

Reunião Técnica de Análise de Propostas de Atualização do Rol  
Ciclo 2019-2020

# Omalizumabe na asma alérgica grave

Incorporação de uma nova tecnologia

Norma Rubini

Profa. Titular de Alergia e Imunologia

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Coordenadora da Comissão de Políticas de Saúde

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA



# Declaração de Potenciais Conflitos de Interesses

De acordo com a RDC nº 96, de 17 de dezembro de 2008, Art. 41 § 2º da ANVISA e Resolução CFM nº 1974/2011, declaro, vínculos de patrocínio para participação de estudos clínicos, conferências ou atividades de consultoria, com as seguintes indústrias farmacêuticas: AstraZeneca, Danone, FDA Allergenic, GlaxoSmithKline, MSD, Meda, Novartis, Sanofi-Aventis e Takeda.

# Proposta de atualização do Rol

XOLAIR® (omalizumabe) - anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE

## Indicação de uso:

Terapia adicional da asma alérgica grave refratária ao tratamento padrão (corticosteróide inalado em dose alta associado a beta-agonista de ação prolongada  $\pm$  corticoterapia oral), indicada para adultos e crianças (> 6 anos).

## Motivação:

Uma parcela significativa de pacientes com asma alérgica grave não obtém o controle da doença com a terapia padrão disponível e um subgrupo só obtém o controle da doença com o uso de corticoterapia oral, que é associada a maior risco para várias comorbidades, acarretando agravamento do quadro clínico e custos adicionais ao tratamento. O omalizumabe preenche uma necessidade não atendida no tratamento da asma alérgica grave, com redução das exacerbações, redução de exacerbações graves, melhora da qualidade de vida e redução do uso de medicação de controle, com boa tolerabilidade e segurança.

## Cenário da Asma

- A asma é uma das doenças crônicas mais comuns, sendo estimado que acometa 300 milhões de indivíduos no mundo.
- A prevalência de asma está aumentando em vários países.
- A asma é a principal causa de absenteísmo escolar e no trabalho.
- As formas graves de asma correspondem a 5% a 10% e estão associadas a maior mortalidade.
- Os custos diretos e indiretos da asma são altos.
- ✓ A asma mal controlada implica em alto custo financeiro.
- ✓ Os custos com asma grave correspondem a 50% dos custos com asma.
- ✓ Investimentos em medicação de controle tem o potencial de reduzir os custos com cuidados de emergência.

# Definições

**Asma grave** – asma que requer tratamento baseado nas etapas 4 ou 5 – GINA (ICS em dose alta + LABA ou LTRA/teofilina) no último ano ou uso de corticosteróide oral em  $\geq 50\%$  do último ano para prevenção ou que permanecem sem controle apesar desta terapia.

**Asma não controlada** – uma ou mais das características/situações abaixo:

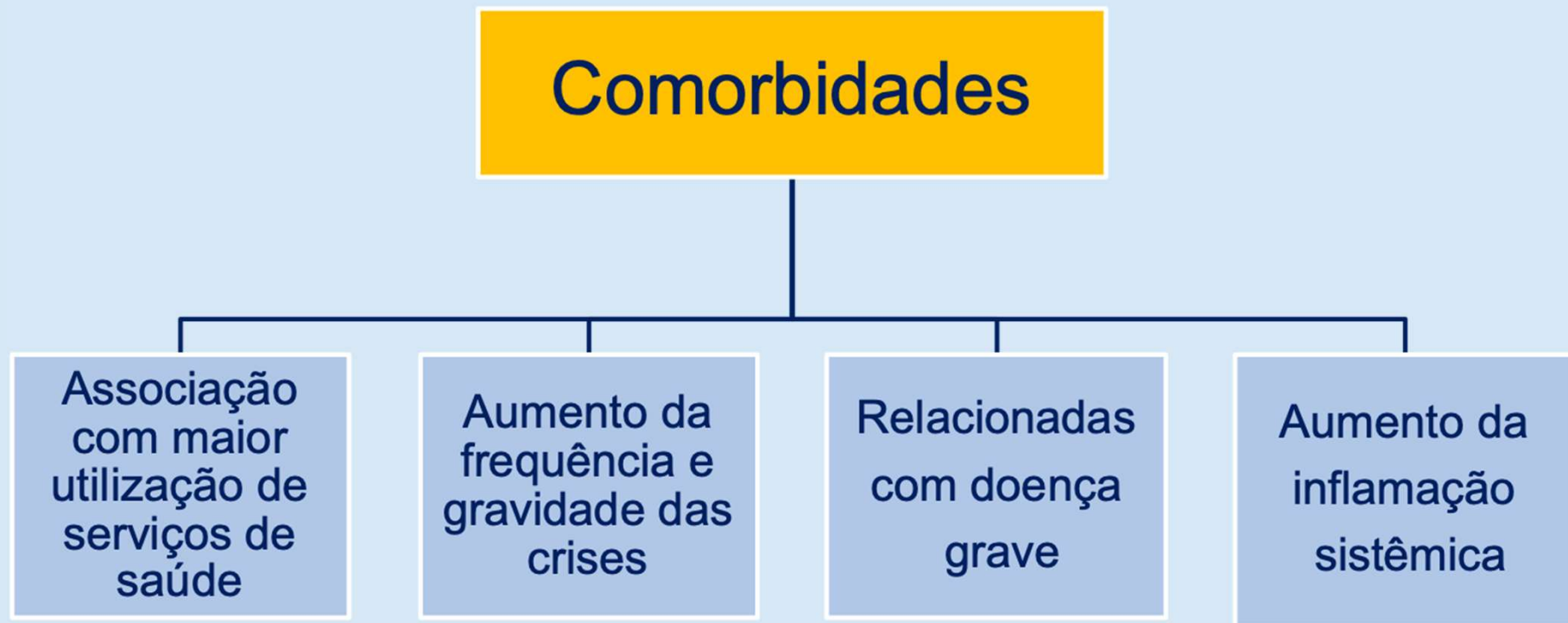
- Controle pobre dos sintomas:  $ACQ > 1,5$ ,  $ACT < 20$  e “asma não controlada” – GINA/NAEPP
- Exacerbações graves frequentes: dois ou mais usos de corticosteróides orais ( $> 3$  dias/cada) no último ano
- Exacerbações graves: pelo menos uma hospitalização, internação em UTI ou necessidade de ventilação mecânica no último ano
- Limitação do fluxo aéreo:  $VEF_1 < 80\%$  do predito após broncodilatação na presença de relação  $VEF_1/CFV$  reduzida

Chung et al, Guidelines Asma Grave – ERS/ATS, 2014

# Investigação em pacientes com asma grave

- Confirmar o diagnóstico de asma
  - Considerar diagnósticos alternativos ou fatores contribuintes para os sintomas (exs.: disfunção de cordas vocais, DPOC, infecções respiratórias recorrentes).
- Investigar / tratar comorbidades
  - Rinossinusite crônica / polipose nasal, obesidade, DRGE, apneia do sono, desordens psicológicas e psiquiátricas.
- Verificar adesão e técnica inalatória
- Investigar exposição ambiental persistente
  - Alérgenos ou poluentes (domésticos ou ocupacionais)
- Investigar o fenótipo de asma


# Efeitos das comorbidades em pacientes com asma




# Impacto da Asma Grave

Pacientes com asma grave *versus* pacientes com asma leve/moderada

 **5x** mais chances de exacerbar<sup>7</sup>

 **15x** mais visitas à emergência\*

 **20x** mais hospitalizações\*

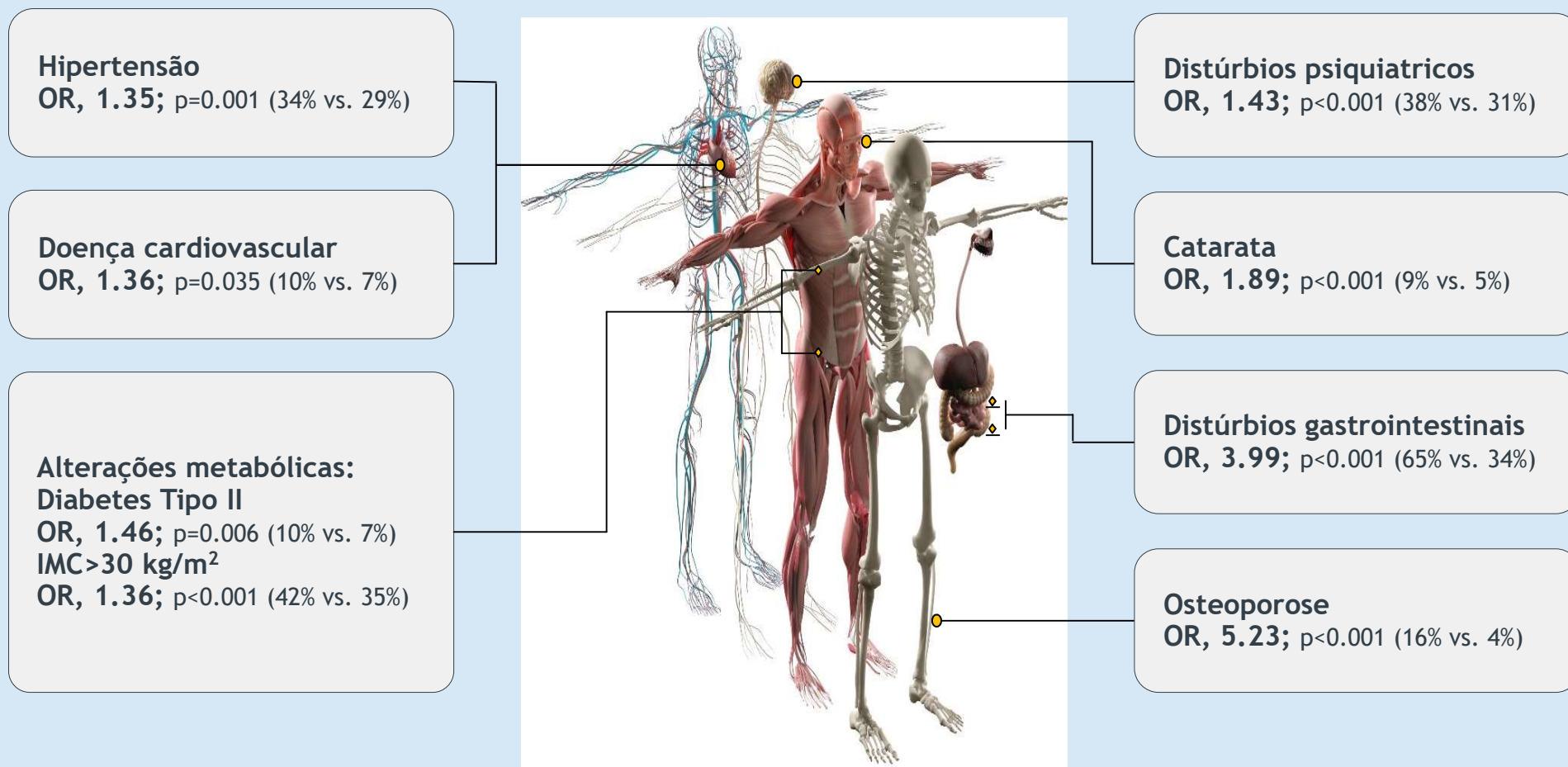
 **6x** mais risco de uma nova exacerbação após uma exacerbação grave nos últimos 3 meses<sup>8</sup>



# Eventos adversos relacionados ao uso do corticosteróide oral

Asma Grave vs. Asma Leve/Moderada (n = 4.783)

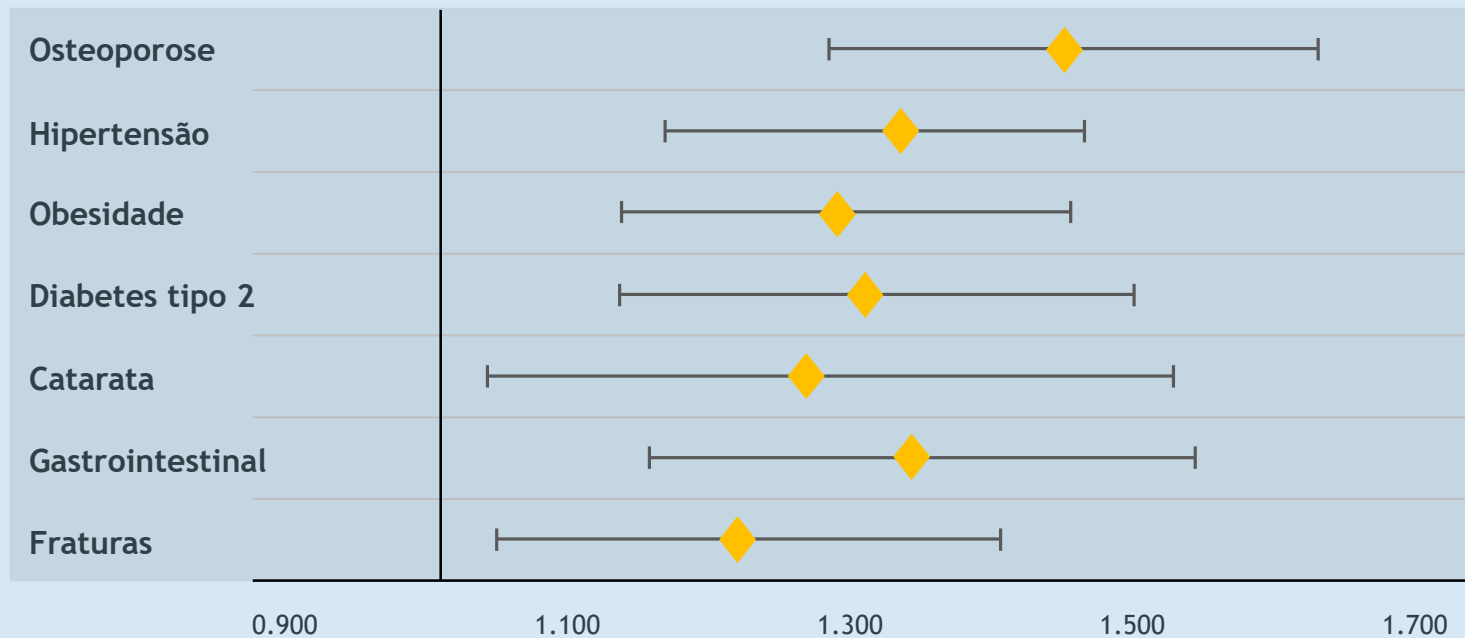
Evidência de mundo real do OPCRD



Estudo observacional transversal de pacientes com asma grave e leve/moderada.  
Resultados do banco de dados do OPCRD do Reino Unido

# Risco de desenvolver evento adverso relacionado ao uso de CO aumenta com o uso intermitente ( $\geq 4$ prescrições/ano) na asma

ORs de evento adverso específico associado ao uso de  $\geq 4$  ciclos de CO no ano



Regressão logística controlada por idade, sexo, região geográfica, tipo de seguro, uso de imunossupressores e impacto da comorbidade geral,

Resultados de coorte retrospectiva de pacientes com diagnóstico de asma de 2000 a 2014  
Banco de dados de seguradora de saúde (MarketScan) (N=228.436)

\*OR = odds ratio ou razão de chance

# Impacto da Asma Grave no Brasil

**90,5%** dos pacientes com asma grave foram **hospitalizados** pelo menos uma vez devido a exacerbação por asma

**63%** dos pacientes reportaram  $\geq 5$  **hospitalizações**

**34%** foram hospitalizados pelo menos uma vez no ano anterior ao estudo

**50%** necessitaram internação em **UTI** devido a uma exacerbação e **38%** reportaram **intubação**

# Adults & adolescents 12+ years



## Personalized asthma management:

Assess, Adjust, Review response

Symptoms  
Exacerbations  
Side-effects Lung function  
Patient satisfaction



Confirmation of diagnosis if necessary  
Symptom control & modifiable risk factors (including lung function)  
Comorbidities  
Inhaler technique & adherence  
Patient goals

Treatment of modifiable risk factors & comorbidities  
Non-pharmacological strategies Education & skills training  
Asthma medications

## Asthma medication options:

Adjust treatment up and down for individual patient needs

### PREFERRED CONTROLLER

to prevent exacerbations and control symptoms

controller options

### PREFERRED RELIEVER

reliever option

#### STEP 1

As-needed low dose ICS-formoterol \*

Other Low dose ICS taken whenever SABA is taken †

#### STEP 2

Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS), or as-needed low dose ICS-formoterol \*

Leukotriene receptor antagonist (LTRA), or low dose ICS taken whenever SABA taken †

As-needed low dose ICS-formoterol \*

As-needed short-acting  $\beta_2$ -agonist (SABA)

#### STEP 3

Low dose ICS-LABA

Medium dose ICS, or low dose ICS+LTRA #

#### STEP 4

Medium dose ICS-LABA

High dose ICS, add-on tiotropium, or add-on LTRA #

#### STEP 5

High dose ICS-LABA  
Refer for phenotypic assessment ± add-on therapy, e.g. tiotropium, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R

Add low dose OCS, but consider side-effects

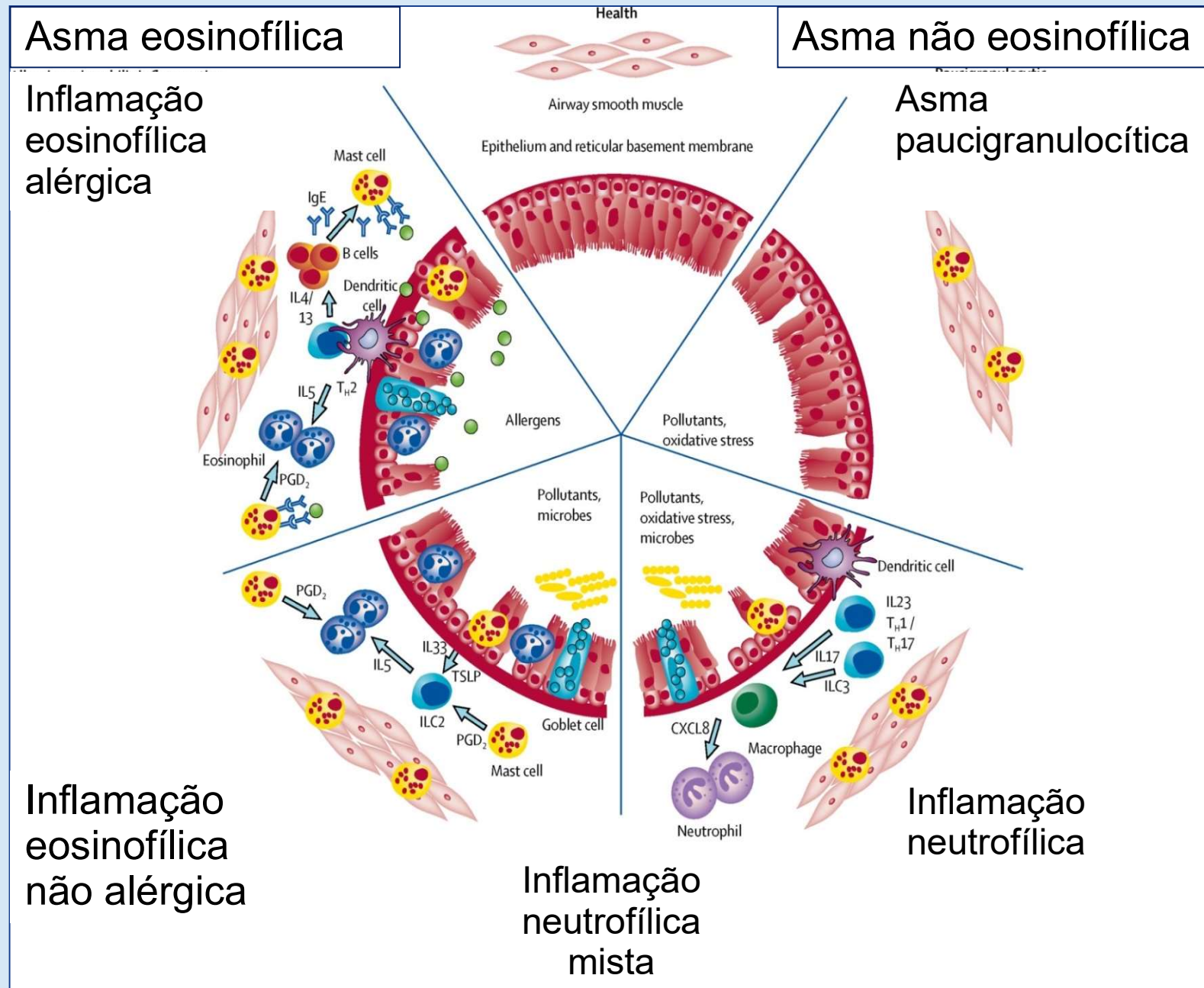
\* Off-label; data only with budesonide-formoterol (bud-form)

† Off-label; separate or combination ICS and SABA inhalers

‡ Low-dose ICS-form is the reliever for patients prescribed bud-form or BDP-form maintenance and reliever therapy

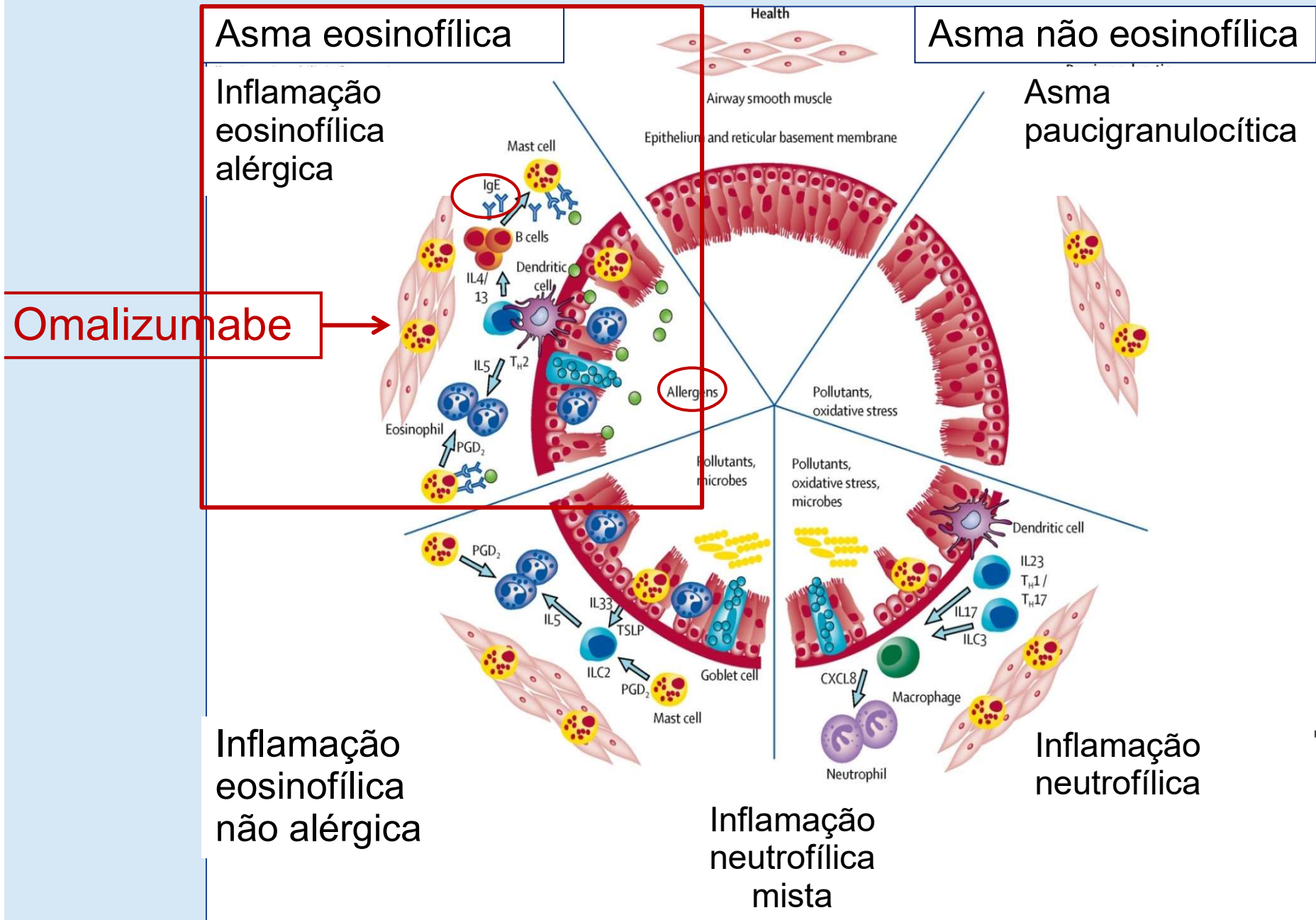
# Consider adding HDM SLIT for sensitized patients with allergic rhinitis and FEV<sub>1</sub> >70% predicted

# Fenótipos de Asma





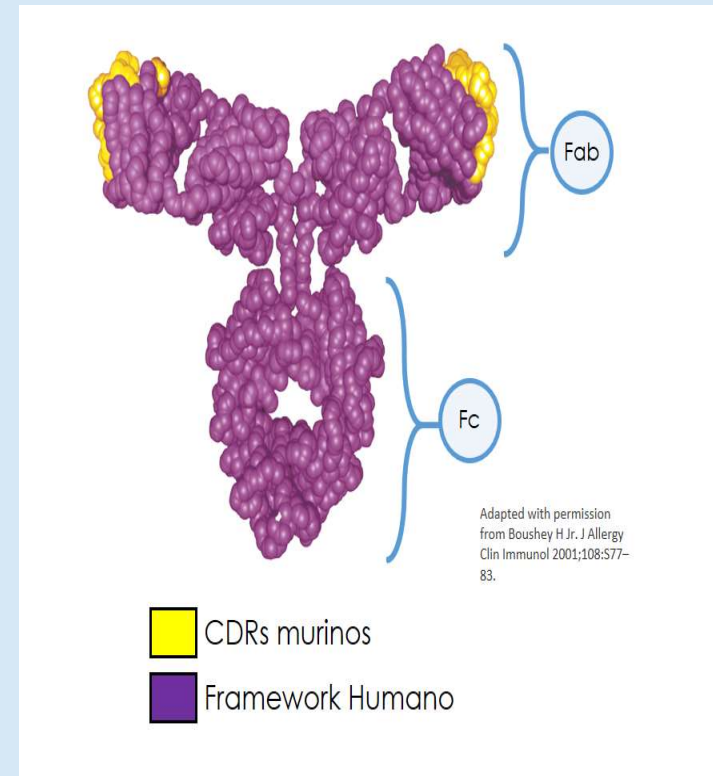
# Fenótipos inflamatórios de asma



# Omalizumabe: mecanismo de ação

Omalizumabe: anticorpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante

- reconhece o sítio de ligação da IgE livre circulante ao receptor de alta afinidade FcεR1.
  - formando complexos com IgE livre,
  - bloqueando a interação com células efectoras.
- O tratamento com omalizumabe também diminui a expressão de receptores de IgE de alta afinidade (FcεR1 nas células efectoras).



# Omalizumabe

## Forma de Apresentação:

- Xolair® é disponibilizado comercialmente em pó para solução injetável para administração por via subcutânea em embalagem contendo 1 frasco-ampola mais 1 ampola diluente. Cada frasco-ampola contém 150 mg de omalizumabe.

## Posologia:

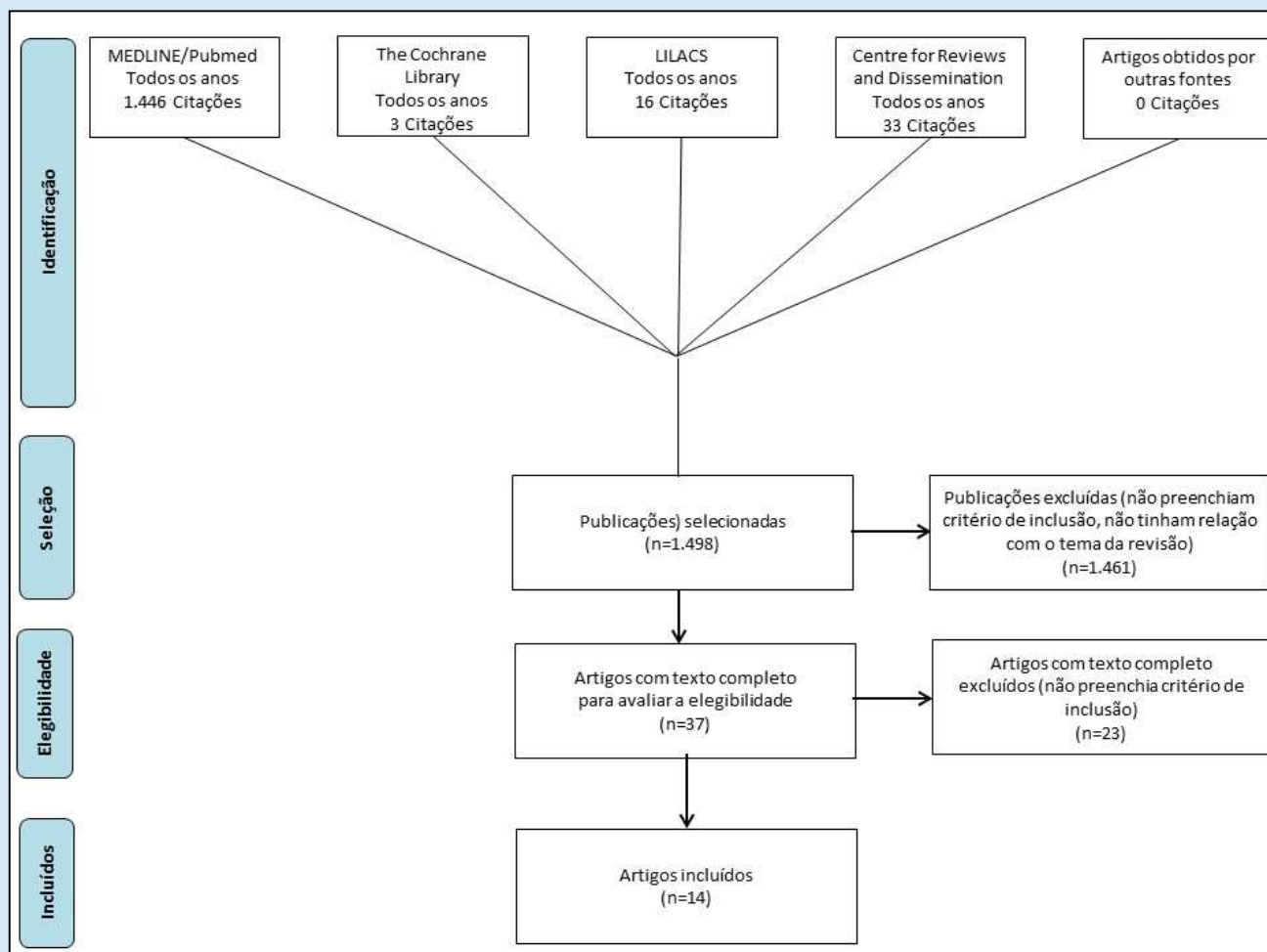
- A dose e a frequência de uso de Xolair® são baseadas de acordo com o nível sérico basal de IgE (UI/mL), medido antes do início do tratamento e pelo peso corpóreo (kg). Determinada essas medidas, 75 a 600 mg de Xolair® (omalizumabe) em 1 a 4 injeções podem ser utilizadas para cada administração.



# Síntese das evidências científicas

- População: pacientes com asma alérgica grave não controlada com dose média ou alta de corticosteroide inalado (CI) + beta-agonista de ação prolongada (LABA)
- Intervenção: omalizumabe
- Comparador: terapia padrão com CI + LABA
- Desfechos: taxa anual de exacerbações, taxa anual de exacerbações graves, redução do uso de corticosteroide inalado, QoL, função pulmonar e ocorrência de efeitos adversos
- Tipo de estudos: metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados controlados e estudos do mundo real.

PICO: O uso de omalizumabe como terapia adicional é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de dose média ou alta de CI associado a um LABA (terapia padrão)?



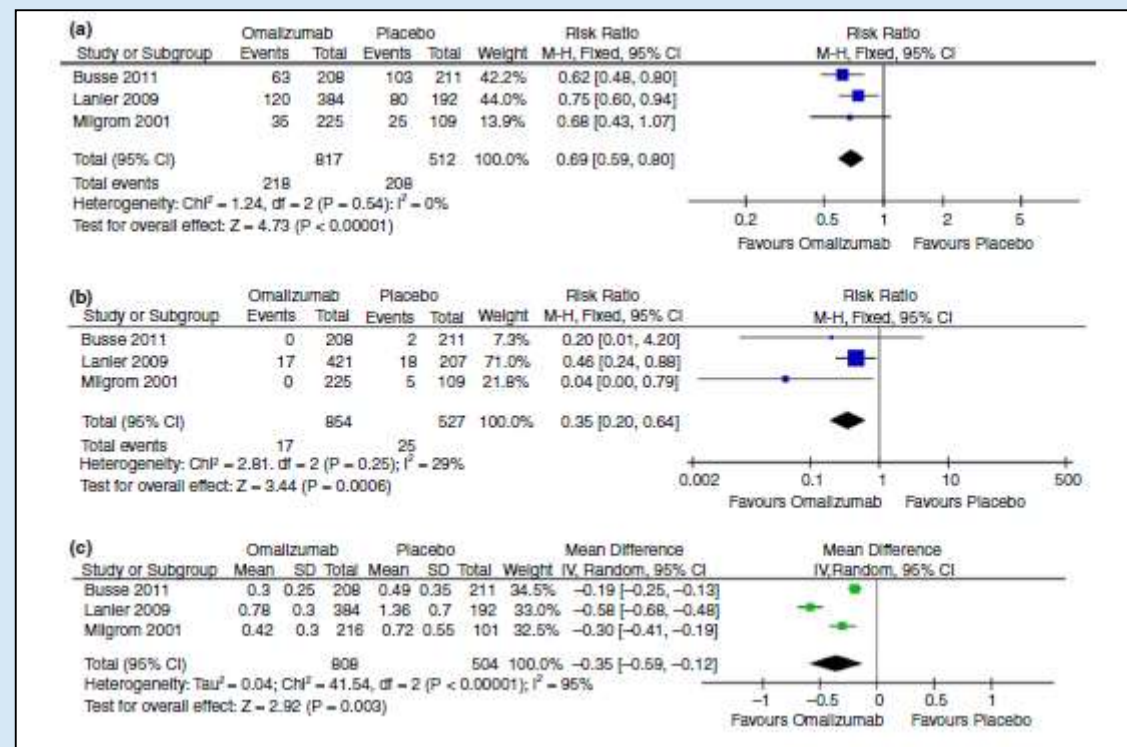
## Desfechos clínicos

↓ Taxas de exacerbações  
↑ Qualidade de vida  
↓ Taxas de hospitalização  
atendimentos de emergência e  
consultas não programadas ao  
especialista  
↓ Uso de corticosteroide  
inalado  
Bom perfil de segurança.

# Estudos de metanálise – ECR – efeitos na taxa de exacerbações de asma



Lai, 2015



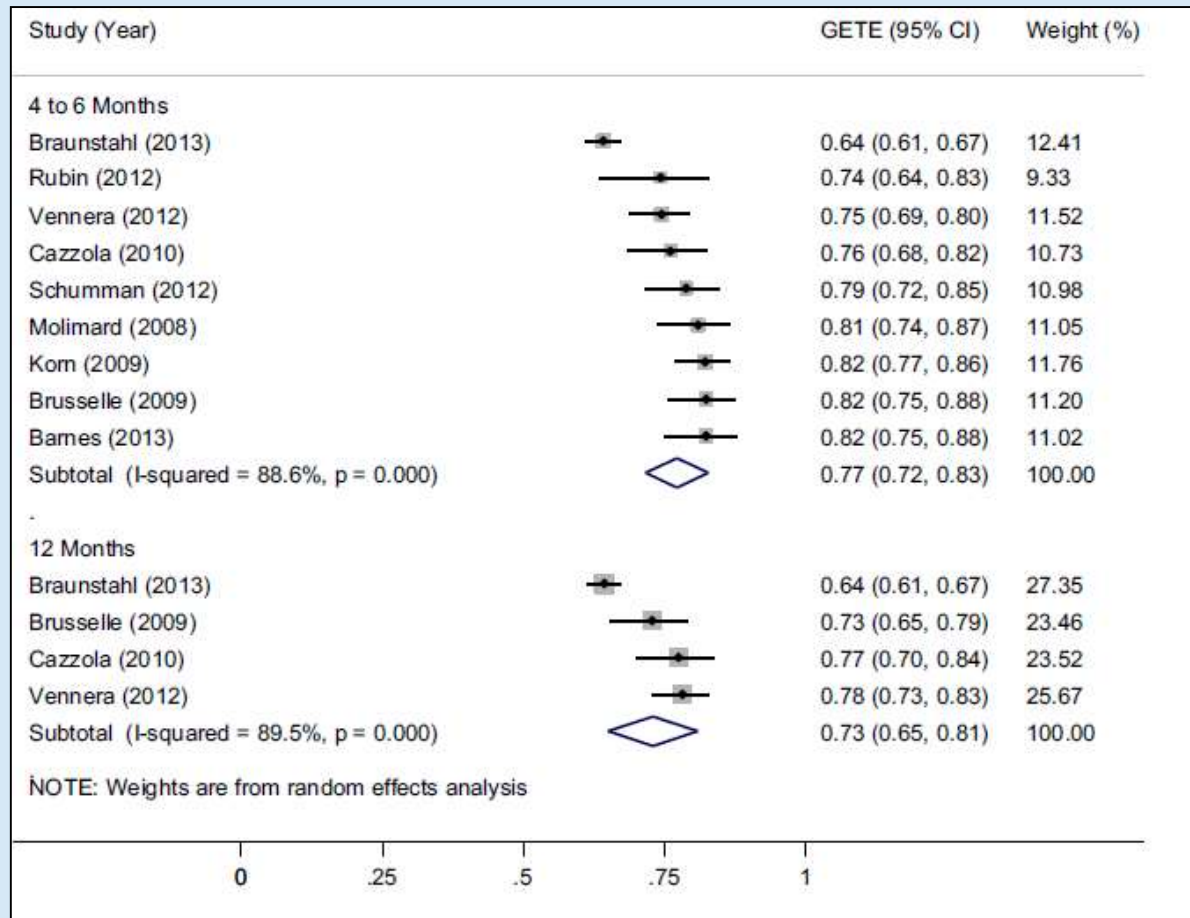
Rodrigo, 2015

# Metanálise de estudos observacionais (25 estudos) – Alhossan 2017

N=2.214

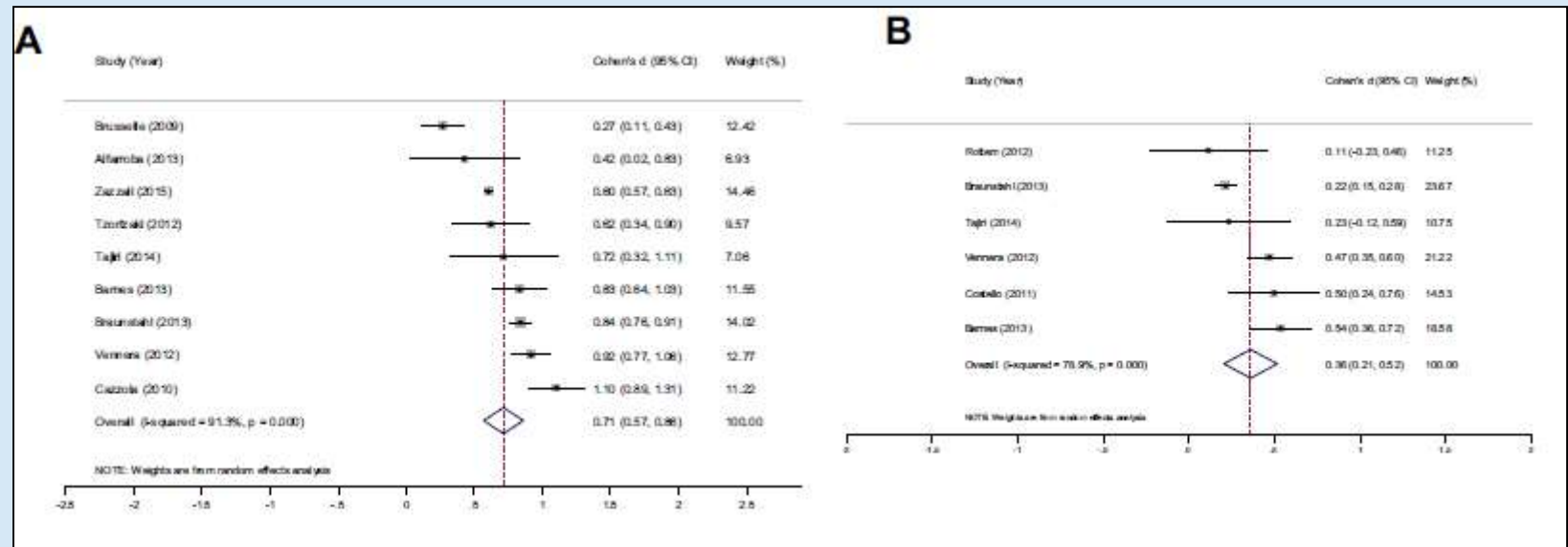
N=1.491

Avaliação global da  
efetividade do tratamento

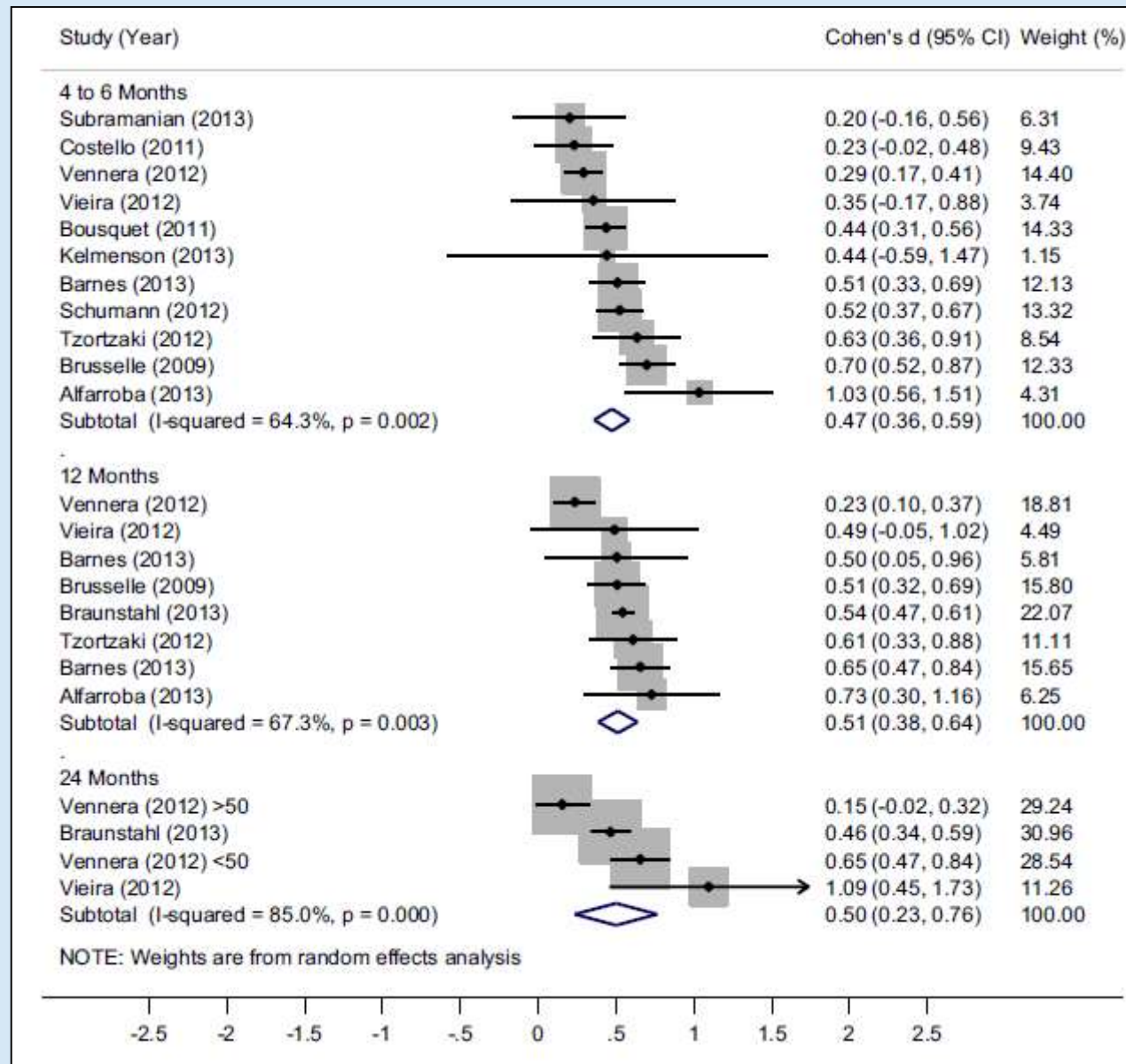


↓ 52%  
Hospitalizações

↓ 71%  
Exacerbações  
de asma



# Metanálise de estudos observacionais



Efeitos na função pulmonar – VEF<sub>1</sub>



## Exacerbações da asma em crianças e adolescentes em uso de omalizumabe

Estudo	Grupo placebo ou baseline vs. omalizumabe ou follow up	p-valor	Duração do estudo (semanas)
<b>ECRs</b>			
<b>Milgrom et al 2001</b>	2,72 vs 0,42 por paciente	<0,001	28
<b>Lanier et al 2009</b>	0,64 vs 0,45 por paciente (redução de 31%)	0,007	24
<b>Lanier et al 2009</b>	1,36 vs 0,78 por paciente (redução de 43%)	<0,001	52
<b>Busse et al 2011</b>	48,8 vs 30,3% com ≥ 1 exacerbação	<0,001	48
<b>Estudos de mundo real</b>			
<b>Deschildre et al 2013</b>	4,4 por paciente (ano anterior) vs 1,2 (segundo ano de OMA)	<0,0001	52
<b>Deschildre et al 2015</b>	1,25 vs 0,22 por paciente	<0,0001	52-104
<b>Odajima et al 2015</b>	2,99 vs 0,92 por paciente-ano	<0,001	24
<b>Steiss et al 2012</b>	2-6 por paciente por ano (antes) vs 0,3 (após)	NR	52



**VIDA  
REAL**

**9377 pacientes**

35 países

adolescentes/adultos

52,3 ± 14,6 anos

63,2% do sexo feminino

Curto prazo (16 semanas – 1 ano) e  
longo prazo (1 a mais de 4 anos)



Expert Review of Clinical Immunology



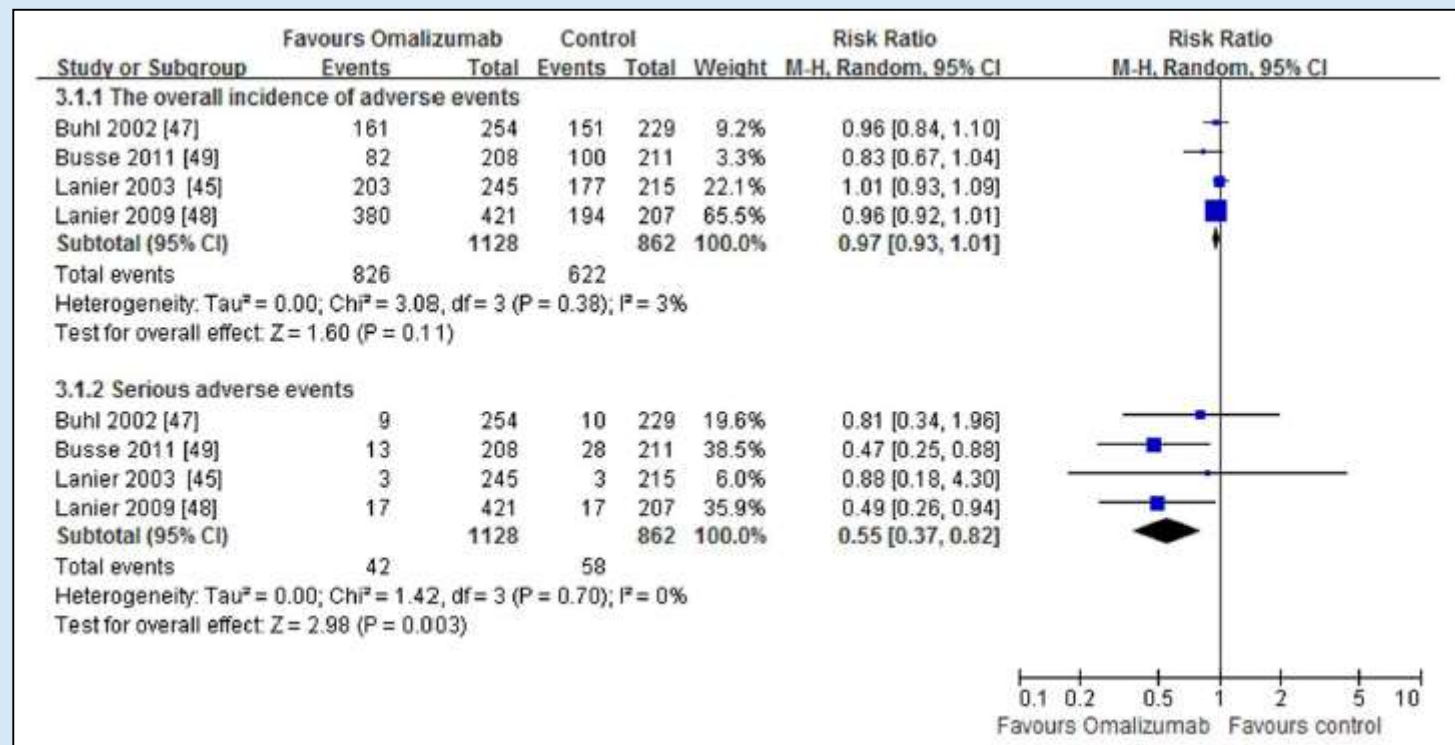
ISSN: 1744-666X (Print) 1744-8409 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/ierm20>

## Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008-2018

Karen M. MacDonald, Abhishek Kavati, Benjamin Ortiz, Abdulaziz Alhossan, Christopher S. Lee & Ivo Abraham

- **Queda de 71% das exacerbações** (91% - PS; 81% - hospitalizações).
- **Redução ou retirada do corticoide oral em 83%.**
- **Redução do corticoide inalado em 32%.**
- Melhora do **ACT (56%), ACQ (32%) e AQLQ (20%).**
- **Melhora do VEF1 (26%)** – “tardia”.

## Eventos adversos



Lai, 2015

Evento adverso	omalizumabe x placebo	p
Qualquer efeito adverso	76,3% x 74,2%	0,50
Evento adverso grave	5,2% x 5,6%	0,57
Reação de hipersensibilidade	4,6% x 4,0%	0,43
Urticária	2,4% x 1,9%	0,66
Rash	6,7% x 8,4%	0,28
Reação no local de aplicação	20,7% x 15%	0,92
Anafilaxia	0,58% x 1,04%	0,44

Rodrigo, 2015



## Omalizumabe - Eventos Adversos

- Freqüentes (1 a 10%): cefaléia, reações no local da aplicação.
  - Tipos de reações locais: equimose, eritema, calor local, queimação, dor em ferroadá, prurido, formação urticariforme, dor, enduração, tumoração e inflamação.
- Pouco freqüentes (0,1 a 1%): tontura, sonolência, parestesias, síncope, hipotensão postural, faringite, rubor, broncoespasmo paradoxal, náusea, diarréia, dispepsia, urticária, rash, prurido, fotossensibilização, ganho de peso, fadiga, edema de membros superiores, síndrome tipo influenza.
- Raros (< 0,1%): infecções por parasitas, reações anafiláticas e outras.
- Taxa similares de neoplasias malignas nos grupos omalizumabe e não-omalizumabe (RR 0,84), numa análise de 5 anos.

## Considerações finais – Revisão sistemática

É importante ressaltar que há **sólida evidência em favor dos benefícios do omalizumabe** como terapia adicional à terapia padrão tanto para crianças quanto para adolescentes e adultos, incluindo estudos de longo prazo, **em uma etapa do tratamento em que poucas alternativas terapêuticas com perfil adequado de segurança e acúmulo de evidências clínicas de eficácia estão disponíveis para os pacientes.**

# Posicionamento do Omalizumabe nas Agências Internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde

**2010**

## ✓ **SMC - Escócia**

Recomendou como controle adicional da asma alérgica persistente grave em crianças (6 a < 12 anos) que tenham um teste cutâneo positivo ou reatividade in vitro a um aeroalérgeno perene e sintomas diurnos frequentes ou noturnos e que tiverem múltiplas exacerbações graves. Anteriormente já havia recomendado o uso em adultos e adolescentes.

## ✓ **PBS – Austrália**

Recomendou para o tratamento de pacientes com asma alérgica grave não controlada, com 12 anos de idade ou mais, e que atenda alguns critérios como, por exemplo, diagnóstico de asma confirmado e documentado por um médico.

**2013**

## ✓ **NICE – Reino Unido**

Recomendou para adultos e crianças  $\geq 6$  anos com asma alérgica persistente grave, inadequadamente controlada, que requer tratamento contínuo ou frequente com CO normalmente acompanhado por altas doses de CI.

**2016**

## ✓ **CADTH - Canadá**

Recomendou reembolso para adultos e adolescentes  $\geq 12$  anos com asma persistente moderada a grave que tenham teste cutâneo positivo ou reatividade in vitro a um aerolérgeno perene.

**2019**

## ✓ **CONITEC – Brasil**

Incorporou pra o tratamento de asma alérgica grave não controlada apesar do uso de CI associado a LABA, no âmbito do SUS.

SMC: Scottish Medicines Consortium.

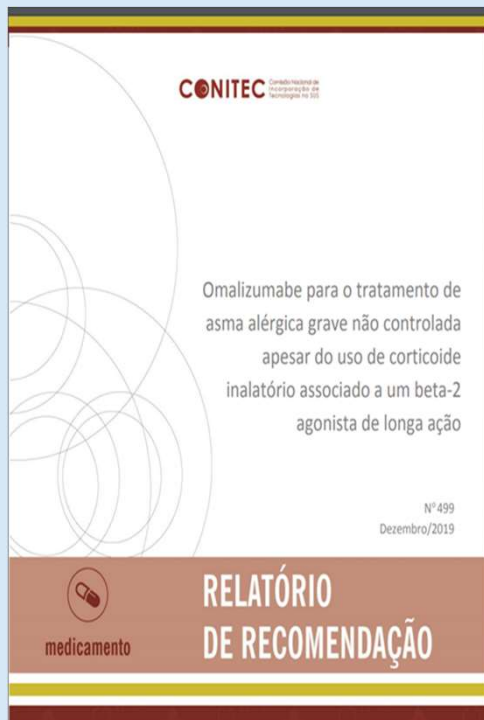
PBS: The Pharmaceutical Benefits Scheme.

NICE: National Institute for Health and Care Excellence.

CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.

# Conitec : População alvo



As experiências relatadas por estados que já utilizam o omalizumabe e que já tem um processo bem desenhado (Distrito Federal, Espírito Santo, Minas Gerais, Pernambuco), tem algumas características em comum: realização de diagnóstico diferencial, tratamento das comorbidades, exclusão de qualquer possível desencadeante da doença, adesão e uso correto dos medicamentos pelos pacientes, monitorização e acompanhamento dos pacientes. Ou seja, o omalizumabe é um medicamento reservado para aqueles pacientes em que todas as outras alternativas não foram suficientes para que a doença seja controlada. Constatou-se que a indicação do omalizumabe no SUS tem sido realizada de forma rigorosa e por profissionais capacitados, assim como o acompanhamento dos pacientes.

*Relatório de recomendação, 2019*

[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio\\_Omalizumabe\\_asma\\_grave\\_499\\_2019\\_FINAL.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Omalizumabe_asma_grave_499_2019_FINAL.pdf)

# Capacidade instalada

- Os imunobiológicos já são aplicados na rede pública e privada e a sua execução não implica em demandas tecnológicas (equipamentos e/ou insumos) não disponíveis na saúde suplementar.
- Profissionais envolvidos: médico e enfermeira
- Estrutura física: Hospital-dia
- Profissionais de saúde capacitados: Médicos especialistas em Alergia e Imunologia (n = 1.654) e especialistas em Pneumologia (n = 3.412)

# Diretriz de Utilização (DUT) - I

1. O omalizumabe está recomendado como terapia adicional à associação corticosteroides inalados em dose alta + beta-agonistas de ação prolongada para o tratamento da asma grave alérgica em pacientes  $\geq 6$  anos de idade, nas seguintes condições:

1.1. evidência de sensibilização a pelo menos um aereoalérgeno perene documentada por teste cutâneo de puntura ou dosagem de IgE sérica específica “in vitro”

1.2. níveis de IgE sérica total entre 30 e 1.500 UI/mL

1.3. peso corporal e dosagem de IgE sérica total compatíveis com a dose máxima de 600 mg a cada duas semanas.

1.4. o paciente, apesar de boa adesão à terapia padrão otimizada e excluídas/tratadas outras causas de agravamento da asma, permanece com a doença não controlada (critérios GINA ou ACT)

ou

o paciente está em uso contínuo de corticosteroide oral em dose igual ou superior ao equivalente a 5 mg de prednisolona por dia durante os 6 meses anteriores

## Diretriz de Utilização (DUT) - II

2. Aos 12 meses de tratamento:

- interromper o omalizumabe se a asma não tiver respondido adequadamente

ou

- continuar o tratamento se a asma tiver respondido adequadamente e avaliar a resposta a cada ano.

Uma resposta adequada é definida como:

- melhora no controle da asma avaliado por critérios GINA ou ACT

ou

- pelo menos 50% de redução nas exacerbações da asma que necessitaram de corticosteroides sistêmicos nos 12 meses anteriores

ou

- uma redução clinicamente significativa no uso contínuo de corticosteroides orais, mantendo ou melhorando o controle da asma.



# ASBAI

Associação Brasileira de  
Alergia e Imunologia

Obrigada

[www.asbai.org.br](http://www.asbai.org.br)