

Omalizumabe para o tratamento da asma alérgica grave

Julho/2016



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2016 Ministério da Saúde.

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

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

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

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

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

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

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

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



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

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

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



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	4
2.	A TECNOLOGIA	6
3.	A DOENÇA.....	8
3.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA	8
3.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	9
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	14
4.1.	EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	19
4.2.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	53
4.3.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	63
5.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	67
6.	IMPLEMENTAÇÃO.....	68
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	69
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	70
9.	CONSULTA PÚBLICA	71
9.1.	CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO CIENTÍFICAS	71
9.2.	OPINIÕES OU EXPERIÊNCIAS	84
10.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC APÓS CONSULTA PÚBLICA	89
11.	APRESENTAÇÃO DE ESPECIALISTAS EM ASMA GRAVE.....	90
12.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	91
13.	DECISÃO.....	92
14.	REFERÊNCIAS	93
15.	ANEXO I – ENSAIOS CLÍNICOS INCLUÍDOS PELO DEMANDANTE E NAS REVISÕES SISTEMÁTICAS SELECIONADAS.....	97
16.	ANEXO II – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	100
17.	ANEXO III – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS SELECIONADOS DE ACORDO COM A ESCALA DE JADAD	106



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Omalizumabe (Xolair®)

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

Demandante: Novartis Biociências SA

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

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

Evidências científicas: Os dados da literatura científica demonstraram que o omalizumabe é um medicamento eficaz em reduzir a incidência de exacerbações, em curto e médio prazo, e em melhorar a qualidade de vida dos pacientes com asma grave não controlada com doses moderadas a altas de CI, associados ou não a LABA. Na maioria dos estudos controlados em adultos, o omalizumabe não mostrou reduções significativas na redução de hospitalizações e atendimentos em emergência ou consultas não programada, quando comparado ao controle. Num estudo que incluiu crianças e adolescentes, o omalizumabe reduziu as hospitalizações relacionadas à asma, mas no estudo que avaliou somente crianças, não houve diferenças entre o omalizumabe e placebo nesse desfecho. O efeito poupador de corticosteroide oral do omalizumabe foi demonstrado nos estudos observacionais. Nos pacientes com asma mais grave, que necessitam do uso de corticosteroide sistêmico e que seriam o grupo que mais se beneficiaria do uso do omalizumabe, as evidências científicas possuem limitações metodológicas. Poucos estudos avaliaram a eficácia do omalizumabe em crianças com asma grave, que provavelmente seriam os maiores beneficiados pela redução das doses de corticosteroides.

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

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

Discussão: Apesar das evidências científicas demonstrarem a eficácia do omalizumabe na redução de exacerbações e na melhora da qualidade de vida dos pacientes com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de média ou alta dose de CI associado a um LABA, as evidências



científicas relacionadas aos benefícios do omalizumabe nos pacientes com doença mais grave, que necessitam de corticosteroides orais de forma contínua ou frequente, ainda são limitadas. Além disso, os dados econômicos apresentados possuem limitações importantes em sua construção, podendo determinar uma tecnologia potencialmente pouco custo-efetiva e de elevado impacto orçamentário.

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

Consulta Pública: A consulta pública nº 38/2015 foi realizada entre os dias 18/12/2015 e 02/02/2016. Foram recebidas 80 contribuições técnico-científicas e 390 contribuições sobre experiências ou opiniões de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema.

Deliberação Final: Após apreciação das contribuições à consulta pública e da apresentação de relatos de experiências de especialistas em asma grave, os membros do Plenário da CONITEC observaram que os critérios de seleção dos pacientes candidatos à terapia com omalizumabe na prática clínica são diferentes da indicação proposta pelo demandante. Assim, os membros presentes na reunião do plenário do dia 06/05/2016 deliberaram, por unanimidade, não recomendar o omalizumabe para o tratamento da asma alérgica grave não controlada com uso de média ou alta dose de corticoide inalatório associado a um beta 2-agonista de longa ação.

Decisão: Não incorporar o omalizumabe para o tratamento da asma alérgica grave não controlada com uso de média ou alta dose de corticoide inalatório associado a um beta 2-agonista de longa ação, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, dada pela Portaria SCTIE-MS nº 28 publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 130, de 08 de julho de 2016, pág. 35.



2. A TECNOLOGIA

Tipo: medicamento

Princípio Ativo: Omalizumabe

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga seletivamente à imunoglobulina E humana (IgE) circulante no plasma, impedindo-a de se ligar aos receptores de alta afinidade na superfície dos mastócitos e basófilos e prevenindo a liberação de mediadores pró-inflamatórios¹. O medicamento foi registrado no Brasil, pela ANVISA, em 2004².

Nome comercial: Xolair

Fabricante: Novartis Biociências SA

Demandante: Novartis Biociências SA

Data da solicitação: 22/09/2015

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

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

Posologia e Forma de Administração: A dose e frequência apropriadas de Xolair® são determinadas pelo nível sérico basal de imunoglobulina E (IgE)(UI/mL), medido antes do início do tratamento, e pelo peso corpóreo (kg). Antes da dose inicial, pacientes devem ter seu nível de IgE determinado por qualquer dosagem sérica de IgE total para determinação da dose. Com base nestas medidas, 75 a 600 mg de Xolair® em 1 a 4 injeções devem ser necessários para cada administração.

Administração por via subcutânea a cada 2 ou 4 semanas.

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

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



Os níveis totais de IgE permanecem elevados durante o tratamento e por até um ano após a descontinuação do tratamento; portanto, o reteste do nível de IgE durante o tratamento com Xolair® não pode ser usado como um guia de determinação da dose. A determinação da dose após interrupções menores que um ano no tratamento deve ser baseada no nível sérico de IgE obtido para definição da dose inicial. Níveis séricos de IgE total podem ser retestados para a determinação de dose se o tratamento com Xolair® tiver sido interrompido por um ano ou mais.

As doses devem ser ajustadas por mudanças significantes no peso corpóreo.

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

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

Administração a cada duas semanas:
Veja Tabela 3

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

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

NÃO ADMINISTRAR – não há dados disponíveis para recomendação de dose



O USO DE OMALIZUMABE É RESTRITO A HOSPITAIS.

Preço proposto para incorporação:

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

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

Patente: Não há proteção patentária.

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

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

3. A DOENÇA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

De acordo com a Iniciativa Global para Asma (*Global Initiative for Asthma – GINA*), a asma é uma doença heterogênea, geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. É definida por histórico de sintomas respiratórios como sibilos, falta de ar, opressão torácica e tosse, acompanhados de variável limitação do fluxo expiratório, que variam em intensidade e frequência³. A asma afeta tanto adultos quanto crianças e é a doença crônica mais comum entre essas últimas⁴.



A gravidade da asma é avaliada retrospectivamente a partir do nível de tratamento necessário para controlar os sintomas e as exacerbações; não é uma característica estática e pode variar ao longo dos meses ou anos³.

A Organização Mundial de Saúde – OMS estima que atualmente existam 235 milhões de pessoas com asma no mundo. De acordo com o estudo INNOVATE⁵, aproximadamente 5% dos pacientes asmáticos apresentam asma grave, que frequentemente não é controlada com corticosteroides inalatórios e beta 2-agonistas de longa ação.

Considerando uma prevalência global de 10%, estima-se que no Brasil existam aproximadamente 20 milhões de asmáticos⁶.

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

Em um estudo realizado numa coorte de 397 crianças (5 a 12 anos de idade) em Salvador – Bahia, 36% apresentavam asma intermitente, 40% asma persistente leve, 12,8% asma persistente moderada e 10,8% asma persistente grave⁸.

3.2. Tratamento recomendado

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

Os objetivos em longo prazo do tratamento da asma são atingir o controle dos sintomas e minimizar os riscos futuros de exacerbações, a limitação do fluxo aéreo e os efeitos adversos do tratamento³.

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



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

A via inalatória é a via preferencial e, por isso, os pacientes devem ser treinados quanto à utilização correta dos dispositivos inalatórios⁹.

O tratamento anti-IgE disponível atualmente é o omalizumabe.

Em 25 de novembro de 2013, foi publicada a Portaria nº 1.317, que aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Asma. Nesse protocolo, a gravidade da asma é definida a partir de sintomas e dos achados de função pulmonar, sendo classificada em intermitente ou persistente leve, moderada ou grave. A conduta inicial para tratamento da asma é definida de acordo com a gravidade da asma e o tratamento de manutenção é baseado no grau de controle, conforme Quadros I e II, respectivamente, abaixo⁹.

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

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

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



QUADRO II – TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO BASEADO NO GRAU DE CONTROLE

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

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

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

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

- Corticosteroides inalatórios (CI): beclometasona e budesonida;
- Beta 2-agonistas de longa ação (LABA): formoterol e salmeterol;
- Beta 2-agonistas inalatórios de curta ação (SABA): fenoterol e salbutamol;
- Corticosteroides orais (CO): prednisona e prednisolona;
- Associação de CI + LABA: formoterol + budesonida⁹.

A última versão da diretriz da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT sobre o manejo da asma, publicada em 2012¹¹, foi primariamente fundamentada na diretriz da *Global Initiative for Asthma* (GINA) publicada em 2010¹⁰, dividindo o tratamento em cinco etapas. O uso do tratamento com anti-IgE se encontra na Etapa 5 de tratamento, após o uso dos corticosteroides orais, devendo ser empregado para pacientes com asma não controlada na etapa 4. (Quadro III)



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

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

Fonte: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2012)¹¹

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

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

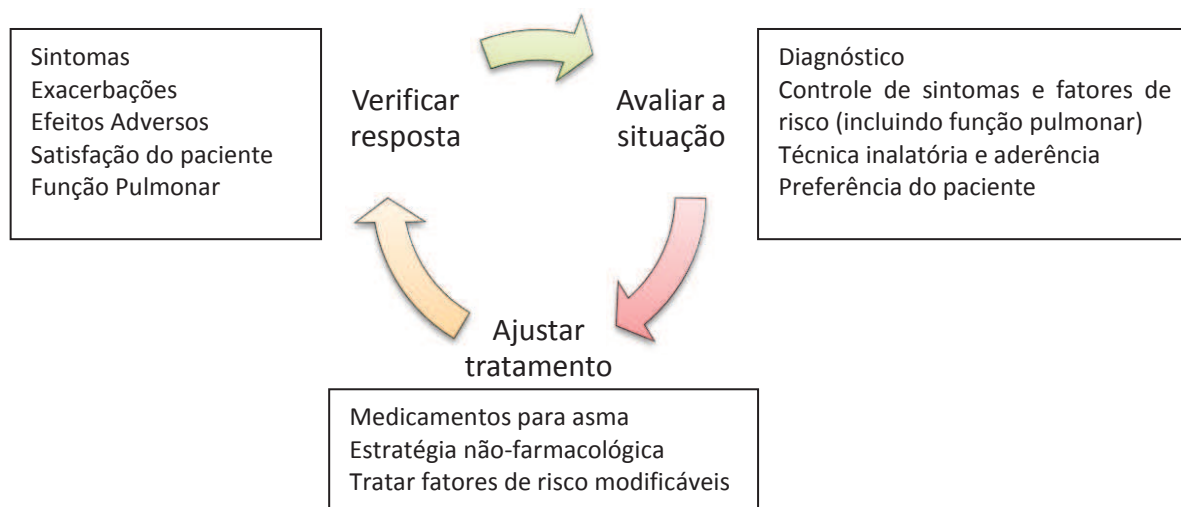
- Asma leve: bem controlada pela etapa 1 ou 2 de tratamento, ou seja, medicamento de resgate quando necessário ou tratamento com medicamentos controladores em intensidade baixa, como baixas doses de CI, antagonistas de receptores de leucotrieno ou cromoglicatos;
- Asma moderada: bem controlada com a etapa 3 de tratamento, ex.: baixas doses de CI+LABA;
- Asma grave: asma que necessita dos tratamentos das etapas 4 ou 5, ex.: altas doses de CI+LABA para prevenir recaídas, ou asma que permanece sem controle apesar desses tratamentos³.



Cada paciente deve ser alocado em uma dessas etapas de acordo com seu tratamento atual e seu nível de controle da asma e o tratamento deve ser ajustado num ciclo contínuo de acordo com as mudanças nos estados de controle da doença. Se o paciente permanece controlado por vários meses com o tratamento de uma etapa, por exemplo, ele pode ser alocado no tratamento da etapa anterior, de forma a se encontrar o menor nível de tratamento onde o paciente permanece efetivamente controlado³.

Visto que os pacientes com asma não controlada podem ser difíceis de tratar devido a fatores como tratamento inadequado ou inapropriado, problemas persistentes com aderência ou comorbidades como rinosinuites ou obesidade, a *European Respiratory Society/American Thoracic Society Task Force on Severe Asthma* considera que a definição de asma grave deve ser reservada somente para os pacientes com asma refratária e para aqueles cuja resposta ao tratamento de comorbidades é incompleta³.

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



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



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

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

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

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

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

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

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

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

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

População	Pacientes adultos e crianças com asma alérgica grave* não controlada apesar do uso de média ou alta dose de CI associado a um LABA (terapia padrão)
Intervenção (tecnologia)	Omalizumabe adicional à terapia padrão
Comparação	Terapia padrão isolada
Desfechos (Outcomes)	Redução de exacerbações, redução de hospitalização, melhora na função pulmonar, redução na dose de corticoide oral, qualidade de vida, controle dos sintomas da asma, redução da dose de corticoide inalatório, redução de uso de medicação de resgate e segurança.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados randomizados, ensaios clínicos controlados randomizados (ECR), estudos observacionais prospectivos e estudos observacionais retrospectivos, estudos real-life e estudos real-world.

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



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

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

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

Os estudos apresentados pelo demandante estão apresentados nos quadros abaixo (Quadros V, VI e VII).

QUADRO V– ESTUDOS APRESENTADOS PELA NOVARTIS NA POPULAÇÃO ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE

TIPO DE ESTUDO	ESTUDO
REVISÃO SISTEMÁTICA	Norman G et al. (2013) ¹²
ECR	Bardelas J et al. (2012) ¹³
	Rubin AS et al. (2012) ¹⁴
	Bousquet J et al. (2011) ¹⁵
	Hanania NA et al. (2011) ¹⁶
	Ohta K et al. (2009) ¹⁷
	Niven R et al. (2008) ¹⁸
	Humbert M et al (2005) ¹⁹
	Ayres JG et al. (2004) ²⁰
OBSERVACIONAIS	Caminati M et al. (2014) ²¹
	Barnes N et al. (2013) ²²
	Braunstaahl GJ et al. (2013a) ²³
	Braunstaahl GJ et al. (2013b) ²⁴
	Grimaldi-Bensouda L et al. (2013) ²⁵
	Lafeuille MH et al. (2013) ²⁶
	Lafeuille MH et al. (2012) ²⁷
	Schumann C et al. (2012) ²⁸
	Tzortzaki EG et al. (2012) ²⁹
	Wittchen HU et la. (2012) ³⁰



	Cazzola M et al. (2010) ³¹
	Molimard M et al. (2010) ³²
	Brusselle G et al. (2009) ³³
	Korn S et al. (2009) ³⁴

QUADRO VI – ESTUDOS APRESENTADOS PELA NOVARTIS NA POPULAÇÃO A PARTIR DE 6 ANOS DE IDADE

TIPO DE ESTUDO	ESTUDO
REVISÃO SISTEMÁTICA	Norman G et al. (2013) ¹²
ECR	Busse WW et al. (2011) ³⁵
	Kulus M et al. (2010) ³⁶
	Lanier B et al. (2009) ³⁷
OBSERVACIONAL	Deschildre A et al. (2013) ³⁸

QUADRO VII – EVIDÊNCIAS EM LONGO PRAZO

TIPO DE ESTUDO	ESTUDO
Fase IV - EXCELS	Long et al. (2014) ³⁹
	Chen et al. (2013) ⁴⁰
	Eisner et al. (2012) ⁴¹
Observacional	Storms et al. (2012) ⁴²
Análises agrupadas	Corren et al. (2009) ⁴³
	Davis (2004) ⁴⁴
	Milgrom (2011) ⁴⁵

BUSCA POR NOVOS ESTUDOS PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC

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



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

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

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

Só foram selecionadas as revisões sistemáticas (RS) e avaliações de tecnologias em saúde (ATS) sobre o uso do omalizumabe no tratamento da asma, nos idiomas inglês, português e espanhol. A busca foi realizada no dia 21/10/2015. A busca na base Medline (via Pubmed) se limitou às revisões sistemáticas publicadas a partir de 2010. Dentre as RS encontradas, foram selecionadas inicialmente três: a mesma já selecionada pelo demandante Norman et al. (2013)¹², Normansell (2014)⁴⁶ e Rodrigo (2011)⁴⁷. Em relação às avaliações de tecnologias encontradas, das agências *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*⁴⁸ e *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*⁴⁹ encontradas no *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*, foram pesquisadas as versões mais recentes de avaliação do omalizumabe nos próprios sítios eletrônicos dessas agências. O guia de avaliação de tecnologia TA278 do NICE⁴⁸, encontrado em seu sítio eletrônico, foi baseado na revisão de Norman et al. (2013)¹² já selecionada. A avaliação mais recente do CADTH⁴⁹ sobre o omalizumabe incluiu, além das revisões de Norman et al. (2013)¹² e Normansell (2014)⁴⁶, a RS de Lai et al. (2015)⁵⁰, não encontrada na busca realizada neste relatório.

Portanto, após a busca por revisões sistemáticas e avaliações de tecnologias em saúde, foram selecionados inicialmente 4 estudos: Norman et al. (2013)¹², Normansell (2014)⁴⁶, Rodrigo (2011)⁴⁷ e Lai et al. (2015)⁵⁰.



A fim de se verificar se houve alguma publicação de ECR com o omalizumabe, após a data final da busca realizada na RS mais recente de Normansell (2014)⁴⁶, junho de 2013, a Secretaria-Executiva da CONITEC fez uma busca pelos ECR publicados após essa data.

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

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

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

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

AValiação PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC

Para seleção dos estudos a serem avaliados pela Secretaria-Executiva da CONITEC, inicialmente foram comparados os ensaios clínicos incluídos nas revisões sistemáticas selecionadas de Norman 2013¹², Normansell 2014⁴⁶, Rodrigo 2011⁴⁷ e Lai 2015⁵⁰ e os ensaios clínicos selecionados pelo demandante (ANEXO I).

Para avaliação do omalizumabe no presente relatório, decidiu-se avaliar os ensaios clínicos randomizados (ECR) incluídos nas revisões sistemáticas e pelo demandante. Portanto, foram selecionados somente os ECR que avaliaram o omalizumabe em pacientes com asma alérgica persistente, moderada a grave, não controlada apesar do uso de média ou alta dose de CI associado a um LABA: Ayres 2004²⁰, Bardelas 2012¹³, Bousquet 2011¹⁵, Busse 2011³⁵, Chanez 2010⁵¹, Hanania 2011¹⁶, Hoshino 2012⁵², Humbert 2005¹⁹, kulus 2010³⁶, Lanier 2009³⁷, Niven



2008¹⁸, Ohta 2009¹⁷, Vignola 2004⁵³ e Rubin 2012¹⁴. Todos esses estudos foram incluídos na avaliação de Norman 2013¹² e pelo demandante.

A RS de Normansell 2014⁴⁶ foi a única que agrupou os resultados dos estudos selecionados através de metanálise. Portanto, juntamente com os resultados dos ECR individuais, serão apresentados os resultados da metanálise dessa revisão somente para os pacientes com asma grave.

A RS de Norman 2013¹² não realizou metanálise, mas será considerada neste relatório para a complementação dos resultados dos estudos e na discussão dos resultados.

Quanto aos estudos observacionais, a CONITEC, em sua primeira análise, havia decidido por não considera-los, principalmente pelo fato de não apresentarem grupo controle, o que não permite concluir que o benefício adquirido com o uso do omalizumabe não teria sido também adquirido em outro grupo sem o uso do omalizumabe. Entretanto, após várias críticas, durante a consulta pública, os resultados dos estudos observacionais de vida real enviados pelo demandante serão apresentados neste relatório. O estudo de Lafeuille 2013²⁶ não foi considerado porque comparou a efetividade do omalizumabe entre pacientes que aderiram ao tratamento versus pacientes que não aderiram. As evidências em longo prazo enviadas pelo demandante foram avaliadas somente para análise de segurança e, portanto, as que avaliaram eficácia não foram incluídas: Chen 2013⁴⁰, Eisner 2012⁴¹ e Storms 2012⁴².

4.1. Evidência Clínica

A Secretaria-Executiva da CONITEC avaliou os resultados da metanálise de Normansell 2014⁴⁶, somente para os pacientes com asma grave, da revisão sistemática de Norman 2013¹² e os seguintes ensaios clínicos randomizados: Ayres 2004²⁰, Bardelas 2012¹³, Bousquet 2011¹⁵, Busse 2011³⁵, Chanez 2010⁵¹, Hanania 2011¹⁶, Hoshino 2012⁵², Humbert 2005¹⁹, kulus 2010³⁶, Lanier 2009³⁷, Niven 2008¹⁸, Ohta 2009¹⁷, Vignola 2004⁵³ e Rubin 2012¹⁴. As características desses estudos estão apresentadas no ANEXO II. Os resultados da revisão de Norman 2013¹² não foram apresentados na tabela, visto que foi dada preferência para a apresentação dos resultados dos estudos primários, mas seus dados foram utilizados para a complementação dos resultados obtidos nos estudos incluídos neste relatório e na discussão dos resultados.

Além desses estudos, foram avaliados os resultados dos estudos observacionais de vida real: Caminati 2014²¹, Barnes 2013²², Braunstahl 2013a²³, Braunstahl 2013b²⁴, Grimaldi-Bensouda



2013²⁵, Lafeuille 2012²⁷, Schumann 2012²⁸, Tzortzaki 2012²⁹, Wittchen 2012³⁰, Cazzola 2010³¹, Molimard 2010³², Brusselle 2009³³, Korn 2009³⁴ e Deschildre 2013³⁸.

Para avaliação da segurança do omalizumabe, foram avaliados os estudos de longo prazo e as análises agrupadas enviadas pelo demandante: Long 2014³⁹, Corren 2009⁴³ e Davis 2004⁴⁴ (em adultos e adolescentes) e Milgrom 2011⁴⁵ (em crianças).

A qualidade dos estudos foi avaliada pela escala de Jadad⁵⁴ (ANEXO III) e os resultados dos estudos foram apresentados em tabelas separadas por desfechos, sendo ranqueados de acordo com a pontuação obtida na escala Jadad. Os resultados foram apresentados separadamente para a população maior ou igual a 12 anos e para a população maior ou igual a 6 anos de idade (Quadro X). Os desfechos relacionados às medidas de função pulmonar não foram avaliados neste relatório.



QUADRO X. RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS POR DESFECHO

1) HOSPITALIZAÇÃO

Revisão Sistemática	Desenho e população	Hospitalização - Omalizumabe X Controle (IC 95%)
Normansell 2014 ⁴⁶	Revisão Sistemática de 21 ECR duplo-cego com metanálise Adultos e crianças com asma, em diferentes níveis de gravidade (n = 6.382) Omalizumabe X placebo Duração: 8 a 60 semanas	ECR com doses estáveis de corticosteroide Pacientes com asma moderada a grave (4 ECR; n = 1.824; duração: 28 a 60 semanas): OR = 0,16 (0,06 – 0,42)

ECR POPULAÇÃO ≥ 12 ANOS	Intervenção x controle (n = amostra) e Duração do estudo	Hospitalização (desfechos secundários) - Omalizumabe X Controle (IC 95%)	JADAD
Chanez 2010 ⁵¹ Local: França	Omalizumabe (n = 20) X placebo (n = 11) Duração: 16 semanas	Não houve hospitalizações em nenhum dos grupos	4
Humbert 2005 (INNOVATE) ¹⁹ Local: 14 países	Omalizumabe (n=209) X placebo (n=210) Duração: 28 semanas	Taxa de hospitalizações: 0,06 x 0,12; RR = 0,540 (0,250 – 1,166) % de pacientes sem hospitalizações: n = 198 (95%) x 192 (91%); RR = 1,04 (0,98 – 1,09)	3
Bousquet 2011 (EXALT) ¹⁵ Local: 14 países	Omalizumabe adicionado à terapia otimizada (n=272) X Terapia otimizada (n=128) Duração: 32 semanas	Hospitalizações devido à asma na semana 32 de tratamento: 0,05 (n = 271) X 0,14 (n = 133) RR= 0,33 (0,118 – 0,937) % Pacientes sem hospitalizações: 249 (92%) X 112 (88%); RR = 1,05 (0,97 – 1,13)	3
Niven 2008 ¹⁸ Local: Europa	Omalizumabe + melhor cuidado de suporte (n=115) X melhor cuidado de suporte (n=49) Duração: 12 meses	% pacientes sem hospitalizações: 89% (n = 103) X 90% (n = 44) RR = 1,00 (0,89 – 1,12)	–



OBSERVACIONAIS POPULAÇÃO ≥ 12 ANOS	Intervenção e Duração do estudo	Hospitalização - Omalizumabe - comparação antes e após o uso (IC 95%)
Grimaldi-Bensouda 2013 ²⁵ França	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 374) Duração: Média de 20,4 meses	O uso de omalizumabe foi associado com um risco relativo ajustado de 0,57 (IC 95% 0,43 – 0,78) para hospitalizações ou visitas de emergência por asma. Nos usuários de omalizumabe, o risco relativo ajustado de hospitalizações ou visitas de emergência por asma durante o período de tratamento com omalizumabe vs. período de não-tratamento foi de 0,40 (IC 95% 0,28 – 0,58).
Braunsthahl 2013a ²³ e 2013b ²⁴ Estudo eXpeRience 14 países	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 943) Duração: 2 anos	Utilização de recursos: houve redução na média anualizada de recursos em saúde utilizados (hospitalizações, visitas de emergência e visitas médicas não agendadas) por paciente em 12 e 24 meses após tratamento com omalizumabe.
Cazzola 2010 ³¹ Itália	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 142) Duração: 12 meses	93 de 142 pacientes foram tratados com omalizumabe por pelo menos 12 meses: Número médio de hospitalizações/paciente/ano: redução de 87% nas hospitalizações: de 4,45 (± 4,31) em 89 de 140 (63,6%) dos pacientes que foram hospitalizados no ano anterior para 1,23 (±0,49) em 7 de 92 pacientes (7,6%)
Molimard 2010 ³² França e Alemanha	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 346) Duração: além de 16 semanas de terapia com omalizumabe (não específico)	Número médio de hospitalizações/paciente/ano: reduziu de 1,0 (DP 1,75; n = 158) no baseline para 0,5 (DP 2,17; n = 160) após o uso do omalizumabe.
Barnes 2013 ²² Reino Unido	Estudo retrospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 136) Duração: 12 meses	Hospitalizações: redução de 61% (de 1,30 para 0,51; p < .001)
Lafeuille 2012 ²⁷ EUA	Estudo retrospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 644) Duração: 12 meses de uso de omalizumabe comparado com 12 meses anteriores sem uso de omalizumabe	Proporção de pacientes com uma ou mais hospitalizações relacionadas à asma: redução de 40,8% (pré vs pós-omalizumabe: 25,0% vs 14,8%; p<0,001) Redução média no número de hospitalizações: 41,7% (0,36 vs 0,21; P = 0,0002) Diferença na média de dias no hospital não foi significativamente diferente: 1,83 vs 1,42 (p = 0,0653). <u>Subgrupo em uso de altas dose de CI + LABA e CO na baseline</u> (n = 439): Proporção de pacientes com uma ou mais hospitalizações relacionadas à asma: redução de 43,9% (26,4% vs 14,8%; p<0,001) Redução média no número de hospitalizações: 46,2% (0,39 vs 0,21; P < 0,001) Diferença na média de dias no hospital não foi significativamente diferente: 1,91 vs 1,30 (p = 0,0214).



Korn 2009 ³⁴ Alemanha	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 280) Duração: 6 meses	Após 6 meses de tratamento: redução das hospitalizações em 78%
-------------------------------------	---	--

ECR CRIANÇAS	Intervenção x controle (n = amostra) e Duração do estudo	Hospitalização (desfechos secundários) - Omalizumabe X Controle (IC 95%)	JADAD
Busse 2011 ³⁵	Omalizumabe (n = 208) x placebo (n = 211) Foram randomizados 419 pacientes, sendo que 226 (54%) estavam em uso de altas doses de CI (≥ 500 mcg de fluticasona) + LABA; o restante possuía asma leve. Na análise de eficácia foram avaliados 386 pacientes (92%). Duração: 60 semanas	Pctes sem hospitalização: n = 205 (99%) X 198 (94%); RR = 1,05 (1,01 – 1,09)	3
Kulus 2010 ³⁶ - análise de subgrupo de Lanier 2009 ³⁷	Omalizumabe (n=159) X placebo (n=76) Duração: 52 semanas	Taxa de hospitalização: 0.06 (n = 166) X 0.06 (n = 80); RR = 1,002 (0,268 – 3,743) % Pacientes sem hospitalização: n = 151 (95%) X 72 (95%): RR = 1,00 (0,94 – 1,06)	–

OBSERVACIONAIS CRIANÇAS	Intervenção e Duração do estudo	Hospitalização - Omalizumabe - comparação antes e após o uso (IC 95%)
Deschildre 2013 ³⁸ Multicêntrico	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe Adição de omalizumabe na prática clínica (n = 104) Duração: 1 ano	O percentual de crianças que precisou de hospitalização diminuiu de 44% no ano sem omalizumabe para 6,7% (p<0,001). Houve redução de 88,5% de internções hospitalar.



2) ATENDIMENTO EM EMERGÊNCIA E CONSULTAS NÃO PROGRAMADAS

ECR POPULAÇÃO ≥ 12 ANOS	Intervenção x controle (n = amostra) e Duração do estudo	Visitas à emergência (desfechos secundários) - Omalizumabe X Controle (IC 95%)	JADAD
Chanez 2010 ⁵¹ Local: França	Omalizumabe (n = 20) X placebo (n = 11) Duração: 16 semanas	Número de visitas não programadas por período: sem diferença significativa	4
Humbert 2005 (INNOVATE) ¹⁹ Local: 14 países	Omalizumabe (n=209) X placebo (n=210) Duração: 28 semanas	Atendimento em emergência: RR = 0,659 (0,208 – 2,094) Consultas não programadas: RR = 0,546 (0,271 – 1,100) Total visitas emergenciais: 0,24 x 0,43; RR = 0,561 (0,325 – 0,968)	3
Bousquet 2011 (EXALT) ¹⁵ Local: 14 países	Omalizumabe adicionado à terapia otimizada (n=272) X Terapia otimizada (n=128) Duração: 32 semanas	Na semana 32 de tratamento: Atendimento em emergência: RR = 0,186 (0,057 – 0,613) Consultas não programadas: RR = 0,452 (0,268 – 0,760) Total visitas emergenciais: 0,35 X 0,83; RR = 0,400 (0,244 – 0,654)	3
Niven 2008 ¹⁸ Local: Europa	Omalizumabe + melhor cuidado de suporte (n=115) X melhor cuidado de suporte (n=49) Duração: 12 meses	Atendimento em emergência: RR = 0,67 (0,34 – 1,33) Consultas não programadas: RR = 0,77 (0,53 – 1,11) Total visitas emergenciais: 0,76 (0,64 – 0,89)	–

OBSERVACIONAIS POPULAÇÃO ≥ 12 ANOS	Intervenção e Duração do estudo	Visitas à emergência - Omalizumabe - comparação antes e após o uso (IC 95%)
Braunstaht 2013a ²³ e 2013b ²⁴ Estudo eXpeRience 14 países da Europa, Américas e Ásia	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 943) Duração: 2 anos	Utilização de recursos: houve redução na média anualizada de recursos em saúde utilizados (hospitalizações, visitas de emergência e visitas médicas não agendadas) por paciente em 12 e 24 meses após tratamento com omalizumabe.
Grimaldi-Bensouda 2013 ²⁵ França	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 374) Duração: Média de 20,4 meses	O uso de omalizumabe foi associado com um risco relativo ajustado de 0,57 (IC 95% 0,43 – 0,78) para hospitalizações ou visitas de emergência por asma. Nos usuários de omalizumabe, o risco relativo ajustado de hospitalizações ou visitas de emergência por asma durante o período de tratamento com omalizumabe vs. período de não-tratamento foi de 0,40 (IC 95% 0,28 – 0,58).



Cazzola 2010 ³¹ Itália	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 142) Duração: 12 meses	93 de 142 pacientes foram tratados com omalizumabe por pelo menos 12 meses: Número médio de visitas a emergência/paciente/ano: redução de 96%: de 1,53 ($\pm$ 0,71) em 33 de 141 (23%) dos pacientes que tiveram utilização de recursos de saúde não programados/visitas a emergência no ano anterior para número não apresentado - em 1 de 93 pacientes (1,1%)
Lafeuille 2012 ²⁷ EUA	Estudo retrospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 644) Duração: 12 meses de uso de omalizumabe comparado com 12 meses anteriores sem uso de omalizumabe	Proporção de pacientes com uma ou mais visitas à emergência relacionadas à asma: redução de 48,6% (pré vs pós-omalizumabe: 21,4% vs 11%; p< 0,001) Redução média no número de visitas à emergência relacionadas à asma: 42,9% (0,35 vs 0,20; P = .0002) Subgrupo em uso de altas dose de CI + LABA e CO na baseline (n = 439) Proporção de pacientes com uma ou mais visitas à emergência relacionadas à asma: redução de 51% (pré vs pós-omalizumabe: 24,1% vs 11,8%; p< 0,001) Redução média no número de visitas à emergência relacionadas à asma: 50% (0,42 vs 0,21; P = 0,0001)
Barnes 2013 ²² Reino Unido	Estudo retrospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 136) Duração: 12 meses	Visitas de emergência 12 meses após o início de omalizumabe: redução de 77% (média (DP) de 1,52 (2,19) para 0,46 (1,42), p < 0,001)
Korn 2009 ³⁴ Alemanha	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 280) Duração: 6 meses	Após 6 meses de tratamento: - visitas não agendadas a serviços de saúde: redução de 81%;

ECR CRIANÇAS	Intervenção x controle (n = amostra) e Duração do estudo	Visitas à emergência (desfechos secundários) - Omalizumabe X Controle (IC 95%)	JADAD
Kulus 2010 ³⁶ - análise de subgrupo de Lanier 2009	Omalizumabe (n=159) X placebo (n=76) Duração: 52 semanas	Atendimento em emergência: RR = 1.467 (0.767 to 2.62) Consultas não programadas: RR = 1.417 (0.767 to 2.620) Total visitas emergenciais: RR = 1.347 (0.751 to 2.416)	—



3) EXACERBAÇÃO

Revisão Sistemática	Desenho e população	Exacerbações - Omalizumabe X Controle (IC 95%)
Normansell 2014 ⁴⁶	Revisão Sistemática de 21 ECR duplo-cego com metanálise Adultos e crianças com asma, em diferentes níveis de gravidade (n = 6.382) Omalizumabe X placebo Duração: 8 a 60 semanas	<u>ECR com doses estáveis de corticosteroide:</u> Número de pacientes com uma ou mais exacerbações: - Pacientes com asma grave, em uso de corticosteroide inalatório (2 ECR; n = 277; duração: 16 a 32 semanas): OR = 1,00 (0,50 – 1,99) - Pacientes com asma grave, em uso de corticosteroide inalatório + corticosteroide oral (1 ECR; n = 95): OR = 1,65 (0,66 – 4,13) Exacerbações necessitando de uso de corticosteroide oral: - Pacientes com asma grave, em uso de corticosteroide inalatório + LABA (1 ECR): Rate Ratio = 0,66 (0,45 – 0,97) - Pacientes com asma grave, em uso de corticosteroide inalatório + LABA + outro tratamento (1 ECR): Rate Ratio = 0,72 (0,53 – 0,98) - Pacientes com asma grave, em uso de corticosteroide inalatório + corticosteroide oral (1 ECR): Rate Ratio = 0,95 (0,63 – 1,43) <u>ECR com redução das doses de corticosteroide</u> Número de pacientes com uma ou mais exacerbações: - Pacientes com asma grave (1 ECR; n = 246): OR = 0,59 (0,30 – 1,16) - Pacientes com asma grave, em uso de corticosteroide inalatório + corticosteroide oral (1 ECR; n = 92): OR = 0,88 (0,38 – 2,01)

ECR POPULAÇÃO ≥ 12 ANOS	Intervenção x controle (n = amostra) e Duração do estudo	Exacerbação - Omalizumabe X controle (IC 95%)	JADAD
Chanez 2010 ⁵¹ Local: França Duração: 16 semanas	Omalizumabe (n = 20) X placebo (n = 11) Duração: 16 semanas	Desfecho secundário: Proporção de pacientes sem exacerbação: 45% (n = 9) x 63.6% (n = 7); RR = 0.71 (0.37 to 1.37)	4



Hanania 2011¹⁶ Local: EUA e Canadá	Omalizumabe (n=427) X placebo (n=423) Três subgrupos foram estratificados antes da randomização, em relação aos medicamentos usados na baseline: M1: em uso de CI+LABA; M2: em uso de CI+LABA + ≥ 1 medicamento controlador, exceto CO; M3: em uso de CI+LABA + CO Duração: 48 semanas	Desfecho primário: Taxas de exacerbações da asma (ITT): 0,66 versus 0,88 por paciente com omalizumabe versus placebo (p=0,006); RR = 0,75 (0,61-0,92) Pctes sem exacerbações (ITT): n = 275 (64%) x n = 234 (55%); RR = 1,16 (1,04 - 1,30) Grupo M2: n = 203 x 19; RR = 0,72 (0,53 - 0,98) Grupo M3: n = 73 x 71; RR = 0,95 (0,63 - 1,43)	4
Humbert 2005¹⁹ (INNOVATE) Local: 14 países Duração: 28 semanas	Omalizumabe (n=209) X placebo (n=210) Duração: 28 semanas	Desfecho primário: Taxa de exacerbações clinicamente significantes (ECS): Após ajuste para correção de uma diferença entre os grupos, relacionada à história clínica pregressa de exacerbações dos pacientes pré-tratamento, a taxa de ECS foi de 0,68 no grupo tratado com omalizumabe e de 0,91 no grupo tratado com placebo (redução de 26%), durante o período de 28 semanas de tratamento (p=0,042). RR = 0,738 (0,552 - 0,998) SEM AJUSTE: 0,74 X 0,92; RR = 0,806 (0,600 - 1,083) Taxa de ECS grave: 0,24 (n = 209) vs 0,48 (n = 210); RR = 0,499 (0,321 - 0,777) Pctes sem ECS graves: n = 174 (83.2%) x 155 (73.8%); RR = 1,13 (1,02 - 1,25) Taxa de ECS não graves: 0,44 x 0,43; RR = 1,027 (0,77 - 1,372)	3
Ohta 2009¹⁷ Local: Japão	Omalizumabe (n=158) X placebo (n=169). Duração: 16 semanas	Desfecho secundário Pctes sem exacerbações: n = 145 (96%) x 146 (89%); RR = 1,08 (1,01 - 1,15)	3
Bousquet 2011 (EXALT)¹⁵ Local: 14 países	Omalizumabe adicionado à terapia otimizada (n=272) X Terapia otimizada (n=128) Duração: 32 semanas	Desfecho secundário: Exacerbações clinicamente significantes (ECS): taxas de 0,55 vs 0,98; RR=0,57 (0,417-0,778) Pctes sem exacerbações: omalizumabe (n = 183 (67%)) x placebo (n = 64 (50%)) - RR = 1,35 (1,11 – 1,63) ECS graves: taxas de 0,24 (n = 271) x 0,42 (n = 133); RR= 0,56 (0,341-0,924) ECS não graves: taxas de 0,32 (n = 271) x 0,58 (n =133); RR = 0,56 (0,45 – 0,76)	3



Vignola 2004 (SOLAR) ⁵³ Local: não relatado	Omalizumabe (n = 209) X placebo (n = 196) Duração: 28 semanas	Desfecho primário: Proporção de pacientes com pelo menos uma exacerbação: 20,6% (43/209) X 30,1% (59/196) (P = 0,02); RR = 0,68 (0,48-0,98) Taxa média de exacerbações durante o tratamento: 0.25 X 0.40 respectivamente (P = 0.02) Pctes sem exacerbações: n = 171 (82%) x 146 (75%); RR = 1,10 (0,99 - 1,22) Proporção de pacientes com pelo menos uma exacerbação no subgrupo de pacientes recebendo LABA (análise post hoc): 20,9% (18/86) no grupo omalizumabe X 35,2% (25/71) no grupo placebo (P = 0,128)	1
Ayres 2004 ²⁰ Local: 5 países Europa	Omalizumabe + melhor cuidado de suporte (n=206) X melhor cuidado de suporte (n=106) Duração: 12 meses	Desfecho secundário: Taxa anualizada de exacerbações clinicamente significantes (ECS): redução de 60,8% (27,8% – 64 ,8%) com omalizumabe vs. Controle (1,12 vs 2,86 exacerbações paciente/ano)	1
Rubin 2012 (QUALITIX)¹⁴ Local: Brasil	Omalizumabe adicionado à terapia LABA + CI (n=88) X terapia LABA + CI (n=38) Duração: 20 semanas	Desfecho secundário: Não houve diferença significativa na incidência de exacerbação entre os grupos	1
Niven 2008 ¹⁸ Local: Europa	Omalizumabe + melhor cuidado de suporte (n=115) X melhor cuidado de suporte (n=49) Duração: 12 meses	Análise de subgrupo: Taxa anual de exacerbação da asma: foi significativamente reduzida em 59% no grupo omalizumabe vs. controle (1,26 vs. 3,06; p < 0,001); RR = 0,41 (0,288 - 0,583)	–

OBSERVACIONAIS POPULAÇÃO ≥ 12 ANOS	Intervenção e Duração do estudo	Exacerbações - Omalizumabe - comparação antes e após o uso (IC 95%)
---------------------------------------	---------------------------------	---



Caminati 2014 ²¹ Itália	Estudo retrospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 59) Duração: Média de 22,97 meses (DP: 16,55)	Proporção de pacientes sem exacerbações: significativamente maior após o uso do omalizumabe, quando comparada à proporção de pacientes antes do início do tratamento (p<0,01)
Barnes 2013 ²² Reino Unido	Estudo retrospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 136) Duração: 12 meses	Número de exacerbações: diminuiu em 53% após 12 meses do início de omalizumabe (3,67 eventos/por ano antes do uso de omalizumabe para 1,7 eventos/ano pós omalizumabe (p < 0,001).
Braunsthahl 2013a ²³ e 2013b ²⁴ Estudo eXpeRience 14 países da Europa, Américas e Ásia	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 943) Duração: 2 anos	Proporção de pacientes sem exacerbações clinicamente significativas (ECS): aumentou de 6,8% (n = 916) durante o período de 12 meses de pré-tratamento, para 54,1% (n = 734) e 67,3% (n = 643), em 12 e 24 meses, respectivamente. Proporção de pacientes sem exacerbações graves clinicamente significativas (EGCS): aumentou de 30,2% para 80,5% e 89,9% em 12 e 24 semanas, respectivamente. Na população por ITT, o número médio de ECS e de EGCS foi 4,9 e 2,2, respectivamente, no pré-tratamento; 1 e 0,2, após 12 meses; e 0,6 e 0,1, após 24 meses de tratamento.
Grimaldi-Bensouda 2013 ²⁵ França	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 374) Duração: Média de 20,4 meses	Ao considerar somente os pacientes que receberam omalizumabe pelo menos 1 vez: Taxa de exacerbações graves: reduziu de 32,3 por 100 pessoas/ano na ausência do uso de omalizumabe, para 20,8 por 100 pessoas/ano durante o uso do omalizumabe; Adjusted Hazard Ratio = 0,40 (0,28-0,58) Ao considerar somente pacientes em uso de CO no momento de entrada no estudo: Taxa de exacerbações graves: foi associado com um AHR de 0,76 (IC 95% 0,48-1,21) vs AHR de 0,46 (IC 95% 0,31-0,68) para os pacientes que não estavam em uso de CO na entrada do estudo.
Schumann 2012 ²⁸ Estudo Xclusive Alemanha	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 195) Duração: 6 meses após início do uso de omalizumabe	Taxa de exacerbação (média ± DP): de 3.99 ± 6.49 na baseline para 1.0 ± 1.87 (redução de 74,9%; P < 0.0001) após 16 semanas de tratamento.
Tzortzaki 2012 ²⁹ Grécia	Estudo retrospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 60) Duração: 4 anos	Taxa de exacerbações: redução significativa de 65% (p=0,0002) em 1 ano, e redução de 70% (p <0,0001) em 4 anos (o número de exacerbações variou de 2,27 na baseline para 0,77 em 1 ano e para 0,66 em 4 anos).



Wittchen 2012 ³⁰ Alemanha	O grupo de pacientes tratados com omalizumabe (n=53) foi comparado com o grupo controle (terapia usual - características biossociais e clínicas equivalentes) (n=53) Duração: 6 a 8 meses	Nas comparações antes e depois no grupo omalizumabe: Houve melhoras significativas nos desfechos número de pacientes com crises de asma, número médio de crises de asma, número de pacientes com sintomas de asma diários ou frequentes. Nas comparações entre os grupos omalizumabe X controle: não houve melhora significativa Número médio de exacerbações: redução de 72,9% no grupo omalizumabe versus redução de 22,2% no grupo controle (P = 0,100) Número de pacientes com exacerbações: redução de 50% no grupo omalizumabe versus redução de 40,9% no grupo controle (P = 0,344)
Cazzola 2010 ³¹ Itália	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 142) Duração: 12 meses	Durante o ano que antecedeu o tratamento com omalizumabe: - número médio de exacerbações/paciente/ano: 4,87 (± 4,00) em 123 de 139 (88,5%) que sofreram exacerbações no ano anterior ao tratamento com omalizumabe; 93 de 142 pacientes foram tratados com omalizumabe por pelo menos 12 meses. Neste grupo, após tratamento com omalizumabe: - número médio de exacerbações/paciente/ano: 1 (± 1,29) em 17 de 93 pacientes (18,3%) - redução de 78% na taxa anual de exacerbação
Molimard 2010 ³² França e Alemanha	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 346) Duração: além de 16 semanas de terapia com omalizumabe (não específico)	Número médio de exacerbações/paciente/ano: reduziu de 5,7 (DP 8,28; n = 148) no baseline para 1,9 (DP 3,88; n = 152) após o uso do omalizumabe.
Korn 2009 ³⁴ Alemanha	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 280) Duração: 6 meses	Após 6 meses de tratamento: Exacerbações: Após 6 meses de tratamento, redução de 82%
Brusselle 2009 (PERSIST) ³³ EUA e Bélgica	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 158) Duração: 52 semanas	Exacerbações: após 52 semanas de tratamento, >65% estavam livre de exacerbações graves (P <0,001).



ECR CRIANÇAS	Intervenção x controle (n = amostra) e Duração do estudo	Exacerbação - Omalizumabe X controle (IC 95%)	JADAD
Busse 2011 ³⁵	Omalizumabe (n = 208) x placebo (n = 211) Duração: 60 semanas	Pctes sem exacerbação: n = 145 (70%) x 110 (52%); RR = 1,16 (1,06 – 1,28)	3
Lanier 2009 ³⁷ 9 países, incluindo Brasil	Omalizumabe (ITT: n = 421 e mITT: n = 384) x Placebo (ITT: n = 206 e mITT: n = 192) Duração: 52 semanas	Exacerbações clinicamente significativas (ECS): • Em 24 semanas (final da fase de tratamento com doses fixas de CI) - desfecho primário: 0,45 vs 0,64; RR = 0,69 (0,53 – 0,90) • Em 52 semanas: 0,78 vs 1,36; RR = 0,57 (0,45-0,73) Exacerbações graves (necessitando de corticosteroide oral) • Em 24 semanas: 0,10 vs 0,18; RR = 0,55 (0,32-0,95) • Em 52 semanas: 0,12 vs 0,24; RR = 0,49 (0,30-0,80)	2
Kulus 2010 ³⁶ - análise de subgrupo de Lanier 2009	Omalizumabe (n=159) X placebo (n=76) Duração: 52 semanas	Exacerbações: • Em 24 semanas: 0,42 x 0,63; RR = 0,662 (0,441 – 0,995) • Semanas 24 a 52 (fase de redução de esteroides): 0,43 x 1,09; RR = 0,394 (0,27 – 0,57) • Em 52 semanas: 0,73 x 1,44; RR = 0,504 (0,350 – 0,725) ECS graves: • Em 24 semanas: 0,14 x 0,22; RR = 0,655 (0,302 – 1,421) • Semanas 24 a 52 (fase de redução de esteroides): 0,11 x 0,25; RR = 0,44 (0,30 – 0,83) • Em 52 semanas: 0,27 x 0,50; RR = 0,545 (0,274 – 1,084) ECS não graves: • Em 24 semanas: 0,48 x 0,68; RR = 0,71 (0,50 – 1,00) • Semanas 24 a 52 (fase de redução de esteroides): 0,32 x 0,84; RR = 0,38 (0,27 – 0,54) • Em 52 semanas: 0,81 x 1,52; RR = 0,53 (0,41 – 0,68)	–



OBSERVACIONAIS CRIANÇAS	Intervenção e Duração do estudo	Exacerbações - Omalizumabe - comparação antes e após o uso (IC 95%)
Deschildre 2013 ³⁸ Multicêntrico	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe Adição de omalizumabe na prática clínica (n = 104) Duração: 1 ano	Redução significativa no número de exacerbações foi observada durante o tratamento com adição de omalizumabe comparado com o ano anterior (sem omalizumabe). A taxa de exacerbações graves média diminuiu de 4,4 (3,7 – 5,2) por paciente durante o ano anterior para 1,25 (0,55 – 1,95) durante o ano de tratamento com adição de omalizumabe (p<0,0001).

4) REDUÇÃO DO USO DE CORTICOSTEROIDE

Revisão Sistemática	Desenho e população	Redução do uso de corticosteroide inalatório - Omalizumabe X Controle (IC 95%)
Normansell 2014 ⁴⁶	Revisão Sistemática de 21 ECR duplo-cego com metanálise Adultos e crianças com asma, em diferentes níveis de gravidade (n = 6.382) Omalizumabe X placebo Duração: 8 a 60 semanas	Número de pacientes que alcançaram a retirada completa do corticosteroide inalatório: • Pacientes com asma moderada a grave (3 ECR; n = 1.388): OR = 2,67 (2,10 – 3,39) • Pacientes com asma grave (1 ECR; n = 246): OR = 1,55 (0,80 – 2,98) >50% de redução na dose de corticosteroide inalatório: • Pacientes com asma moderada a grave (3 ECR; n = 1.388): OR = 2,44 (1,93 – 3,08) • Pacientes com asma grave (1 ECR; n = 246): OR = 2,84 (1,66 – 4,86) Número de pacientes que alcançaram a retirada completa do corticosteroide oral (1 ECR; n = 95): OR = 0,99 (0,44-2,24) Porcentagem de pacientes pediátricos com redução mediana da dose de corticosteroide inalatório: 100% x 66,7% (P = 0,001) Porcentagem de pacientes com redução mediana da dose diária de corticosteroide oral (pacientes graves): 69% vs 75% (P = 0,675)



OBSERVACIONAIS POPULAÇÃO ≥ 12 ANOS	Intervenção e Duração do estudo	Redução do uso de corticosteroide - Omalizumabe - comparação antes e após o uso (IC 95%)
Barnes 2013 ²² Reino Unido	Estudo retrospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 136) Duração: 12 meses	Uso de corticosteroide oral (CO): Quantidade média total de CO prescritos por um ano diminuiu em 34% (5,5g para 3,6g) entre os 12 meses pré e os 12 meses pós-omalizumabe. Durante os 12 meses pós-omalizumabe, 87 pacientes (64%) pararam ou reduziram a dose do CO em 20% ou mais, e 66 (49%) pararam completamente o uso de CO. Dentre os pacientes em uso contínuo de CO pelos 6 meses anteriores ao omalizumabe (n = 90), 35 (38,9%) pararam de usar e 59 (65,6%) pararam ou reduziram a dose do CO em 20% ou mais.
Braunstaal 2013a ²³ e 2013b ²⁴ Estudo eXpeRience 14 países da Europa, Américas e Ásia	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 943) Duração: 2 anos	Uso de corticoide oral (CO) - N = 263: O uso de CO na manutenção dos sintomas foi menor em 24 meses (14,2%) comparado com o uso em 12 meses (16,1%) e no baseline (28,6%). Entre a população por ITT recebendo CO na baseline, houve uma redução de dose ou descontinuação do CO em 57,1% e 69% dos pacientes nos meses 12 e 24, respectivamente. Uma minoria dos pacientes no mês 12 (n = 5; 2,6%) e no mês 24 (n = 4; 2,4%) tiveram aumentos na dose de CO, em relação ao baseline.
Lafeuille 2012 ²⁷ EUA	Estudo retrospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 644) Duração: 12 meses de uso de omalizumabe comparado com 12 meses anteriores sem uso de omalizumabe	Uso de corticoides inalatório: comparado com o período pré-omalizumabe, o uso de CI diminuiu significativamente, após início de omalizumabe (7,8 vs 6,5 dispensações, p<0,001; 41,9% dos pacientes tiveram uma redução do uso de CI). Uso de corticoide oral: 53,3% dos pacientes tiveram redução no uso de CO; redução de 5,0 vs 3,6 dispensações (p<0,001)
Schumann 2012 ²⁸ Estudo Xclusive Alemanha	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 195) Duração: 6 meses após início do uso de omalizumabe	Durante 16 semanas de tratamento com omalizumabe, as doses de CO puderam ser reduzidas (n = 112, 57.4% vs n = 64, 32.8%). Entretanto, as altas doses de CI (n = 51, 26.2% vs n = 49, 25.1%), LABA (n = 50, 25.6% vs n = 43, 22.1%) e CI+LABA (n = 143, 73.3% vs n = 139, 71.3%) não foram modificadas.



Tzortzaki 2012 ²⁹ Grécia	Estudo retrospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 60) Duração: 4 anos	Dose de CI: redução após 4 meses (p =0,017), um ano (p =0,029) e 4 anos (p = 0,014) de tratamento com omalizumabe (de 1.021,62 mcg/dia de fluticasona ou equivalente antes do uso, para 900mcg, 913,51mcg e 893,24mcg em 4 meses, 1 ano e 4 anos, respectivamente, após o uso do omalizumabe).
Cazzola 2010 ³¹ Itália	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 142) Duração: 12 meses	O estudo não mencionou nas características dos pacientes quantos estavam em uso de CO, mas nos resultados menciona redução do uso de CO em 71% após 12 meses do uso de omalizumabe. Os dados numéricos não foram apresentados, mas pelo gráfico de barras que mostrou esse resultado, aproximadamente 35% dos pacientes estavam em uso de CO na baseline e, após seguimento igual ou superior a 5 meses com o uso de omalizumabe, essa porcentagem foi reduzida para aproximadamente 10%.
Molimard 2010 ³² França e Alemanha	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 346) Duração: além de 16 semanas de terapia com omalizumabe (não específico)	84 (50,6%) pacientes que utilizavam CO no baseline reduziram/pararam a dose de CO, sendo que 34 (20,5%) pararam e 50 (30,1%) reduziram o CO. A dose de CO foi mantida em 71 (42,8%) e aumentada em 10 (6,0%) pacientes. Em todos os pacientes em terapia de manutenção com CO no baseline, a redução média a partir do baseline na dose diária de CO foi de 29,6%. Em pacientes que reduziram/pararam a manutenção com CO, a redução média a partir do baseline na dose diária de CO foi 74,3%.

OBSERVACIONAIS CRIANÇAS	Intervenção e Duração do estudo	Redução do uso de corticosteroide - Omalizumabe - comparação antes e após o uso (IC 95%)
Deschildre 2013 ³⁸ Multicêntrico	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe Adição de omalizumabe na prática clínica (n = 104) Duração: 1 ano	Durante o ano do tratamento com adição de omalizumabe, a dose de CI foi reduzida em 30%. Uma proporção de 46,7% dos pacientes atingiram ≥50% na dose administrada de CI, e apenas 5,4% mantiveram a dose inalterada entre as visitas do estudo.



5) QUALIDADE DE VIDA

Revisão Sistemática	Desenho e população	Redução do uso de corticosteroide inalatório - Omalizumabe X Controle (IC 95%)
Normansell 2014 ⁴⁶	Revisão Sistemática de 21 ECR duplo-cego com metanálise Adultos e crianças com asma, em diferentes níveis de gravidade (n = 6.382) Omalizumabe X placebo Duração: 8 a 60 semanas	<u>ECR com doses estáveis de corticosteroide</u> Mudança nos escores de qualidade de vida (AQLQ) em relação ao início do estudo: - Pacientes com asma moderada a grave (6 ECR; n = 2.981): DM = 0,31 (0,23 – 0,39) – sem significância clínica <u>ECR com redução das doses de corticosteroide</u> - Número de participantes alcançando melhora clinicamente relevante na qualidade de vida (> 0,5) (1 ECR; n = 146): OR = 2,22 (1,33 – 3,69)

ECR POPULAÇÃO ≥ 12 ANOS	Intervenção x controle (n = amostra) e Duração do estudo	Qualidade de vida - Omalizumabe X controle (IC 95%)	JADAD
Hanania 2011 ¹⁶ Local: EUA e Canadá	Hanania 2011 Local: EUA e Canadá	Desfecho secundário: Qualidade de vida (AQLQ): omalizumabe melhorou os escores médios em 0,29 pontos (IC 95%: 0,15 - 0,43), quando comparado ao placebo Proporção de pacientes com melhoras no escore AQLQ[S] ≥0,5 pontos (mínima diferença clinicamente importante): 67,8% vs 61,0% (P = 0,042)	4
Humbert 2005 (INNOVATE) ¹⁹ Local: 14 países	Omalizumabe (n=209) ou placebo (n=210) Duração: 28 semanas	Desfecho secundário: Porcentagem de pacientes com melhora ≥0,5 ponto no AQLQ: 60,8% vs 47,8% (p=0,008)	3
Vignola 2004 (SOLAR) ⁵³ Local: não relatado	405 pacientes foram randomizados: omalizumabe (n = 209) X placebo (n = 196) Duração: 28 semanas	Desfecho secundário: Qualidade de vida (AQLQ): omalizumabe superior ao placebo somente nos domínios “sintomas” e “ambiental” Porcentagem de pacientes com melhora ≥0,5 ponto: 78,8% vs 69,8% (P=0,05) Porcentagem de pacientes com melhora ≥1,0 ponto: 67,3% vs 50,0% (P<0,001) Porcentagem de pacientes com melhora ≥1,5 pontos: 48,1% vs 33,3% (P=0,003)	1



Rubin 2012 (QUALITIX)¹⁴ Local: Brasil	Pacientes foram randomizados (2:1) para receber terapia LABA + CI (n=38) ou omalizumabe adicionado à terapia LABA + CI (n=88) Duração: 20 semanas	Desfecho primário: Qualidade de vida (AQLQ): alteração média no escore geral do AQLQ, na semana 20, foi de 1,3 ($\pm 0,1$) no grupo omalizumabe e de -0,01 ($\pm 0,1$) no grupo controle ($P < 0,001$) Desfecho secundário: Porcentagem de pacientes com melhora $>1,5$ pontos no AQLQ: 41,9% x 2,8% ($P < 0,001$), em 20 semanas	1
Hoshino 2012 ⁵² Local: Japão	Tratamento com omalizumabe (n = 14) X pacientes com terapia convencional sem omalizumabe (n = 16) Duração: 16 semanas	Desfecho secundário: Houve melhora em todos os escores dos domínios da AQLQ no grupo omalizumabe (melhora de 1,35 pontos no domínio de sintomas; 1,56 no domínio atividades; 1,52 no emocional; 1,46 no ambiental; e 1,47 no escore geral). No grupo sem omalizumabe, os escores AQLQ não foram diferentes da baseline (0,38; 0,12; 0,23; 0,37; e 0,28, respectivamente). As comparações entre omalizumabe e controle foram estatisticamente significativas em todos os domínios e no escore geral.	0
Niven 2008 ¹⁸ Local: Europa	Omalizumabe (n=115) ou placebo (n=49). Duração: 12 meses	Qualidade de vida (mini-AQLQ): o escore geral melhorou significativamente (1,32 vs. 0,17; $p < 0,001$). Porcentagem de pacientes com melhora $\geq 0,5$ ponto: 76,5 vs 41,7% ($P < 0,001$) Porcentagem de pacientes com melhora $\geq 1,0$ ponto: 55,1 vs 25,0% ($P = 0,003$) Porcentagem de pacientes com melhora $\geq 1,5$ pontos: 45,9 vs 13,9% ($P < 0,001$)	–

OBSERVACIONAIS POPULAÇÃO ≥ 12 ANOS	Intervenção e Duração do estudo	Qualidade de vida - Omalizumabe - comparação antes e após o uso (IC 95%)
Braunstaahl 2013a ³ e 2013b ²⁴ Estudo eXpeRience 14 países da Europa, Américas e Ásia	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 943) Duração: 2 anos	Os pacientes apresentaram melhoras clinicamente relevantes nos escores de qualidade de vida (AQLQ e mini-AQLQ)



Wittchen 2012 ³⁰ Alemanha	O grupo de pacientes tratados com omalizumabe (n=53) foi comparado com o grupo controle (terapia usual - características biossociais e clínicas equivalentes) (n=53) Duração: 6 a 8 meses	Nas comparações antes e depois no grupo omalizumabe: Na avaliação da qualidade de vida, pelo instrumento EQ-5D, não houve diferenças significativas no escore total na comparação antes e depois. Houve diferenças significativas no domínio "qualquer problema em atividades usuais", mas não no domínio "qualquer dor ou desconforto". Nas comparações entre os grupos omalizumabe X controle: não houve melhora significativa Questionário de qualidade de vida (EQ-5D): sem diferença entre os grupos no escore total e no domínio "qualquer dor ou desconforto". Diferença significativa no domínio "qualquer problema em atividades usuais": -47,6% X 9,5% (P = 0,006).
Korn 2009 ³⁴ Alemanha	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 280) Duração: 6 meses	Qualidade de vida (mini-AQLQ): o escore aumentou de 2,9 para 4,5, após 6 meses de tratamento
Brusselle 2009 (PERSIST) ³³ EUA e Bélgica	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 158) Duração: 52 semanas	Porcentagem de pacientes com melhora $\geq 0,5$ ponto no AQLQ : >84%, após 52 semanas de tratamento (P <0,001)

ECR CRIANÇAS	Intervenção x controle (n = amostra) e Duração do estudo	Qualidade de vida - Omalizumabe X controle (IC 95%)	JADAD
Lanier 2009 ³⁷ 9 países, incluindo Brasil	Omalizumabe (ITT: n = 421 e mITT: n = 384) x Placebo (ITT: n = 206 e mITT: n = 192) Duração: 52 semanas	Qualidade de vida (Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire – PAQLQ): diferença média no escore geral de 0,04 a favor do omalizumabe (P = 0,676)	3



6) CONTROLE DOS SINTOMAS DA ASMA E AVALIAÇÃO GLOBAL DO TRATAMENTO

ECR POPULAÇÃO ≥ 12 ANOS	Intervenção x controle (n = amostra) e Duração do estudo	Sintomas da asma e avaliação global do tratamento - Omalizumabe X controle (IC 95%)	JADAD
Hanania 2011 ¹⁶ Local: EUA e Canadá	Omalizumabe (n=427) X placebo (n=423) Duração: 48 semanas	Desfecho secundário: Redução dos sintomas da asma em 48 semanas (Total Asthma Symptom Severity – TASS): omalizumabe reduziu a média dos escores de sintomas de asma em - 0,26 (- 0,42 a - 0,10), comparado ao placebo	4
Bardelas 2012 ¹³ Local: EUA	Omalizumabe (n=136) ou placebo (n=135) Duração: 24 semanas	Desfecho primário: Alteração do escore total de ACT a partir do valor inicial (baseline) em 24 semanas: diferença na média dos mínimos quadrados (MMQ) = 0,61 (IC 95%: -0,30 a 1,59). ACT no subgrupo de pacientes com asma não controlada (ACT≤15): diferença no MMQ = 1,39 (0,11 a 2,66) Desfecho Secundário: Avaliação global da efetividade do tratamento (GETE) pelo investigador: sem diferença significativa entre omalizumabe e placebo (P=0,178) Porcentagem de pacientes com resultado “excelente” no GETE, avaliado pelo investigador, no subgrupo de pacientes com asma não controlada (ACT≤15): 20% x 15% (P=0,0321) Impacto na produtividade utilizando o questionário WPAI-A: sem diferenças significativas entre omalizumabe e placebo nos 4 domínios do questionário	3
Humbert 2005 (INNOVATE) ¹⁹ Local: 14 países	Omalizumabe (n=209) X placebo (n=210) Duração: 28 semanas	Desfechos Secundários: Escore de sintomas da asma: mudança significativamente maior no grupo omalizumabe do que no placebo (P = 0,039; dados numéricos não apresentados no estudo) Avaliação da efetividade global do tratamento (GETE): Porcentagem de pacientes com resposta excelente ou boa medida pelo investigador: 60,5% x 42,8% (P<0,001) Porcentagem de pacientes com resposta excelente ou boa medida pelo próprio paciente: 64,3% x 43,3% (P<0,001)	3



Ohta 2009 ¹⁷ Local: Japão	Omalizumabe (n=158) X placebo (n=169). Duração: 16 semanas	Desfecho secundário: Avaliação de sintomas de asma: Embora alterações numéricas favoráveis nos desfechos clínicos secundários avaliados (escore de sintomas de asma, o uso de medicamentos de resgate e escore de estado de sono) foram observadas para o grupo tratado com omalizumabe, elas não alcançaram a significância quando comparadas ao grupo controle.	3
Bousquet 2011 (EXALT) ¹⁵ Local: 14 países	Omalizumabe adicionado à terapia otimizada (n=272) X Terapia otimizada (n=128) Duração: 32 semanas	Desfecho primário: Taxa de persistência de resposta (porcentagem de pacientes com GETE avaliado pelo investigador como excelente ou bom) nas semanas 16 e 32: 62,9% (57,1% - 68,6%) X 14,1% (8,0% - 20,1%) (P <0,001). ACQ (32 semanas): RR = -0,87 (-1,09 a -0,65)	3
Vignola 2004 (SOLAR) ⁵³ Local: não relatado	Omalizumabe (n = 209) X placebo (n = 196) Duração: 28 semanas	Desfechos secundários: Escore total de sintomas da asma (Questionário Wasserfallen): redução de 1,8 com o omalizumabe quando comparado ao placebo (P = 0,023) Porcentagem de pacientes que avaliaram seu tratamento como excelente ou bom no controle da asma: 65,6% X 53,1% (P = 0,009) Porcentagem de pacientes cujo controle da asma foi avaliado como excelente ou bom pelos investigadores: 59,3% X 41,3% (P < 0,001)	1
Ayres 2004 ²⁰ Local: 5 países Europa	Omalizumabe + melhor cuidado de suporte (n=206) X melhor cuidado de suporte (n=106) Duração: 12 meses	Desfecho secundário: Sintomas da asma (Questionário Wasserfallen): Uma redução nos sintomas da asma relativa ao grupo padrão foi observada (diminui 6,5 e 0,7, respectivamente; p<0,001).	1
Rubin 2012 (QUALITIX)¹⁴ Local: Brasil	Omalizumabe adicionado à terapia LABA + CI (n=88) X terapia LABA + CI (n=38) Duração: 20 semanas	Desfecho secundário: GETE excelente ou bom (avaliação do investigador): 74,6% x 13,8% (p<0,0001) GETE excelente ou bom (avaliação do paciente): 81,4% x 48,2% (p<0,0001)	1
Niven 2008 ¹⁸ Local: Europa	Omalizumabe + melhor cuidado de suporte (n=115) X melhor cuidado de suporte (n=49) Duração: 12 meses	Desfecho secundário Sintomas da asma (Questionário Wasserfallen): melhorou (redução) significativamente no grupo omalizumabe comparado com placebo (12,0 x 17,1; p < 0,05)	—



OBSERVACIONAIS POPULAÇÃO ≥ 12 ANOS	Intervenção e Duração do estudo	Sintomas da asma e avaliação global do tratamento - Omalizumabe - comparação antes e após o uso (IC 95%)
Caminati 2014 ²¹ Itália	Estudo retrospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 59) Duração: Média de 22,97 meses (DP: 16,55)	Porcentagem de pacientes cujo controle da asma foi avaliado como excelente ou bom no GETE pelo investigador: 77,4%
Braunstaahl 2013a ²³ e 2013b ²⁴ Estudo eXpeRience 14 países da Europa, Américas e Ásia	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 943) Duração: 2 anos	GETE (pelo investigador) após 16 semanas de tratamento: 64,2% classificados como respondedores (GETE excelente ou bom), 30,7% como não respondedores e 5,1% não tiveram avaliações (dados disponíveis para 915 pacientes)
Schumann 2012 ²⁸ Estudo Xclusive Alemanha	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 195) Duração: 6 meses após início do uso de omalizumabe	Controle da asma pelo Asthma Control Questionnaire (ACQ): 142 pacientes (72.8%) completaram o questionário na baseline. Durante o tratamento com omalizumabe, o escore ACQ reduziu significativamente de 3.58 ± 1.28 para 2.01 ± 1.05 após 16 semanas (-43.7%) e para 1.92 ± 1.13 após 6 meses de tratamento (-46.3%) ($P < 0.0001$). GETE (pelo investigador): 78,8% dos pacientes considerados respondedores (GETE excelente/bom), 12,6% tiveram GETE moderado e 8,6% foram considerados não respondedores (GETE ruim)
Tzortzaki 2012 ²⁹ Grécia	Estudo retrospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 60) Duração: 4 anos	Controle da asma (questionário ACT): melhora significativa de +12% ($p = 0,001$), após 4 meses, e de +24% ($p < 0,0001$), após 4 anos de tratamento.
Wittchen 2012 ³⁰ Alemanha	O grupo de pacientes tratados com omalizumabe (n=53) foi comparado com o grupo controle (terapia usual - características biossociais e clínicas equivalentes) (n=53) Duração: 6 a 8 meses	Nas comparações antes e depois do uso do medicamento no grupo do omalizumabe: Controle da asma (questionário ACT): não houve diferenças significativas no escore total, nem nos domínios "paciente com controle parcial ou sem controle"; "uso de medicamento de resgate: raramente/nunca"; e "falta de ar: raramente/nunca". Houve melhoras significativas nos domínios "dano: nunca" e "controle da asma observado: sempre". Nas comparações entre os grupos omalizumabe X controle: Controle da asma (questionário ACT): sem diferença entre os grupos ($P = 0,801$)



Brusselle 2009 (PERSIST) ³³ EUA e Bélgica	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe (n = 158) Duração: 52 semanas	GETE (pelo investigador): Em 16 semanas, >82% dos pacientes tiveram avaliação boa ou excelente (P <0,001). Após 52 semanas de tratamento, >72% dos pacientes tiveram uma boa ou excelente (P <0,001).
--	--	---

ECR CRIANÇAS	Intervenção x controle (n = amostra) e Duração do estudo	Sintomas da asma e avaliação global do tratamento - Omalizumabe X controle (IC 95%)	JADAD
Busse 2011 ³⁵	Omalizumabe (n = 208) x placebo (n = 211) Duração: 60 semanas	Desfecho primário: - Número médio de dias, em intervalos de 2 semanas, que os pacientes tiveram sintomas relacionados a asma: 1,48 x 1,96 → DM = -0,48 (-0,77;-0,20) Desfecho secundário: <u>Controle da asma em 48 semanas:</u> 4–11 anos de idade (controle da asma avaliado pelo Childhood-ACT): Diferença entre omalizumabe e placebo = 0,78 (0,21 – 1,35) (P=0,007) - Idade ≥12 anos (controle da asma avaliado pelo ACT): Diferença entre omalizumabe e placebo = 0,19 (-0,42 a 0,79)	3
Kulus 2010 ³⁶ - análise de subgrupo de Lanier 2009 ³⁷	Omalizumabe (n=159) X placebo (n=76) Duração: 52 semanas	Desfechos secundários: Total asthma clinical symptom score: Em 24 semanas: -1,41 X -1,12 (p=0,434) Em 52 semanas: -1,81 X -1,67 (p=0,494) Sintomas da asma (Questionário Wasserfallen): Em 24 semanas: -6,99 X -6,68 (p=0,781) Em 52 semanas: -8,57 X -8,16 (p=0,695) Porcentagem de pacientes cujo controle da asma foi avaliado como excelente ou bom no GETE pelo investigador: 74,2% x 55,3% (P<0,001)	—



OBSERVACIONAIS CRIANÇAS	Intervenção e Duração do estudo	Sintomas da asma e avaliação global do tratamento - Omalizumabe - comparação antes e após o uso (IC 95%)
Deschildre 2013 ³⁸ Multicêntrico	Estudo prospectivo – comparação dos desfechos dos pacientes antes e após o uso do omalizumabe Adição de omalizumabe na prática clínica (n = 104) Duração: 1 ano	O controle da asma melhorou nitidamente durante um ano de tratamento. No início do estudo, 0% tinha controle adequado, 18% com controle parcial e 82% com controle inadequado da doença. Após 20 semanas, esses índices melhoraram para 53%, 30% e 17%, e após 52 semanas, para 67%, 25% e 8%, respectivamente (p<0,0001).

7) SEGURANÇA

Revisão Sistemática	Desenho e população	Redução do uso de corticosteroide inalatório - Omalizumabe X Controle (IC 95%)
Normansell 2014 ⁴⁶	Revisão Sistemática de 21 ECR duplo-cego com metanálise Adultos e crianças com asma, em diferentes níveis de gravidade (n = 6.382) Omalizumabe X placebo Duração: 8 a 60 semanas	<u>ECR com doses estáveis de corticosteroide</u> Mortalidade: - Pacientes com asma moderada a grave (7 ECR; n = 3.124): OR = 0,32 (0,01-7,85) - Pacientes com asma grave (2 ECR; n = 1.121): OR = 0,14 (0,01-2,73) Eventos adversos graves - Pacientes com asma moderada a grave (9 ECR; n = 3.792): OR = 0,68 (0,48-0,95) - Pacientes com asma grave (6 ECR; n = 1.921): OR = 0,77 (0,56-1,05) Todos os eventos adversos - Pacientes com asma moderada a grave (8 ECR; n = 3.246): OR = 0,91 (0,76-1,09) - Pacientes com asma grave (6 ECR; n = 1.921): OR = 0,94 (0,76-1,16) Reações no local da injeção - Pacientes com asma moderada a grave (6 ECR; n = 2.001): OR = 1,79 (1,31-2,43) - Pacientes com asma grave (3 ECR; n = 1.576): OR = 1,57 (0,96-2,57)



ESTUDOS EM POPULAÇÃO ≥ 12 ANOS	Desenho e população	Segurança em longo prazo - Omalizumabe X Controle (IC 95%)
Long et al. 2014 EXCELS ³⁹	Estudo prospectivo observacional fase IV – o estudo envolveu 2 coortes de pacientes, uma com e outra sem omalizumabe População: Pacientes ≥ 12 anos com asma alérgica moderada a grave não controlada (n = 7.857) Intervenção: coorte com omalizumabe subcutâneo Comparador: coorte sem omalizumabe Duração: 5 anos	Todas as neoplasias malignas: RR = 0,84 (0,62-1,13) Todas as neoplasias malignas, excluindo o câncer de pele não melanoma: RR = 0,98 (0,71-1,36)
Corren 2009 ⁴³	Análise agrupada sobre segurança e tolerabilidade de omalizumabe, a partir de estudos clínicos, placebo controlados, fases IIB/III, e de estudos abertos, com pelo menos 24 semanas de duração População: 2.342 pacientes (adultos e adolescentes) com asma alérgica persistente que participaram de estudos fase IIB/III controlados por placebo; 2.004 pacientes (adultos e adolescentes) com asma alérgica persistente, predominantemente grave, que participaram de 2 grandes estudos abertos; 6.130 pacientes envolvidos em estudos controlados que avaliaram o uso de omalizumabe em crianças, adolescentes e adultos com asma ou qualquer outra indicação. Intervenção: omalizumabe (n = 3.678) Comparador: placebo ou terapia padrão (n = 2.452) Duração: 24 semanas a 4 anos	O omalizumabe exibiu um bom perfil de segurança e tolerabilidade que foi mantido até 4 anos em um estudo. Nos estudos que avaliaram o omalizumabe versus placebo ou terapia padrão, o número de pacientes que relataram eventos adversos foi similar entre os grupos de tratamento e a maioria dos eventos adversos foram de gravidade leve a moderada. Eventos adversos graves foram relatados em 4,2% dos pacientes recebendo omalizumabe e em 3,8% dos pacientes no grupo controle. A incidência de anafilaxia nos pacientes tratados com omalizumabe foi de 0,14% e no grupo controle foi de 0,07%. A frequência de anafilaxia atribuída ao uso de omalizumabe foi estimada em pelo menos 0,2% dos pacientes, a partir de dados pós-comercialização de 57.300 pacientes expostos. O risco relativo estimado de neoplasia maligna do omalizumabe, em relação ao controle, nos ensaios de fase I, II e III variaram de 0,77 a 5,14 e foram, na maior parte, consistentes com as estimativas dos riscos da população asmática relatados na literatura: 0,78 a 2,1.
Davis 2004 ⁴⁴	Revisão de ensaios clínicos de farmacologia, eficácia e segurança de omalizumabe População: Pacientes com idade maior ou igual a 12 anos, com asma alérgica moderada a grave. Intervenção: omalizumabe Comparador: terapia padrão	As incidências de eventos adversos foram similares entre os grupos omalizumabe e terapia padrão e, em sua maioria, foram leves ou moderados. Reações mais graves no local da injeção ocorreram mais comumente com omalizumabe do que com placebo (12% vs 9%). Neoplasias malignas foram observadas numa pequena porcentagem de pacientes que receberam omalizumabe versus placebo (0,5% vs 0,2% respectivamente).



ECR CRIANÇAS	Intervenção x controle (n = amostra) e Duração do estudo	Hospitalização (desfechos secundários) - Omalizumabe X Controle (IC 95%)	JADAD
Busse 2011 ³⁵	Omalizumabe (n = 208) x placebo (n = 211) Foram randomizados 419 pacientes, sendo que 226 (54%) estavam em uso de altas doses de CI (≥500 mcg de fluticasona) + LABA; o restante possuía asma leve. Na análise de eficácia foram avaliados 386 pacientes (92%). Duração: 60 semanas	Eventos adversos: OR = 0,72 (0,49-1,06) Eventos adversos graves: OR = 0,42 (0,21-0,83) Reações no local da injeção: OR = 1,37 (0,47-4,01)	3
Lanier 2009 ³⁷ 9 países, incluindo Brasil	Omalizumabe (ITT: n = 421 e MITT: n = 384) x Placebo (ITT: n = 206 e MITT: n = 192) Duração: 52 semanas	Eventos adversos: OR = 0,62 (0,33-1,19) Eventos adversos graves: OR = 0,47 (0,23-0,94)	2

ANÁLISE AGRUPADA EM CRIANÇAS	Desenho e população	Segurança em longo prazo - Omalizumabe X Controle (IC 95%)
Milgrom 2011 ⁴⁵	Análise agrupada de dois grandes estudos multicêntricos, randomizados, duplo cego e controlados por placebo, em população pediátrica (Lanier 2009 e Milgrom 2001) População: crianças (6 a < 12 anos) com asma alérgica moderada a grave (n = 926) Intervenção: omalizumabe (n = 624) Comparador: placebo Duração do estudo: 28 a 52 semanas	De forma geral, não houve diferença na taxa de eventos adversos entre omalizumabe e placebo: 89,7% e 91,7% dos pacientes tiveram um ou mais eventos adversos, nos grupos omalizumabe e placebo, respectivamente, sendo a maioria leve a moderada (90%). Os eventos adversos mais comuns foram nasofaringite, infecções do trato respiratório superior e cefaleia. Os eventos adversos com suspeita de serem relacionados ao tratamento incluíram cefaleia, eritema e urticária. Eventos adversos graves foram relatados por 3,4% e 6,6% dos pacientes recebendo omalizumabe e placebo, respectivamente; os mais comuns foram apendicite, pneumonia e bronquite.



DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Na discussão dos resultados foi considerada a avaliação de tecnologia em saúde (ATS) realizada por Norman (2013)¹², que teve como objetivo subsidiar o NICE em sua avaliação sobre o uso do omalizumabe no tratamento de adultos e crianças (≥ 6 anos de idade) com asma alérgica persistente grave. Para isso, a efetividade do omalizumabe foi avaliada como terapia adicional em pacientes não controlados com terapia otimizada com as etapas 4 (altas doses de CI associado a LABA e/ou outros medicamentos controladores, como antagonista de leucotrieno e teofilina) ou 5 (tratamento utilizado na etapa 4, associado ao uso frequente ou contínuo de corticosteroide oral) das diretrizes da *British Thoracic Society/ Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (BTS/SIGN). Para pacientes na etapa 4, o omalizumabe seria uma alternativa à adição de corticosteroides orais (CO), em uso frequente ou contínuo; para pacientes na etapa 5, o omalizumabe seria administrado concomitantemente aos CO, em uso frequente ou contínuo, podendo permitir a redução da dose desses últimos.

A indicação aprovada para uso do omalizumabe no Reino Unido, e utilizada para classificar os estudos utilizados na ATS de Norman et al. 2013, foi a seguinte: terapia adicional para melhorar o controle da asma em adultos, adolescentes e crianças (≥ 6 anos) com asma alérgica persistente grave, com função pulmonar reduzida ($FEV1 < 80\%$) e sintomas diários ou noturnos frequentes e com múltiplas exacerbações relacionadas à asma grave, apesar do uso de altas doses de CI + LABA¹².

Após revisão sistemática da literatura, Norman et al. (2013)¹² selecionaram 11 ECR. Esses 11 ECR foram classificados em:

- ECR cuja população avaliada atendeu, total ou aproximadamente, aos critérios da indicação de uso do omalizumabe aprovados em bula: INNOVATE¹⁹ (n=419), EXALT¹⁵ (n=404) e Chanez et al.⁵¹ (n=31) – todos realizados em adultos;
- ECR nos quais um subgrupo da população avaliada atendeu, total ou aproximadamente, aos critérios da indicação de uso do omalizumabe aprovados em bula, e para os quais pelo menos alguns desfechos foram descritos: Ayres 2004²⁰ (n=312) em adultos (subgrupo definido post hoc)¹⁸ e Lanier 2009³⁷ (n=628) em crianças (subgrupo especificado a priori, com dados da população pediátrica definida em bula)³⁶.
- ECR nos quais uma proporção não definida (sem identificação como subgrupo) da população preenche aos critérios da indicação de uso do omalizumabe



aprovados em bula: Hanania 2011¹⁶, Bardelas 2012¹³, SOLAR⁵³ (estudo do uso do omalizumabe em pacientes com as comorbidades asma e rinite), Hoshino 2012⁵², e Ohta 2009¹⁷, em pacientes adultos, e o estudo de Busse 2011³⁵ (n=419) em crianças e jovens (6 a 20 anos de idade). Na ausência de subgrupo ou de dados individuais dos pacientes, esses ensaios foram considerados evidência de suporte para a avaliação da eficácia do medicamento na população com a indicação definida em bula.

Os resultados obtidos nos estudos foram analisados separadamente por desfecho.

1) HOSPITALIZAÇÃO

Na revisão sistemática de Normansell 2014⁴⁶, o desfecho hospitalizações foi avaliado em pacientes com asma moderada, para os quais houve uma redução das hospitalizações.

Nos ensaios clínicos selecionados que avaliaram o desfecho hospitalizações em adultos, não houve diferenças significativas entre o omalizumabe e o controle, exceto no estudo aberto EXALT¹⁵. Nos estudos em crianças, a análise de subgrupo Kulus 2010³⁶ não mostrou diferenças na taxa de hospitalizações entre o omalizumabe e o placebo, mas o estudo Busse 2011³⁵ (realizado em adolescentes e crianças) mostrou um benefício do omalizumabe na redução das hospitalizações, embora não tenha separado esses resultados somente para crianças. Os estudos observacionais mostraram redução das hospitalizações após o uso do omalizumabe, quando comparado ao período anterior ao tratamento.

2) ATENDIMENTO EM EMERGÊNCIA E CONSULTAS NÃO PROGRAMADAS

Com relação aos atendimentos emergenciais e consultas não programadas em adultos, o estudo de Chanez 2010⁵¹ não mostrou diferenças significativas entre omalizumabe e placebo; o estudo INNOVATE¹⁹ e a análise de subgrupo Niven 2008¹⁸ não mostraram diferenças entre omalizumabe e placebo no atendimento em emergência e nas consultas não programadas, quando analisados separadamente, mas somando-se os resultados desses dois desfechos (total de visitas emergenciais), as diferenças foram significativas em favor do omalizumabe.

O estudo EXALT¹⁵ mostrou redução no atendimento em emergência e nas consultas não programadas com o uso do omalizumabe, assim como os estudos observacionais.

O único estudo em crianças que mostrou esse desfecho foi a análise de subgrupo Kulus 2010³⁶, que não apresentou diferenças nos resultados de atendimento em emergência,



consultas não programadas, nem na soma deles (total de visitas emergenciais), entre o omalizumabe e o placebo.

3) EXACERBAÇÕES

Na revisão sistemática de Normansell 2014⁴⁶, quando avaliados somente os pacientes com asma grave, o omalizumabe não mostrou diferenças em relação ao controle no número de pacientes com exacerbações, mas reduziu o número de exacerbações necessitando de corticoide oral.

Quando avaliados os ensaios clínicos individualmente, observou-se uma redução na incidência de exacerbações e na proporção de pacientes sem exacerbações, com exceção do estudo de Chanez 2010⁵¹, do subgrupo em uso de corticosteroide oral do estudo Hanania 2011¹⁶, do estudo Vignola 2004⁵³ (que não mostrou diferenças no número de pacientes sem exacerbações entre omalizumabe e placebo) e do estudo Rubin 2012¹⁴ (realizado no Brasil).

De acordo com Norman 2013¹², houve certa heterogeneidade nas estimativas de exacerbações entre os diferentes estudos, o que parece estar relacionado ao desenho do estudo, com os estudos abertos EXALT¹⁵ e Niven 2008¹⁸ apresentando maiores estimativas de efeito do que as apresentadas pelos estudos duplo-cegos.

Quatro dos ensaios clínicos incluídos apresentaram a incidência de exacerbações clinicamente significativas (ECS), três em adultos (INNOVATE¹⁹, EXALT¹⁵ e Ayres 2004²⁰) e um em crianças Lanier 2009³⁷ e sua análise de subgrupo Kulus 2010³⁶. Todos os estudos definiram uma ECS como uma piora dos sintomas da asma necessitando de uso corticosteroide sistêmico. O estudo de Lanier 2009³⁷ define uma ECS como piora dos sintomas necessitando do dobro da dose de CI e/ou corticosteroide sistêmico. Os estudos INNOVATE¹⁹, EXALT¹⁵ e Lanier 2009³⁷ também definem ECS grave. Os estudos INNOVATE¹⁹ e Lanier 2009³⁷ definem ECS grave como piora dos sintomas da asma necessitando de uso corticosteroide sistêmico e PFE ou VEF1 < 60% do previsto ou da melhor medida prévia do paciente. O estudo EXALT¹⁵ define também uma ECS grave como uma ECS necessitando de um ou mais dos seguintes cuidados: internação e/ou intubação; visitas à emergência; falta de ar em repouso ou PFE ou VEF1 < 60% do previsto ou da melhor medida prévia do paciente; ou uma queda > 30% da melhor medida prévia do PFE do paciente por 2 dias seguidos.

Em todos os estudos em adultos, as taxas de ECS foram reduzidas com o omalizumabe. No estudo INNOVATE¹⁹, houve uma diferença entre os grupos, após a randomização, no



histórico de exacerbações; após o ajuste estatístico dessa diferença, o efeito do omalizumabe na redução das ECS se tornou estatisticamente significativo, embora o limite superior do intervalo de confiança ainda tenha ficado bem próximo da não diferença ($= 1$). Na análise de subgrupo do estudo de Lanier 2009³⁷, em crianças com asma grave (Kulus 2010³⁶), não houve diferenças estatisticamente significativas na redução de ECS graves nas semanas 24 e 52 de tratamento com o omalizumabe, quando comparado ao placebo; essa diferença só foi estatisticamente significativa na fase de redução de esteroides (semana 24 a 52).

Em relação aos estudos observacionais, todos os estudos sem grupo controle mostraram redução nas exacerbações, nas comparações antes e após uso do omalizumabe. O único estudo observacional com grupo controle (Wittchen 2012³⁰) não mostrou diferenças entre o omalizumabe e o controle no número médio de exacerbações anuais por paciente.

4) REDUÇÃO DO USO DE CORTICOSTEROIDE

A metanálise de Normasell 2014⁴⁶ mostrou que o omalizumabe, quando comparado ao placebo, foi eficaz em aumentar a chance de redução das doses de corticosteroide inalatório, mas não das doses do corticosteroide oral.

Os ensaios clínicos em adultos, avaliados neste relatório, não apresentaram esse desfecho.

De acordo com a Revisão Sistemática de Norman 2013¹², um subgrupo do estudo EXALT¹⁵ estava em uso de corticosteroide oral (dados não apresentados no estudo original). Embora as porcentagens de pacientes que pararam de usar CO e que reduziram as doses de CO tenham sido maiores no grupo omalizumabe, as diferenças não foram estatisticamente significativas para esses desfechos medidos nas semanas 16 e 32.

Os estudos observacionais em adultos mostraram reduções de doses ou a retirada completa dos corticosteroides orais após o uso do omalizumabe. Poucos pacientes nos estudos necessitaram de aumentos da dose dos corticosteroides orais. Em relação aos corticosteroides inalatórios, a maioria dos estudos, exceto por um, mostrou redução de suas doses após o uso do omalizumabe. No único estudo em crianças que apresentou esse desfecho, o omalizumabe permitiu a redução das doses de corticosteroide inalatório. Norman 2013¹² incluiu estudos de vida real em crianças, realizados no Reino Unido, que mostraram redução das doses de corticosteroides orais com o uso do omalizumabe.



Ainda de acordo com a revisão de Norman 2013¹², os estudos disponíveis, que avaliam o efeito poupador de corticosteroide do omalizumabe, apresentam falhas metodológicas significativas, como o fato de não serem controlados. Por isso, o autor considera a evidência limitada para a avaliação desse desfecho.

5) QUALIDADE DE VIDA

Para a avaliação da qualidade de vida relacionada à asma dos pacientes, os estudos utilizaram os questionários *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) e o mini-AQLQ. Um estudo observacional utilizou o instrumento EQ-5D.

O questionário AQLQ consiste de 4 domínios (limitações das atividades, sintomas, função emocional e estímulo ambiental), com um total de 32 itens. O escore total é a média dos 32 itens numa escala de 1 a 7 (1 = dano grave; 7 = nenhum dano)¹².

O mini-AQLQ compreende 15 questões sobre os sintomas (5 itens), limitações das atividades (4 itens), função emocional (3 itens) e estímulo ambiental (3 itens).

Uma mudança $\geq 0,5$ pontos no escore AQLQ ou no mini-AQLQ representa uma melhora clinicamente importante¹².

Em adultos, os ensaios clínicos que avaliaram a qualidade de vida mostraram melhoras clinicamente significativas (AQLQ $\geq 0,5$) com o uso do omalizumabe comparado ao placebo. Nos estudos observacionais sem grupo controle, houve melhora na qualidade de vida com o uso do omalizumabe, medida pelos questionários AQLQ ou mini-AQLQ. No estudo de Wittchen 2012³⁰, não houve melhora significativa na qualidade de vida, medida pelo EQ-5D, na comparação do omalizumabe com o grupo controle, ou na comparação entre os resultados medidos antes e após o uso do omalizumabe nos mesmos pacientes.

No estudo realizado em crianças, o omalizumabe não foi diferente do placebo no escore geral do PAQLQ.

6) CONTROLE DOS SINTOMAS DA ASMA E AVALIAÇÃO GLOBAL DO TRATAMENTO

Os estudos avaliaram o controle da asma pelo questionário de controle da asma (*Asthma Control Test* – ACT), pelo *Total Asthma Symptom Severity* (TASS), pelo questionário Wasserfallen (1997), pelo questionário *Asthma Control Questionnaire* (ACQ), ou por escores não especificados de sintomas da asma.



O estudo Hanania 2011¹⁶ avaliou os sintomas da asma através do escore da gravidade dos sintomas da asma (*Total Asthma Symptom Severity* – TASS) que inclui um escore de sintomas noturnos da asma (escala de 0 a 4), sintomas matinais da asma (sim ou não) e um escore de sintomas diurnos da asma (escala de 0 a 4). O escore total do TASS varia de 0 a 9, sendo que escores maiores representam sintomas piores. Pelo gráfico mostrado no estudo, tanto o grupo placebo quanto o grupo omalizumabe tiveram reduções dos sintomas da asma ao longo do estudo, embora as reduções no omalizumabe tenham sido maiores. O estudo não especifica qual valor de alteração no escore do TASS representa uma melhora clinicamente significativa.

O questionário de controle da asma (*Asthma Control Test* – ACT) compreende 5 questões e cada uma delas possui uma escala de 5 pontos (o escore total varia de 5 a 25), com maiores escores indicando melhor controle da asma. O escore total ACT é interpretado como asma bem controlada (≥ 20), não controlada adequadamente (16–19) e mal controlada (≤ 15). Ao se comparar os escores ACT entre os grupos, uma diferença de 2 ou mais é considerada clinicamente significativa¹³.

Bardelas 2012¹³ foi o único ensaio clínico em adultos que utilizou o escore ACT, mas não houve diferenças significativas na melhora dos sintomas entre o omalizumabe e o controle, exceto quando avaliado somente o subgrupo de pacientes com asma não controlada.

No questionário *Asthma Control Questionnaire* (ACQ), os pacientes são convidados a refletir sobre suas percepções de bem-estar desde a última visita e a responder 5 questões numa escala de 7 pontos (0 = sem dano ou bom controle da asma; 7 = dano grave ou sem controle da asma)¹⁵.

O estudo EXALT¹⁵ utilizou o escore ACQ e mostrou reduções estatisticamente significativas (melhora dos sintomas) com o uso do omalizumabe quando comparado ao controle.

No estudo INNOVATE¹⁹, os pacientes que utilizaram o omalizumabe apresentaram melhora estatisticamente significativa nos sintomas da asma, mas não é mencionado o instrumento utilizado para medir os sintomas, nem os valores obtidos.

O estudo de Ohta 2009¹⁷ mencionou que as alterações nos escores de sintomas da asma foram numericamente favoráveis ao omalizumabe, mas não alcançaram significância estatística. Não foram mencionados os instrumentos utilizados para avaliação, nem os valores.



Os estudos SOLAR⁵³, Ayres 2004²⁰ e Niven 2008¹⁸ utilizaram o questionário Wasserfallen e todos mostraram reduções significativas dos sintomas da asma com o uso do omalizumabe, quando comparado ao controle.

Nos estudos observacionais em adultos, Schumann 2012²⁸ utilizou o escore ACQ e mostrou reduções significativas dos sintomas da asma na comparação antes e após o uso de omalizumabe. Tzortzaki 2012²⁹ e Wittchen 2012³⁰ utilizaram o escore ACT. Em Tzortzaki 2012,²⁹ houve reduções significativas nos sintomas após o uso do omalizumabe. No estudo de Wittchen 2012³⁰, não houve diferenças significativas nos sintomas no escore total ACT na comparação antes e depois do uso do omalizumabe (as mudanças foram significativas somente em 2 domínios do questionário), nem nas comparações entre o grupo omalizumabe e o grupo controle.

O estudo de Busse 2011³⁵, que incluiu crianças e adolescentes, mostrou uma pequena redução (menor que 1 dia) no número de dias que os pacientes tiveram sintomas da asma, num intervalo de 2 semanas. As crianças de 4 a 11 anos de idade apresentaram um melhor controle dos sintomas da asma com o omalizumabe, comparado ao placebo, avaliado pelo Childhood-ACT. Nos adolescentes (≥ 12 anos), não houve diferenças significativas entre o omalizumabe e o placebo no controle da asma, avaliado pelo ACT. Na análise de subgrupo do estudo de Lanier 2009³⁷, em crianças, não houve diferenças entre o omalizumabe e o placebo nos sintomas da asma, medidos por um questionário não especificado e pelo questionário Wasserfallen. O estudo observacional em crianças mostrou melhora no controle da asma após um ano de uso de omalizumabe.

O questionário de avaliação global da efetividade do tratamento (*Global Evaluation of Treatment Effectiveness* – GETE) mede a resposta ao tratamento usando uma escala de 5 pontos: 1 = excelente (controle completo da asma); 2 = bom (melhora significativa da asma); 3 = moderada (melhora limitada, mas perceptível); 4 = pobre (nenhuma mudança significativa); 5 = (piora da asma).

Os ensaios clínicos e os estudos observacionais em adultos mostraram maior porcentagem de pacientes com avaliação excelente ou boa no questionário GETE, avaliado pelo investigador ou pelo próprio paciente, com o uso de omalizumabe.

Em crianças, a análise de subgrupo Kulus 2010³⁶ mostrou maior porcentagem de pacientes com avaliação excelente ou boa no questionário GETE com o uso do omalizumabe, quando comparado ao placebo.



O estudo de Bardelas 2012¹³ avaliou o impacto na perda da produtividade devido à asma, através do questionário Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire—Asthma (WPAI-A), realizado por auto-avaliação. Os desfechos do WPAI-A são expressos em porcentagens de dano, com números maiores indicando maior dano e menor produtividade. Não houve diferenças significativas entre o omalizumabe e o placebo nos 4 domínios do questionário.

7) SEGURANÇA

No estudo de Normansell (2014)⁴⁶, o omalizumabe não apresentou diferenças significativas em relação ao placebo na mortalidade, entretanto as 4 mortes ocorreram no grupo recebendo placebo (duas não foram relacionadas à asma e não foram dados detalhes sobre as outras duas).

Não foram observadas diferenças significativas entre omalizumabe e placebo na ocorrência de eventos adversos totais. Quando considerados somente os eventos adversos graves, os pacientes em uso de omalizumabe, com asma moderada a grave, apresentaram menor ocorrência do que o placebo, mas esse resultado não foi significativo quando considerados apenas os pacientes com asma grave. O omalizumabe causou maior taxa de reações no local da injeção do que o placebo nos pacientes com asma moderada a grave, mas para os pacientes mais graves esse resultado também não foi significativo.

Nos estudos em crianças Busse 2011³⁵ e Lanier 2009³⁷, os eventos adversos graves foram reduzidos com o omalizumabe, quando comparado ao placebo.

No estudo EXCELS³⁹, com duração de 5 anos, o omalizumabe não aumentou o risco de neoplasias malignas quando comparado a uma coorte de pacientes que não utilizou omalizumabe.

Na análise agrupada de Corren 2009⁴³, que incluiu estudos com até 4 anos de duração, uma maior proporção de pacientes no grupo omalizumabe apresentou eventos adversos graves do que no grupo placebo (não foi apresentada a significância estatística dos dados). A partir de dados pós-comercialização de 57.300 pacientes expostos ao omalizumabe, de 1 junho de 2003 a 31 de dezembro de 2006 patients, foram observados 124 casos de anafilaxia atribuídos ao omalizumabe (proporção de 0,2%). Desses 124 casos, 24% dos pacientes tinham histórico prévio de anafilaxia; em 39%, eventos anafiláticos ocorreram com a primeira dose, em 19% com a segunda dose, em 10% com a terceira, e o restante com doses subsequentes



(algumas ocorrendo após ≥ 1 ano de tratamento com omalizumabe); o tempo de início das reações anafiláticas variou de ≤ 30 minutos (35%) até > 1 a 4 dias (5%); 15% dos casos relatados resultaram em hospitalização. Em relação às neoplasias malignas, o risco com o uso de omalizumabe foi considerado, no estudo, consistente com o valor esperado para a população asmática.

De acordo com a revisão sistemática de Norman (2013)¹² as taxas de eventos adversos foram similares entre o omalizumabe e o controle; um estudo mostrou redução da taxa de eventos adversos graves com o omalizumabe; houve uma tendência maior de eventos adversos no local da injeção com o uso do omalizumabe; um estudo que avaliou a segurança do omalizumabe em crianças relatou a ocorrência de doença do soro em crianças, com sintomas leves; outro estudo mostrou maiores níveis de complexo imune circulante em crianças que receberam doses mais altas de omalizumabe, quando comparadas aos adultos; não houve diferenças na mortalidade ou na ocorrência de reações anafiláticas entre omalizumabe e placebo; taxas maiores de neoplasias malignas foram observadas com o uso de omalizumabe, mas estudos posteriores não mostraram significância estatística nas diferenças contra placebo; dados interinos no estudo EXCELS mostraram um aumento no número de eventos trombóticos arteriais com o omalizumabe, embora a diferença não tenha sido significativa. As evidências de segurança em crianças foram consideradas muito limitadas.

4.2. Avaliação Econômica

O demandante delineou em sua proposta um estudo de custo-efetividade de omalizumabe adicionado à terapia padrão (TP) *versus* TP isolada em pacientes com asma alérgica grave não controlada, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). As principais características do estudo se encontram descritas no



Quadro .

QUADRO XI. CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado ao perfil crônico da doença.
2. Tecnologia/intervenção	Omalizumabe adicionado à terapia padrão (CI/LABA)	Adequado à proposta de incorporação.
3. Comparador	Terapia padrão isolada (CI/LABA)	Adequado às recomendações do SUS.
4. População-alvo	Pacientes com asma alérgica grave não controlada (refratários ao controle com CI + LABA), idade média de 45 anos, 36% homens	Adequado à proposta de incorporação e às evidências apresentadas.
5. Desfecho	Anos de vida ajustados pela qualidade – QALY	Adequado ao perfil crônico da doença.
6. Horizonte temporal	Por toda a vida	Adequado ao perfil crônico da doença.
7. Duração de cada ciclo	Ciclos trimestrais	Adequado ao perfil da doença e horizonte temporal da análise.
8. Taxa de desconto	5% ao ano	Adequado.
9. Perspectiva	Sistema Único de Saúde	Adequado ao nível de decisão.
10. Modelo	Cadeias de Markov	Adequado ao perfil crônico da doença.
11. Tipos de custos	Custos diretos médicos (custos de exacerbações, consultas médicas de rotina e medicamentos)	Adequado à perspectiva de análise. Poder-se-ia ainda avaliar a inclusão de custos diretos não médicos (ex: transporte), visto que a administração do omalizumabe é hospitalar.
12. Busca por evidência	Sem descrição	Inadequado, todavia, as fontes são consistentes com a busca central da proposta de incorporação.
13. Origem dos dados econômicos	SIGTAP, BPS e o Ensaio clínico randomizado controlado INNOVATE	A valoração dos itens pelos SIGTAP e BPS está adequada. A quantificação com base em estudo de vida real seria mais consistente com os dados de efetividade.
14. Origem dos dados de efetividade	Registro EXPERIENCE, estudo randomizado aberto	Apesar de refletir condições de vida real, os contextos e análises



	QUALITX e estudo Lloyd 2007	implicam uma generalização e validade interna questionável.
15. Razão de custo-efetividade incremental	R\$ 53.890 por QALY	Dentro do nível médio de custo-efetividade ⁱ .
16. Análise de sensibilidade	Sensibilidade univariada e probabilística	Adequado.
17. Resultado das análises de sensibilidade	R\$ 21.637 a R\$ 77.968	Adequado, estando 97,5% das estimativas abaixo de R\$ 59.190.

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



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

Adotando a perspectiva do SUS, e uma taxa de desconto anual de 5%, o modelo considerou ciclos trimestrais e um horizonte de tempo por toda a vida, ou seja, por aproximadamente 55 anos adicionais à idade média da população de entrada no modelo, comparando os custos e ganhos potenciais em anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). Para tanto, foram considerados custos de exacerbações, consultas médicas de rotina e medicamentos. Para o custo das exacerbações, seguiu-se o que foi observado no ensaio clínico INNOVATE e os referidos valores unitários no SUS (Tabela).

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



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

Recursos	Total utilizado N (%) [§]	Custo unitário (R\$) [#]	Custo total (R\$) [*]
Exacerbação não grave clinicamente significativa (n=195)			
Atendimento médico	45 (23,1)	10,00	2,31
Atendimento médico ambulatorial	5 (2,6)	10,00	0,26
Atendimento de emergência	11 (5,6)	12,47	0,70
Internação hospitalar	17 (8,7)	541,69	47,22
Medicação de resgate	57 (29,2)	1,38	0,40
Custo total			50,90
Exacerbação grave clinicamente significativa (n=204)			
Atendimento médico	36 (17,7)	10,00	1,77
Atendimento médico ambulatorial	4 (2,0)	10,00	0,20
Atendimento de emergência	16 (7,9)	12,47	0,98
Internação hospitalar	27 (13,2)	541,69	71,69
Medicação de resgate	68 (33,3)	1,38	0,46
Custo total			75,09

[§]Obtido do estudo INNOVATE [Humbert 2005, Dewilde 2005, Dewilde 2006] e validado e complementado por especialistas brasileiros, de modo a refletir a prática clínica local. [#]Custos unitários das consultas foram obtidos do SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS), competência ago/2015. O custo de internação hospitalar foi baseado na média de valores gastos com hospitalização causada por asma em 2014 (último ano disponível) [DATASUS, 2015]. Como medicação de resgate, foi considerado o beta2-agonista de curta ação, salbutamol, spray aerossol de 100 µg por dose. Este custo para o período da exacerbação foi calculado de acordo com a dose recomendada para o manejo da exacerbação aguda da asma, de acordo com a bula do medicamento. O custo unitário do medicamento foi baseado no menor preço de aquisição realizada pelo setor público em 2015 [BPS 2015]. ^{*}O custo total foi estimado através da multiplicação do custo unitário pelo percentual do total utilizado de cada recurso, conforme coletado no estudo INNOVATE.

Já para os custos dos medicamentos, seguiram-se as características do estudo EXPERIENCE²⁴, assumindo-se que todos os pacientes tratados com TP receberam CI e LABA, e alguns receberam também outros tipos de medicamentos para asma (Tabela).

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



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

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

Para o cenário de incorporação, o custo do omalizumabe foi adicionado ao custo da TP, considerando-se a dose média de omalizumabe obtida do estudo EXPERIENCE²⁴, o custo por frasco ou por mg e o custo de administração (uma consulta médica mais enfermeiro para monitoramento de anafilaxia, conforme recomendado na bula do produto), conforme descrito na Tabela 4.

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

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

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

Já para os dados clínicos, o modelo foi desenhado de acordo com o registro EXPERIENCE²⁴, que acompanhou por 2 anos pacientes com idade média de 45 anos, sendo 36% homens, tratados com omalizumabe. Foram considerados no modelo somente os pacientes cujos dados estavam completamente disponíveis (416 dos 943 envolvidos no estudo EXPERIENCE). Além dos dados de seguimento, dados retrospectivos foram coletados para as



taxas de exacerbação antes do uso de omalizumabe e utilizados no modelo nos pacientes em uso da TP (Tabela). No grupo da terapia adicional com omalizumabe, a população foi ainda dividida entre respondedores e não-respondedores avaliados por meio do GETE (*Global Evaluation of Treatment Effectiveness*, um questionário de avaliação da efetividade do tratamento da asma). Adicionalmente, assumiu-se no caso base a taxa de mortalidade por asma de 2% obtida do DATASUS para a população acima de 45 anos

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

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

CS: clinicamente significante; GCS: grave clinicamente significante.

Os dados de utilidade foram obtidos a partir de duas fontes, dependendo do estado da doença no Markov. Para os estados “sintomas diários”, as utilidades foram oriundas dos valores AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) coletados durante o estudo EXPERIENCE²⁴ (caso base) e dos dados do estudo brasileiro QUALITX²⁵, posteriormente convertidos matematicamente para o seu equivalente no instrumento EQ-5D (Tabela).

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

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



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

Tabela .

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

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

Lloyd 2007, Norman 2013.

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

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

Tabela).



TABELA 8. DISTRIBUIÇÕES UTILIZADAS NA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA

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

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



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

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

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

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

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

Limitações do estudo:

A análise de custo-utilidade apresentada assume pressupostos e algumas limitações que precisam ser destacadas na sua interpretação. Primeiramente, destaca-se que se considerou que 100% dos pacientes aderiram ao tratamento e que a efetividade do omalizumabe manteve-se constante no horizonte adotado (por toda a vida). Os dados referentes à efetividade foram obtidos do estudo EXPERIENCE²⁴, com um seguimento de 2 anos, ou seja, a extrapolação de sua observação para o seguimento por mais de 50 anos pode ser bastante limitada. Um cenário mais conservador com o uso de curvas adequadas aos dados



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

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

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

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



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

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

4.3. Análise de Impacto Orçamentário

O demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário delineada a partir de dados de consumo no Brasil. O número de pacientes elegíveis foi calculado com base nas informações de demanda de medicamentos coletadas pela IMS Health®, que cobrem tanto o canal *retail* (farmácias, redes de farmácia, etc.) quanto o canal *non-retail* (hospitais, governo, clínicas, etc.) do Brasil, de prescrições para o tratamento da asma [IMS-PMB Dez/14/INTE-Jun/14]. Dessa forma, foi estimado que mais de 6,9 milhões de unidades (cada unidade é equivalente ao tratamento mensal do paciente) foram consumidas em 2014 para o tratamento da asma. Considerou-se que apenas 30% dos pacientes seguem o tratamento adequadamente por 12 meses e 70%, por apenas 2,4 meses, pois, conforme evidenciado por Sumino e Cabana (2013)²⁷, a taxa de adesão ao tratamento dos pacientes com asma tem-se mostrado consistentemente baixa na prática. Desta forma, partindo do número de unidades consumidas em 2014 e a taxa de adesão anteriormente citada, estimou-se 1.308.333 de indivíduos com asma tratados no Brasil. Conforme estimado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [IBGE 2013], aproximadamente 82% da população brasileira tem idade ≥ 12 anos e 91%, ≥ 6 anos. Assim, do total de pacientes com asma tratados no Brasil, estimou-se que 1.070.629 tenham idade ≥ 12 anos e 1.194.403, ≥ 6 anos.

Por fim, aplicando-se percentuais sobre essa população, conforme descrito na **Tabela** , calculou-se que um total em torno de 10 a 12 mil brasileiros sejam elegíveis ao tratamento com omalizumabe (dependendo da idade adotada no cenário), ou seja, pacientes com asma



alérgica grave não controlada mesmo com o uso de altas doses de CI e dentro da faixa de IgE elegível ao tratamento com adição deste medicamento.

TABELA 11. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL AO TRATAMENTO COM OMALIZUMABE, DE ACORDO COM A PROPOSTA DO DEMANDANTE

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

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

TABELA 12. RESUMO DOS CUSTOS ANUAIS UTILIZADOS PELO DEMANDANTE

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

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

No custo de omalizumabe no primeiro ano, o valor de uma consulta com especialista é adicionado ao custo total, considerando a avaliação do tratamento na 16ª semana. § Para o grupo que não responde à terapia adicional com omalizumabe (25% conforme o estudo EXPERIENCE), o custo deste medicamento foi considerado apenas nas primeiras 16 semanas.



Dentre os indivíduos com asma alérgica grave não controlada, elegíveis ao tratamento, o modelo assume que a proporção de pacientes utilizando omalizumabe seja crescente ao longo dos 5 anos, distribuindo-se, preferencialmente na proporção crescente de: 17%, 35%, 55%, 75%, 95%. Um segundo cenário, conservador, foi delineado com as proporções de 35%, 49%, 63%, 77%, 90% (Quadro).

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

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

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

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



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



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

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

TP: terapia padrão; OMA: omalizumabe.

Limitações do estudo:

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

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



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

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

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

5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

O *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) recomenda o uso de omalizumabe para o tratamento da asma grave persistente e alérgica, mediada por IgE, como terapia adicional à terapia padrão otimizada, em indivíduos com idade igual ou superior a 6 anos que necessitam de tratamento frequente ou contínuo com corticosteroides orais (definido como 4 ou mais cursos no ano anterior). O Comitê do NICE entende que a população para a qual o omalizumabe se destina é menor do que a população indica em bula, para a qual o medicamento foi registrado; os especialistas identificam os pacientes candidatos ao

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

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



omalizumabe como aqueles que apresentam asma sem controle e que são tratados com cursos anuais múltiplos ou contínuos de corticosteroides orais⁴⁸.

O *Canadian Expert Drug Advisory Committee* (CEDAC) da *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) não recomendou (*recommendation of “do not list”*) o uso de omalizumabe no tratamento da asma moderada a grave persistente em adultos e adolescentes ≥ 12 anos, cujos sintomas são inadequadamente controlados com corticosteroides inalatórios⁴⁹.

The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS), do governo australiano, recomenda o uso de omalizumabe em pacientes ≥ 12 anos com asma alérgica grave não controlada com terapia otimizada. O paciente deve se adequar a uma série de requisitos para receber o tratamento com o medicamento. O paciente deve ser tratado por médico especialista, imunologista clínico, alergista ou clínico geral com experiência no tratamento de pacientes com asma grave⁵⁵.

A agência escocesa *Scottish Medicines Consortium* recomenda o uso do omalizumabe em adultos, adolescentes (≥ 12 anos) e crianças (6 a < 12 anos) com asma mediada por IgE. O uso é restrito para os pacientes em uso crônico de corticosteroides sistêmicos, com falha aos outros tratamentos. A resposta ao omalizumabe deve ser avaliada em todos os pacientes após 16 semanas e o tratamento deve ser interrompido em pacientes que não demonstrarem uma melhora significativa no controle da asma⁵⁶.

6. IMPLEMENTAÇÃO

Caso o medicamento omalizumabe para tratamento de asma grave, não controlada apesar do uso de média ou alta dose de corticoide inalatório (CI) associado a um beta 2-agonista de longa ação (LABA), seja incorporado ao SUS, este será disponibilizado pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e as responsabilidades pela sua aquisição e financiamento deverão ser pactuadas no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), respeitando-se a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS e a garantia da linha de cuidado da doença. Neste caso, as áreas técnicas terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar sua oferta no SUS, de acordo com o artigo 25 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011.

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



7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos controlados que avaliaram o omalizumabe mostraram redução das exacerbações clinicamente significativas nos pacientes adultos com asma grave. Em crianças, o único estudo que avaliou esse desfecho foi uma análise de subgrupo que não mostrou uma redução estatisticamente significativa com o uso do omalizumabe, comparado ao placebo. Nos pacientes em uso de corticosteroide oral, não houve diferença nas taxas de exacerbação entre o omalizumabe e o placebo, embora esses resultados tenham sido obtidos em análises de subgrupo.

Em relação às hospitalizações e atendimentos em emergência ou consultas não programadas, o omalizumabe não mostrou reduções significativas, quando comparado ao controle, na maioria dos estudos controlados em adultos. O único estudo que mostrou redução de hospitalizações, atendimentos em emergência e consultas não programadas em adultos foi o estudo aberto EXALT¹⁵. O estudo que avaliou crianças e adolescentes mostrou redução das hospitalizações com o omalizumabe³⁵. Na análise de subgrupo realizada em crianças³⁶, não houve diferenças entre o omalizumabe e o placebo na taxa de hospitalização, nem nos atendimentos em emergência ou consultas não programadas.

O efeito poupador de corticosteroide oral do omalizumabe foi demonstrado somente nos estudos observacionais. Os estudos controlados em sua maioria não avaliaram esse desfecho. O estudo EXALT¹⁵ apresentou maiores porcentagens de pacientes que pararam de usar CO e que reduziram as doses de CO com o uso de omalizumabe, mas as diferenças não foram estatisticamente significativas quando comparadas ao grupo controle.

Os estudos em adultos mostraram melhora da qualidade de vida com o uso do omalizumabe. Em crianças, os resultados de qualidade de vida não foram diferentes do placebo.

Na avaliação da efetividade do tratamento, em adultos e crianças, os estudos mostraram melhores resultados para o omalizumabe do que para o placebo. No controle dos sintomas da asma, os resultados foram diferentes de acordo com o questionário utilizado para avaliar esse controle.

Portanto, os estudos demonstram a eficácia do omalizumabe em reduzir a incidência de exacerbações, em curto e médio prazo, e em melhorar a qualidade de vida dos pacientes que estão na etapa 4 de tratamento de acordo com as diretrizes GINA. Ainda permanecem as incertezas quanto ao tamanho do efeito do omalizumabe nesses desfechos e nos seus efeitos em longo prazo. Os estudos observacionais com longo tempo de acompanhamento



apresentaram muitas perdas de pacientes ao longo de seus seguimentos ou não descreveram essas perdas, o que limita as conclusões do tratamento em longo prazo. As evidências disponíveis em crianças são provenientes de um único estudo controlado e de sua análise de subgrupo. Apesar de serem limitadas as evidências em crianças, esse seria provavelmente o subgrupo que mais se beneficiaria do tratamento com omalizumabe, visto que os riscos do uso dos corticosteroides orais são maiores nesse subgrupo.

Entretanto, o impacto orçamentário anual do uso do omalizumabe nos pacientes com asma grave não controlados na etapa 4 do GINA (indicação solicitada pelo demandante) pode alcançar valores de até R\$ 215.448.400 nos mesmos cenários com o preço proposto pelo demandante. Em 5 anos, o valor pode alcançar a soma de R\$ 630.861.718.

Nos pacientes que estão na etapa 5 de tratamento do GINA, ou seja, nos pacientes com asma mais grave (termo utilizado pelos autores das revisões sistemáticas de Normansell 2014⁴⁶, Lai 2015⁵⁰ e pela diretriz do NICE 2013⁴⁸), as evidências científicas relacionadas ao uso do omalizumabe, possuem limitações metodológicas: ou são análises de subgrupo sem poder estatístico para provar eficácia, ou são provenientes de estudos observacionais de vida real sem grupo controle.

8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Pelo exposto, os membros da CONITEC presentes, em sua 42ª reunião ordinária, realizada nos dias 2 e 3 de dezembro de 2015, consideraram que, apesar das evidências científicas demonstrarem a eficácia do omalizumabe na redução de exacerbações e na melhora da qualidade de vida dos pacientes com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de média ou alta dose de corticoide inalatório associado a um beta 2-agonista de longa ação, as evidências científicas relacionadas aos benefícios do omalizumabe nos pacientes com doença mais grave (na etapa 5 de tratamento do GINA), que necessitam de corticosteroides orais de forma contínua ou frequente, ainda são limitadas. Os membros do Plenário da CONITEC entenderam que a população para a qual o omalizumabe deveria ser considerado é menor do que a população indicada na bula do medicamento ou proposta pelo demandante, o que está em acordo com os entendimentos do NICE e da agência escocesa *Scottish Medicines Consortium*. Ademais, os dados econômicos apresentados possuem limitações importantes em sua construção, podendo determinar uma tecnologia potencialmente pouco custo-efetiva e de



elevado impacto orçamentário. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável.

9. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 38/2015 do relatório de recomendação da CONITEC “Omalizumabe para o tratamento da asma alérgica grave” foi realizada entre os dias 18/12/2015 e 02/02/2016. Foram recebidas 80 contribuições técnico-científicas e 390 contribuições sobre experiências ou opiniões de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Somente são consideradas contribuições de consulta pública aquelas que foram encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

Todas as contribuições foram disponibilizadas de forma integral à CONITEC e à sociedade (por meio do portal eletrônico da CONITEC) e se encontram disponíveis no sítio eletrônico <http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas-2015-encerradas>. Após sua análise, tais contribuições foram sintetizadas de acordo com seus principais teores e tipos de participantes.

9.1. Contribuições técnico científicas

Participantes

Foram recebidas 80 contribuições técnico científicas, sendo 72 de pessoas físicas e 8 de pessoas jurídicas. A maioria dessas contribuições foram feitas por profissional de saúde (79%), seguido de familiar, amigo ou cuidador de paciente (9%), sociedade médica (5%), empresa fabricante da tecnologia avaliada (3%), paciente (1%), interessado no tema (1%), instituição de saúde (1%) e Secretaria Estadual de Saúde (1%), conforme quadros abaixo.

Tipo de Contribuição Pessoa Física	Contribuições	Representação em % do total geral (n = 80)
Paciente	1	1%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	7	9%
Profissional de saúde	63	79%
Interessado no tema	1	1%
Total	72	90%



Classificação da Pessoa Jurídica	Contribuições	Representação em % do total geral (n = 80)
Empresa	0	0%
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	2	3%
Instituição de ensino	0	0%
Instituição de saúde	1	1%
Secretaria Estadual de Saúde	1	1%
Secretaria Municipal de Saúde	0	0%
Sociedade médica	4	5%
Grupos/associação/organização de pacientes	0	0%
Outra	0	0%
Total	8	10%

Tema das contribuições

Dentre as 80 contribuições recebidas, 47 apresentaram considerações sobre as evidências clínicas, 21 sobre a avaliação econômica, 14 sobre o impacto orçamentário, 32 sobre a recomendação inicial da CONITEC e 11 sobre outros aspectos, sendo que cada participante tinha a opção de contribuir em cada um desses temas.

Participantes que fizeram contribuições relacionadas às evidências clínicas

Das 47 contribuições relacionadas às evidências clínicas, 40 foram feitas por profissionais de saúde; 2 foram feitas pela Novartis (empresa fabricante da tecnologia avaliada), entretanto como ambas as contribuições eram iguais, uma foi desconsiderada; 1 foi feita por instituição de saúde (Hospital das Clínicas da USP, Instituto do Coração – INCOR, São Paulo); 1 pela Secretaria do Estado de Saúde de São Paulo – SES-SP; e 3 por sociedades médicas. As sociedades médicas que contribuíram foram a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT, a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia – ASBAI e a Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia (SPPT).

Participantes que fizeram contribuições relacionadas à recomendação inicial da CONITEC

Das 32 contribuições relacionadas à recomendação inicial da CONITEC, 25 foram feitas por profissionais de saúde; 2 foram feitas pela Novartis (empresa fabricante da tecnologia avaliada), entretanto como ambas as contribuições eram iguais, uma foi desconsiderada; 1 foi



feita por instituição de saúde (Hospital das Clínicas da USP, Instituto do Coração – INCOR, São Paulo); e 4 por sociedades médicas, sendo uma repetida e, por isso, foram consideradas apenas 3. As sociedades médicas que contribuíram foram a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT, a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia – ASBAI e a Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia.

Participantes que fizeram contribuições além dos aspectos citados

Foram realizadas 11 contribuições além dos aspectos citados: 6 foram feitas por profissionais de saúde; 1 por paciente (não fez comentário); 2 foram feitas pela Novartis (empresa fabricante da tecnologia avaliada), entretanto como ambas as contribuições eram iguais, uma foi desconsiderada; 1 por Secretaria Estadual de Saúde de SP; e 1 pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT.

Teor das contribuições relacionadas às evidências clínicas, à recomendação inicial da CONITEC e além dos aspectos citados

As contribuições relacionadas às evidências clínicas, à recomendação inicial da CONITEC e além dos aspectos citados se referiram a assuntos comuns e, por isso, foram agrupadas de acordo com seu teor e resumidas:

1) Definição de asma grave

- Participantes que abordaram o tema: ASBAI, SBPT, Novartis, INCOR, profissionais de saúde.
- Não existe o termo “asma mais grave”, utilizado na revisão de Normansell 2014 e no relatório da CONITEC.
- Asma grave não é sinônimo de asma dependente de CO.
- Discordância entre a análise da CONITEC, que utiliza o PCDT de 2013 que se refere à gravidade da doença, e o demandante que discute o controle da asma de acordo com as etapas de tratamento propostas pela GINA.



2) Críticas ao Protocolo de Diretrizes Terapêuticas da Asma, publicado pela Portaria nº 1.317/SAS/MS, de 25 de novembro de 2013, e alterado pela Portaria nº 603, de 21 de julho de 2014, que não recomendou o uso do omalizumabe

- Participantes que abordaram o tema: ASBAI, SBPT
- O PCDT da asma está desatualizado em relação à classificação da gravidade da asma e deveria ter considerado a opinião de especialistas no tratamento de asma grave para sua elaboração.
- Há novas evidências sobre a segurança do omalizumabe, publicadas após o PCDT.
- O PCDT se baseou na diretriz de tratamento do GINA 2006 e SBPT 2006. A partir de 2014, o GINA passou a recomendar a terapia anti-IgE como opção preferencial para tratamento de pacientes com asma não controlada apesar de médias ou altas doses de CI+LABA e passou o corticoide oral em baixas doses para tratamento opcional, alertando para os frequentes efeitos colaterais associados, recomendando que seja considerado apenas em adultos.

3) Sobre os estudos considerados no relatório

- Participantes que abordaram o tema: SBPT, SPPT, Novartis, SES-SP, INCOR, profissionais de saúde
- Ressalta que a maioria dos estudos da revisão sistemática da Cochrane (2014), utilizada no relatório, foi realizada em pacientes com doença moderada, que não correspondem ao PICO proposto no relatório.
- Os pacientes realmente graves não foram representados nos estudos clínicos controlados.
- A opinião de especialistas e os estudos de vida real, que apresentam bons resultados, deveriam ter sido considerados na decisão da CONITEC. A medicina baseada em evidência deve ser complementada com o melhor julgamento clínico.
- O corticosteroide oral não foi utilizado como comparador nos estudos clínicos porque é indicado principalmente para tratamento das crises agudas e seu uso contínuo não é recomendado.
- O Ministério da Saúde poderia priorizar/demandar um estudo de coorte em pacientes com asma grave refratária aos demais tratamentos.
- Exemplos de contribuições representativas de pontos discutidos pelos participantes:



“Não há estudos controlados com o omalizumabe neste segmento de pacientes que sofre e requer um gasto pessoal e público desproporcionalmente amplo em relação ao restante do contingente de asmáticos.”

“Estudos controlados com o omalizumabe em asma grave não serão realizados (...) estudos de vida real sugerem que a resposta em asma grave não difere da observada em estudos controlados (...).”

“(...) sugiro que a conclusão apresentada neste laudo da CONITEC de que o Omalizumabe não reduz exacerbações em asma grave seja considerada sem relevância clínica. E que seja feito novo levantamento da eficácia do Omalizumabe na redução de exacerbações graves, com inclusão de pacientes dentro da definição atual de asma grave e desfechos clinicamente significativos (...).”

4) Omalizumabe como tratamento preferencial aos corticosteroides orais para pacientes com asma grave refratária aos demais tratamentos

- Participantes que abordaram o tema: ASBAI, SES-SP, SBPT, Novartis, profissionais de saúde.
- A diretriz GINA de 2014 recomenda a terapia anti-IgE como tratamento preferencial na etapa 5 para pacientes com asma alérgica grave não controlada com a terapia otimizada e considera o uso de corticoide oral em baixa dose como uma alternativa para obter o controle.

5) Uso de corticosteroides orais

- Participantes que abordaram o tema: ASBAI, SES-SP, SBPT, Novartis, profissionais de saúde
- Houve discordância sobre a colocação da CONITEC de que existem no mercado outras opções terapêuticas para pacientes com asma grave. Atualmente, o corticosteroide oral é a única opção disponibilizada pelo SUS para pacientes com asma não controlada com altas doses de corticoide inalatório + beta2 de longa ação.
- Os efeitos adversos relacionados ao uso de corticosteroides orais são graves e trazem prejuízos ao longo da vida dos usuários; nas crianças, pode ocorrer retardo do crescimento mesmo com a administração de doses relativamente pequenas.



- Considerando os prejuízos em longo prazo do uso de corticoides de forma crônica ou intermitente, faz-se necessária a disponibilização de terapias que permitam redução do uso de corticoide inalatório e sistêmico e no casos desse último a sua suspensão.

6) Importância da seleção adequada dos pacientes elegíveis ao tratamento, em centros de referência com experiência no tratamento da asma

- Participantes que abordaram o tema: ASBAI, SBPT, SPPT, INCOR profissionais de saúde.
- Para uso do omalizumabe, os pacientes devem ser cuidadosamente selecionados: devem ter asma alérgica grave não controlada, ou seja, asma com atopia comprovada, que não obtém controle clínico de sintomas apesar do uso correto de altas doses da terapia padrão, durante um período de avaliação de 3 a 6 meses, após terem sido excluídas comorbidades e outros fatores que contribuem para dificuldade de controle da doença, como má aderência ao tratamento e fatores ambientais presentes no domicílio, trabalho ou escola. Após início do uso do omalizumabe, os pacientes devem ser avaliados por período de 16 semanas.
- A seleção e o tratamento dos pacientes deve ser feita exclusivamente por especialista (alergista ou pneumologista) em centros de referência com experiência no tratamento da asma, mediante protocolo bem definido, contemplando apenas asmáticos graves não controlados.
- Exemplo de contribuição representativa de pontos discutidos pelos participantes:

“Diferentes centros brasileiros especializados no tratamento da asma, ligados a ASBAI, tem observado nos últimos anos os benefícios clínicos da inclusão do omalizumabe no tratamento de pacientes com asma grave alérgica de difícil controle, quando adequadamente selecionados para tal.”

7) Efetividade do tratamento com omalizumabe

- Participantes que abordaram o tema: ASBAI, Novartis, SPPT, profissionais de saúde.
- O omalizumabe é um medicamento seguro e eficaz, já usado há 15 anos.
- Estudos publicados e experiências de diversos centros de referência no tratamento da asma alérgica mostram a efetividade do tratamento a partir de uma seleção adequada dos pacientes candidatos: melhora no controle, redução das exacerbações, melhora da qualidade de vida e redução das doses de corticosteroides orais e inalatórios.



8) Omalizumabe é uma opção eficaz e segura para crianças, principalmente de 6 a 11 anos de idade, com asma grave que necessita de tratamento no step 5 (GINA 2015)

- Participantes que abordaram o tema: ASBAI, SBPT, Novartis, profissionais de saúde.
- A asma apresenta elevada prevalência em crianças, com repercussão importante no desempenho escolar, lazer e aspectos emocionais.
- Reduzir doses de CI e evitar o uso contínuo ou frequente de corticosteroides sistêmicos na população pediátrica é uma meta altamente desejável, devido aos riscos a longo prazo do uso desses medicamentos nessa população.
- A CONITEC considerou apenas dois ensaios clínicos randomizados em pacientes pediátricos para corroborar a eficácia de omalizumabe nessa população. Existem outros estudos com desfecho positivo para pacientes pediátricos que receberam omalizumabe.
- A princípio a SBPT considera que apenas adultos com idade superior a 18 anos deveriam receber omalizumabe e que para os pacientes pediátricos mais tempo e/ou estudos poderiam ser requisitados.

9) Experiências clínicas

- Profissionais de saúde, INCOR.
- Os centros de referência possuem critérios bem definidos de seleção dos pacientes candidatos à terapia com o omalizumabe.
- Alguns profissionais de saúde relataram experiências clínicas do uso de omalizumabe em pacientes com asma moderada a grave. Os pacientes apresentaram melhora clínica, melhora na qualidade de vida, redução de exacerbações e internações e redução ou suspensão do uso de CO.
- Aproximadamente 80% dos pacientes com asma grave, quando bem selecionados, respondem à terapia com o omalizumabe.
- Relato do Centro de Referência em Asma Grave no Espírito Santo sobre sua experiência com o omalizumabe: os pacientes são selecionados de acordo com uma Diretriz Estadual para Asma não Controlada: pacientes com asma grave não controlada na etapa 4 ou 5 de tratamento da GINA, com teste cutâneo ou IgE específica positiva para aeroalérgenos e que tenham pesquisado outras causas de não controle (comorbidades, técnica inalatória, adesão ao tratamento, fatores ambientais). Atualmente são tratados 54 pacientes com omalizumabe (idade de 7 a 74 anos).



Estudo observacional foi publicado em 2014 com dados de 24 pacientes que tiveram diminuição significativa no número de idas à emergência, no uso de corticoide sistêmico e inalatório e houve melhora da função pulmonar.

10) A asma é uma doença que ainda apresenta alta taxa de mortalidade relacionada

- Participantes que abordaram o tema: SES-SP; SBPT

Contribuições relacionadas à avaliação econômica

Das 21 contribuições relacionadas à avaliação econômica, 16 foram feitas por profissionais de saúde; 2 foram feitas pela Empresa fabricante da tecnologia avaliada (sendo ambas as contribuições iguais, uma foi desconsiderada); 1 foi feita por Instituição de saúde; 1 por Secretaria Estadual de Saúde; e 1 por Sociedades médica. Após sua análise, tais contribuições foram sintetizadas de acordo com seus principais teores e tipos de participantes.

1) Probabilidades de transição:

A consulta trouxe contribuições consistentes com as críticas feitas no relatório sobre a falta de transparência quanto aos valores das probabilidades de transição utilizados pelo demandante, como destacado no teor da contribuição proveniente de Secretaria Estadual de Saúde (grifo nosso):

“As probabilidades de transição de um estado de saúde para outro não foram validadas no Brasil e não constam no documento, não foi possível refazer as contas com custos do nosso meio.”

Nesse aspecto, a Empresa fabricante da tecnologia avaliada contribuiu com explicações vagas em relação à conversão de taxas em probabilidades, sendo ainda insuficientes para a efetiva reprodução do modelo, como destacado no teor de sua contribuição (grifo nosso):

“Como os pacientes podem sofrer mais de uma exacerbação em um ciclo de 3 meses, as probabilidades de ocorrer a exacerbação são estimadas diretamente a partir das taxas de exacerbação.”



2) Estimativas de custos:

Em relação aos custos, as contribuições ressaltaram a falta de validação no contexto brasileiro, limitando a validade externa dos resultados de custo-efetividade, como destacado no teor da contribuição proveniente de Secretaria Estadual de Saúde (grifo nosso):

“A estimativa do custo de exacerbações envolveu a identificação de todos os recursos em saúde consumidos durante a exacerbação, a quantificação e a valoração (atribuição do custo de cada item) do estudo da Suécia”

Contudo, a limitação da consideração dos custos é levantada também sob a perspectiva das dificuldades geradas pela asma, que incluem até mesmo custos intangíveis (ex: o medo da morte em uma exacerbação), como destacado no teor das contribuições provenientes de profissionais de saúde (grifo nosso):

“A falta de estudos de custos da asma no Brasil realmente é um problema para a aplicação dos modelos de análise econômica em saúde [...] Encontramos custos médios e custos estratificados em asma grave e moderada bem superiores aos relatados no relatório como utilizados na análise econômica.”

“Não é possível avaliar de forma precisa as noites de sono perdidas e o impacto nas habilidades cognitivas; o prejuízo em dias perdidos de escola e de trabalho dos pacientes e também de familiares de crianças, por causa de crises de asma; o medo de morrer por uma crise de asma [...]”

Ainda sobre esse aspecto, algumas contribuições ressaltaram que vários gastos seriam potencialmente reduzidos com a incorporação de omalizumabe (ex: internações, consultas, resgate, judicialização etc). Contudo, tais contribuições, apesar de encaminhadas em formulário técnico-científico, não foram acompanhadas de evidências de suporte para tais afirmações. O teor de algumas dessas contribuições, provenientes de sociedade médica e de profissionais de saúde, respectivamente, são destacadas abaixo:

“[...] além de colaborar na redução de custos do tratamento da asma no Brasil, visto que essa minoria de asmáticos graves e de difícil controle são os que proporcionalmente absorvem maiores recursos do Sistema, devido ao maior número de exacerbações e hospitalizações e, possivelmente, ao



desenvolvimento ou agravamento de condições como diabetes mellitus, obesidade, osteoporose e HAS, efeitos adversos do uso de corticoides sistêmicos, com todas as suas consequências para a sociedade.”

“O controle da asma grave não controlada com a terapia padrão reduziria em muito os gastos financeiros associados às internações e aos atendimentos em serviços de emergência e UTI, ao uso de medicamentos de resgate e da corticoterapia (com seus eventos adversos), à judicialização pelo omalizumabe, à perda produtiva (afastamento do trabalho) do paciente e de seus familiares, à mortalidade pela asma, à melhora da qualidade de vida dos pacientes.”

3) Dados de efetividade :

Foram recebidas contribuições que destacaram potenciais inconsistências nos dados que deram suporte ao valor de utilidade relacionado à redução de exacerbações, entre outros eventos, como destacado no teor das contribuições provenientes de Secretaria Estadual de Saúde (grifo nosso):

“[...] há clara inconsistência dizendo, no resumo, que os escores melhoraram mas: - There was no significant difference with respect to the use of rescue medication, incidence of asthma exacerbation, and adverse events between treatment groups [...]”

Também em relação aos dados de efetividade, foi ressaltado que as inferências relacionadas ao “aumento do número de exacerbações evitadas ao longo do tempo” ainda são inapropriadas, não tendo o devido suporte em evidências. Contudo, já existem evidências sugerindo a possibilidade de interrupção do tratamento, como destacado no teor das contribuições provenientes de instituição de saúde (grifo nosso):

“Não há dados consistentes na literatura quanto ao tempo de tratamento, mas informações recentes sugerem que o omalizumabe tenha um efeito positivo sobre o remodelamento brônquico (Samitas e col. 2015 - artigo anexo) e que a suspensão do tratamento é possível em uma parcela dos pacientes (Molimard e col. 2013 - artigo anexo).



4) Horizonte temporal:

Consistente com os pressupostos de efetividade, além da contribuição de instituição de saúde já citada anteriormente, outras contribuições ressaltaram a escassez de evidências e a consequente incerteza sobre o tempo de tratamento e seus desfechos ao longo do tempo, como destacado no teor das contribuições provenientes de sociedade médica (grifo nosso):

“Não existem dados consistentes de literatura em relação ao tempo de tratamento com omalizumabe. Um estudo recentemente publicado indica que a interrupção do tratamento é possível em uma parcela de pacientes (Molimard M et al. Respiratory Medicine, 2014: 571 – 576 [em anexo]) . A perda do controle da asma foi documentada em 55,7%, com um intervalo médio entre a interrupção e a perda de controle de 13,0 meses (média de 20,4 $\pm$ 2,6 [95% CI: 8,3 - 281]).”

Como resposta às críticas relacionadas ao horizonte temporal adotado, a empresa fabricante da tecnologia avaliada destaca que a escolha pelo horizonte foi acordada em reunião prévia com técnicos do próprio Ministério da Saúde, como destacado abaixo:

“[...] a decisão de considerar o tratamento “por toda a vida” foi oriunda das orientações da própria CONITEC, após discussão desse tópico em reunião presencial, antes da submissão deste pleito. A análise de custo-utilidade inicialmente apresentada pela Novartis à CONITEC considerava, no caso base, que os pacientes respondedores à terapia de adição com omalizumabe permaneceriam em tratamento por cinco anos e, após este período, seguiriam o tratamento apenas com terapia padrão, acreditando ser este um cenário mais conservador.”

Nesse aspecto, ressalta-se que este relatório, em sua recomendação preliminar, fez críticas ao pressuposto de manutenção da efetividade constante no modelo econômico encaminhado (com a extrapolação de dados de um seguimento de 2 anos), e não da escolha do horizonte temporal em si. A escolha pelo horizonte “por toda a vida” é adequada à avaliação de condições clínicas de caráter crônico, como recomendado nas diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde adotadas pela CONITEC.

Dessa forma, com base nas contribuições, não foram solucionadas as questões relacionadas às probabilidades de transição e sua fonte de dados de efetividade, assim como



não estão claros quais os custos que são efetivamente reduzidos com o uso da tecnologia, tornando a representação do modelo econômico incerta.

Contribuições relacionadas ao impacto orçamentário

Das 14 contribuições relacionadas ao impacto orçamentário, 10 foram feitas por profissionais de saúde; 2 foram feitas pela empresa fabricante da tecnologia avaliada (sendo ambas as contribuições iguais, uma foi desconsiderada); 1 foi feita por instituição de saúde (idêntica à contribuição descrita na avaliação econômica); e 1 por Secretaria Estadual de Saúde. Após sua análise, tais contribuições foram sintetizadas de acordo com seus principais teores e tipos de participantes.

1) População alvo:

Em relação ao impacto orçamentário, considerações sobre a delimitação da população-alvo foram recorrentes em distintas contribuições. Foi destacada a dificuldade do estabelecimento de critérios de inclusão, convergindo em fatores como a gravidade do quadro de asma (com base na frequência de exacerbação e necessidade de internação) e ausência de respostas a todos os demais tratamentos. Com critérios mais restritos, as contribuições alegam que a população seria muito provavelmente menor do que a estimada pela análise de impacto orçamentário, como observado no teor das contribuições provenientes de instituição de saúde e Secretaria Estadual de Saúde, respectivamente (grifo nosso):

“O número de pacientes elegíveis ao tratamento é inferior ao sugerido no relatório [...] O simples critério de não controle com associação beta agonista + corticoide inalatório não é suficiente para tornar pacientes elegíveis. [...] O impacto certamente será diferente se apenas pacientes graves, exacerbadores, que requerem acesso a serviços de saúde com frequência, que tem sua capacidade laborativa limitada e após a avaliação das 16 semanas realmente se beneficiarem do medicamento.”

“A indicação como resgate após falha de todos os tratamentos disponíveis [Etapa 5 da Diretriz] restringe o grupo a 0,0048% (12/ 2500 no HC-FMUSP) reduziria o número dos pacientes elegíveis a menos de 1.000 por ano [...]”



Dentro desse contexto, foram recebidas contribuições com a proposta de construção conjunta de diretrizes com a delimitação de critérios de uso e desenvolvimento de estudos para sua implementação, como destacado no teor das contribuições provenientes de profissionais de saúde (grifo nosso):

“Uma possibilidade seria fazer um estudo piloto em Centros de Referência para o tratamento de pacientes com asma grave, de difícil controle, incluindo aqueles com risco de morte por asma, para estabelecer critérios rígidos, baseados em protocolos a serem desenvolvidos em parceria com a CONITEC, para indicação do uso do Omalizumabe em nosso meio”

2) Estimativas de custos:

De forma análoga às contribuições em relação ao modelo de avaliação econômica, distintas contribuições alegaram, sem apresentar evidências de suporte, que a tecnologia omalizumabe reduziria gastos com internações, consultas, terapia de resgate, judicialização etc.

Em respostas às críticas feitas ao modelo de impacto orçamentário usado pelo demandante, relacionadas a uma potencial subestimação do resultado obtido, a empresa fabricante da tecnologia avaliada não trouxe argumentos sobre o cálculo utilizado, mas apenas alegou que outros fatores tornaram sua análise de impacto conservadora, como destacado no teor de sua contribuição (grifo nosso):

“[...] considerar que quase a totalidade dos pacientes elegíveis seja tratada com omalizumabe não parece estar subestimado, pois se comparado com outras patologias hoje tratadas pelo SUS, é pouco provável que a totalidade dos pacientes brasileiros com aquela doença tenha acesso aos medicamentos no SUS, na prática.”

Assim, com base nas contribuições, não foram solucionadas as questões relacionadas ao cálculo incremental do impacto orçamentário da incorporação do omalizumabe. Além disso, ainda permanecem dúvidas sobre qual deveria ser a população utilizada para a base de seu cálculo, tema a ser discutido na definição dos critérios de uso do medicamento.



9.2. Opiniões ou experiências

Participantes

Foram recebidas 390 contribuições relacionadas a opiniões ou experiências, sendo 389 de pessoas físicas e 1 de pessoa jurídica, conforme quadros abaixo.

Tipo de Contribuição Pessoa Física	Contribuições	Representação em % do total geral (n = 390)
Paciente	31	7,95%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	132	33,85%
Profissional de saúde	157	40,26%
Interessado no tema	69	17,69%
Total	389	99,74%

Classificação da Pessoa Jurídica	Contribuições	Representação em % do total geral (n = 390)
Empresa	0	0
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0	0
Instituição de ensino	0	0
Instituição de saúde	0	0
Secretaria Estadual de Saúde	0	0
Secretaria Municipal de Saúde	0	0
Sociedade médica	1	0,26%
Grupos/associação/organização de pacientes	0	0
Outra	0	0
Total	1	0,26%

A maioria das contribuições de opiniões ou experiências com o medicamento foram feitas por profissional de saúde (40%), seguido de familiar, amigo ou cuidador de paciente (34%), interessado no tema (18%), paciente (8%) e sociedade médica (1%).

A grande maioria dos participantes NÃO concordou com a recomendação da CONITEC, embora 155 tenham respondido “sim” na pergunta “Você concorda com a recomendação da CONITEC sobre o(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) em avaliação?”. Pelos comentários feitos em seguida, ficou claro que 147 desses 155 participantes eram a favor da inclusão do omalizumabe no SUS. Houve dúvida em 8 respostas de participantes que responderam que concordavam com a recomendação da CONITEC: 2 pacientes (1 deles disse ter tido experiência com o uso do omalizumabe e o outro relatou experiência com outros medicamentos), 4 cuidadores ou responsáveis (1 deles disse ter tido experiência com o uso do omalizumabe e 3 só colocaram “sim” ou “ok”, mas não relatam uso de nenhum medicamento)



e 2 interessados no tema (colocaram “sim” ou “ok”, mas não relatam uso de nenhum medicamento). Os outros 235 participantes responderam que não concordavam com a recomendação da CONITEC.

Dos 390 participantes, 190 relataram que já tiveram experiência com o omalizumabe, sendo que 19 tiveram experiência como paciente, 137 como profissional de saúde e 34 como cuidador ou responsável. Os 200 restantes não tiveram experiência anterior com o uso do medicamento.

Nas 190 contribuições de participantes que tiveram experiência com o uso do omalizumabe, foram descritos os efeitos positivos e os negativos relacionados ao uso do medicamento, de acordo com a perspectiva desses participantes.

Em relação ao uso de outros medicamentos para tratamento da asma, 192 participantes responderam que não tiveram experiência com o uso de outros medicamentos. Os 198 restantes responderam que tiveram experiências com outros medicamentos para asma, sendo 31 como paciente, 137 como profissional de saúde e 30 como cuidador ou responsável.

Contribuições de profissionais de saúde (n = 157)

As contribuições dos profissionais da saúde abordaram os mesmos temas citados anteriormente nas contribuições realizadas no formulário técnico científico.

Algumas instituições relataram suas experiências clínicas com o uso do omalizumabe no tratamento de pacientes com asma grave:

“Em nosso hospital, mais de 30 pacientes já fizeram ou estão em uso desta medicação, muitos com excelentes resultados.” (Santa Casa de Porto Alegre)

“A experiência do Serviço com omalizumabe tem sido bastante favorável, especialmente para aqueles com quadros graves e em uso de altas doses de corticosteróides inalados, associados ou não aos broncodilatadores de ação prolongada, refletindo em importante redução de hospitalizações.” (Serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP))



“Temos um ambulatório de pacientes com asma grave não controlada, asma de difícil controle, dos nossos 340 pacientes deste ambulatório temos selecionados 5 pacientes que utilizam o Omalizumabe.” (Hospital Otavio de Freitas - serviço de Pneumologia)

“[...] seguindo orientações do Ministério da Saúde, foi implantado o Atendimento aos pacientes com Asma Grave atualmente com não menos que 1.000 pacientes cadastrados. (...) indiquei apenas 10 pacientes para uso do Omalizumabe, conforme critérios pré-estabelecidos (...) Sete pacientes continuam no tratamento (...) Percepção clara, a partir da avaliação pessoal de cada paciente, de melhoria de qualidade de vida e redução de sintomas após a introdução do Omalizumabe se comparado ao período em que não estavam usando esta medicação.” (Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará)

“Temos um banco de aproximadamente 800 pacientes, com 23 recebendo Omalizumabe, via protocolo específico estabelecido com a Secretaria de Saúde. O paciente mais antigo está recebendo há 8 anos. (...) Nossa experiência é excelente, com 85 % dos paciente apresentando melhora espetacular de sua doença, com redução drástica das hospitalizações, uso de corticoide oral, comorbidades sistêmicas e ganho pronunciado da qualidade de vida.” (Ambulatório de asma de difícil controle da Santa casa de São Paulo)

“[...] usamos em 24 pacientes do SUS, no HBDF com melhora considerável da qualidade de vida em 80% destes pacientes que entram no protocolo de asma grave do GINA 2015 e em paciente do consultório há dez anos com excelente resposta e mudança na qualidade de vida e retirada do uso de corticosteroide oral.” (Hospital de Base do Distrito Federal)

“Atualmente, acompanhamos cerca de 300 pacientes/mês em ambulatório de referência da Universidade atendendo pacientes do SUS temos ao redor de 20 pacientes com indicação do uso de Omalizumabe e sem acesso ao tratamento. Mesmo em pacientes portadores de comorbidade, tais como rinite, refluxo gastroesofágico, tabagismo houve melhora significativa do controle da asma e da qualidade de vida com o uso do Omalizumab.” (Unifesp/Escola Paulista de Medicina)



“[...] em torno de 2.500 pacientes cadastrados, em tratamento regular com LABA, CI e/ou antileucotrieno, CO. Porém, 9 pacientes acompanhados criteriosamente apresentavam asma de difícil controle, apesar de todo arsenal de medicações prescritas em altas doses. Assim, em 2011, iniciamos o uso de omalizumabe (...). Os pacientes apresentam controle parcial, menos exacerbações/internações, redução das doses de medicação e melhora da qualidade de vida.” (Ambulatório especializado de asma moderada, grave do Hospital de Messejana - Hospital Coração e Pulmão)

“ [...] a maioria das crianças em uso de omalizumabe reduziram de forma importante a quantidade e intensidade das exacerbações e sintomas, algumas ficando totalmente assintomáticas. (...) Atualmente, de um ambulatório de aproximadamente 300 asmáticos, sendo o centro aplicador de referência na minha cidade, temos somente 12 crianças em uso do omalizumabe”. (Profissional de saúde que trabalha com crianças asmáticas em centro de referência em Porto Alegre)

“ [...] atendo cerca de 300 pacientes ao mês há mais de 10 anos. Tenho no máximo 5 pacientes que poderiam se enquadrar no diagnóstico de Asma Grave e 4 pacientes que fizeram ou fazem uso do medicamento em questão o Omalizumabe. (...) 3 tiveram excelente resposta ao medicamento, com redução importante das crises, redução do uso de corticoide oral”. (Pneumologista do DF)

“De acordo com trabalho meu de vida real em asmáticos brasileiros, em fase de publicação, praticamente 80% dos pacientes aumentaram a qualidade de vida medida pelo AQLQ (>0.5). Um terço aumentou o AQLQ acima de 1.5. Houve melhora ainda dos sintomas noturnos e diurnos, uso de medicação de resgate, idas a PS, hospitalizações.” (Profissional da saúde do RJ)

Outros profissionais (n = 10) não identificaram suas instituições ou o número de pacientes tratados, mas disseram observar excelentes resultados com o uso do omalizumabe, com melhora do controle da doença e na qualidade de vida, redução do uso de corticoide, redução de internações e atendimentos em unidades de emergência.



Contribuições de pacientes (n = 31)

Dos 31 pacientes que contribuíram na consulta pública, 18 relataram que fizeram uso do medicamento, mas somente 13 realmente utilizaram o medicamento, os outros 6 indicaram uso de outros medicamentos. Dos 13 pacientes que realmente utilizaram o omalizumabe, 8 relataram suas experiências pessoais com seu uso e os outros 5 disseram que são a favor da inclusão do medicamento no SUS para os pacientes que não conseguem o controle da asma com os tratamentos convencionais.

Os pacientes que descreveram suas experiências pessoais relataram mudança de vida após o uso do omalizumabe, com melhor qualidade de vida, retirada do corticosteroide oral, fim das crises e das internações. Relatam também recaídas na falta do medicamento.

Exemplo de relato de experiência pessoal de paciente:

“[...] somente depois que utilizei a medicação descobri que eu não vivia, simplesmente sobrevivia (...) Passei 33 anos frequentando pronto socorros, deixando de fazer as coisas que pessoas sem Asma Grave fazem, hoje respiro, vivo, faço o que todo mundo faz. Só sabe o que é sofrer de Asma Grave, quem tem a doença, o familiar que acompanha, os amigos, colegas de trabalho. Todo mundo acaba se limitando e se restringindo em virtude de um único doente [...]”

Contribuição de Familiar, amigo ou cuidador de paciente (n = 132)

Dos 132 participantes, 1 relatou que já teve experiência com o omalizumabe como profissional e 29 como cuidador ou responsável.

Exemplo de relato de experiência pessoal de familiar:

“Minha filha usa Xolair a mais de 2 anos e melhorou muito com o uso do medicamento, inclusive com a redução de uso de vários outros produtos que ela era medicada e já não surgia mais efeito. Para se ter uma idéia, nem andar ela estava aguentando, hoje faz natação e corrida [...]”



RESPOSTA DA CONITEC À CONSULTA PÚBLICA

Em resposta aos questionamentos e críticas feitos ao relatório da CONITEC durante a consulta pública, o relatório de recomendação inicial da CONITEC foi modificado: ao invés da avaliação somente da metanálise de Normansell (2014), que considerou somente ensaios clínicos randomizados e duplo cegos, decidiu-se avaliar individualmente todos os ensaios clínicos em pacientes graves, incluindo também os abertos, e os estudos observacionais de vida real. Foram construídas tabelas com os resultados dos estudos, separadas por tipo de desfecho clínico. As sugestões de alteração do texto também foram observadas. Os estudos anexados pelos participantes da consulta pública foram lidos: as revisões sistemáticas e ensaios clínicos citados já haviam sido descritos neste relatório, mas para aqueles que não foram incluídos neste relatório, foi dada maior ênfase ao motivo da não inclusão; as revisões narrativas não foram consideradas, conforme os critérios de seleção dos estudos descritos anteriormente.

As questões relacionadas à avaliação econômica e ao o impacto orçamentário da incorporação do omalizumabe não foram solucionadas durante a consulta pública e, por isso, não houve alterações nesses itens.

10. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC APÓS CONSULTA PÚBLICA

No dia 07 de abril de 2016, durante a 44ª reunião ordinária da CONITEC, foram apresentadas as contribuições obtidas durante a consulta pública nº 38/2015. Foram considerados os seguintes pontos: a maioria dos estudos disponíveis avaliam a eficácia do omalizumabe em pacientes com asma grave não controlados com CI + LABA; o relato de experiências clínicas de profissionais de saúde com o omalizumabe em pacientes graves, muitos em uso de corticosteroide oral; os pacientes com asma grave em uso de corticosteroides orais não são adequadamente representados nos ensaios clínicos; a maioria dos estudos observacionais disponíveis não possui grupo controle e o único que possui não mostra diferenças de resultados entre os pacientes do grupo omalizumabe e os pacientes do grupo controle; e o alto custo do medicamento. Com base nessas considerações, os membros presentes na reunião concordaram em convidar especialistas no tratamento da asma grave para relatar suas experiências clínicas com o uso do omalizumabe ao Plenário da CONITEC,



esclarecendo os critérios de seleção dos pacientes elegíveis ao tratamento com o medicamento na prática clínica atual.

11. APRESENTAÇÃO DE ESPECIALISTAS EM ASMA GRAVE

No dia 05 de maio de 2016, na 45ª reunião ordinária da CONITEC, especialistas de dois diferentes Centros de Referência no tratamento da asma grave apresentaram suas experiências clínicas com o omalizumabe: o grupo de doenças obstrutivas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFM-USP) e o Centro de Referência para asma de difícil controle do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto - USP (HCFMRP-USP).

Esses Centros utilizam o omalizumabe para tratar pacientes com asma grave, segundo critérios de elegibilidade estabelecidos por seus protocolos internos, sendo o medicamento fornecido por ação judicial. Além dos estritos critérios de inclusão para seleção dos pacientes elegíveis ao tratamento com o omalizumabe, foram também apresentadas as experiências clínicas dos pacientes em uso do medicamento.

O HCFM-USP relatou uma avaliação recentemente concluída: de um universo de 2500 pacientes com asma de difícil controle atendidos anualmente no ambulatório de asma do HC-INCOR, o omalizumabe foi administrado a 12 pacientes selecionados criteriosamente, dos quais 8 permaneceram em tratamento após 16 semanas de uso do omalizumabe; exceto por 1 paciente, todos os demais usavam corticoides orais (apesar de não ser um critério obrigatório para inclusão dos pacientes no tratamento), além de altas doses de corticoides inalatórios. O HCFMRP-USP apresentou a experiência de 23 pacientes em uso de omalizumabe, 10 em uso de corticosteroide oral contínuo e o restante em uso de altas doses de corticosteroide inalatório (maiores que 1500 mcg/dia de beclometasona ou equivalente).

Os serviços concordam que o omalizumabe deve ser disponibilizado para um grupo específico de pacientes com asma grave não controlada com os tratamentos convencionais ofertados pelo SUS, seguindo critérios de elegibilidade bem definidos em protocolos clínicos. Após as apresentações dos especialistas convidados, a demanda sobre a incorporação no SUS do omalizumabe para asma grave não controlada foi apreciada pelo Plenário da CONITEC.



12. DELIBERAÇÃO FINAL

Após a apresentação dos especialistas em tratamento da asma grave, os membros do Plenário da CONITEC, discutiram os seguintes pontos:

- Os ensaios clínicos que avaliaram o uso do omalizumabe foram realizados em pacientes com asma grave não controlados com CI + LABA ou somente com CI, indicação de bula do medicamento, o que não corresponde aos critérios de seleção dos pacientes que têm utilizado o omalizumabe na prática clínica que, por apresentar maior gravidade da doença, se beneficiariam mais do tratamento;
- Os pacientes selecionados pelos Centros de Referência no tratamento da Asma Grave, através de critérios bem definidos, apresentam maior gravidade da doença do que os pacientes avaliados nos ensaios clínicos disponíveis;
- Os resultados dos estudos publicados do uso do omalizumabe em pacientes graves, de acordo com os critérios de inclusão utilizados pelos Centros de Referência, foram análises de subgrupos dos estudos maiores que, em geral, não demonstram eficácia do omalizumabe quando comparado ao placebo, embora não possuam poder estatístico para que se possa concluir o efeito do medicamento nesse subgrupo de pacientes;
- A demanda da empresa Novartis propõe a incorporação do omalizumabe para o tratamento de pacientes com asma grave não controlada apesar do tratamento com médias ou altas doses de CI + LABA, o que não corresponde exatamente aos critérios de inclusão dos pacientes que atualmente estão em uso do omalizumabe em centros de referência;
- Os critérios de seleção de pacientes candidatos ao uso de omalizumabe utilizados na prática clínica são diferentes entre os centros de referência, além de não serem os mesmos utilizados nos estudos científicos, o que denota um caráter ainda experimental do perfil dos pacientes que terão maiores benefícios do tratamento com o omalizumabe;
- Na população de pacientes para a qual o demandante solicitou a incorporação do omalizumabe, o medicamento foi considerado potencialmente pouco custo-efetivo e de elevado impacto orçamentário.

Assim, os membros presentes na reunião do plenário do dia 05/05/2016 deliberaram, por unanimidade, não recomendar o omalizumabe para o tratamento da asma alérgica grave não controlada com uso de média ou alta dose de corticoide inalatório associado a um beta 2-agonista de longa ação.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº191/2016.



13. DECISÃO

PORTARIA Nº 28, DE 6 DE JULHO DE 2016

Torna pública a decisão de não incorporar o omalizumabe para o tratamento da asma alérgica grave não controlada com uso de média ou alta dose de corticoide inalatório associado a um beta 2-agonista de longa ação, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO SUBSTITUTO 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 omalizumabe para o tratamento da asma alérgica grave não controlada com uso de média ou alta dose de corticoide inalatório associado a um beta 2-agonista de longa ação, no âmbito do 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://conitec.gov.br/>.

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.

PEDRO REGINALDO DOS SANTOS PRATA

Publicada no DOU nº 130, de 08 de julho de 2016, pág. 35.



14. REFERÊNCIAS

- 1 - National Horizon Scanning Centre (NHSC). Omalizumab (Xolair) for severe persistent allergic asthma in children. February 2009. University of Birmingham. National Institute for Health Research.
- 2 - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta de produtos. Medicamentos. Xolair (omalizumabe).
http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentos.asp
- 3 - From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
- 4 - World Health Organization (WHO). Chronic Respiratory Diseases. Asthma. November 2013. Disponível em: <http://www.who.int/respiratory/asthma/en/>. Acesso em 11/11/2015.
- 5 - Humbert M, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005;60(3):309-316.
- 6 - Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012. *J Bras Pneumol*.v.38, Suplemento 1, p.S1-S46 Abril 2012.
- 7 - Solé D et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) – Phase 3. *Jornal de Pediatria (Rio J)*. 2006;82(5):341-6.
- 8 - Simões SM, Cunha SS, Barreto ML, Cruz AA. Distribution of severity of asthma in childhood. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(5):417-423.
- 9 - Ministério da Saúde. Portaria nº 1.317, 25 de novembro de 2013. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/22/PT-SAS-N---1317-alterado-pela-603-de-21-de-julho-de-2014.pdf>. Acesso em 11/11/2015
- 10 - Global Initiative for Asthma – GINA [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma. [cited 2011 Apr 1] Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2010. [Adobe Acrobat document, 119p.] Available from: http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2010.pdf
- 11 - Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012. *J Bras Pneumol*.v.38, Suplemento 1, p.S1-S46 Abril 2012.
- 12 - Norman G, Faria R, Paton F, Llewellyn A, Fox D, Palmer S, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2013; 17(52): 1-342.
- 13 - Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. *J Asthma*. 2012 Mar;49(2):144-52.



- 14 - Rubin A, Souza-Machado A, Andrade-Liam M, Ferreira F, Honda A., Matoso T. Effect of Omalizumab as Add-on Therapy on asthma-related Quality of life in Severe Allergic Asthma: A Brazilian study (QUALITX). *Asthma J.* 2012;1-6.
- 15 - Bousquet J., Siergiejko Z., S'wiebicka E., Humbert M., et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy* 2011;66:671–678.
- 16 - Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L. Omalizumab in Severe Allergic Asthma Inadequately Controlled With Standard Therapy. A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2011;154:573-582.
- 17 - Ohta K., Miyamoto T., Amagasaki T., Yamamoto M. Efficacy and Safety of Omalizumab in an Asian Population With Moderate-to-Severe Persistent Asthma. *Respirology* 2009;14:1156-1165.
- 18 - Niven R., Chung K.F., Panahloo Z., et al. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Respir Med.* 2008 Oct;102(10):1371-8.
- 19 - Humbert M, Beasley R, Ayres J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005;60(3):309-316.
- 20 - Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004; 59(7):701-708.
- 21 - Caminati M., Senna G., Bianchi F.C., et al. Omalizumab Management Beyond Clinical Trials: The Added Value of a Network Model. *Pulmonary Pharmacol & Therapeutics* 2014;29:74-79.
- 22 - Barnes N., Menzies-Gow A., Mansur A.H., et al. Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Retrospective UK Real-World Study. *Journal of Asthma*, 2013; 50(5):529-536.
- 23 - Braunstahl G.J., Chen C.W., Maykut R., et. al. The eXpeRience registry: The 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respiratory Medicine* (2013a);107: 1141-1151.
- 24 - Braunstahl G.J., Chlumský J., Peachey G. and Chen C.-W. Reduction in oral corticosteroid use in patients receiving omalizumab for allergic asthma in the real-world setting. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2013b; 9:47.
- 25 - Grimaldi-Bensouda L., Zureik M., Aubier M., et. al. Does Omalizumab Make a Difference to the Real-life Treatment of Asthma Exacerbations? *Chest* 2013; 143(2):398–405.
- 26 - Lafeuille M.-H., Dean J., Zhang J., et al. Impact of omalizumab on emergency-department visits, hospitalizations, and corticosteroid use among patients with uncontrolled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 109 (2012) 59–64.
- 27 - Lafeuille M.-H., Gravel J., Zhang J., et al. Association Between Consistent Omalizumab Treatment and Asthma Control. *J Allergy Clin Immunol: In Practice* 2013;1:51-7.
- 28 - Schumann C., Kropf C., Wibmer T., et al. Omalizumab in patients with severe asthma: the XCLUSIVE study. *Clin Respir J.* 2012 Oct;6(4):215-27.



- 29 - Tzortzaki E.G., Georgiou A., Kampas D., et al. Long-term omalizumab treatment in severe allergic asthma: the South-Eastern Mediterranean "real-life" experience. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012 Feb;25(1):77-82.
- 30 - Wittchen H.U., Mühlig S., Klotsche J., et al. Omalizumab versus 'usual care': results from a naturalistic longitudinal study in routine care. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;159(1):83-93.
- 31 - Cazzola M., Camiciottoli G., Bonavia M., et al. Italian real-life experience of omalizumab. *Respir Med.* 2010 Oct;104(10):1410-6.
- 32 - Molimard M., Buhl R., Niven R., et al. Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data. *Respir Med.* 2010 Sep;104(9):1381-5.
- 33 - Brusselle G., Michils A., Louis R., et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med.* 2009 Nov;103(11):1633-42.
- 34 - Korn S., Thielen A., Seyfried S., et al. Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. *Respir Med.* 2009 Nov;103(11):1725-31.
- 35 - Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med.* 2011 Mar 17;364(11):1005-15.
- 36 - Kulus M, Hébert J, Garcia E, et al. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin.* 2010 Jun;26(6):1285-93.
- 37 - Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al.. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Dec;124(6):1210-6.
- 38 - Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J.* 2013 Nov;42(5):1224-33.
- 39 - Long A., Rahmaoui A., Rothman K.J., et al. Incidence of Malignancy in Patients With Moderate-to-Severe Asthma Treated With or Without Omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:560-7.
- 40 - Chen H., Eisner M.D., Haselkorn T. and Trzaskoma B. Concomitant asthma medications in moderate-to-severe allergic asthma treated with omalizumab. *Respiratory Medicine*, 2013; 107: 60-67.
- 41 - Eisner M.D., Yegin A., Trzaskoma B. Severity of Asthma Score Predicts Clinical Outcomes in Patients With Moderate to Severe Persistent Asthma. *Chest* 2012; 141(1):58–65.
- 42 - Storms W., Bowdish M.S., Farrar J.R. Omalizumab and asthma control in patients with moderate-to-severe allergic asthma: a 6-year pragmatic data review. *Allergy Asthma Proc.* 2012 Mar-Apr;33(2):172-7.
- 43 - Corren J., Casalew T.B., Lanierz B., et al. Safety and tolerability of omalizumab. *Clinical & Experimental Allergy*, 2009 (39) 788–797.
- 44 - Davis LA. Omalizumab: A model therapy for allergy asthma. *An Pharmacother.* 2004. 38: 1236-42.
- 45 - Milgrom H, Fowler-Taylor A, Vidaurre CF, Jayawardene S. Safety and tolerability of omalizumab in children with allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jan;27(1):163-9.



- 46 - Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 1. Art. No.: CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub4.
- 47 - Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011; 139(1): 28-35.
- 48 - NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma. Technology appraisal guidance. Published: 24 April 2013. Disponível em: nice.org.uk/guidance/ta278.
- 49 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal. Omalizumab Treatment for Adults and and Children with Allergic Asthma: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. 9 March 2015.
- 50 - Lai T, Wang S, Xu Z, Zhang C, Zhao Y, Hu Y, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:8191.
- 51 - Chanez P, Contin-Bordes C, Garcia G, Verkindre C, Didier A, De Blay F, et al. Omalizumab-induced decrease of FcRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respiratory Medicine* 2010; Vol. 104, issue 11:1608–17.
- 52 - Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration* 2012;83:520–8.
- 53 - Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgcock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004;59(7):709–17.
- 54 - Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1–12.
- 55 - Australian Government. Department of Health. The Pharmaceutical Benefits Scheme. Omalizumab. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/10109C-10122R>. Acesso em: 24/11/2015.
- 56 - Scottish Medicines Consortium. NHS Scotland. Omalizumab 75mg, 150mg solution for injection (Xolair). Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/708_11_omalizumab_xolair/omalizumab_75mg_150mg_solution_for_injection_Xolair. Acesso em: 24/11/2015.



15. ANEXO I – ensaios clínicos incluídos pelo demandante e nas revisões sistemáticas selecionadas

ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS	REVISÕES SISTEMÁTICAS					ANÁLISE PELO DGITS
	Normansell 2014	Norman 2013	Lai 2015	Rodrigo 2011	Novartis	
Ayres 2004 ²⁰		X			X	CONSIDERADO
Bardelas 2012 ¹³	X	X			X	CONSIDERADO
Boulet 1997	X					Excluído: asma leve estável
Bousquet 2011 (EXALT) ¹⁵		X			X	CONSIDERADO
Buhl 2002			X			Excluído: extensão de Solèr 2001
Busse 2001	X			X		Excluído: pacientes usavam CI isolado, sem LABA
Busse 2011 (6 a 20 anos) ³⁵	X	X	X		X	CONSIDERADO
Chanez 2010 ⁵¹	X	X				CONSIDERADO
Djukanovic 2004	X					Excluído: asma leve a moderada estável
Fahy 1997	X					Excluído: asma leve
Fahy 1999	X					Excluído: asma leve
Finn 2003			X			Excluído: análise de Busse 2001
Garcia 2012	X					Excluído: asma não atópica
Gevaert 2012	X					Excluído: pacientes com pólipos nasais alérgicos e não alérgicos (asma como comorbidade, sem definição de gravidade)
Hanania 2011 ¹⁶	X	X			X	CONSIDERADO
Holgate 2004	X			X		Excluído: pacientes com asma controlada
Hoshino 2012 ⁵²		X				CONSIDERADO
Humbert 2005 (INNOVATE) ¹⁹	X	X		X	X	CONSIDERADO
kulus 2010 (em crianças) ³⁶					X	CONSIDERADO
Lanier 2003			X			Excluído: extensão de Busse 2001



Lanier 2009 (em crianças) ³⁷	X	X	X	X	X	CONSIDERADO
Massanari 2010	X					Excluído: asma estável
Milgrom 1999	X					Excluído: omalizumabe intravenoso
Milgrom 2001	X			X		Excluído: asma estável
NCT00096954	X					Excluído: ensaio clínico não publicado
NCT01007149	X					Excluído: asma não atópica
Niven 2008 (análise de subgrupo do estudo Ayres 2004) ¹⁸			X		X	CONSIDERADO
Ohta 2009 ¹⁷	X	X		X	X	CONSIDERADO
Prieto 2006	X					Excluído: asma leve a moderada
Vignola 2004 (SOLAR) ⁵³	X	X		X		CONSIDERADO
Solèr 2001	X			X		Excluído: asma estável e sem uso de LABA
van Rensen 2009	X					Excluído: asma leve
Rubin 2012 (realizado no Brasil) ¹⁴					X	CONSIDERADO

Referências adicionais:

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

Buhl, R. et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. Eur Respir J 20, 73–78 (2002).

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

Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, et al. Effects of treatment with antiimmunoglobulin

E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine 2004;170(6):583–93.

Eisner M.D., Yegin A., Trzaskoma B. Severity of Asthma Score Predicts Clinical Outcomes in Patients With Moderate to Severe Persistent Asthma. Chest 2012; 141(1):58–65.

Fahy JV, Flemming HE, Wong HH, Liu JT, Su JQ, Reimann J, et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 1997;155(6):1828–34.



- Fahy JV, Cochrout DW, Boulet LP, Wong HH, Deschesnes F, Davis EE, et al. Effect of aerosolized anti-IgE (E25) on airways responses to inhaled allergen in asthmatic subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999;160(3):1023–7.
- Finn, A. et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 111, 278–284 (2003).
- Garcia G, Magnan A, Chiron R, Girodet P-O, Le Gros VMH. A proof-of-concept randomized-controlled trial of omalizumab in patients with severe difficult to control nonatopic asthma [Abstract]. *European Respiratory Journal* 2012;40(Suppl 56):856s.
- Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and non-allergic patients with nasal polyps and asthma [Abstract]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012; 129(2 Suppl):AB69 [258].
- Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant antiimmunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clinical Experimental Allergy* 2004;34(4):632–8.
- Lanier, B. Q. et al. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 91, 154–159 (2003).
- Massanari M, Nelson H, Casale T, Busse W, Kianifard F, Geba GP, et al. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 125(2):383–9.
- Milgrom H, Fick RB, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *New England Journal of Medicine* 1999;341(26):1966–73.
- Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001;108:36.
- NCT00096954. A Prospective, Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy of Omalizumab (Xolair) in Atopic Asthmatics With Good Lung Capacity Who Remain Difficult to Treat (EXACT). [Http://clinicaltrials.gov/show/NCT00096954](http://clinicaltrials.gov/show/NCT00096954) (accessed 7 January 2013).
- NCT01007149. A 16-Week Treatment, Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess the Effect of Omalizumab on the Expression of FcμRI Receptors of Blood Basophils and Dendritic Cells in Patients With Severe Persistent Non-Atopic Asthma, Uncontrolled Despite Optimal Therapy. www.clinicaltrials.gov/show/NCT01007149 (accessed 7 January 2013).
- Prieto L, Gutierrez V, Colas C, Tabar A, Perez-Frances C, Bruno L, et al. Effect of omalizumab on adenosine 5'-monophosphate responsiveness in subjects with allergic asthma. *International Archives of Allergy and Immunology* 2006;139(2):122–31.
- Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *European Respiratory Journal* 2001;18:254–61.
- van Rensen EL, Evertse CE, van Schadewijk WA, van Wijngaarden S, Ayre G, et al. Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment. *Allergy* 2009;64(1):72–80.



16. ANEXO II – Características dos estudos incluídos

ECR INCLUÍDOS ADULTOS (≥ 12 anos)	Desenho e População	Intervenção (n = amostra)
Ayres 2004 (IA 04) ²⁰ Multinacional: 5 países Europa	ECR aberto Pacientes com idade entre 12 e 73 anos Gravidade: asma alérgica moderada a grave sintomáticos apesar de receberem média ou altas doses diárias de CI (38,8% em uso de 2000mcg/d de beclometasona ou equivalente, 30,1% com 1000mcg e 16,0% com 4000mcg) 78% dos pacientes em uso contínuo de CI/LABA e 21,2% também utilizavam CO	Omalizumabe + melhor cuidado de suporte (n=206) X melhor cuidado de suporte (n=106) Duração: 12 meses
Niven 2008 ¹⁸ Europa	Análise post-hoc de subgrupo do estudo de Ayres et al. 2004: Pacientes com idade entre 12 a 73 anos Gravidade: asma alérgica persistente grave inadequadamente controlados apesar de altas doses de CI+LABA (usaram CO no ano anterior)	Omalizumabe + melhor cuidado de suporte (n=115) X melhor cuidado de suporte (n=49) Duração: 12 meses
Bardelas 2012 ¹³ EUA	ECR duplo cego controlado por placebo Pacientes ≥ 12 anos Gravidade: asma alérgica persistente inadequadamente controlada apesar do uso de média ou alta dose de CI+LABA (fluticasona 250 µg/salmeterol 50 µg uma inalação ao dia ou budesonida 160 µg/formoterol 4,5 µg duas inalações duas vezes ao dia) ou CI + outro tratamento de manutenção da asma	Omalizumabe (n=136) ou placebo (n=135) Duração: 24 semanas
Bousquet 2011 (EXALT) ¹⁵ Multinacional: 14 países	ECR aberto Pacientes com idade entre 12-75 anos Gravidade: asma alérgica grave persistente não controlada apesar do tratamento diário com altas doses de CI (>1000µg/dia de dipropionato de beclometasona ou equivalente) +LABA	Omalizumabe adicionado à terapia otimizada (n=272) X Terapia otimizada (n=128) Duração: 32 semanas
Chanez 2010 ⁵¹ França	ECR duplo cego controlado por placebo Pacientes ≥ 18 anos Gravidade: asma alérgica grave persistente não controlada apesar do tratamento diário com altas doses de CI (>1000µg/dia de dipropionato de beclometasona ou equivalente) +LABA	Omalizumabe (n = 20) X placebo (n = 11) Duração: 16 semanas
Hanania 2011 ¹⁶ EUA e Canadá	ECR duplo cego controlado por placebo Pacientes com idade entre 12-75 anos Gravidade: asma alérgica grave persistente não controlada apesar do tratamento diário com altas doses de CI (≥500 µg de fluticasona duas vezes ao dia)+LABA com ou sem outro medicamento de	Omalizumabe (n=427) X placebo (n=423) Três subgrupos foram estratificados antes da randomização, em relação aos medicamentos usados na baseline: M1: em uso de CI+LABA;



	controle	M2: em uso de CI+LABA + ≥ 1 medicamento controlador, exceto CO; M3: em uso de CI+LABA + CO Duração: 48 semanas
Hoshino 2012 ⁵² Japão	ECR aberto Pacientes com idade entre 20-75 anos Gravidade: asma alérgica grave persistente não controlada apesar do tratamento com CI (≥400µg/dia fluticasona ou equivalente)+ LABA 16 semanas	Tratamento com omalizumabe (n = 14) X pacientes com terapia convencional sem omalizumabe (n = 16) Duração: 16 semanas
Humbert 2005 (INNOVATE) ¹⁹ Multinacional: 14 países	Pacientes com idade entre 12-75 anos Gravidade: asma alérgica grave persistente não controlada apesar do tratamento diário com altas doses de CI (>1000µg/dia de dipropionato de beclometasona ou equivalente) + LABA	Omalizumabe (n=209) X placebo (n=210) Duração: 28 semanas
Ohta 2009 ¹⁷ Japão	ECR duplo cego controlado por placebo Pacientes com idade entre 20-75 anos Gravidade: asma alérgica moderada a grave não controlada apesar do uso CI (≥800µg/dia de dipropionato de beclometasona ou equivalente) + LABA ou CI + teofilina, anti-leucotrieno ou CO	Omalizumabe (n=158) X placebo (n=169). Duração: 16 semanas
Rubin 2012 (QUALITIX) ¹⁴ Brasil	ECR aberto Pacientes com idade entre 12-75 anos Gravidade: asma alérgica grave persistente não controlada apesar do tratamento com CI (≥500µg/dia fluticasona ou equivalente)+ LABA	Omalizumabe adicionado à terapia LABA + CI (n=88) X terapia LABA + CI (n=38) Duração: 20 semanas
Vignola 2004 (SOLAR) ⁵³ Não relatado o local	ECR duplo-cego, placebo controlado Pacientes com idade entre 12-75 anos Gravidade: asma alérgica por pelo menos 1 ano e rinite alérgica persistente por no mínimo 2 anos. Todos os pacientes estavam em uso de no mínimo 400mcg/dia de CI e tinham histórico de no mínimo 2 visitas não programadas ao consultório médico, devido à asma durante o último ano ou no mínimo 3 durante os últimos 2 anos. Pacientes recebendo corticosteroides sistêmicos foram excluídos. Pacientes em uso de LABA: 86 (41,1%) no grupo omalizumabe X 73 (36,2%) no placebo.	Omalizumabe (n = 209) X placebo (n = 196) Duração: 28 semanas



ESTUDOS OBSERVACIONAIS ADULTOS (≥12 anos)	Desenho e População	Intervenção (n = amostra)
Caminati 2014 ²¹ Itália (NEONet – North East Omalizumab Network)	Estudo observacional retrospectivo Pacientes ≥ 18 anos que haviam recebido pelo menos uma dose de omalizumabe Gravidade: asma alérgica grave (etapa 5 do GINA) Fonte dos dados: dados foram coletados de prontuários médicos entre abril e setembro de 2013 (Avaliação antes e depois)	Omalizumabe (n = 59) Duração: Média de 22,97 meses (DP: 16,55)
Barnes 2013 ²² Reino Unido	Estudo retrospectivo observacional Pacientes > 12 anos que estavam em uso de omalizumabe por ≥12 meses. Gravidade: asma alérgica grave Fonte dos dados: os dados foram coletados de prontuários médicos entre fevereiro/2010 e janeiro/2011.	Omalizumabe: 136 pacientes que receberam pelo menos 1 dose (66,2%, n = 90, haviam usado CO nos 6 meses anteriores ao estudo) 24 (17,6%) pacientes foram classificados como não respondedores, na semana 16 (conforme critério de bula), e saíram do estudo. Duração: 12 meses
Braunsthil 2013a ²³ (avaliação de vários desfechos) e 2013b ²⁴ (avaliação somente de CO) - Estudo eXpeRience 14 países da Europa, Américas e Ásia	Estudo observacional global de registro de pacientes, pós-marketing Pacientes com asma alérgica (≥ 12 anos) persistente não controlada que tinham iniciado omalizumabe dentro das 15 semanas prévias ao estudo. 82.1% em uso de CI + LABA e 28.4% em monoterapia com CO Fonte dos dados: dados coletados prospectivamente. Dados das características dos pacientes no ano anterior ao uso de omalizumabe foram coletados de prontuários médicos.	Omalizumabe (n = 943) 690 (75,3%) tinham asma não controlada e 694 (73,6%) completaram os 2 anos de seguimento; 157 (16,6%) descontinuaram. Duração: 2 anos
Grimaldi-Bensouda 2013 ²⁵ França	Estudo observacional de mundo real Pacientes ≥18 anos Gravidade: asma grave não controlada apesar do uso de CI + LABA e CO Fonte dos dados: dados coletados durante as visitas dos investigadores. Dados dos pacientes em uso de omalizumabe comparados aos dados dos mesmos pacientes antes do uso e aos dados de outros pacientes não controlados sem uso de omalizumabe.	767 pacientes foram recrutados, dos quais 374 receberam omalizumabe pelo menos uma vez (16,3%, n = 61, pararam o tratamento) 309 (40,3%) dos 767 pacientes estavam em uso de CO e 284 (37%) já usavam omalizumabe na baseline. Duração: Média de 20,4 meses
Lafeuille 2012 ²⁷ EUA	Estudo retrospectivo observacional (coorte antes e depois) Pacientes ≥12 anos Gravidade: asma não controlada com pelo menos 8 meses de tratamento com altas doses de CI +LABA, durante os 12 meses iniciais do estudo (baseline), chamado período pré-omalizumabe. Os pacientes foram observados por 12 meses após início do omalizumabe (período pós-omalizumabe). Fonte dos dados: dados coletados da base de dados administrativa e integrada contendo dados de 45 grandes empresas, planos de saúde, governo e organizações públicas	644 pacientes envolvidos (idade média 49,9 anos e 95,2% 18 ≥ anos de idade; 1,2% (n = 8) < 12 anos e 3,6% (n =23) de 12 a 17 anos); 93,5% em uso de CO na baseline Duração: 12 meses de uso de omalizumabe comparado com 12 meses anteriores sem uso de omalizumabe
Schumann 2012 ²⁸ Estudo Xclusive Alemanha	Estudo aberto, prospectivo observacional, pós-marketing Pacientes (> 12 anos, média de idade de 43,6 ± 16,9) Gravidade: asma grave com duração de pelo menos 2 anos, a qual se mantinha não controlada, apesar do tratamento diário com altas doses de CI + LABA, de acordo com a etapa 4 do GINA.	Omalizumabe (n = 195). Todos os pacientes tiveram medidas de desfecho na semana 16 e 173 (88,7%) dos pacientes foram acompanhados por um período de 6 meses.



	Fonte dos dados: Os dados foram coletados durante as visitas médicas no hospital	Duração: 6 meses após início do uso de omalizumabe
Tzortzaki 2012 ²⁹ Grécia	Estudo retrospectivo observacional, registro de pacientes Pacientes com idade ≥ 12 anos Gravidade: asma alérgica grave persistente não controlada, apesar do tratamento diário com altas doses de CI + LABA Fonte dos dados: Registros médicos foram usados para avaliar a efetividade de omalizumabe em 4 meses, 1 e 4 anos.	60 pacientes envolvidos. 26 (16,6%) dos pacientes usavam CO na baseline. Duração: 4 anos
Wittchen 2012 ³⁰ Alemanha	Desenho: estudo prospectivo longitudinal Pacientes de 16-75 anos Gravidade: asma alérgica grave não controlada de acordo com o GINA. Fonte dos dados: dados coletados durante visitas médicas de acompanhamento (seguimento de 6 meses) com pelo menos 2 avaliações.	O grupo de pacientes tratados com omalizumabe (n=53) foi comparado com o grupo controle (terapia usual - características bio-sociais e clínicas equivalentes) (n=53). O grupo terapia usual poderia estar sendo tratado com as etapas 1 a 5 do GINA, exceto pelo uso do omalizumabe. 66% e 39,6% dos pacientes no grupo omalizumabe e no grupo de terapia usual, respectivamente, estavam em uso de CO na baseline (P = 0,006). Duração: 6 a 8 meses
Cazzola 2010 ³¹ Itália	Estudo prospectivo observacional Pacientes com idade ≥ 12 anos Gravidade: asma alérgica grave persistente não controlada, apesar do tratamento diário com altas doses de CI (dose média de 2224,68 mg/dia de equivalente de beclometasona) associado a um LABA (140 de 142 pacientes estavam em uso de LABA) Fonte dos dados: dados coletados prospectivamente durante visitas médicas de acompanhamento, no ponto inicial (baseline) e nos meses 4, 8 e 12.	Omalizumabe (n = 142) Duração: 12 meses
Molimard 2010 ³² França e Alemanha	Desenho: estudo observacional Pacientes com idade média de 46 anos Gravidade: asma alérgica grave persistente em tratamento com omalizumabe por >16 semanas. Fonte dos dados: Na França, os dados foram coletados de pacientes em uso compassonado de omalizumabe antes de sua comercialização (detalhes publicados em estudo prévio). Na Alemanha, os dados foram obtidos de pacientes tratados com omalizumabe após comercialização (detalhes publicados em estudo prévio).	Omalizumabe por mais de 16 semanas (n = 346) 166 pacientes (48%) recebiam terapia de manutenção com CO (64 (59,3%) na França e 102 (42,9%) na Alemanha). A maioria dos 166 pacientes em uso de CO estavam recebendo tratamento regular com CI (97,6%) e LABA (95,8%) como monoterapia ou em combinação. Duração: além de 16 semanas de terapia com omalizumabe (não específico)
Brusselle 2009 ³³ PERSIST EUA e Bélgica	Estudo prospectivo observacional aberto. Pacientes com idade ≥ 12 anos, com asma alérgica grave não controlada, apesar do tratamento diário com altas doses de CI + LABA, de acordo com o GINA 2005 Os dados foram coletados durante as visitas médicas de acompanhamento.	Omalizumabe (n = 158) Duração: 52 semanas



Korn 2009 ³⁴ Alemanha	Estudo prospectivo observacional pós-marketing. Pacientes ≥ 12 anos com asma alérgica grave não controlada, apesar do tratamento diário com altas doses de CI + LABA Os dados foram coletados de visitas médicas de acompanhamento após 4 e 6 meses.	Omalizumabe (n = 280) Duração: 6 meses
-------------------------------------	--	---

ECR INCLUÍDOS CRIANÇAS (≥ 6 anos)	Desenho e População	Intervenção (n = amostra)
Busse 2011 ³⁵ EUA	ECR duplo cego, controlado por placebo. Crianças e adolescentes (6 a 20 anos; idade média: 10,8 anos; 60% com idade ≤ 12 anos) Gravidade: asma alérgica persistente (73% com asma moderada a grave) não controlada (hospitalização ou consulta de emergência nos 6 a 12 meses anteriores ao estudo), apesar de tratamento com CI + LABA; uso de CO não permitido	Omalizumabe (n = 208) x placebo (n = 211) Foram randomizados 419 pacientes, sendo que 226 (54%) estavam em uso de altas doses de CI (≥500 mcg de fluticasona) + LABA; o restante possuía asma leve. Na análise de eficácia foram avaliados 386 pacientes (92%). Duração: 60 semanas
Lanier 2009 ³⁷ Multinacional: 7 países, incluindo Brasil	Desenho: ECR, duplo cego, controlado por placebo com 2 fases de tratamento: 1ª) 24 semanas com doses fixas de corticosteroide inalatório (permitidos ajustes, se necessário, no caso de exacerbações); 2ª) 28 semanas com redução das doses de corticosteroide inalatório – as doses puderam ser reduzidas em 25% a 50%, uma vez a cada 8 semanas. Crianças (6 a 12 anos; idade média: 8,6 anos) Gravidade: Asma alérgica persistente moderada a grave, inadequadamente controlada apesar de tratamento com médias a altas doses de corticosteroide inalatório (≥ 200 µg/d propionato de fluticasona ou equivalente) associado a LABA (n = 627); 1,3% (n = 8) em uso de corticosteroide oral. As crianças deveriam ter um histórico de exacerbações (≥ 2 em 1 ano, ≥ 3 em 2 anos, ou ≥ 1 exacerbação grave necessitando de hospitalização no ano anterior à entrada no estudo).	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). Entretanto, todas as análises de eficácia foram baseadas na população por intenção de tratar modificada (mITT), consistindo da população por intenção de tratar (ITT) após exclusão de 51 pacientes que não aderiram às Boas Práticas Clínicas (GPC – Good Clinical Practice). O população mITT incluiu 576 pacientes (384 no grupo omalizumabe e 192 no grupo placebo). Omalizumabe (ITT: n = 421 e mITT: n = 384) x Placebo (ITT: n = 206 e mITT: n = 192) Duração: 52 semanas
Kulus 2010 ³⁶ (subgrupo Lanier 2009)	Análise de subgrupo pré-especificada do ECR de Lanier 2009. Subgrupo de crianças (6 a 12 anos; idade média: 8,6 anos) com asma grave inadequadamente controlada, apesar de receber altas doses de CI (≥500 mcg/dia de propionato de fluticasona ou equivalente) associado a um LABA, com ou sem outros medicamentos controladores	Omalizumabe (n=159) X placebo (n=76) Duraçã: 52 semanas



ESTUDOS OBSERVACIONAIS CRIANÇAS (≥ 6 anos)	Desenho e População	Intervenção (n = amostra)
Deschildre 2013 ³⁸ Multicêntrico	Estudo observacional prospectivo Crianças (<18 anos) com asma alérgica grave (etapa 5 da diretriz internacional de tratamento – GINA) Dados coletados através de entrevista com paciente durante visitas médicas de acompanhamento: na primeira administração (visita inicial, V0); após 20 ± 4 semanas (V1); e 52 ± 4 semanas (V2).	Adição de omalizumabe na prática clínica (n = 104) Duração: 1 ano



17. ANEXO III – Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados selecionados de acordo com a escala de Jadad

	Randomização		Cegamento		Há descrição das perdas do seguimento? (ITT)	JADAD		
	SIM	Método apropriado	SIM	Método apropriado	SIM			
ECR ≥ 12 anos								
Ayres 2004 ²⁰	1	-1	0	0	1	1	Novartis	Estudo aberto, omalizumabe + terapia padrão X terapia padrão, não menciona o método de randomização, para o desfecho primário não foram avaliados todos os pacientes
Bardelas 2012 ¹³	1	-1	1	1	1	3	Novartis	Não menciona método de randomização, em relação ao cegamento menciona somente que o placebo era similar em aparência, mas não menciona cegamento dos avaliadores
Bousquet 2011 (EXALT) ¹⁵	1	1	0	0	1	3	Novartis	Estudo aberto, omalizumabe + terapia otimizada X terapia otimizada.
Chanez 2010 ⁵¹	1	1	1	0	1	4	Novartis	Amostra pequena, objetivo primário objetivo primário mudança na expressão de Fc3RI nos basófilos, administradores do medicamento cientes do grupo dos pacientes
Hanania 2011 ¹⁶	1	1	1	1	0	4	Novartis	83 pacientes no grupo omalizumabe e 94 no placebo abandonaram o estudo
Hoshino 2012 ⁵²	1	-1	0	0	0	0	Não relatado	Estudo aberto, mas objetivo principal era avaliar dimensões vias aéreas por tomografia computadorizada. Não foi calculado poder de amostra e todos os pacientes randomizados foram avaliados no desfecho primário, mas não é mencionado quantos pacientes foram avaliados no desfecho de qualidade de vida
Humbert 2005 ¹⁹ (INNOVATE)	1	-1	1	1	1	3	Novartis	Não menciona método de randomização, não houve comparabilidade entre os grupos após a randomização (os grupos apresentaram diferenças em relação a proporção de pacientes com histórico de exacerbações)
Ohta 2009 ¹⁷	1	1	1	-1	1	3	Novartis	O estudo não deixou claro como foi feita a randomização, nem se a avaliação do desfecho foi feita de forma cega, só diz que foi duplo cego
Rubin 2012 (QUALITIX) ¹⁴	1	-1	0	0	1	1	Novartis	Estudo aberto, não menciona método de randomização



Vignola 2004 (SOLAR) ⁵³	1	-1	1	-1	1	1	Novartis	Asma alérgica moderada a grave concomitante com rinite alérgica persistente; os seguintes pontos não estão claros: se houve sigilo de alocação, como foi feita a randomização e se os avaliadores dos desfechos eram cegos
Niven 2008 ¹⁸	análise de subgrupo de Ayres 2004						Novartis	Análise de subgrupo <i>post hoc</i> , perda da randomização, estudo com valor de estudo observacional (não pode ser avaliado por Jadad)
ECR ≥ 6 anos								
Busse 2011 ³⁵	1	-1	1	1	1	3	National Institute of Allergy and Infectious Diseases/ Novartis	Não menciona método de randomização. O estudo não deixou claro se a alocação dos pacientes nos grupos foi sigilosa; foram incluídos 386 pacientes (de 419 randomizados – 92%) na análise de eficácia. O estudo incluiu pacientes adolescentes, não permitindo a análise somente da população pediátrica.
Lanier 2009 ³⁷	1	1	1	-1	0	2	Novartis	É utilizada uma população por ITT modificada (mITT), que exclui pacientes de 2 centros que não seguiram boas práticas clínicas. As características demográficas foram balanceadas nos 2 grupos de pacientes, considerando a população ITT. Não foram apresentadas as características dos pacientes da população mITT, na qual se baseou a análise de eficácia.
Kulus 2010 ³⁶	análise de subgrupo de Lanier 2009						Novartis	Análise de subgrupo <i>post hoc</i> , perda da randomização, estudo com valor de estudo observacional (não pode ser avaliado por Jadad). No estudo original, é utilizada uma população por ITT modificada (mITT), que exclui pacientes de 2 centros que não seguiram boas práticas clínicas