

**EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO OMALIZUMABE NO
TRATAMENTO DA URTICÁRIA CRÔNICA
ESPONTÂNEA/IDIOPÁTICA**

Avaliação Econômica

Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

2019

Efetividade e segurança do Omalizumabe no tratamento da
Urticária Crônica Espontânea/ Idiopática
Avaliação Econômica

PERGUNTA

Qual a razão de custo-efetividade / custo-utilidade incremental do omalizumabe no tratamento da urticária crônica espontânea/idiopática?

1. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

1.1 Objetivo da Avaliação Econômica

O objetivo desta análise foi avaliar a custo-efetividade do medicamento omalizumabe para tratamento da urticária crônica espontânea (UCE), considerando os desfechos clínicos resultantes da revisão sistemática e metanálise apresentadas na seção anterior.

1.2. População-alvo

Pacientes acima de 12 anos de idade com UCE, refratários ao tratamento convencional.

1.3. Horizonte da análise

Foram analisados os horizontes de tempo de 10 anos, de forma a suportar a tomada de decisão dos gestores envolvidos, uma vez que estudos mostraram que os pacientes normalmente apresentam remissão dos sintomas entre 5 e 10 anos após início do tratamento bem-sucedido (Beltrami 2002 e Toubi 2004).

1.4. Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar.

1.5. Comparadores

Realizou-se a comparação do omalizumabe adicionado ao tratamento convencional (SoC) com anti-histamínicos H1 em dose padrão *versus* tratamento convencional com anti-histamínicos H1 em doses altas. Este comparador foi considerado, por ser a alternativa adotada como conduta anterior à associação de omalizumabe (Zuberbier 2018), além de ser a alternativa mais utilizada na prática

clínica. No entanto, cabe ressaltar que não há nenhum procedimento ou tratamento para a UCE incluído no Rol da Procedimentos da ANS.

1.6. Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos a partir do segundo ano da análise.

1.7. Desfechos considerados

Trata-se de uma análise de custo-efetividade, onde os resultados foram expressos em:

- Custo por anos de vida com $UAS7 \leq 6$;
- Custo por QALY;

O UAS7 (*Urticaria Activity Score for 7 days*) é uma ferramenta utilizada para medir o escore de atividade média da doença em sete dias, a qual tem sido adotada nos estudos clínicos de omalizumabe em UCE (Mlynek 2008). Esta ferramenta captura a intensidade do prurido e o número de urticas, e pode variar de 0 (livre de urticária) até 42 (nível máximo de coceira e de urticas). Este modelo assumiu que pacientes com $UAS7 \leq 6$, são aqueles com controle adequado da doença, seguindo o modelo econômico de omalizumabe em UCE adotado por Graham e colaboradores (2016).

1.8. Estrutura do modelo

Para a estimativa dos custos e desfechos dos tratamentos foi elaborado um modelo de Markov com ciclos semestrais, ou seja, a cada 6 meses foram consideradas transições dos pacientes entre os estados de saúde, conforme representado na Figura 2.

Cinco principais estados de transição foram considerados: paciente com UCE cujo escore UAS7 é igual ou superior a 16 pontos; paciente com UCE com resposta ao

tratamento (UAS7 é maior que 0 e inferior ou igual a 6); paciente com UC com resposta completa (UAS7 é igual a 0); paciente sem resposta ao tratamento (UAS7 > 6) e morte. Todos os pacientes entram no modelo com UAS7 maior que 16 pontos, em linha com a população inicial dos estudos de omalizumabe UCE (Kaplan 2013; Maurer 2013; Saini 2015). De acordo com as diretrizes internacionais de tratamento (Zuberbier 2018) e com a prática clínica, recomenda-se que a necessidade da manutenção dos tratamentos farmacológicos seja avaliada frequentemente (ex.: a cada 3 ou 6 meses). Portanto, no modelo, considerou-se que, após 6 meses de tratamento com omalizumabe (um ciclo), os pacientes migram para outro estado de saúde, conforme a resposta ao tratamento (escore UAS7), sendo estes: pacientes sem resposta (UAS7 > 6); pacientes com resposta (UAS7 > 0 e \leq 6) e pacientes com resposta completa (UAS7 = 0). Esta definição de resposta (UAS7 \leq 6) também foi adotada no modelo original de omalizumabe para UCE, conforme descrito por Graham e colaboradores (2016).

Pacientes sem resposta ao tratamento interrompem o uso de omalizumabe e subsequentemente voltam a utilizar a terapia convencional, ou seja, anti-histamínicos H1 em altas doses até o final do horizonte temporal. Já os pacientes com resposta ao tratamento continuam a utilizar o omalizumabe até completar 2,5 anos de tratamento. Não há na literatura, estudos que mostram a duração de tratamento com omalizumabe de pacientes com UCE respondedores a este fármaco. Mas, de acordo com a prática clínica, os especialistas têm adotado em média 2,5 anos de tratamento com omalizumabe.

Por outro lado, os pacientes tratados com terapia convencional de anti-histamínicos em altas doses não passam por uma avaliação de resposta ao tratamento. Ao contrário, todos permanecem com este mesmo tratamento até o final do horizonte temporal, apesar de sintomáticos (UAS7 > 6), já que a população-alvo deste modelo consiste nos pacientes com UCE refratários ao tratamento convencional. Adicionalmente, a partir de qualquer estado de saúde, o paciente pode ir a óbito.

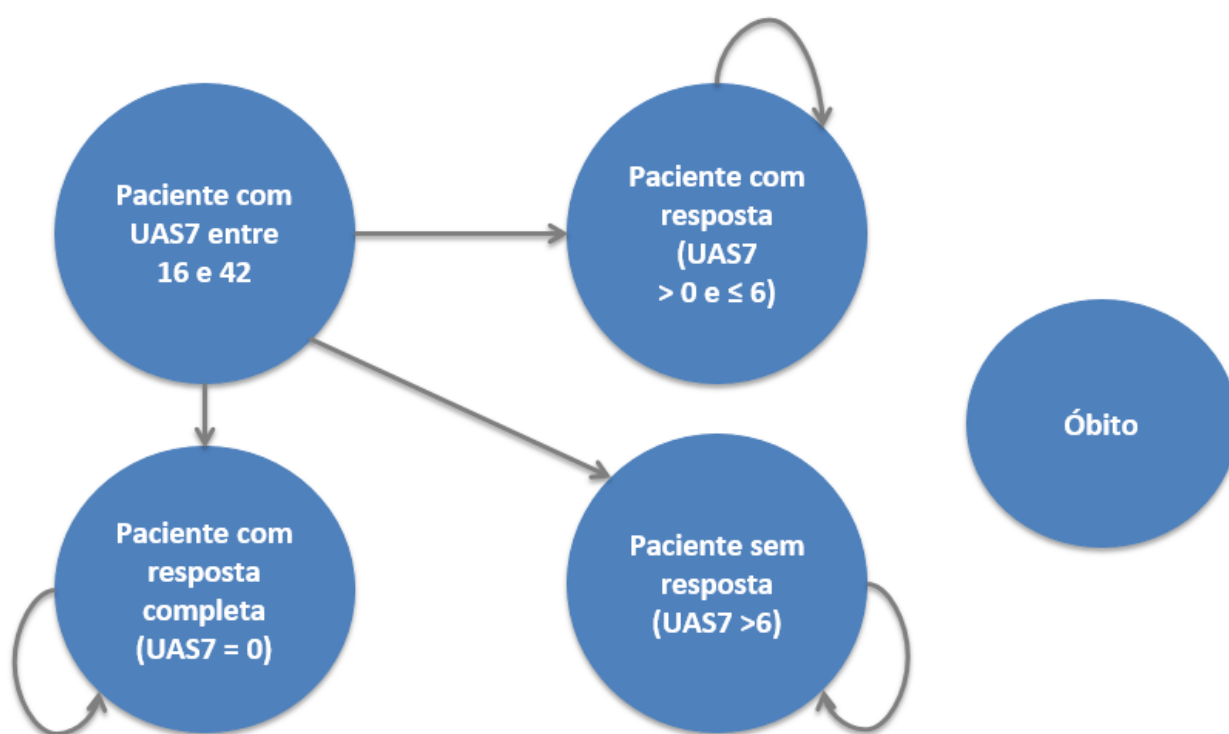


Figura 2. Estrutura do modelo de Markov

1.9. Dados de Eficácia Clínica

A definição das probabilidades que determinam a distribuição dos pacientes ao longo dos diferentes estados de saúde é essencial para a elaboração de um modelo de Markov. Para esta distribuição, foram utilizados dados da metanálise apresentada anteriormente, em que os resultados obtidos para três meses foram considerados no modelo, após 6 meses de tratamento com omalizumabe (1 ciclo). Os riscos relativos para os estados de saúde ‘Paciente com resposta completa (UAS7 = 0)’ e ‘Paciente com resposta (UAS7 > 0 e ≤ 6)’ do grupo tratado com omalizumabe foram convertidos em percentuais, como apresentado na Tabela 1. Para os pacientes tratados com a terapia convencional isolada de anti-histamínicos em altas doses, considerou-se eficácia nula, uma vez que, conforme definido, anteriormente, a população-alvo desta avaliação econômica é refratária ao tratamento convencional.

Tabela 1. Dados de eficácia de omalizumabe considerados no modelo

Desfechos	Probabilidade
Resposta ao tratamento (UAS > 0 e ≤ 6)	55,75%
Resposta completa (UAS = 0)	26,44%

As probabilidades de resposta foram calculadas a partir dos dados da metanálise apresentada anteriormente neste relatório, considerando o total de eventos dividido pelo total de expostos à intervenção. UAS7: Urticaria Activity Score (escore de atividade da urticária em 7 dias).

Os eventos adversos em ambos os grupos de tratamento não foram considerados na análise, uma vez que correspondem a eventos manejados em âmbito ambulatorial e, deste modo, não haveria impacto ou relevância no modelo.

1.10. Dados de qualidade de vida

Os dados de *utilities* foram considerados para pacientes de acordo com os estados de saúde considerados no modelo na Tabela 2 e serviram de base para o principal desfecho da análise, o QALY. Estes foram obtidos a partir da coleta de dados realizada no estudo de Hawe e colaboradores (Hawe 2016).

Tabela 2. Dados de *utilities* considerados na análise

Estado de saúde	Utility
Pacientes com resposta completa (UAS7 = 0)	0,897
Pacientes com resposta (UAS7 > 0 e ≤ 6)	0,859
Pacientes sem resposta (UAS7 > 6)	0,712

UAS7: Urticaria Activity Score (escore de atividade da urticária em 7 dias)

1.11. Dados de mortalidade

A taxa de mortalidade aplicada no modelo corresponde à taxa de mortalidade por causas gerais em homens e mulheres no Brasil, e idade média de acordo com a população dos estudos de omalizumabe de 43 anos, de acordo com dados do IBGE (2018).

1.12 Uso de recursos e custos

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados ao tratamento medicamentoso e realização de procedimentos e tratamento das complicações da UCE.

A estimativa de custo de omalizumabe foi baseada no esquema de doses recomendados em bula para o tratamento da UCE, o que equivale a 300 mg (duas injeções por aplicação) a cada quatro semanas. O custo unitário de omalizumabe adotado foi de R\$ 2.033,47 por frasco de 150 mg. Tal dado foi obtido a partir da tabela de preços da CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos), considerando o Preço Fábrica com ICMS de 18% (CMED 2018). Assumiu-se ainda o custo da aplicação do medicamento, equivalente ao procedimento “Terapia imunobiológica subcutânea (por sessão) ambulatorial” constante na tabela CBHPM (R\$ 99,72 por aplicação).

O custo do tratamento convencional, ou seja, dos anti-histamínicos H1, sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar é equivalente a zero, por se tratar de uma terapia oral não oncológica, não há obrigatoriedade de cobertura por parte dos planos de saúde no Brasil.

Para a estimativa dos gastos com uso de recursos no Sistema de Saúde Suplementar foi considerado o resultado obtido em estudo de impacto da doença sob a perspectiva de pacientes brasileiros conduzido por Balp e colaboradores (2017), determinando também a prevalência da UCE no Brasil, além do impacto da doença na qualidade de vida e uso de recursos no sistema de saúde de pacientes adultos. O estudo retrospectivo considerou dados de 2011, 2012 e 2015 obtidos a partir da Pesquisa Nacional de Saúde e Bem-Estar (em inglês, NHWS Brazil, da Kantar Health) e incluiu 36.000 participantes. Trata-se de uma base de dados contendo um importante acervo internacional de informações relatadas pelos próprios pacientes no setor da saúde que incluem mais de 165 condições clínicas (Balp 2017).

O estudo avaliou dois grupos de pacientes, identificados como portadores de UCE (127 pacientes tratados) e grupo controle (508 pacientes que nunca haviam sofrido

com sintomas de UCE). Dados referentes aos números de consultas realizadas, bem como o tipo de atendimento recebido foram determinados em ambos os grupos. No modelo, o uso de recursos em saúde de pacientes com urticária crônica sem resposta ao tratamento ($UAS7 > 6$) foi baseado nos dados do grupo de pacientes com urticária crônica do estudo de Balp (2017), conforme apresentado na Tabela 6. Já para os pacientes com resposta ($UAS7 > 0$ e ≤ 6) e aqueles com resposta completa ($UAS7 = 0$), foram consideradas, respectivamente, 4 consultas e 1 consulta a cada ano, como apresentado na Tabela 3.

Tabela 3. Estimativa de custos de outros recursos em saúde por estado de saúde

Estado de saúde	Item	Média anual por paciente	Custo por unidade (R\$)#	Custo por ciclo (6 meses)	Fonte*
Paciente sem resposta ($UAS > 6$)	- Consultas em geral	12,3	91,65	563,65	Balp 2017
	- Visitas de emergência	1,8	91,65	82,49	Balp 2017
	- Hospitalizações	0,5	408,00	102,00	Balp 2017
	Total			748,13	
Paciente com resposta ($UAS7 > 0$ e ≤ 6)	Consultas em geral	4	91,65	183,30	Premissa
Paciente com resposta completa ($UAS7 = 0$)	Consultas em geral	1	91,65	45,83	Premissa

Obs. #Baseado na Tabela CBHPM 2016. *Uso de recursos dos pacientes com urticária crônica sem resposta ($UAS7 > 6$) foi baseado no estudo de Balp (2017); para os pacientes com resposta ($UAS7 > 0$ e ≤ 6), foram assumidas 4 consultas ao ano e para os pacientes com resposta completa ($UAS7 = 0$) considerou-se apenas uma consulta por ano, como acompanhamento médico dos pacientes.

1.13. Resultados do caso base

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Esta é definida, para duas alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pelo medicamento em análise dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado pelo mesmo, conforme mostrado na Tabela 4.

Tabela 4. Resultados do caso base

Desfechos	Omalizumabe + SoC	SoC	Incremental
Custo total	R\$ 106.827,74	R\$ 11.897,83	R\$ 94.929,91
Anos de vida com UAS7 ≤6	6,535	0,000	6,535
RCEI por anos de vida com UAS7 ≤6			R\$ 14.525,29
QALY	6,70	5,66	1,04
RCEI por QALY			R\$ 91.225,32

SoC: tratamento convencional; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; QALY: Quality-Adjusted Life-Years; UAS7: *Urticaria Activity Score* (escore de atividade da urticária em 7 dias).

De acordo com os resultados, observa-se que o procedimento utilizando omalizumabe proporcionou benefícios adicionais tanto em termos de anos de vida com UAS7 ≤ 6 como em QALY, durante o horizonte de tempo de 10 anos.

1.14. Análise de sensibilidade univariada

A fim de mensurar as incertezas envolvidas nos resultados da presente análise e a identificação das variáveis que mais afetam este modelo, foi realizada uma análise de sensibilidade univariada. Análises de sensibilidade univariadas consideram variações de um único parâmetro por vez, mantendo os demais parâmetros constantes. Os parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada e seus respectivos valores no cenário base estão descritos na Tabela 5.

Tabela 5. Parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada

Parâmetros avaliados	Cenário base	Mínimo	Máximo	Premissa
Custo de omalizumabe	R\$ 2.033,47	1.830,12	--- (*)	Desconto de 10% sobre PF18%
Custo anual de monitoramento por paciente sintomático (UAS7 >6)	R\$ 1.496,27	--- (&)	2.111,81	Balp 2017 (#)
Tempo de tratamento com omalizumabe	2,5 anos	2 anos	3 anos	Premissa (+/- 0,5)
% de pacientes com doença controlada (UAS7≤6)	82%	74%	90%	Premissa (+/- 8%)
Horizonte temporal	10 anos	5 anos	15 anos	Premissa

(*): Considerou-se que o PF18% adotado no caso base é o preço máximo praticado, portanto, foram avaliados apenas percentuais de desconto sobre este parâmetro. (&): Conforme discutido com especialistas brasileiros no tratamento da UCE, acredita-se que o valor usado no caso base esteja subestimado, uma vez que, por exemplo, o custo com exames laboratoriais não foi levantado no estudo de Balp (2017), sendo, portanto, desnecessária a avaliação de um valor menor ao do caso base. (#): Total de consultas médicas (13,1), visitas de emergência (4,6) e hospitalizações (1,2). PF18%: preço fábrica com ICMS 18%.

A Tabela 6 apresenta os impactos dos cenários propostos na análise de sensibilidade univariada, sobre os resultados de RCEI por QALY. A menor RCEI por QALY (R\$ 66.562) foi obtida no cenário com horizonte temporal de 15 anos, o que representou uma redução de 27% em relação ao resultado de RCEI do caso base. Já a maior RCEI por QALY (R\$ 166.977) foi observada no cenário com horizonte temporal de 5 anos, representando um aumento de 83% com relação à RCEI do caso base. É importante salientar que, se considerado o limiar de custo-efetividade estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (intervenção custo-efetiva: RCEI < 3PIB per capita/QALY ganho; 1PIB per capita 2017: R\$ 31.587), a adição de omalizumabe foi custo-efetiva em todos os cenários, exceto em dois casos: quando variado o tempo de tratamento com omalizumabe para 3 anos e o horizonte temporal para 5 anos, conforme mostrado na Tabela 6.

Tabela 6. Resultados da análise de sensibilidade

Parâmetros variados	Custo incremental	QALY incremental	RCEI	% vs. RCEI caso base
Caso base	R\$ 94.929,91	1,04	R\$ 91.225,32	---
Custo de omalizumabe (10% de desconto)	R\$ 84.887,08	1,04	R\$ 81.574,52	Redução de 11%
Custo anual de monitoramento por paciente sintomático (R\$ 2.111,81)	R\$ 90.907,08	1,04	R\$ 87.359,59	Redução de 4%
Tempo de tratamento com omalizumabe (2 anos)	R\$ 76.459,39	1,04	R\$ 73.475,70	Redução de 19%
Tempo de tratamento com omalizumabe (3 anos)	R\$ 113.359,05	1,04	R\$ 108.935,42	Aumento de 19%
% de pacientes com doença controlada (Valor mínimo: 74%)	R\$ 87.961,60	0,94	R\$ 93.884,39	Aumento de 2,9%
% de pacientes com doença controlada (Valor mínimo: 90%)	R\$ 101.574,93	1,14	R\$ 89.140,67	Redução de 2,3%
Horizonte temporal (5 anos)	R\$ 98.383,32	0,59	R\$ 166.977,29	Aumento de 83%
Horizonte temporal (15 anos)	R\$ 92.284,17	1,39	R\$ 66.561,77	Redução de 27%

1.15. Conclusões da avaliação econômica

De acordo com os resultados, pode-se dizer que o uso de omalizumabe no tratamento de pacientes com UCE refratários ao tratamento convencional é custo-efetiva sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde (RCEI = R\$ 91.225,32/QALY), baseado no limiar de custo-efetividade estabelecido pela Organização Mundial de Saúde. A

análise de sensibilidade univariada confirma a custo-efetividade de omalizumabe em quase todos os cenários avaliados.

2. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

2.1. Objetivo

Adicionalmente, foi desenvolvida uma análise para projetar o impacto financeiro estimado para o Sistema de Saúde Suplementar com a incorporação do omalizumabe para tratamento de pacientes com UCE, refratários ao tratamento padrão.

2.2. Método

Foi desenvolvido um modelo que estima o número de pacientes com UCE refratária ao tratamento convencional elegíveis ao tratamento com omalizumabe e o investimento necessário para a incorporação de omalizumabe no Sistema de Saúde Suplementar. O impacto orçamentário foi estimado através da comparação do cenário atual (sem omalizumabe) *versus* cenário pós-incorporação de omalizumabe (com omalizumabe).

2.2.1. População elegível

A população elegível ao tratamento com omalizumabe no Sistema de Saúde Suplementar foi calculada projetando-se o tamanho da população acima de 12 anos coberta. Esta projeção foi realizada considerando-se a projeção de crescimento da população brasileira realizada pelo IBGE (2018) e aplicando a taxa de cobertura da saúde suplementar de 24,4% obtida a partir da base de dados da ANS em maio de 2018 (ANS, 2018). Adicionalmente, considerou-se que 0,21% desta população tem urticária crônica diagnosticada e tratada, com base em um estudo sobre o ônus da doença no Brasil (Balp 2017). De acordo com a literatura, aproximadamente 33% dos pacientes são refratários ao tratamento convencional (Maurer 2011) e 49,4% dos casos correspondem à forma moderada a grave da doença ($UAS7 \geq 16$) (Maurer 2017). O cálculo da população elegível está detalhado na Tabela 7.

Tabela 7. Estimativa da população elegível ao tratamento com omalizumabe

Ano de tratamento	2020	2021	2022	2023	2024
População acima de 12 anos no Brasil (IBGE 2018)	175.757.224	177.053.640	178.307.688	179.515.943	180.678.103
Prevalência de UCE no Brasil (Balp 2017)	0,21%	0,21%	0,21%	0,21%	0,21%
Não respondedores ao SoC (Maurer 2011)	33%	33%	33%	33%	33%
Casos de UCE moderada a grave (Maurer 2017)	49,4%	49,4%	49,4%	49,4%	49,4%
Pacientes atendidos no privado (ANS 2018)	24,4%	24,4%	24,4%	24,4%	24,4%
Total de pacientes elegíveis	14.681	14.790	14.894	14.995	15.092

2.2.2. Distribuição de pacientes

Dentre os indivíduos com UCE elegíveis ao tratamento com omalizumabe, o modelo assume que a proporção de pacientes utilizando este medicamento seja crescente, ao longo dos cinco anos, variando de 10% no primeiro ano após a incorporação até 50%, como apresentado na Tabela 8.

Tabela 8. Estimativa da penetração de omalizumabe em 5 anos

	2020	2021	2022	2023	2024
Cenário sem omalizumabe					
Omalizumabe	0	0	0	0	0
Terapia convencional	14.681	14.790	14.894	14.995	15.092
Cenário com omalizumabe					
Pacientes tratados com omalizumabe (%)	10%	20%	30%	40%	50%
Pacientes tratados com omalizumabe (N)	1.468	2.958	4.468	5.998	7.546
▪ Respondedores	1.207	2.431	3.672	4.930	6.202
▪ Não-respondedores	261	527	796	1.068	1.344
Pacientes tratados com terapia convencional (%)	90%	80%	70%	60%	50%
Pacientes tratados com terapia convencional (N)	13.213	11.832	10.426	8.997	7.546

2.2.3. Custos de tratamento

Os custos de tratamento e de acompanhamento foram obtidos do modelo de custo-efetividade, como apresentado na Tabela 9.

Tabela 1.9 Resumo dos custos anuais utilizados no modelo

Descrição	Custo anual	Premissas
Monitoramento de pacientes sem resposta ao tratamento (UAS7 >6)	R\$ 1.496,27	Taxa de consultas, visitas de emergência e de hospitalizações: Balp, 2017 Valoração: CBHPM 2016
Monitoramento de pacientes com resposta ao tratamento com omalizumabe (UAS ≤6)	R\$ 278,15	Custo médio anual ponderado, considerando que, dentre todos os pacientes com resposta à terapia com omalizumabe, 32% apresentam resposta completa (UAS7=0) e 68% apresentam resposta (UAS7 > 0 e ≤ 6), conforme modelo de custo-efetividade. Número de consultas por ano: mesma premissa do modelo de custo-efetividade. Valoração: CBPHM, 2016
Custo de omalizumabe	R\$ 49.999,92	Dose mensal: 300mg (Bula de Xolair®) Preço de omalizumabe: PF18% Custo da aplicação: CBHPM, 2016
Custo da terapia convencional	R\$ 0	Terapias orais não têm cobertura obrigatória pelos planos de saúde

Assim como no modelo de custo-efetividade, pacientes sem resposta interrompem a terapia com omalizumabe e subsequentemente voltam a tomar terapia convencional ao longo do horizonte temporal. Já os pacientes com resposta continuam a terapia com omalizumabe até completar 2,5 anos de tratamento.

2.3. Resultados de impacto orçamentário

De acordo com as premissas adotadas no modelo, estima-se um investimento de R\$ 65 milhões a R\$ 157 milhões, do primeiro ao quinto ano após a incorporação do omalizumabe à saúde suplementar para tratamento de pacientes com UCE refratária ao tratamento convencional. Considerando o total de beneficiários da Saúde Suplementar de 47.341.036 (set/2018), o investimento médio por beneficiário seria equivalente a R\$ 1,38 no primeiro ano incorporação, como mostrado na Tabela 10.

Tabela 10. Resultados do impacto orçamentário (caso base)

	2020 (R\$)	2021 (R\$)	2022 (R\$)	2023 (R\$)	2024 (R\$)
Cenário sem omalizumabe					
Omalizumabe	--	--	--	--	--
Terapia convencional	21.967.049	22.129.081	22.285.819	22.436.833	22.582.086
Total	21.967.049	22.129.081	22.285.819	22.436.833	22.582.086
Cenário com omalizumabe					
Omalizumabe	67.596.205	129.652.795	162.395.008	165.328.396	168.147.833
▪ Respondedores	60.668.153	122.231.305	154.479.318	156.918.569	159.244.167
▪ Não-respondedores	6.928.052	7.421.490	7.915.689	8.409.827	8.903.666
Terapia convencional	19.770.344	17.703.265	15.600.073	13.462.100	11.291.043
Total	87.366.549	147.356.060	177.995.081	178.790.496	179.438.876
Impacto orçamentário					
▪ versus cenário sem omalizumabe	65.399.500	125.226.978	155.709.262	156.353.663	156.856.790
▪ versus ano anterior	65.399.500	59.827.478	30.482.284	644.401	503.127
▪ total por beneficiário	1,38	2,65	3,29	3,30	3,31

6.4. Análise de sensibilidade

As incertezas sobre os resultados foram estimadas através da análise de sensibilidade univariada, onde os mesmos parâmetros testados na análise de custo-efetividade foram considerados, conforme apresentados anteriormente e resumidos novamente a seguir:

- Custo de omalizumabe com desconto de 10% (R\$ 1.830,12);
- Custo anual de monitoramento por paciente sintomático (UAS7 >6): R\$ 2.111,81
- Tempo de tratamento com omalizumabe: 2 e 3 anos;
- Taxa de resposta ao tratamento com omalizumabe (% pacientes com UAS7 ≤6): 74% a 90%.

Os resultados da análise de sensibilidade são resumidos na Tabela 11. Todos os cenários apontam para um incremento no orçamento do Sistema de Saúde Suplementar, que pode variar de R\$59 milhões a R\$68 milhões no primeiro ano da incorporação de omalizumabe, respectivamente, no cenário em que se considera desconto de 10% sobre o valor de aquisição de omalizumabe e no cenário com aumento da taxa de resposta ao omalizumabe (90%).

Tabela 11. Resultados do impacto orçamentário (análise de sensibilidade)

	2020 (R\$)	2021 (R\$)	2022 (R\$)	2023 (R\$)	2024 (R\$)
Desconto de 10% sobre o preço de omalizumabe (R\$ 1.830,12)					
Cenário sem omalizumabe	21.967.049	22.129.081	22.285.819	22.436.833	22.582.086
Cenário com omalizumabe	80.839.652	134.844.017	162.360.167	162.943.190	163.391.184
Impacto	58.872.603	112.714.935	140.074.348	140.506.357	140.809.098
Incremento vs. ano anterior	58.872.603	53.842.332	27.359.413	432.010	302.741
Total por beneficiário	1,24	2,38	2,96	2,97	2,97
Aumento do custo de monitoramento dos pacientes sintomáticos (UAS7 >6): R\$ 2.111,81					
Cenário sem omalizumabe	31.003.949	31.232.639	31.453.856	31.666.995	31.872.002
Cenário com omalizumabe	95.660.706	154.963.175	184.902.555	184.986.149	184.911.101
Impacto	64.656.757	123.730.536	153.448.699	153.319.155	153.039.099
Incremento vs. ano anterior	64.656.757	59.073.778	29.718.164	-129.544	-280.056
Total por beneficiário	1,37	2,61	3,24	3,24	3,23
Redução do tempo de tratamento com omalizumabe: 2 anos					
Cenário sem omalizumabe	21.967.049	22.129.081	22.285.819	22.436.833	22.582.086
Cenário com omalizumabe	87.366.549	147.356.060	147.828.820	148.179.211	148.404.384
Impacto	65.399.500	125.226.978	125.543.001	125.742.378	125.822.298
Incremento vs. ano anterior	65.399.500	59.827.478	316.022	199.377	79.920
Total por beneficiário	1,38	2,65	2,65	2,66	2,66
Aumento do tempo de tratamento com omalizumabe: 3 anos					
Cenário sem omalizumabe	21.967.049	22.129.081	22.285.819	22.436.833	22.582.086
Cenário com omalizumabe	87.366.549	147.356.060	208.161.342	209.401.780	210.473.368
Impacto	65.399.500	125.226.978	185.875.523	186.964.947	187.891.282
Incremento vs. ano anterior	65.399.500	59.827.478	60.648.545	1.089.424	926.335
Total por beneficiário	1,38	2,65	3,93	3,95	3,97
Redução da taxa de resposta ao omalizumabe (% pacientes com UAS7 ≤6): 74%					
Cenário sem omalizumabe	21.967.049	22.129.081	22.285.819	22.436.833	22.582.086
Cenário com omalizumabe	84.507.032	138.588.859	166.241.717	167.021.299	167.665.033
Impacto	62.539.984	116.459.778	143.955.898	144.584.466	145.082.948
Incremento vs. ano anterior	62.539.984	53.919.794	27.496.120	628.568	498.482
Total por beneficiário	1,32	2,46	3,04	3,05	3,06
Aumento da taxa de resposta ao omalizumabe (% pacientes com UAS7 ≤6): 90%					
Cenário sem omalizumabe	21.967.049	22.129.081	22.285.819	22.436.833	22.582.086
Cenário com omalizumabe	90.093.390	155.716.479	189.203.112	190.013.625	190.666.435
Impacto	68.126.341	133.587.398	166.917.293	167.576.792	168.084.349
Incremento vs. ano anterior	68.126.341	65.461.057	33.329.895	659.499	507.558
Total por beneficiário	1,44	2,82	3,53	3,54	3,55

2.5. Conclusões da análise de impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário estimou qual seria o investimento necessário para viabilizar a inclusão de um procedimento com omalizumabe no Sistema de Saúde Suplementar do Brasil para o tratamento da UCE. De acordo com os resultados, estima-se que seja necessário um investimento de aproximadamente R\$65 milhões no primeiro ano da incorporação. Os cenários avaliados na análise de sensibilidade, confirmaram os resultados de incremento no orçamento decorrente da inclusão do procedimento em questão, variando de R\$59 milhões a R\$68 milhões no primeiro ano.

3.DISSCUSSÃO

O objetivo da avaliação econômica foi comparar as estratégias de tratamento da UCE sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar e avaliar se o custo adicional proporcionado pelo uso do omalizumabe em comparação ao tratamento convencional é justificado pelo ganho clínico esperado, em termos anos de vida sem sintomas (UAS7 ≤ 6) e QALY (anos de vida ajustados a qualidade).

O uso do omalizumabe tem se mostrado um tratamento promissor para a UCE, reduzindo principalmente os escores UAS7 que estão associados aos sinais e sintomas mais prevalentes e impactantes da doença, que resultam numa melhor qualidade de vida dos pacientes. Tendo como base os resultados dos estudos clínicos avaliados e levando-se em consideração a qualidade da evidência disponível até o presente momento, o omalizumabe mostra-se adequado em termos de efetividade e segurança para o tratamento da UCE refratária ao tratamento convencional.

Quando comparado ao tratamento convencional isolado, o omalizumabe se mostrou uma alternativa melhor e de maior custo em relação ao seu comparador, considerando as premissas adotadas no nosso modelo econômico. Os resultados do caso base e a maioria dos cenários avaliados na análise de sensibilidade geraram resultados custo-efetivos, cujas RCEI foram inferiores a três vezes o PIB per capita do Brasil.

De acordo com estudos de impacto da doença em pacientes com UCE, certamente outros desfechos são importantes para serem considerados em análises

econômicas como esta, principalmente levando-se em conta a perspectiva da sociedade, que incluem taxas de absenteísmo no trabalho ou no estudo, impactando na produtividade, além de afetar aspectos psicológicos e bem-estar geral (Balp 2017). No entanto, dada a perspectiva adotada no modelo, os custos indiretos e custos não-médicos diretos não foram incluídos na análise.

Dados sugerem que pacientes que apresentam UCE grave também apresentam comorbidades como depressão, ansiedade e problemas com sono. Tais pacientes também possuem hábitos distintos que podem gerar outras morbidades adicionais, como maiores índices de obesidade e tabagismo em pacientes com UAS7>28 (Balp 2017). Uma vez que tais elementos não puderam ser incluídos na avaliação econômica, é possível prever que os gastos, principalmente no grupo do tratamento convencional, estão subestimados. Assim, RCEI ainda menores podem ser esperadas em cenários de maior detalhamento, se caso dados adequados fossem disponíveis.

Já a partir da análise de impacto orçamentário, estimou-se o investimento necessário para viabilizar a inclusão de um procedimento com omalizumabe no Sistema de Saúde Suplementar do Brasil para o tratamento da UCE. De acordo com os resultados, estima-se que seja necessário um investimento de aproximadamente R\$65 milhões no primeiro ano da incorporação, o que equivale a um incremento de R\$ 1,38 por beneficiário atualmente portador de plano de saúde no Brasil.

A contribuição dos modelos econômicos baseados em dados de custos e padrões de tratamento da prática médica local é auxiliar os formuladores de políticas de saúde e gestor de saúde na tarefa de estimar o impacto do uso do omalizumabe no tratamento da urticária crônica espontânea refratária ao tratamento convencional e avaliar a viabilidade da sua incorporação.

4.CONCLUSÕES

- A análise econômica demonstrou que o uso de Omalizumabe no tratamento da UCE refratária ao tratamento com anti-histamínicos H1 é custo-efetivo para o cenário nacional do Sistema de Saúde Suplementar.

- A análise de impacto orçamentário estimou que seria necessário um investimento de aproximadamente R\$ 65 milhões no primeiro após inclusão do procedimento com Omalizumabe para o tratamento da UCE, refratária ao tratamento convencional sob a perspectiva da Saúde Suplementar. Esse investimento seria equivalente a R\$ 1,38 por beneficiário, considerando o total de indivíduos com plano de saúde no Brasil.
- Diante do exposto neste documento, conclui-se que a inclusão de omalizumabe no Sistema de Saúde Suplementar do Brasil se justifica, uma vez que não há tratamento alternativo para esta condição, que acomete, significativamente, a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, existem evidências robustas de efetividade, segurança e custo-efetividade de omalizumabe no tratamento da UCE refratária ao tratamento convencional.

10 REFERÊNCIAS

- ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar. Usuários do Sistema de Saúde Suplementar. Disponível em <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor>. Acesso em 10 de abril de 2018.
- Balp MM, Lopes da Silva N, Vietri J, Tian H, Ensina LF. The Burden of Chronic Urticaria from Brazilian Patients' Perspective. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017 Dec;7(4):535-545. doi: 10.1007/s13555-017-0191-4. Epub 2017 Jul 26.
- Beltrani VS. An overview of chronic urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002;23(2):147–69.
- CBHPM - Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos 2016. Custos dos procedimentos sob a perspectiva da Saúde Suplementar. Disponível em <http://amb.org.br/formulario-cbhpm-pessoa-juridica-fisica/>. Acesso em 10 de abril de 2018.
- CMED - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Anvisa 2018. <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>. Acesso em 10 de abril de 2018.
- Graham J, McBride D, Stull D, Halliday A, Alexopoulos ST, Balp MM, ET AL. Cost Utility of Omalizumab Compared with Standard of Care for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. *Pharmacoeconomics*. 2016 ;34(8):815-27. doi: 10.1007/s40273-016-0412-1.
- Hawe E, McBride D, Balp M-M, Tian H, Halliday A, Stull DE. EQ-5D utilities in chronic spontaneous/idiopathic urticaria. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(5):521–7.
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Síntese de indicadores sociais 2015. <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao>. Acesso em 20 de abril de 2018.
- Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132:101-9.
- Kaplan AP. Chronic Spontaneous Urticaria: Pathogenesis and Treatment Considerations. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(6):477-482.

- Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried S, ET AL. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):202-209.e5.
- Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.
- Maurer M, Staubach P, Raap U, et al. H1-antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: it's worse than we thought - first results of the multicentre real-life AWARE study. *Clin Exp Allergy*. 2017 May;47(5):684-692.
- Maurer M, Kaplan A, Rosén K, Holden M, Iqbal A, Trzaskoma BL, Yang M, Casale TB. The XTEND-CIU study: Long-term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):1138-1139.
- Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008;63:777–780.
- Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bulbul Baskan E, Bradley MS, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2015;135:925.
- Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*. 2004;59(8):869–73.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73:1393-1414.

ANEXO 1: Características dos estudos incluídos

Artigo	Tipo de estudo	Amostra	Omalizumabe	Tempo de tratamento (semanas)	Tempo seguimento (semanas)	Tempo do desfecho (semanas)	Qualidade metodologica
Saini 2011 (MYSTIQUE)	ECR multicêntrico placebo controlado duplo cego	90	Uma dose 75 mg, 150mg e 300 mg	4	12	4	Alta
Kaplan 2013 (GLACIAL)	ECR multicêntrico placebo controlado duplo cego	334	Seis doses de 300 mg a cada 4 semanas	24	24	12	Alta
Maurer 2013 (ASTERIA I)	ECR multicêntrico placebo controlado duplo cego	323	Três doses de 75 mg, 150 mg e 300 mg	12	16	12	Alta
Saini 2015 (ASTERIA II)	ECR multicêntrico placebo controlado duplo cego	399	Três doses de 75 mg, 150 mg e 300 mg	12	16	12	Alta
Staubach 2016 (X-ACT)	ECR multicêntrico placebo controlado duplo cego	91	Seis doses de 300 mg a cada 4 semanas	24	28	12	Moderado

Hide 2017 (POLARIS)	ECR multicêntrico placebo controlado duplo cego	218	Três doses de 150 mg e 300 mg	12	26	12	Alta
Metz 2017 (MOA)	ECR multicêntrico placebo controlado duplo cego	30	Três doses de 300 mg a cada 4 semanas	12	20	12	Alta

ANEXO II – Modelo econômico em planilha Excel encaminhada anexa.