



Omalizumabe para tratamento de pacientes com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de média ou alta dose de corticosteróide (CI) associado a um beta agonista de longa ação (B2LA)

Atualização Rol ANS 2019/2020

Vinicius Lins Ferreira, MSc
Bruno S. Riveros, PharmD, MSc, PhD
Marcelo Eidi Nita, MD, MSc, PhD

Declaração de conflito de interesse dos autores



Os autores declaram terem sido contratados e remunerados para a elaboração deste parecer técnico-científico sob a premissa de exercerem livremente sua condição de pesquisador e avaliador da tecnologia em questão.



Tabela 10. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de dose média ou alta de CI associado a um B2LA.
I - Intervenção	Omalizumabe como terapia adicional a terapia padrão (CI em associação a B2LA).
C - Comparação	Sem restrição de comparação.
O - Desfechos	Desfechos clínicos (exemplo: exacerbações, redução de hospitalização, efetividade, segurança) ou medidas objetivas de qualidade de vida relacionada à saúde.
Desenho de Estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas.

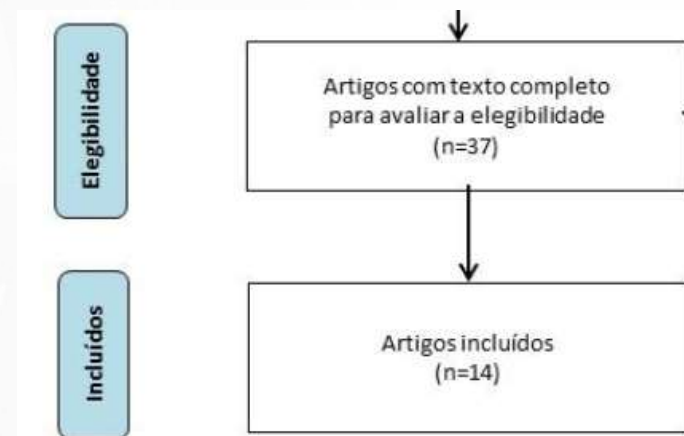


A comparação com qualquer medicação ou estratégia terapêutica disponível no mercado brasileiro foi considerada como elegível para os fins desta revisão.

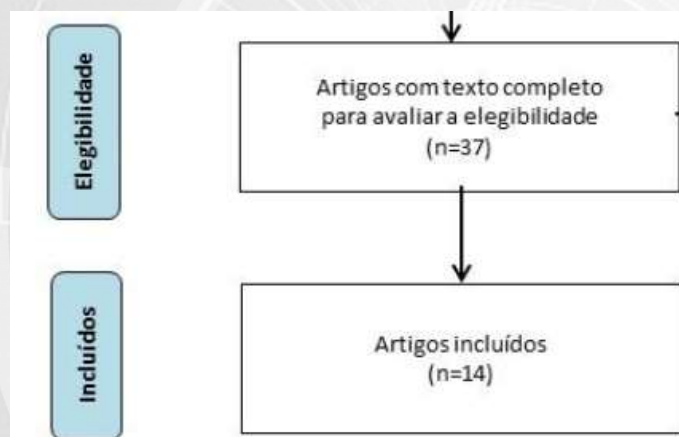
Quais são os resultados gerais da revisão?

Em resumo conforme a revisão sistemática do proponente, o malizumabe houve:

- Redução de exacerbações;
- Redução de hospitalizações;
- Melhoria de GETE e AQLQ;
- Segurança similar aos comparadores.



Você entende que todos os estudos importantes e relevantes foram incluídos?



- Foram identificadas algumas revisões sistemáticas não incluídas pelo proponente.
- Os resultados desses estudos serão apresentados na sequência.

Alguns comentários em relação ao desenvolvimento da revisão sistemática:

- **Inclusão prioritariamente de revisões sistemáticas.** Foram excluídos os “ensaios clínicos randomizados individuais que já estivessem contemplados nas revisões sistemáticas previamente incluídas”.
 - Em algumas das revisões foram incluídos pacientes com asma moderada e grave, e que não distinguiram os resultados. Essas revisões deveriam ter sido excluídas na triagem.
 - Isso dificulta a avaliação da qualidade metodológica e de risco de viés dos estudos primários.

Avaliação da qualidade metodológica

Avaliação da qualidade metodológica (revisões sistemática e alguns estudos primários): não descreveu uma síntese.

-Parte dos estudos primários possuem limitações metodológicas (ex: randomização)



Cochrane Database of Systematic Reviews

Omalizumab for asthma in adults and children (Review)

Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding performance bias and detection bias	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Bardella 2012	?	?	?	?	?
Boullet 1997	?	?	?	?	?
Buise 2001	?	?	?	?	?
Buise 2011	?	?	?	?	?
Chanez 2010	?	?	?	?	?
Djukanovic 2004	?	?	?	?	?
Fahy 1997	?	?	?	?	?
Fahy 1999	?	?	?	?	?
Garcia 2012	?	?	?	?	?
Gevaert 2012	?	?	?	?	?
Hanania 2011	?	?	?	?	?
Holgate 2004a	?	?	?	?	?
Holgate 2004b	?	?	?	?	?
INHOSWATE	?	?	?	?	?
Larier 2009	?	?	?	?	?
Massanari 2010	?	?	?	?	?
Milgram 1999	?	?	?	?	?
Milgram 2001	?	?	?	?	?
NCT00096954	?	?	?	?	?
NCT01007149	?	?	?	?	?
Ohia 2008	?	?	?	?	?
Pinto 2006	?	?	?	?	?
SOLARI	?	?	?	?	?
Soler 2001	?	?	?	?	?
van Rensen 2008	?	?	?	?	?

Alguns estudos deveriam ser sido excluídos...

ORIGINAL ARTICLE

Asthma

Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents

Gustavo J. Rodrigo¹ & Hugo Neffen²

To cite this article: Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; **26**: 551–556.

Rodrigo et al. 2015

Table 1 Characteristics of included studies*

Study	Design	No. of patients (% of males)	Age, mean (range), years	Asthma severity@(baseline % predicted FEV1 mean)
Milgrom (14)	R, DB, PG, PC	334 (69)	9.4 (–12)	M (84)
Lanier (15)	MC, R, DB, PG, PC	576 (68)	8.6 (6–12)	M-S (86)
Busse (16)	MC, R, DB, PG, PC	419 (58)	10.8 (6–20)	M-S (92)

Alguns estudos deveriam ser sido excluídos...

Biologics and immunotherapy

A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy



Dennis Ledford, MD,^a William Busse, MD,^b Benjamin Trzaskoma, MS,^c Theodore A. Omachi, MD, MBA,^c
Karin Rosén, MD,^c Bradley E. Chipps, MD,^d Allan T. Luskin, MD,^e and Paul G. Solari, MD^c *Tampa, Fla, Madison, Wis, and
South San Francisco and Sacramento, Calif*

Ledford et al. 2017

Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review

Jonathan Corren, M.D.,¹ Abhishek Kavati, Ph.D., M.B.A.,² Benjamin Ortiz, M.D.,²
Jennifer A. Colby, Pharm.D.,³ Kimberly Ruiz, Ed.M.,³ Brett A. Maiese, Ph.D., M.H.S.,³
Sarah M. Cadarette, B.A.,³ and Reynold A. Panettieri, Jr, M.D.⁴

Corren et al. 2017

Alguns estudos deveriam ser sido excluídos...

- 3 estudos observacionais:
 - Não comparativos

3.1.2 Comparação

Considerando a inexistência de terapias padronizadas conforme diretrizes assistenciais para tratamento do paciente com asma nos serviços integrantes do Sistema de Saúde Suplementar, não foram utilizados comparadores específicos. A comparação com qualquer medicação ou estratégia terapêutica disponível no mercado brasileiro foi considerada como elegível para os fins desta revisão.

Foram considerados todos os resultados importantes? (estudo incluído pelo proponente)

SCIENTIFIC
REPORTS

OPEN

SUBJECT AREAS:
DRUG DEVELOPMENT
DRUG SAFETY

Received
20 May 2014
Accepted
9 January 2015

Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis

Tianwen Lai^{1,2*}, Shaobin Wang^{1*}, Zhiwei Xu¹, Chao Zhang¹, Yun Zhao¹, Yue Hu¹, Chao Cao¹, Songmin Ying^{1,4}, Zhihua Chen¹, Wen Li¹, Bin Wu² & Huahao Shen^{1,3}



or a third controller). Therefore, the results should be interpreted cautiously due to these limitations. In other words, a lack of robust evidence existed that omalizumab reduced exacerbations in allergic asthma patients who were uncontrolled by the best available therapy.

Lai et al. 2015

Estudos não incluídos

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Drop-out rate among patients treated with omalizumab for severe asthma: Literature review and real-life experience

M. Caminati^{1*}, G. Senna¹, G. Stefanizzi¹, R. Bellamoli¹, S. Longhi¹, F. Chieco-Bianchi², G. Guarnieri³, S. Tognella⁴, M. Olivieri⁵, C. Micheletto⁶, G. Festi⁷, E. Bertocco⁸, M. Mazza², A. Rossi⁷, A. Vianello² and on behalf of North East Omalizumab Network study group

Caminati et al. BMC Pulmonary Medicine (2016) 16:128



Contents lists available at ScienceDirect

Pulmonary Pharmacology & Therapeutics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ypupt



Omalizumab for severe allergic asthma in clinical trials and real-life studies: What we know and what we should address

Marco Caminati^{a,*}, Gianenrico Senna^a, Massimo Guerriero^b, Anna Rita Dama^a, Fulvia Chieco-Bianchi^c, Giorgia Stefanizzi^a, Marcello Montagni^d, Erminia Ridolo^d

M. Caminati et al. / Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 31 (2015) 28e35

Results: In RCTs the drop-out rate ranged from 7.1 to 19.4 %. Although the reasons for withdrawal were only occasionally reported, patient decision and adverse events were the most frequently reported causes. In real-life studies the drop-out rate ranged from 0 to 45.5 %. In most cases lack of efficacy was responsible for treatment discontinuation. According to NEONet data, 32 % of treated patients dropped out, with an increasing number of drop outs observed over time. Patient decision and lack of efficacy accounted for most treatment withdrawals.

Though some similarities between RCTs and R-L studies strengthen omalizumab efficacy and safety outcomes, significant differences concerning study population features, follow-up duration, local adverse events and drop-out rate for treatment inefficacy emerge between the two study categories. Furthermore the comparative analysis between RCTs and R-L studies highlights the need for further research, concerning in particular long-term effects of omalizumab and its impact on asthma comorbidities.



Cochrane Database of Systematic Reviews

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.



Omalizumab for asthma in adults and children (Review)

Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P

Number of participants with at least one exacerbation Severe asthma (16 to 32 weeks)	145 per 1000 (78 to 252)	145 per 1000 (78 to 252)	OR 1 (0.5 to 1.99)	277 (2 studies)	⊕⊕○○ low ²
---	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------	--------------------	--------------------------

Rebaixado por imprecisão e alto risco de viés. Outros desfechos evidência variou de baixa a moderada

Análise de impacto orçamentário

Orçamento atual com terapia padrão e custos de exaeração - sem incorporação de omalizumabe (a)	R\$0	R\$0	R\$0	R\$0	R\$0	R\$0
Orçamento total - paciente com asma alérgica grave de difícil controle com incorporação de omalizumabe (b+c+d)	R\$0	R\$18.856.777,00	R\$34.881.025,00	R\$51.223.872,00	R\$67.890.088,00	R\$84.884.507,00
<i>Impacto orçamentário da incorporação de omalizumabe (c+d)</i>	<i>R\$0</i>	<i>R\$18.856.777,00</i>	<i>R\$34.881.025,00</i>	<i>R\$51.223.872,00</i>	<i>R\$67.890.088,00</i>	<i>R\$84.884.507,00</i>

Impacto orçamentário acumulado em 5 anos com Market share de 5% ao ano → R\$ 257 milhões

O modelo apresenta diversas incertezas que poderiam alterar o resultado final.

Os benefícios valem os danos e os custos?

- Análise de impacto orçamentário: custos utilizados

Tabela 1. Custo anual médio usado na análise de impacto orçamentário.

	Terapia padrão*	Omalizumabe: Respondedores	Omalizumabe: Não Respondedores
Custo terapia padrão	R\$0	R\$0	R\$0
Omalizumabe, primeiro ano	R\$0	R\$73.401,00	R\$22.585,00
Omalizumabe, próximos anos	R\$0	R\$73.401,00	R\$0
Custo total, primeiro ano	R\$ 0	R\$ 73.401,00	R\$ 22.585,00
Custo total, próximo ano	R\$ 0	R\$ 73.401,00	R\$ 0

Os benefícios valem os danos e os custos?

- **Análise de impacto orçamentário**
- Cálculo da população elegível → uso de determinadas premissas gera incertezas:
- “Desse total estimado de pacientes, 19% seriam efetiva e adequadamente diagnosticados como tendo asma brônquica (premissa)”

Os benefícios valem os danos e os custos?

- Análise de impacto orçamentário

avaliar o impacto no resultado. Considerando que omalizumabe alcançaria 5% de mercado em 5 anos, o impacto orçamentário cairia para R\$16.976.901 ao final do quinto ano (custo por beneficiário de R\$0,36). Considerando que o omalizumabe alcançaria 50% de mercado em 5 anos, o impacto orçamentário aumentaria para R\$169.769.013,00 ao final do quinto ano (custo por beneficiário de R\$3,60).

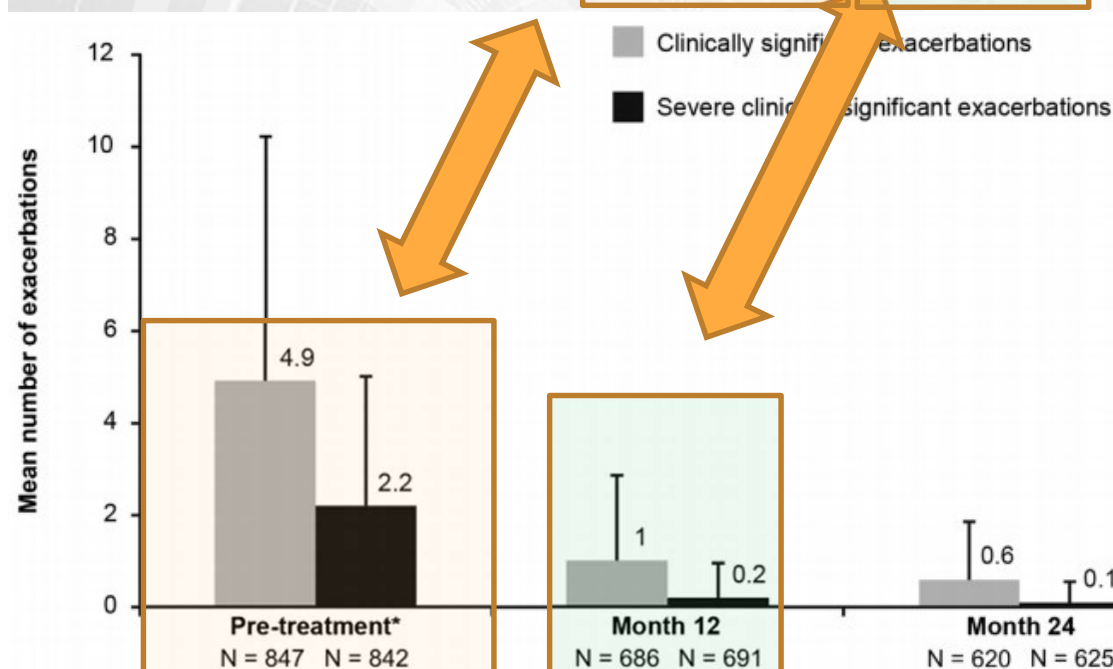
Análise de custo-efetividade

- O modelo apresenta várias fragilidades/incertezas:

De forma conservadora, assumiu-se o efeito do omalizumabe apenas por 5 anos, após este período todos os pacientes passam a usar apenas terapia padrão. Supõe-se que o efeito do omalizumabe permanece constante

Tabela 1. Taxa anualizada de exacerbações em pacientes em uso de terapia padrão e omalizumabe mais terapia padrão. (4)

Eventos em 12 meses (52 semanas)	Terapia padrão	Omalizumabe mais terapia padrão
Exacerbação clinicamente significativa (leve e grave)	4,9 (n=847)	1,0 (n=686)
Exacerbação grave clinicamente significativa	2,2 (n=842)	0,2 (n=691)



- “eXpeRience” → Estudo observacional de braço único.
- Dados da TP foram coletados a partir de pré tratamento
- Dados de OMA foram coletados no mês 12
- 20% descontinuaram, ou seja, a taxa média de exacerbações no mês 12 considerou apenas os pacientes que continuaram no estudo.
- Se considerar aqueles não respondedores a “taxa de eficácia” usada poderia ser menor

Recomendações agências

- NICE e o CADTH recomendam o uso de omalizumabe, porém com redução no preço;
- Omalizumabe no NICE → Patient access scheme (PAS) (compartilhamento de risco)

Considerações finais

- Todavia, devido a essas incertezas apresentadas considera-se que a incorporação de omalizumabe em uma lista de cobertura assistencial mínima obrigatória possa ser de risco ao equilíbrio econômico-financeiro do Sistema de Saúde Suplementar.

Considerações finais

- Diversas agências fazem recomendação a favor, incluindo a CONITEC, as quais condicionaram a cobertura do medicamento mediante desconto expressivo.
- Esse padrão é devido à real necessidade médica não atendida existente, porém frágil evidência sustenta os benefícios de omalizumabe nesse contexto, acompanhado de investimentos financeiros expressivos.

Obrigado Dank u
Xièxie Mange takk
Danke schön
Gracias Eskerrik asko
Grazie Spasiba
Diolch Arigato Merci
Shukran

marcelo.nita@mapesolutions.com
bruno.riveros@mapesolutions.com

+55 11 983283 2880

www.mapesolutions.com

©2016 MAPESolutions, All rights reserved