-4,72)<sup>50</sup>.

Um estudo<sup>52</sup> avaliou o perfil de segurança de omalizumabe, em relação aos eventos trombóticos arteriais (ETAs), a partir dos dados registrados em um sistema de relatos de eventos adversos do FDA (*Adverse Event Reporting System – AERS*), entre 2004 e 2011. No

total, houve 2.274 ETAs relacionados aos medicamentos usados no tratamento da asma. Quando comparado com outros medicamentos usados no tratamento da asma, a chance do omalizumabe provocar um ETA foi significativamente maior (OR = 2,75; IC 95% 2,39-319), mas com um intervalo de confiança impreciso. Quando os medicamentos foram ranqueados para o risco de provocar ETAs, o omalizumabe ficou em quarto lugar, precedido por B2LA+CI, beta-2 agonistas de curta ação inalatórios e anti-muscarínicos inalatórios. Para os ETAs graves (que provocaram morte), o omalizumabe ficou em terceiro lugar, precedido de anti-muscarínicos inalatórios e beta-2 agonistas de curta ação inalatórios.

Um ensaio clínico randomizado e duplo cego foi realizado no Brasil para investigar a segurança do omalizumabe em 137 pacientes (12-30 anos) com asma e/ou rinite alérgica e com alto risco de infecções intestinais por helmintos. Todos os pacientes receberam tratamento anti-helmíntico antes do estudo e foram tratados por 52 semanas com omalizumabe ou placebo. No grupo omalizumabe, 50% dos pacientes (34/68) apresentaram pelo menos uma infecção intestinal por helmintos, comparados com 41% (28/69) dos pacientes no grupo placebo, mas essa diferença não foi significativa (OR = 1,47; IC 95%: 0,74-2,95)<sup>53</sup>.

#### Agências Internacionais

De acordo com a diretriz britânica da British Thoracic Society, atualizada em 2012, o omalizumabe é indicado no Reino Unido para o tratamento de adultos e crianças acima de 6 anos de idade em pacientes com asma alérgica que apresentam função pulmonar debilitada com frequentes exacerbações apesar de tratamento com altas doses de corticosteroides inalatórios e B2LA. Para as crianças acima de 6 anos de idade, os níveis de IgE total devem ser menores de 1300 UI/mL e para adolescentes (>12 anos) e adultos, os níveis de IgE devem ser de até 1500 UI/mL, mas não há estudos publicados que suportem sua eficácia e segurança em pacientes com IgE acima de 700 UI/mL<sup>54</sup>.

O NICE recomenda omalizumabe como opção para o tratamento da asma alérgica persistente grave (mediada por IgE) como terapia adjuvante à terapia padrão, somente em adultos e adolescentes (maiores de 12 anos) que tenham sido identificados como tendo doença grave instável<sup>55</sup>.

O NICE não recomenda uso de omalizumabe para tratamento da asma alérgica persistente grave em crianças entre 6 e 11 anos de idade<sup>56</sup>.

De acordo com o National Heart, Lung, and Blood Institute, o omalizumabe pode ser usado em pacientes maiores de 12 anos com asma persistente e alérgica, com sensibilidade a alérgenos

perenes relevantes. Entretanto, os médicos devem estar preparados e equipados para identificação e tratamento de potencial anafilaxia; para observar os pacientes por um período de tempo apropriado após a injeção do medicamento; e para educar os pacientes sobre os riscos de anafilaxia, a reconhecer e tratar seus sintomas, caso ocorra<sup>57</sup>.

Em 2006, o comitê consultivo especialista em medicamentos (*Canadian Expert Drug Advisory Committee – CEDAC*) da agência canadense CADTH (*Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment*) recomendou a não incorporação do omalizumabe. O CEDAC avaliou 5 ensaios clínicos randomizados (ECR), duplo-cegos e controlados por placebo e um ECR aberto. Três dos 4 ECR duplo-cegos não mostraram melhora estatisticamente significativa nas exacerbações agudas da asma levando à hospitalização, visitas ao pronto-socorro ou ao médico. Somente um dos ECR avaliados pelo CEDAC incluiu pacientes em uso de corticosteroide inalatório associado a um beta-2 agonista de longa ação e nesse ensaio o omalizumabe não reduziu as exacerbações agudas da asma levando à hospitalização, visitas ao pronto-socorro ou ao médico. O modelo farmacoeconomico enviado ao comitê pelo fabricante do omalizumabe, que foi baseado nas taxas de exacerbação da asma, considerou o medicamento custo-efetivo. Entretanto, o comitê considerou que a eficácia clínica do omalizumabe foi superestimada, ao ser utilizado no modelo o número de exacerbações total em todos os pacientes, ao invés do número de pacientes com exacerbações. O comitê considerou que o omalizumabe não seria custo-efetivo no preço atual de comercialização<sup>58</sup>.

## 5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário, cujos dados são apresentados a seguir, foi realizada pelo demandante.

Para o cálculo do impacto orçamentário, num horizonte de 5 anos, a Novartis desenvolveu um modelo que estimou o número de pacientes com asma alérgica grave não controlada mesmo com a adição de corticosteroide oral, elegíveis ao tratamento com omalizumabe, e o investimento necessário para a incorporação deste medicamento na assistência farmacêutica especializada do SUS.

Calculou-se a população com asma no Brasil, aplicando-se a prevalência estimada da asma de 10% (SBPT 2012) sobre a população estimada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) maiores de 5 anos de idade. A partir dos dados do DATASUS e do canal privado (IMS-PMB Mar/12/INTE-Jun/11), estimou-se que apenas 6,5% do total dos pacientes asmáticos são diagnosticados e tratados no Brasil.

De acordo com as estimativas de Enfumosa et al (2003)<sup>59</sup>, a empresa considerou que 69% dos pacientes asmáticos são portadores de asma alérgica. Destes, somente 2,4% foram classificados como portadores de asma grave (Hoskins 2000)<sup>60</sup>. E destes, aproximadamente 25% apresentam asma grave não controlada e com resposta insatisfatória às doses otimizadas de corticosteroides sistêmicos. Ainda, conforme bula do medicamento omalizumabe, apenas pacientes com  $1500 \geq \text{IgE} \geq 30 \text{ UI/mL}$  são elegíveis para o tratamento, e portanto, segundo estudos clínicos do omalizumabe, estimou-se que 51% dos pacientes apresentam esses níveis de IgE.

Foi considerado, no estudo, que na avaliação dos pacientes recebendo omalizumabe na semana 16 (conforme bula), 39,5% não respondem ao tratamento com omalizumabe<sup>6</sup>.

Os custos de tratamento e custos de acompanhamento foram os mesmos utilizados na análise de custo-efetividade.

Considerando-se uma proporção crescente de pacientes utilizando omalizumabe ao longo de 5 anos (17%, 35%, 55%, 75% e 95% para os anos 1, 2, 3, 4 e 5, respectivamente), os resultados de impacto orçamentário foram de R\$ 12.400.189,00 no ano 1, R\$ 24.045.239,00 no ano 2, R\$ 36.769.258,00 no ano 3, R\$ 49.270.451,00 no ano 4 e R\$ 61.797.868,00 no ano 5.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As referências disponíveis até o momento mostram que o omalizumabe, quando adicionado à terapia padrão no tratamento de pacientes com asma moderada a grave, reduz as taxas de exacerbação da doença, em relação ao placebo ou terapia padrão isolada.

A maioria dos estudos disponíveis foi realizada em pacientes com asma moderada a grave, não controlada com CI em alta dose associado a B2LA (etapa 4 das diretrizes da SBPT – 2012). Esses pacientes são candidatos à etapa 5 de tratamento nessa mesma diretriz, que adiciona o corticoide oral ao tratamento já instituído na etapa 4, entretanto não estavam em uso de CO, conforme a indicação proposta pelo demandante para a incorporação do medicamento no SUS.

No estudo INNOVATE, em cujos dados de eficácia foi baseado o modelo de avaliação econômica feito pelo demandante, 97% dos pacientes apresentavam asma persistente grave, não controlada com CI em alta dose associado a B2LA. Somente 22% desses pacientes estavam em uso de CO na baseline, mas seus dados não foram apresentados separadamente. Esse estudo apresentou algumas falhas metodológicas, o que pode ter enviesado seus resultados,

reduzindo sua confiabilidade: o estudo não menciona se houve sigilo da alocação dos pacientes nos grupos de randomização; a análise foi feita por protocolo e não por intenção e tratar; após a randomização, verificou-se que os pacientes do grupo omalizumabe eram mais graves, pois apresentaram maior frequência de episódios de exacerbação e de múltiplas exacerbações no ano anterior ao estudo, do que o grupo placebo.

Somente após um ajuste estatístico das diferenças entre os históricos iniciais de exacerbações dos dois grupos do estudo INNOVATE, não previsto no protocolo, as taxas de exacerbação clinicamente relevantes (que evitaram uma administração de CO) foram significativamente menores no grupo omalizumabe do que no placebo RR = 0,738 (IC 95% 0,552-0,998). Sem o ajuste, a diferença entre os grupos neste desfecho não apresentou significância estatística. As taxas de exacerbações graves e de visitas emergenciais totais foram significativamente menores no grupo omalizumabe do que no placebo. Entretanto, quando as visitas emergenciais foram avaliadas separadamente (hospitalizações, visitas ao pronto-socorro e visitas não programadas ao médico), não houve diferenças estatisticamente significativas entre o placebo e o omalizumabe.

Numa análise de subgrupo de pacientes dependentes de corticosteroide oral, provenientes dos estudos incluídos na revisão sistemática Cochrane (2006)<sup>41</sup>, não houve diferenças significativas entre os grupos omalizumabe e placebo no número de pacientes que puderam parar o tratamento com corticosteroide oral, nem na redução mediana das doses diárias desses medicamentos (69% versus 75%, respectivamente).

Portanto, há necessidade de estudos adicionais, com qualidade metodológica e desenho adequado, para determinar os efeitos do omalizumabe na população com asma grave dependente de corticosteróide oral.

No estudo de Rubin (2012), em pacientes brasileiros com asma alérgica persistente grave, inadequadamente controlados com CI e B2LA, aqueles que receberam omalizumabe adicionado a B2LA + CI apresentaram melhoras na qualidade de vida. Não houve diferenças, em relação ao grupo recebendo B2LA + CI isoladamente, no uso de medicamentos de resgate e na incidência de exacerbações relacionadas à asma.

Em relação ao uso do medicamento em crianças, no estudo Lanier (2009), o omalizumabe adicionado ao tratamento padrão reduziu as taxas de exacerbações clinicamente relevantes e de exacerbações graves relacionadas à asma, em relação ao placebo. Não houve diferenças nos dias e noites livres de sintomas ou na qualidade de vida dos pacientes entre omalizumabe e placebo. Não é possível afirmar se as características demográficas basais e os históricos

prévios da asma estavam balanceados entre os grupos de crianças recendo placebo e omalizumabe, visto que esses dados não foram apresentados para a população considerada na análise de eficácia. Portanto, caso as características dos grupos na baseline não estejam balanceadas, os resultados do estudo podem estar enviesados.

Na bula americana do medicamento Xolair, o uso de medicamento não é recomendado em pacientes menores de 12 anos de idade. A justificativa é de que os estudos disponíveis até o momento nesses pacientes não foram adequados para avaliar os eventos adversos de anafilaxia e neoplasias, pois os pacientes com histórico dessas condições foram excluídos, e a duração da exposição e o tamanho da amostra não foram suficientes para excluir os pacientes dessa faixa etária de tal risco.

O NICE não recomenda uso de omalizumabe para tratamento da asma alérgica persistente grave em crianças entre 6 e 11 anos de idade.

Nota-se, nos estudos que avaliaram o omalizumabe, que os indivíduos tratados com placebo também apresentaram uma significativa redução da necessidade de uso de CI, possivelmente devido à melhor adesão aos tratamentos, gerada pelo monitoramento e controle mais rigorosos do ensaio clínico. A adesão ao tratamento é um importante fator que determina o sucesso ou insucesso do tratamento da asma e deve ser avaliada quando ocorre falha de alguma terapia, antes da adição de novos medicamentos.

Os estudos apresentados apresentaram, no máximo, 1 ano (52 semanas) de duração. Portanto, é necessário que se avelie o perfil de segurança de omalizumabe em um período maior de tempo, principalmente devido ao risco das reações adversas raras, mas graves, de anafilaxia, neoplasias e eventos trombóticos. Além disso, é necessário observar a necessidade de administração das doses do medicamento sob supervisão médica, devido ao risco de anafilaxia, e se isso influenciaria a adesão do paciente ao tratamento.

Dados pós-comercialização mostraram uma prevalência de 0,2% de anafilaxia com o uso do omalizumabe.

Estudos que avaliaram a segurança do omalizumabe mostraram um risco aumentado de ocorrência de eventos trombóticos arteriais – ETAs (acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, infarto do miocárdio, angina instável e morte cardiovascular), em relação ao grupo controle. A significância estatística desses resultados ainda deve ser avaliada. Os resultados do estudo epidemiológico EXCELS devem ser avaliados após sua publicação, prevista para este ano.

As evidências mostram que os níveis de IgE séricos estão relacionados à asma alérgica. Entretanto, é possível que alguns pacientes com asma alérgica apresentem níveis de IgE fora dos limites da faixa de concentração para a qual o omalizumabe é indicado ( $1500 \leq \text{IgE} \leq 30$  UI/mL).

De acordo com o estudo realizado pelo grupo ENFUMOSA<sup>59</sup>, análises dos diferentes marcadores de atopia mostraram, de forma consistente, que ela é inversamente relacionada à asma, ou seja, os níveis séricos médios de IgE são menores nos pacientes com asma grave (109 UI/mL; IC 95% 85-139) do que naqueles com asma controlada (148 UI/mL; IC 95% 118-188). Em modelo de regressão linear múltipla, o valor sérico de IgE total não foi associado com a gravidade da asma.

É necessário que se estabeleça a quantidade de pacientes que seriam candidatos ao tratamento com o medicamento, considerando os níveis de IgE, e dentro desse grupo de pacientes, quantos se beneficiariam do uso do omalizumabe. No estudo INNOVATE, 39,5% dos pacientes não responderam ao tratamento.

A agência canadense CADTH recomendou a não incorporação do omalizumabe. As evidências avaliadas por essa agência não mostraram redução das exacerbações agudas da asma levando à hospitalização, visitas ao pronto-socorro ou ao médico. O medicamento não foi considerado custo-efetivo com o preço atual de comercialização.

Como o tratamento com omalizumabe é oneroso, deve-se determinar quais pacientes se beneficiariam mais do seu uso. O estudo de avaliação econômica apresentado pelo demandante mostrou que o medicamento é custo-efetivo.

Todos os estudos disponíveis de omalizumabe incluíram somente pacientes que demonstraram sensibilidade nos testes cutâneos a, pelo menos, um aero-alérgeno perene e apresentaram níveis elevados de IgE sérica. Além disso, para estabelecimento da dose ideal de omalizumabe e avaliação da resposta ao tratamento, é necessária a dosagem de IgE sérica. Portanto, o custo desses 2 testes devem ser considerados no tratamento de um paciente com omalizumabe.

## 7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 8ª reunião do dia 06/09/2012 apreciaram a proposta de incorporação do omalizumabe para o tratamento da asma grave e se detiveram nos seguintes pontos para embasar sua deliberação.

- As referências disponíveis até o momento mostram que o omalizumabe reduz a taxa de exacerbações, definidas pela necessidade de introduzir ou aumentar a dose de CI ou CO, quando adicionado à terapia padrão, em relação ao placebo ou terapia padrão isolada, em pacientes com asma moderada a grave, porém no caso de asma grave que é a indicação proposta, os benefícios não têm significância estatística.
- Os estudos apresentados foram de no máximo 1 ano (52 semanas) de duração, portanto, é necessário que se estabeleça o perfil de segurança de omalizumabe em um período maior de tempo, principalmente devido ao risco das reações adversas raras, mas graves, de anafilaxia e neoplasias.
- O registro de eventos adversos graves demandam que a administração das doses do medicamento seja feita sob supervisão médica, em ambiente hospitalar devido ao risco de anafilaxia.

Assim, os membros da CONITEC presentes, decidiram, por unanimidade, pela não incorporação do medicamento omalizumabe para Asma Grave.

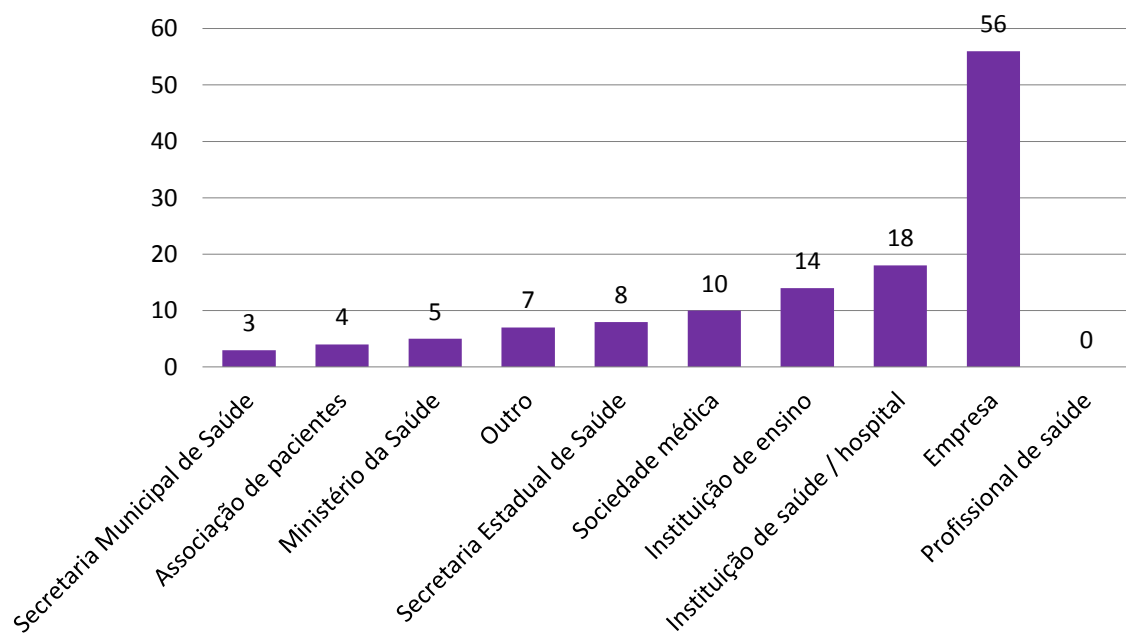
## 8. CONSULTA PÚBLICA

No dia 05 de outubro de 2012, o presente relatório foi colocado em consulta pública para manifestação da sociedade civil a respeito da recomendação da CONITEC, relativa à proposta de incorporação no Sistema Único de Saúde do medicamento omalizumabe, indicado para tratamento da asma alérgica grave não controlada.

Foram enviadas 125 contribuições à Consulta Pública nº 27/2012, dispostas no gráfico a seguir conforme a sua origem:



### Contribuições Consulta Pública - Omalizumabe



As contribuições enviadas estão disponíveis no sítio da CONITEC, no link referente ao tema deste relatório, no seguinte endereço eletrônico:

[http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=39823&janela=1](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt=39823&janela=1)

Todas as contribuições foram analisadas e posteriormente apresentadas e discutidas em reunião do plenário da CONITEC para a deliberação final.

O demandante da incorporação do medicamento no SUS enviou 56 contribuições, nas quais esclareceu vários pontos questionados neste relatório, e apresentou novos estudos sobre o uso do omalizumabe. Os estudos apresentados pelo demandante que não foram publicados na íntegra, atualmente disponíveis em formato de resumo, não foram considerados, da mesma forma que não o foram anteriormente, pois não é possível avaliar a qualidade metodológica e, conseqüentemente, a validade de seus resultados, apenas por dados do resumo.

O demandante enviou novos estudos sobre o uso de omalizumabe em pacientes com asma alérgica grave e não controlada apesar de uso de CO e sobre o uso de omalizumabe por período superior a um ano. Os estudos mostraram que os pacientes em tratamento com omalizumabe puderam reduzir suas doses de CO, mantiveram os efeitos benéficos do tratamento por mais de 4 anos de tratamento e não apresentaram eventos adversos importantes em longo prazo. Entretanto, esses estudos apresentaram limitações metodológicas: foram análises de subgrupos de ensaios clínicos (não planejadas previamente

no protocolo dos estudos), ou foram estudos não controlados que não permitem inferir se os pacientes alcançariam melhora nos parâmetros avaliados com outro medicamento ou mesmo sem o uso do omalizumabe. O fato dos estudos apresentarem limitações metodológicas não quer dizer que seus resultados são inválidos, mas somente que precisam de comprovação, através de estudos com desenhos apropriados que reduzam a possibilidade de vieses, por exemplo.

A Novartis esclareceu que obteve aprovação do uso hospitalar do omalizumabe e que a conduta adotada nos centros de referência é de observar o paciente durante 2 horas após administração do medicamento. Além disso, se comprometeu em fornecer atualizações, quando disponíveis, sobre os eventos adversos do omalizumabe para as autoridades de saúde relevantes.

## **9. DELIBERAÇÃO FINAL**

Após a análise das evidências apresentadas no dossiê de incorporação encaminhado pela empresa, somadas às contribuições da consulta pública, a CONITEC entendeu que os estudos apresentados até o momento não comprovam a eficácia do omalizumabe na indicação proposta pelo demandante (pacientes com asma alérgica grave não controlada, mesmo com a adição de corticosteroide oral).

Assim, os membros da CONITEC presentes na 3ª reunião extraordinária do plenário do dia 20/12/2012, por unanimidade, ratificaram a deliberação de não recomendar a incorporação do medicamento omalizumabe para o tratamento da asma alérgica grave não controlada mesmo com a adição de corticosteroide oral (etapa 5 das diretrizes da SBPT para o Manejo da Asma), em pacientes acima de 6 anos. Além disso, recomendaram a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma (2010), do Ministério da Saúde, com avaliação da possibilidade de inclusão do medicamento para situações específicas.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 35/2012.

## 10. DECISÃO

PORTARIA SCTIE-MS N.º 14, de 2 de abril de 2013.

Torna pública a decisão de não incorporar o medicamento omalizumabe para o tratamento de asma grave no Sistema Único de Saúde (SUS).

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

Art. 1º Fica não incorporado o medicamento omalizumabe para o tratamento de asma grave no Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id\\_area=1611](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611).

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

**Publicação no Diário Oficial da União:** D.O.U. Nº 63, de 3 de abril de 2013, pág. 49.

## 11. REFERÊNCIAS

- 1 - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Fact sheet on Asthma. Fact sheet N°307. May 2011. disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/index.html>
- 2 - Vigilância global, prevenção e controlo das doenças respiratórias crónicas: uma abordagem integradora / editores: Jean Bousquet and Nikolai Khaltsev. World Health Organization 2007. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789726751830\\_por.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789726751830_por.pdf)
- 3 - Gaspar A, Almeida MM, Nunes C. Epidemiologia da asma grave. Revista Portuguesa de Imunoalergologia 2006; 14 (supl 2): 27-41.
- 4 - Mallol J, et al. Regional Variation in Asthma Symptom Prevalence in Latin American Children. Journal of Asthma. 2010, Vol. 47, No. 6, Pages 644-650.
- 5 - Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012. J Bras Pneumol. v.38, Suplemento 1, p.S1-S46 Abril 2012.
- 6 - Humbert M, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy. 2005;60(3):309-316.
- 7 - Solé D et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) – Phase 3. Jornal de Pediatria (Rio J). 2006;82(5):341-6.
- 8 - Simões SM, Cunha SS, Barreto ML, Cruz AA. Distribution of severity of asthma in childhood. J Pediatr (Rio J). 2010;86(5):417-423.
- 9 - Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. J Bras Pneumol. 2006;32(Supl 7):S 447-S 474
- 10 - GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2011 (update). Disponível em: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
- 11 - Portaria SAS/MS nº 709, de 17 de dezembro de 2010. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – ASMA.
- 12 - National Horizon Scanning Centre (NHSC). Omalizumab (Xolair) for severe persistent allergic asthma in children. February 2009. University of Birmingham. National Institute for Health Research.
- 13 – Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta de produtos. Medicamentos. Xolair (omalizumabe). [http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta\\_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentos.asp](http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentos.asp)
- 14 - Platts-Mills, TAE. The Role of Immunoglobulin E in Allergy and Asthma. Am J Respir Crit Care Med 2001. Vol 164. pp S1–S5. Disponível em: [http://ajrccm.atsjournals.org/content/164/Supplement\\_1/S1.full.pdf](http://ajrccm.atsjournals.org/content/164/Supplement_1/S1.full.pdf)
- 15 - Kaliner MA, Lemanske R. Rhinitis and asthma. JAMA 1992; 268:2807
- 16 - Holt PG et al. The role of allergy in the development of asthma. Nature. 1999. 402:B12-17.
- 17 - Stone KD. Atopic diseases of childhood. Current Opinion in Pediatrics 2003, 15:495–511

- 18 – Telles Filho, PA. Asma Brônquica/Asma Sazonal e Perene. Disponível em:  
[http://www.asma-bronquica.com.br/PDF/tipos\\_de\\_asma\\_asma\\_sazonal.pdf](http://www.asma-bronquica.com.br/PDF/tipos_de_asma_asma_sazonal.pdf)
- 19 - Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* . 2001 ; 108 ( 2 ): E36 .
- 20 - Spalding SM, Wald V, Bernd LAG. IgE sérica total em atópicos e não-atópicos na cidade de Porto Alegre. *Rev Ass Med Brasil* 2000; 46(2): 93-7.
- 21 - Pearce N, Pekkanen J and Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999 54: 268-272.
- 22 - Bula americana Xolair– GENENTECH. Julho de 2010. Disponível em:  
<http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/xolair-prescribing.pdf>
- 23 - Bula européia Xolair (atualizada em junho de 2012). Disponível em:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000606/WC500057298.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf)
- 24 - Ayres JG, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004; 59(7):701-708.
- 25 - Bousquet J, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy* 2011;66:671–678.
- 26 - Rubin A, et al. Effect of Omalizumab as Add-on Therapy on asthma-related Quality of life in Severe Allergic Asthma: A Brazilian study (QUALITX). *Asthma J*. 2012;1-6.
- 27 - Bousquet J, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005b; 60:302-308.
- 28 - Vignola AM, Humbert M, Bousquet J et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*. 2004; 59(7):709-717.
- 29 - Busse W , et al . Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma . *J Allergy Clin Immunol*. 2001. 108(2):184-190 .
- 30 - Solèr M , et al . The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics . *Eur Respir J*. 2001; 18(2):254-261 .
- 31 - Holgate ST, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34(4):632-638 .
- 32 - Maykut RJ, et al. Omalizumab improves global evaluation of treatment effectiveness (GETE) and asthma quality of life questionnaire (AQLQ) scores in older asthmatics. *ATS (American Thoracic Society) 2006b*, page A591, poster board L69.
- 33 - Maykut RJ, et al. Effect of omalizumab on asthma control and quality of life in patients with moderate–severe persistent IgE-mediated asthma and allergy to house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(2):S157.

- 34 - Kulus M, et al. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Current Medical Research & Opinion* 2010; Vol. 26( 6):1285-1293.
- 35 - Milgrom H, et al. Safety and tolerability of omalizumab in children with allergic (IgE-mediated) asthma. *Current Medical Research & Opinion* 2011; 27 (1): 163-169.
- 36 - Lanier B , et al . Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma . *J Allergy Clin Immunol* . 2009 ; 124 ( 6 ) : 1210 - 1216 .
- 37 - Massanari M, et al. Addition of omalizumab improved functional health status in patients with impaired quality of life associated with moderate-severe persistent allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*, Feb 2008; S154 Abstract 592.
- 38 - Maykut R, et al. In moderate-severe asthma, omalizumab reduced the need for rescue system steroid bursts and improved ratings of treatment effectiveness: pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol*, Feb-2006a, s10, abstract 39.
- 39 - Karpel J, et al. Effectiveness of omalizumab in reducing corticosteroid burden in patients with moderate to severe persistent allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105:465–470.
- 40 - Holgate S, et al. Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. *Current Medical Research and Opinion* 2001;17(4):233-240.
- 41 - Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub3.
- 42 - Molimard M, et al. European Real-Life Experience Of Omalizumab (Xolair) And Maintenance Oral Corticosteroid Use In Patients With Severe Persistent Allergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol*, Feb-2009; S156, Abstract 596.
- 43 - Korn S, et al. Omalizumab in patients with uncontrolled, severe persistent allergic (IgE-mediated) asthma in a real-life setting in Germany. *Respiratory Medicine* 2009; 103:1725-1731.
- 44 - Molimard M, et al. Effectiveness of omalizumab (Xolair) in the first patients treated in real-life practice in France. *Respiratory Medicine* 2008b;102:71-76.
- 45 - Molimard M, et al. The Anglo-French real-life experience of maintenance OCS use in omalizumab treated patients with severe persistent allergic asthma. Poster presented at the 18th European Respiratory Society Congress, 4-8 October 2008a, Berlin, Germany.
- 46 - Niven R, and McBryan D. A UK survey of oral corticosteroid use in patients treated with omalizumab. *Thorax* 2007;62(Suppl 3);A98,P91
- 47 - Fitzgerald JM, et al. XCEED: Xolair\* Canadian Evaluation of Effectiveness in asthmatic Disease. Poster #13; Presented at the 2008 CSACI Annual Scientific Meeting Hamilton, Ontario, October 23 to 26, 2008.
- 48 – Rodrigo GJ et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Omalizumab vs Placebo as Add-on Therapy to Corticosteroids for Children and Adults With Asthma. A Systematic Review. *CHEST* 2011; 139(1):28–35
- 49 - Ohta K , et al . Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma . *Respirology* . 2009 ; 14 ( 8 ) : 1156 - 1165.

- 50 - Thomson NC and Chaudhuri R. Omalizumab: Clinical Use for the Management of Asthma. *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine* 2012;6 27–40.
- 51 - U.S. Food and Drug Administration. Early Communication about an Ongoing Safety Review of Omalizumab (marketed as Xolair). 7/16/2009. Disponible em:  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm172218.htm>.
- 52 - Ali AK and Hartzema AG. Assessing the association between omalizumab and arteriothrombotic events through spontaneous adverse event reporting. *Journal of Asthma and Allergy* 2012;5 1–9.
- 53 - Cruz AA, et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin Exp Allergy*. 2007 February 1; 37(2): 197–207.
- 54- British Thoracic Society. British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. May 2008. Revised January 2012. Disponible em:  
<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf>.
- 55 - NICE technology appraisal guidance 133. Omalizumab for severe persistent allergic asthma. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007. Disponible em:  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11894/38392/38392.pdf>
- 56 - NICE technology appraisal guidance 201. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma in children aged 6 to 11 years. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010. Disponible em:  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13256/51345/51345.pdf>
- 57 - Managing asthma long term in youths  $\geq 12$  years of age and adults. In: National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP). Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007 Aug. p. 326-62.
- 58 - Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment – CADTH. CEDAC final recommendation on reconsideration and reasons for recommendation. Omalizumab (Xolair® - Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Notice of CEDAC Final Recommendation – March 7, 2006. Disponible em:  
[http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Xolair\\_March7-06.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Xolair_March7-06.pdf)
- 59 - The ENFUMOSA Study Group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 470–477.
- 60 – Hoskins G, et al. Risk factors and costs associated with asthma attack. *Thorax* 2000; 55:19-24.