

## **EFICÁCIA, SEGURANÇA E CUSTO-EFETIVIDADE DO OMALIZUMABE PARA URTICÁRIA CRÔNICA ESPONTÂNEA EM PACIENTES MAIORES DE 12 ANOS REFRACTÁRIOS AOS ANTI-HISTAMÍNICOS: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS**

EFFICACY, SAFETY AND COST-EFFECTIVENESS OF OMALIZUMABE FOR CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA IN PATIENTS AGED 12 YEARS AND OVER, REFRACTORIES TO ANTIHISTAMINICS: RAPID REVIEW OF EVIDENCE

**BARBOSA**, Aurélio de Melo<sup>1</sup>  
**ARAÚJO**, Fernando Machado de<sup>2</sup>  
**VIEIRA**, Luciana<sup>3</sup>

1. Fisioterapeuta, mestre, sanitaria, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG) e na Escola de Saúde de Goiás “Cândido Santiago”/SES-GO, [aurelio.barbosa@goias.gov.br](mailto:aurelio.barbosa@goias.gov.br).
2. Médico, anesthesiologista e intensivista, sanitaria doutorando, Escola de Saúde de Goiás “Cândido Santiago”/SES-GO, [fernando.araujo@goias.gov.br](mailto:fernando.araujo@goias.gov.br).
3. Fisioterapeuta, doutora, Subsecretaria de Estado da Saúde de Goiás/SES-GO.

**RESUMO:** *Tecnologia:* Omalizumabe é uma imunoterapia inespecífica anti-IgE. Registrado na ANVISA como Xolair®, da NOVARTIS Biociências. *Indicação:* Tratamento da Urticária Crônica Espontânea (UCE) moderada a severa, após falha com superdosagem de anti-histamínicos H1. *Pergunta:* O omalizumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo para promover controle sintomático, comparado a anti-histamínicos H1 (segunda linha), em pacientes maiores de 12 anos de idade, com UCE moderada a severa, refratários ao tratamento de segunda linha? *Métodos:* Levantamento bibliográfico foi realizado em bases de dados EMBASE, PUBMED, Cochrane Library e NICE Evidence, com estratégias estruturadas de busca. Foi feita avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas e dos estudos econômicos com ferramentas AMSTAR e QHES. *Resultados:* Foram identificados 452 resumos de referências. Após leitura dos mesmos, foram selecionadas 5 revisões sistemáticas e 5 estudos econômicos. *Conclusão:* O omalizumabe é eficaz e seguro, para promover controle sintomático de UCE moderada a severa em pessoas maiores de 12 anos de idade, refratarias ao tratamento com anti-histamínicos de segunda geração, em superdosagem. O omalizumabe foi considerado custo-efetivo para os sistemas de saúde britânico, holandês, francês e turco, e para o sistema de saúde suplementar brasileiro, porém promove aumento de custos para esses sistemas. Estudos de avaliação econômica para o SUS são necessários, para a devida incorporação dessa medicação. A ciclosporina é uma opção terapêutica, em lugar do omalizumabe, disponível no SUS.

**Palavras-chave:** Urticária/terapia. Imunomodulação. Omalizumabe. Análise Custo-Benefício. Revisão Sistemática.

**ABSTRACT: *Technology:*** Omalizumab, from NOVARTIS Biosciences, is a nonspecific anti-IgE immunotherapy. It is registered as Xolair® in Brazilian Health Surveillance Agency. ***Indication:*** Treatment of moderate to severe chronic spontaneous urticaria (CSU) after failure with overdosage of H1 antihistamines. ***Question:*** Is omalizumab effective, safe and cost-effective to promote symptomatic control compared to H1 (second-line) antihistamines in patients over 12 years of age with moderate to severe CSU refractory to second-line treatment? ***Methods:*** Bibliographic survey was performed in databases EMBASE, PUBMED, Cochrane Library and NICE Evidence, with structured search strategies. The methodological quality of the systematic reviews and economic studies with AMSTAR and QHES tools was evaluated. ***Results:*** 452 reference abstracts were identified. After reading them, 5 systematic reviews and 5 economic studies were selected. ***Conclusion:*** Omalizumab is effective and safe to promote symptomatic control of moderate to severe CSU in people aged 12 years and over, refractory to treatment with second-generation antihistamines in overdose. Omalizumab was considered cost-effective for the British, Dutch, French, and Turkish health systems, and for the Brazilian supplementary private health system, but promotes increased costs for these systems. Economic evaluation studies for Brazilian Public Health System are necessary for the proper incorporation of this medication. Ciclosporin is a third-line therapeutic option for CSU, available on Brazilian Public Health System.

**Keywords:** Urticaria/therapy. Immunomodulation. Omalizumab. Cost-Benefit Analysis. Systematic Review.

## DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Aurélio não tem vínculo com indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

Fernando não tem vínculo com indústria farmacêutica. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos. É sócio-proprietário de Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Encore de Aparecida de Goiânia.

Luciana não tem vínculo com indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

## SINOPSE DE EVIDÊNCIAS

<b>PERGUNTA PARA TOMADA DE DECISÃO</b>				
O omalizumabe é eficaz, seguro e custo efetivo para controle sintomático de urticária crônica espontânea (UCE) moderada a severa, em pacientes maiores de 12 anos de idade, refratários ao tratamento com anti-histamínicos H1 em superdosagem?				
<b>CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS CLÍNICOS INCLuíDOS NAS METANÁLISES</b>				
7 ensaios clínicos randomizados (ECR), tratamento 4-24 semanas, seguimento de 8-24 semanas, 1629 participantes, grupo experimental (terceira linha de tratamento: omalizumabe 75-600mg + anti-histamínicos H1 em superdosagem) com n=885 e grupo controle (segunda linha de tratamento: placebo+ anti-histamínicos H1 em superdosagem) com n=744.				
<b>METANÁLISE</b>	<b>Evidências de alta qualidade ⊕⊕⊕⊕ (Escala GRADE)</b>			
Desfechos clínicos sintomáticos	<b>DMP</b>		<b>Intepretação</b>	
Escore semanal de prurido (7 ECR)	-4,10 [-5,19; -3,03] IC95%		Favorece omalizumabe	
Escore semanal de pápula (7 ECR)	- 4,59 [-5,29; -3,88] IC95%		Favorece omalizumabe	
Dias livres de angioedema (3 ECR)	+5,66 [2,55; 8,76] IC95%		Favorece omalizumabe	
Qualidade de vida (4 ECR)*	-13,12 [-16,3; -9,95] IC95%		Favorece omalizumabe	
Desfechos clínicos globais	<b>Taxa de Eventos</b>		<b>Razão de risco</b>	
	<b>Omalizumabe</b>	<b>Controle</b>		
Remissão completa (7 ECR)	27,75%	5,78%	4,55 [3,33; 6,23] IC95%	
Remissão parcial (4 ECR)	55,15%	13,69%	4,08 [2,98; 5,6] IC95%	
Efeitos adversos (7 ECR)	72,52%	66,49%	1,07 [1,00; 1,14] IC95%	
<b>CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS ECONÔMICOS</b>				
4 estudos de custo-utilidade/custo-efetividade com análise de sensibilidade.				
<b>Cenário</b>	<b>CI</b>	<b>EI</b>	<b>RCEI</b>	<b>LDAP</b>
Holanda (2018)	€ 1.613,00	0,09 AVAQ	€ 17.502,00/AVAQ	€ 20.000,00 a € 80.000,00
Reino Unido (2016)	£ 643,00	0,202 AVAQ	£ 3.183,00/AVAQ	£ 20.000,00 a £ 30.000,00
França (2016)	€ 9.324,00	0,2 AVAQ	€ 47.732,00/AVAQ	€ 33.000,00 a € 99.000,00**
Turquia (2014)	£ 16.103,49	27,9 DLS	£ 57,59/DLS	N.m. e n.s.a.***
Brasil (2019)	R\$ 94.929,91	1,04 AVAQ	R\$ 91.225,32/AVAQ	R\$ 63.174,00 a 94.761,00
<b>CONCLUSÕES CLÍNICAS E ECONÔMICAS PARA TOMADA DE DECISÃO</b>				
Omalizumabe, associado aos anti-histamínicos de segunda geração, é eficaz e seguro como tratamento de terceira linha para UCE moderada a grave em pacientes maiores de 12 anos de idade, refratários ao tratamento de segunda linha (anti-histamínicos de segunda geração em superdosagem), pois promove controle sintomático (pápula, prurido e angioedema), com remissão completa ou parcial na maioria dos sujeitos tratados.				
O omalizumabe foi considerado custo-efetivo para os cenários holandês, britânico, francês e turco. Também para o sistema de saúde suplementar brasileiro. Porém promovia aumento de custos para esses sistemas, com ganho de AVAQs ou DLS para as pessoas tratadas. A incorporação ao SUS, em Goiás, pode resultar em um gasto anual de R\$ 3,84 a R\$ 23,15 por cidadão goiano.				
Alternativas ao omalizumabe são a ciclosporina, que é incorporada ao SUS, e montelucaste.				

\*Mensurada pela CU-Q2oL, que tem amplitude de 0 (a melhor) a 115 pontos (a pior qualidade de vida).

\*\*Não mencionado no estudo. Valores estimados, considerando o PIB per capita.

\*\*\*N.m. e n.s.a.: não mencionado e não se aplica.

## GLOSSÁRIO

- £: libras esterlinas (moeda do Reino Unido da Grã-Bretanha)  
₺: Liras turcas (moeda da Turquia)  
€: euros (moeda da união europeia)  
Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR)  
AVAQ: Anos de vida ajustados por qualidade de vida  
CBHPM: Classificação Hierarquizada de Procedimentos Médicos  
CER: control event rate ou taxa de eventos no grupo controle  
CI: custo incremental, ou seja, aumento de gasto promovido pela nova tecnologia, comparada ao tratamento padrão  
CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos  
CP: cuidado padrão, de doses aumentadas de anti-histamínicos H1, anti-histamínicos H2 ou antagonistas do receptor de leucotrieno  
CU-Q2oL: questionário de qualidade de vida na urticária crônica, com escala de 0 a 115 pontos  
DLS: dias livres de sintomas  
DM: diferença média  
DMP: diferença média ponderada entre tratamento experimental comparado ao placebo  
DMS: diferença mínima importante clinicamente significativa  
ECR: ensaio(s) clínico(s) randomizados  
EER: experimental event rate ou taxa de eventos no grupo experimental  
EI: eficácia incremental, ou seja, aumento de AVAQ (utilidade) promovido pela nova tecnologia, comparada ao tratamento padrão  
EMBASE: Excerpta Medica dataBASE, uma base de dados de pesquisa biomédica da Elsevier  
IBECS - Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências da Saúde.  
IC95%: intervalo de confiança de 95%  
ISS: Itch Severity Score ou escore de severidade do prurido  
IVAS: infecções das vias aéreas superiores  
LDAP: Limite de disposição a pagar  
LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.  
NNH: number needed to harm ou número necessário para causar danos, número de pacientes devem receber o tratamento experimental para promover um evento adverso, em comparação com o grupo controle  
NNT: número necessário a tratar, número de pacientes que devem receber o tratamento experimental para promover um desfecho favorável, em comparação com o grupo controle  
PUBMED: versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contem a MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.  
QHES: Quality of Health Economic Studies checklist  
RBI: relative benefit increase ou aumento relativo de benefício, que é o aumento nas taxas de desfechos bons, comparando grupos experimental e controle  
RCEI: razão de custo-efetividade incremental  
RR: razão de risco ou risco relativo  
RRI: aumento no risco relativo, o aumento nas taxas de eventos adversos, comparando grupos experimental com o controle  
RRR: redução no risco relativo, diminuição nas taxas de eventos adversos, comparando grupo experimental com o controle  
UAS7: Escore de Atividade da Urticária acima de 7 dias (Urticaria Activity Score)  
UC: Urticária(s) crônica(s)  
UCE: Urticária crônica espontânea  
UCI: Urticária crônica induzida

## INTRODUÇÃO

### Contexto

A urticária crônica espontânea (UCE) é o tipo mais frequente entre as urticárias crônicas (UC) e provoca um grande impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes e seus familiares<sup>1</sup>.

A patogênese das UC é complexa e não está totalmente esclarecida<sup>1</sup>. O objetivo terapêutico principal é o controle dos sintomas<sup>1</sup>. Os anti-histamínicos H1 (segunda geração), com doses habituais, são recomendados como tratamento de primeira linha<sup>1</sup>.

Nos casos refratários às doses habituais, em segunda linha, há necessidade de aumentar em quatro vezes a dose<sup>1</sup>. Como terceira linha, nos casos persistentes, recomenda-se adicionar outros medicamentos, como o montelucaste, ciclosporina e omalizumabe<sup>1</sup>. A eficácia e segurança do montelucaste não é bem estabelecida por estudos clínicos de boa qualidade, por isso não é recomendada pelo guia terapêutico internacional<sup>2</sup>. A ciclosporina é recomendada como quarta linha pelo PCDT internacional<sup>2</sup>, devido aos seus elevados custos e riscos de reações adversas, mas pode ser utilizada como terceira linha. A ciclosporina faz parte da RENAME (lista de medicamentos do SUS).

### **Registro da tecnologia 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)<sup>3</sup>. Xolair® (omalizumabe da NOVARTIS Biociências) tem registro na ANVISA (1006809830048 e 1.0068.0983) para uso adulto e pediátrico (acima de 12 anos de idade)<sup>2</sup>.

### **Estágio de incorporação ao SUS**

O omalizumabe ainda não foi incorporado ao SUS e não foi avaliado pela CONITEC.

### **Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais**

Não existem protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde sobre UCE. O Brasil não dispõe de PCDT de associações ou sociedade médicas, específico para UCE. Existe PCDT para UCE<sup>2</sup>, elaborado por um conjunto de sociedades médicas, incluindo SBD (Sociedade Brasileira de Dermatologia) e ASBAI (Associação Brasileira de Alergia e Imunologia), que endossaram essa diretriz.

### **Pergunta clínica ou problema de pesquisa**

O omalizumabe é eficaz, seguro e custo efetivo, como terceira linha de tratamento, em comparação ao tratamento de segunda-linha (anti-histamínicos de segunda geração em superdosagem), para controle dos sintomas e sinais de UCE moderada a severa, em pacientes maiores de 12 anos de idade, refratários ao tratamento anti-histamínico?

P: Pacientes maiores de 12 anos de idade, com UCE em forma moderada a grave, refratários ao tratamento convencional (anti-histamínicos de segunda geração em até 4 vezes a dose recomendada em bula, após segunda-linha.

I: Omalizumabe

C: anti-histamínicos de segunda geração em até 4 vezes a dose recomendada em bula ou placebo

O: Eficácia para controle completo dos sintomas e sinais (angioedema, pápula e prurido), segurança em efeitos adversos e custo-efetividade comparada

S: Revisões sistemáticas e estudos econômicos

### **MATERIAIS E MÉTODOS**

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. Seguiu o protocolo proposto por Silva et al.<sup>4</sup>.

### **Critérios de inclusão e de seleção**

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: revisões sistemáticas ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados, que avaliaram a eficácia e segurança da utilização do omalizumabe para tratamento dos sinais e sintomas (angioedema, pápula e prurido) da UCE, refratária ao tratamento com anti-histamínicos de segunda geração, em até 4 vezes a dose recomendada em bula (segunda-linha); estudos de avaliação de custo-efetividade ou custo-utilidade ou custo-benefício da utilização do omalizumabe para tratamento da UCE, comparado ao uso de anti-histamínicos, tanto no cenário brasileiro, quanto internacional.

## Definição da estratégia e realização da busca

Foram realizados levantamentos bibliográficos nas bases de dados EMBASE, PUBMED, Cochrane Library e NICE Evidence, no período de 4 a 10 de agosto de 2019, e na Biblioteca Virtual em Saúde (LILACS e IBICS-ES) conforme Quadro 1.

Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Estratégia na base EMBASE		Resultados
'urticaria'/de AND 'cost effectiveness analysis'/de AND omalizumab		28
'urticaria'/de AND 'cost benefit analysis'/de AND omalizumab		6
omalizumab AND 'systematic review'/de AND 'urticaria'/de		22
Estratégia na base PUBMED		Resultados
(("omalizumab"[MeSH Terms] OR "omalizumab"[All Fields]) AND "cost-benefit analysis"[MeSH Terms] AND "urticaria"[MeSH Terms])		2
(Therapy/Broad[filter]) AND (chronic spontaneous urticaria omalizumab)		204
systematic[sb] AND (chronic[All Fields] AND spontaneous[All Fields] AND ("urticaria"[MeSH Terms] OR "urticaria"[All Fields]))		25
((((((((("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("economic"[All Fields] AND "evaluation"[All Fields]) OR "economic evaluation"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "benefit"[All Fields] AND "data"[All Fields]) OR "cost benefit data"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "utility"[All Fields]) AND "analysis"[All Fields]) OR "cost utility analysis"[All Fields]) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "utility"[All Fields] AND "analyses"[All Fields]) OR "cost utility analyses"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("economic"[All Fields] AND "evaluation"[All Fields]) OR "economic evaluation"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("economic"[All Fields] AND "evaluations"[All Fields]) OR "economic evaluations"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("marginal"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "marginal analysis"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("marginal"[All Fields] AND "analyses"[All Fields]) OR "marginal analyses"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR "costs"[All Fields] AND "benefits"[All Fields]) OR "costs and benefits"[All Fields]) AND ("omalizumab"[MeSH Terms] OR "omalizumab"[All Fields])		87
Base	Estratégias	Resultados
NICE	omalizumab chronic spontaneous urticaria	47 (8 RS)
	omalizumab	225 (14 AE)
Cochrane Library	urticaria	10 RS
LILACS e IBICS/ES*	omalizumabe urticaria	14
Google scholar	custo-efetividade omalizumabe	48
Google	custo-efetividade omalizumabe	2190

RS: revisão(ões) sistemática(s)

AE: avaliação(ões) econômica(s)

\*Busca realizada na Biblioteca Virtual em Saúde, após a busca com estratégia, foi aplicado um filtro, eliminando a MEDLINE, e mantendo apenas as outras bases de dados latino-americanas e ibéricas.

Para busca de estudos econômicos brasileiros, no dia 8 de agosto de 2019, a literatura cinzenta foi pesquisada no GOOGLE SCHOLAR. Adicionalmente uma busca foi feita no GOOGLE, para encontrar artigos de periódicos científicos ou teses não recuperadas no GOOGLE SCHOLAR.

### **Seleção das evidências**

A pesquisa recuperou 466 registros nas bases de dados internacionais e nacionais. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, foram selecionadas dez publicações, sendo cinco revisões sistemáticas<sup>5-9</sup> e cinco estudos de avaliação econômica<sup>10-14</sup>.

No GOOGLE SCHOLAR, foi feita leitura de todos os títulos e texto adicional apresentado pela ferramenta, não sendo encontrado nenhum estudo econômico de interesse. No GOOGLE, apenas a primeira página foi lida, com títulos e texto adicional apresentado pela ferramenta. O segundo item exposto na primeira página era um estudo econômico brasileiro, de interesse para esta revisão rápida, publicado em um periódico científico não indexado, cuja busca não apareceu no GOOGLE SCHOLAR.

### **Avaliação da qualidade das evidências**

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada com a ferramenta AMSTAR<sup>15</sup>, versão 1. Para avaliação da qualidade metodológica de estudos econômicos, foi utilizado o QHES *checklist*, um instrumento criado e validado por Chiou et al.<sup>16</sup>. Esse instrumento atribui um peso para cada item, totalizando uma escala de 100 pontos, com pontuação máxima indicando maior qualidade.

## **RESULTADOS**

### **Análise das evidências disponíveis**

As características e o sumário das evidências selecionadas estão apresentados nos Quadros 2 e 3, e a respectiva avaliação da qualidade nos Quadros 4 e 5.

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	5	6
<b>Objetivo</b>	Identificar estudos que avaliaram a eficácia e segurança do omalizumabe para tratamento de UCE	Avaliar a qualidade das evidências sobre eficácia e segurança do Omalizumabe para tratamento de UCE
<b>Métodos</b>	Uma revisão sistemática da literatura de 29 estudos (experimentais e observacionais): 5 ECR + 2 braços de ECR com 1158 participantes 11 series de casos com 514 participantes 11 relatos de casos com 12 participantes	Revisão sistemática de 5 ECR com 1116 participantes Metanálise de 5 ECR com 749 participantes 3 ECR fase III (ASTERIA I, ASTERIA II, GLACIAL) 2 ECR fase II (MYSTIQUE, X-QUISITE) Usou o GRADE para avaliar a qualidade dos ECR
<b>Conclusões</b>	Omalizumab 300 mg administrado a cada 4 semanas parece ser a dosagem mais eficaz e segura, com um tempo de resposta rápido, para o tratamento da UCE, com poucos efeitos adversos menores, e parece ser seguro em pacientes grávidas. Dados de ECR fase IV ou estudos coorte, com uso do medicamento na vida real, são necessários para confirmar a evidência atual.	Evidências da alta qualidade (⊕⊕⊕⊕) que suportam a eficácia e segurança do Omalizumab 300 mg/mês para tratamento de UCE até por 6 meses Mudança na atividade da doença: Escala UAS7, DM= -11,58 [-13,39; -9,77] IC95% p<0,00001 (DMS = 9,5 a 10,5) ⊕⊕⊕⊕ Mudança na qualidade de vida: Escala CU-Q2oL, DM= +13,12 [-16,3; 9,95] IC95% p<0,00001 ⊕⊕⊕⊕ Eventos Adversos: 73,7% dos pacientes RR= 1,05 [0,96; 1,16] IC95% (cefaleia, sinusite, artralgia e IVAS) ⊕⊕⊕⊕ Completo controle dos sintomas: 38,1% dos pacientes RR= 6,44 [3,93; 10,43] IC95% p<0,00001 ⊕⊕⊕⊕ Resposta parcial de controle dos sintomas: 55% dos pacientes RR= 4,08 [2,98; 5,6] IC95% p<0,00001 ⊕⊕⊕⊕ Proporção de dias livres de angioedema: DM= 5,66 [2,55; 8,76] IC95% p= 0,0004 ⊕⊕⊕⊕
<b>Limitações</b>	Omalizumabe é um tratamento para sintomas, que recorrem com a suspensão da terapia. Faltam dados de subgrupos específicos nos estudos e tamanhos amostrais adequados. Faltam evidências de grande escala/várias populações, no contexto da vida real	Os resultados podem não ser generalizáveis para todos os casos de na prática clínica: participantes incluídos tinham doença refratária; tinham moderada a grave atividade da doença. As conclusões não podem ser extrapoladas para os casos mais graves.
<b>Evidência</b>	8/11	10/11

Continua na próxima página...

Quadro 2. Continuação

Estudo	7	8
<b>Objetivo</b>	Avaliar as evidências de estratégias de tratamento para pacientes com UCE que permanecem sintomáticos apesar do uso de anti-histamínicos H1.	Examinar as evidências de eficácia e segurança do omalizumabe para controle dos sintomas da UCE
<b>Métodos</b>	Revisão sistemática de: 26 ECR, 1 estudo observacional retrospectivo, e 4 estudos observacionais prospectivos.	Revisão sistemática de 5 ECR com 1116 participantes 831 receberam uma dose única: 75 mg (183 pacientes, 16,38%), 150 mg (163 pacientes, 14,59%), 300 mg (437 pacientes, 39,12%) ou 600 mg (21 pacientes, 1,8%) Ou dose a cada 4 semanas até o máximo de 24 semanas
<b>Conclusões</b>	OS estudos mostraram que ciclosporina, desloratadina mais dapsona ou dipiridamol, montelucaste e omalizumabe reduziram os escores de atividade da urticária, dermatografismo e prurido versus placebo. As doses e durações ótimas do tratamento não foram claras devido a diferentes durações de testes, escalas de medição de resultados e tempos de avaliação. Preocupações de segurança não foram relatadas.	Mesmos ECR que Urgert et al. <sup>5</sup> . A idade média de 42,07 anos, população predominantemente sexo feminino e etnia branca. Omalizumabe 300 mg reduziu os escores semanais de atividade de urticária em 19,9 versus 6,9 com placebo (p <0,01), 19 vs. 8,5 e 20,7 vs. 8,01 em três estudos, o ISS semanal (-9,2 vs. 3,5, p <0,001; -9,8 vs -5,1 p <0,01; -8,6 vs. -4,0 e -9,4 vs. -3,63 p <0,001 em quatro estudos) e a porcentagem de dias livres de angioedema (omalizumab 95,5% versus placebo 89,2 % p <0,001 e 91,95% vs. 88,1% p <0,001 em dois dos estudos). Considerou-se que Omalizumabe 300 mg é eficaz para tratar UCE refratária a anti-histamínicos H1
<b>Limitações</b>	Heterogeneidade na definição da gravidade da UCE. Em muitos estudos, não ficou claro se os participantes estavam em primeira ou segunda linha de tratamento. Os ECRs incluíram apenas pacientes com história de resposta sub-ótima ao tratamento anterior, refratários ao CP ou foram tratados com terapia combinada. Heterogeneidade na forma de apresentação dos resultados nos ECR e nos métodos de pontuação utilizados para avaliar cada resultado	As diferentes doses utilizadas ao longo do estudo, tempo de administração e períodos de acompanhamento variaram de dose única a dose mensal durante 24 semanas. Portanto, nenhuma meta-análise da revisão foi realizada.
<b>Evidência</b>	9/11	9/11

Continua na próxima página...

Quadro 2. Continuação

Estudo	9
<b>Objetivo</b>	Avaliar a eficácia e segurança de omalizumabe para tratamento de UCE, através de uma metanálise de ECRs
<b>Métodos</b>	7 ECRs, tratamento 4-24 semanas, seguimento de 8-24 semanas, 1629 participantes, grupo experimental (terceira linha de tratamento: omalizumabe 75-600mg + anti-histaminicos H1 em superdosagem) com n=885 e grupo controle (segunda linha de tratamento: placebo+ anti-histaminicos H1 em superdosagem) com n=744.
<b>Conclusões</b>	ECRs com baixo risco de viés (Ferramenta da colaboração Cochrane para avaliação de risco de viés de ECR) Omalizumabe (75-600 mg a cada 4 semanas) promoveu significativa redução nos escores semanais de prurido e pápula. 300 mg era a dose com melhores resultados terapêuticos. Efeito de remissão completa era significativamente mais alto no grupo omalizumabe que no grupo placebo, com RR = 4,55 [3,33; 6,23] IC95%. Efeito de redução no escore semanal de prurido: DMP = -4,10 [-5,19; -3,03] IC95%. Efeito de redução no escore semanal de pápula: DMP = -4,59 [-5,29; -3,88] IC95% Taxa de pacientes com efeitos adversos era similar entre os grupos, sendo que para Omalizumabe o RR = 1,07 [1,0; 1,4] IC95%.
<b>Limitações</b>	os resultados da análise não podem ser extrapolados para populações com outras formas de UC: urticária crônica indutível, UCE com angioedema e sem pústulas (conhecido como angioedema idiopático), ou pacientes com UCE de etnias não brancas.
<b>Evidência</b>	7/11

Quadro 3. Características dos estudos econômicos incluídos

Estudo	10
<b>Objetivo</b>	Determinar a razão de custo-efetividade do omalizumabe comparado ao CP na realidade da Holanda
<b>Métodos</b>	Modelo de Markov com 5 estados de saúde baseados no UAS7, horizonte temporal de 10 anos. As características epidemiológicas do modelo foram baseadas em opinião de especialistas clínicos e validadas por um comitê de especialistas. As probabilidades de transição foram derivadas do ECR GLACIAL. Gastos produtos de saúde e com as perdas de produtividade e dados de qualidade de vida foram fundamentados no estudo ASSURE-CSU e no manual de custos holandês. O tratamento comparador foi CP.
<b>Conclusões</b>	RCEI= €17.502,00 por AVAQ ganho. Custos de produtividade exerceram um papel importante nos custos e RCEI. Os custos do presenteísmo e absenteísmo resultam em uma RCEI de € 85. 310,00 por AVAQ. O omalizumabe é custo-efetivo comparado ao CP, porém com incremento de gastos para o sistema holandês. Um economista sênior de saúde independente revisou o modelo e concluiu que a metodologia foi aplicada corretamente.
<b>Limitações</b>	Não foi possível fazer uma comparação com o tratamento de terceira linha com ciclosporina, como um tratamento comparativo adicional, visto que atualmente não existem dados disponíveis que comparem o omalizumabe com a ciclosporina.
<b>Evidência</b>	100/100

Continua na próxima página...

Quadro 3. Continuação

Estudo	11	12
<b>Objetivo</b>	Avaliar o custo-utilidade de adicionar omalizumabe ao CP em UCE moderada a severa com resposta inadequada ao CP	Estimar a relação custo-efetividade do omalizumabe em comparação com o CP para o tratamento de UCE com uma resposta inadequada ao CP, na perspectiva francesa
<b>Métodos</b>	Estudo de custo-utilidade com modelo de Markov com estados de saúde baseados no UAS7 e estados adicionais para relapso, remissão espontânea e morte Ciclo de 4 semanas, e modelo com horizonte total de tempo de 20 anos. Respostas clínicas e custos derivados de ECR e outros recursos. Análise de cenário incluiu descontinuação precoce de não responsivos ao tratamento e definição alterada de resposta (UAS7<16). Realidade do Reino Unido da Grã-Bretanha	Um modelo de Markov de 10 anos de horizonte foi desenvolvido para estimar custos e resultados associados com omalizumab 300mg / a cada 4 semanas e CP (até 4 vezes a dose diária) durante 24 semanas, utilizando dados do ensaio GLACIAL. O julgamento GLACIAL foi usado para descrever probabilidades de eventos. Os dados do EQ-5D do estudo GLACIAL foram convertidos em valores de utilidade. Custos de cuidados de saúde foram derivados do GLACIAL e do estudo observacional ASSURE-CSU e valores determinados usando bancos de dados franceses (€, 2016).
<b>Conclusões</b>	RCEI = £ 3.183,00 por AVAQ ganho, no caso-base, com LDAP de £ 20.000,00 a 30.000,00. Considerado baixo RCEI. Omalizumabe foi custo-efetivo, porém com incremento de gastos para o sistema britânico. A análise de sensibilidade probabilística e de cenários adicionais apoiam esse resultado. Omalizumabe é terapia complementar ao CP, associado ao aumento de AVAQ e ao aumento dos custos em relação à permanência do CP isoladamente.	AVAQ incremental de 0,2 e custos incrementais de €9.324,00, com RCEI= €47.732,00 por AVAQ ganho. Na perspectiva dos ganhos e perdas sociais, o RCEI era €33.048,00 por AVAQ ganho. Apesar de nenhuma referência de LDAP para a França, o omalizumabe pode ser considerado como uma opção custo-efetiva o tratamento da ECU na França.
<b>Limitações</b>	Não há evidências disponíveis para avaliar de forma abrangente todos os potenciais comparadores com omalizumab. As opções de tratamento são limitadas para pacientes com resposta inadequada ao CP, e omalizumabe é única alternativa licenciada para a continuação do CP. No entanto, na prática clínica, a ciclosporina também pode ser usada para tratar esses pacientes. Potencial insensibilidade do modelo à melhoria da condição do paciente.	Não foram descritas no estudo A publicação é apenas um resumo do estudo, não há um artigo completo, mais detalhado.
<b>Evidência</b>	100/100	Não foi possível avaliar, pois a publicação do estudo é apenas um resumo, sem detalhes específicos necessários para a avaliação de qualidade.

Continua na próxima página...

Quadro 3. Continuação

Estudo	13	14
<b>Objetivo</b>	Avaliar o custo-efetividade do Omalizumabe comparado ao CP para tratamento de pacientes com UCE na Turquia	Determinar a relação custo-efetividade da adição do omalizumabe ao tratamento da UCE refrataria a anti-histamínicos, e o impacto orçamentário no contexto do Sistema de Saúde Suplementar (SSS) no Brasil.
<b>Métodos</b>	Modelo de Markov de 10 anos de horizonte, que usou dados de dois estudos de fase III (ASTERIA I e II). Perspectiva turca de sistema de saúde. No final deste período, o omalizumab foi interrompido e a medicação de base continuou. Os pacientes que responderam foram retratados pela mesma estratégia após a recaída ( $UAS7 \geq 16$ ou $\geq 28$ ). UAS7 usado para medir o resultado do tratamento. Dias livres de sintomas ( $UAS7 \leq 6$ ) foi a medida de desfecho. Os dados de utilização de recursos foram obtidos através de um painel Delphi. Os custos unitários foram retirados da lista oficial da Instituição de Previdência Social. Os custos e os resultados foram avaliados ao longo da vida e descontados a 3%.	Modelo de Markov, comparando omalizumabe+H1 e CP (superdosagem de H1), baseado nos dados de UAS7 obtidos de metanálise dos ECRs disponíveis na literatura, com ciclos semestrais, caso-base com horizonte de 10 anos, e análise de sensibilidade com 5 e 15 anos de horizonte. Dados de custos do omalizumabe obtidos da tabela CMED 2018, preço de fábrica com ICMS 18%, e custo da aplicação (procedimento terapia imunobiológica subcutânea ambulatorial por sessão) da tabela CBHPM. Realizado impacto orçamentário baseado em dados do SSS, população elegível e horizonte de 5 anos.
<b>Conclusões</b>	O incremento de dias livres de sintomas com omalizumab versus CP foi de 27,965 dias e o custo incremental foi de £1.610.349 para 100 pacientes ao longo de 10 anos (R\$ 1.092,76 por paciente ao ano, à cotação de 05/07/2019). O custo incremental por dia livre de sintomas foi de £ 57,59. Análises de sensibilidade confirmaram os resultados. Omalizumab é custo-efetivo no cenário turco.	RCEI = R\$ 91.225,32 por AVAQ ganho, no caso-base, dentro do LDAP de R\$ 94.587,00 (3 vezes o PIB <i>per capita</i> 2017 = R\$ 31.587,00). A análise de sensibilidade de cenários adicionais apoia esse resultado, exceto quando o tempo de tratamento com omalizumabe era de 3 anos e o horizonte temporal de 5 anos. Omalizumabe foi custo-efetivo, porém com incremento de gastos para o SSS. Estima-se um investimento de 65 a 157 milhões de reais na projeção de gastos, do primeiro ao quinto ano após a incorporação à SSS. Considerando um total de 47.341.036 beneficiários no SSS (set/2018), o investimento médio por beneficiário seria equivalente a R\$ 1,38 no primeiro ano incorporação. Omalizumabe é terapia complementar ao CP, associado ao aumento de AVAQ e dos custos.
<b>Limitações</b>	Não foram descritas no estudo A publicação é apenas um resumo do estudo, não há um artigo completo, mais detalhado.	Não considera eventos adversos no modelo e não atribui custos para o CP. Não considera custos indiretos e custos não médicos diretos, como taxas de absenteísmo e presenteísmo.
<b>Evidência</b>	Não foi possível avaliar, pois a publicação do estudo é apenas um resumo, sem detalhes específicos necessários para a avaliação de qualidade.	91/100

Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

Revisão sistemática	AMSTAR Item											#Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Tonacci et al. <sup>5</sup>	S	NA	S	N	S	S	S	S	S	N	S	8
Urgert et al. <sup>6</sup>	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	10
Mitchell et al. <sup>7</sup>	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	9
Carrillo et al. <sup>8</sup>	S	S	S	N	S	S	S	S	S	N	S	9
Zhao et al. <sup>9</sup>	S	S	S	S	N	N	S	N	S	S	N	7

Legenda: N: não; NA: não se aplica; S: sim. # Sim: número de sim.

Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência dos estudos econômicos incluídos

Estudo econômico	Kanters et al. <sup>10</sup>	Graham et al. <sup>11</sup>	Ensina et al. <sup>14</sup>	Cariou et al. <sup>12</sup>	Tatar et al. <sup>13</sup>
QHES checklist	1	7	7	7	Não foi possível avaliar, pois a publicação do estudo é apenas um resumo, sem detalhes específicos necessários para a avaliação de qualidade
	2	4	4	4	
	3	8	8	8	
	4	1	1	1	
	5	9	9	9	
	6	6	6	6	
	7	5	5	5	
	8	7	7	7	
	9	8	8	8	
	10	6	6	6	
	11	7	7	7	
	12	8	8	8	
	13	7	7	7	
	14	6	6	14	
	15	8	8	8	
	16	3	3	0	
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>91</b>		

## DISCUSSÃO

### Síntese dos resultados

As revisões sistemáticas<sup>5-9</sup> incluídas são unânimes em considerar o omalizumabe, combinado a anti-histamínicos H1, como um tratamento eficaz e seguro de terceira linha para os pacientes com UCE, com idade igual ou superior a 12 anos, refratários ao tratamento de segunda linha (anti-histamínicos H1 em superdosagem), com forma moderada a severa da doença.

Os estudos econômicos<sup>10-13</sup> consideraram o tratamento com omalizumabe como custo-efetivo, porém promove aumento de custos para o sistema de saúde, nas realidades britânica, holandesa, francesa e turca.

Um estudo econômico brasileiro<sup>14</sup>, recém publicado, considerou o omalizumabe custo-efetivo para o sistema de saúde suplementar (planos de saúde), com impacto orçamentário de 65 a 157 milhões de reais e o investimento médio equivalente a R\$ 1,38 a R\$ 3,31 por beneficiário, do primeiro ao quinto ano de incorporação, considerando uma população de 47.341.036 beneficiários do SSS, em setembro de 2018. Isso implica em um aumento de R\$ 3,31 no valor do plano de saúde no mês de setembro de 2018, para garantir essa incorporação.

Esse estudo é questionável<sup>14</sup>, pois a utilidade calculada é de 1,04 AVAQ, bastante diferente da utilidade calculada nos outros estudos<sup>10-12</sup>, que é de 0,09 a 0,202 AVAQ. Caso esses valores fossem considerados, o RCEI seria de R\$ 469.950,04/AVAQ ganho a R\$ 1.054.776,70/AVAQ ganho, em vez de R\$ 91.225,32, como declarado no estudo brasileiro<sup>14</sup>. A realização de um estudo específico para o SUS é necessária.

Os estudos, em geral, apontam limitações das evidências existentes: não há estudos comparando omalizumabe com os outros tratamentos de terceira linha para UCE, como montelucaste e ciclosporina. A ciclosporina tem alto custo, semelhantemente ao omalizumabe, porém é incorporada ao SUS. Talvez o montelucaste seja mais custo-efetivo que os outros dois, todavia as evidências existentes de ECR não são suficientes para suportar a eficácia e segurança dessa medicação, já que esses estudos tem limitação de sua qualidade metodológica.

### Projeção de gastos para Goiás

No ano de 2018 foram feitos 168 pedidos de omalizumabe por usuários do SUS ao Ministério Público de Goiás, com impacto orçamentário aproximado de 300 mil reais para a Secretaria de Estado da Saúde de Goiás.

Em uma projeção de gastos para o SUS em Goiás, com os dados do estudo econômico brasileiro já citado<sup>14</sup>, considerando que:

- a prevalência de UCE<sup>14</sup> é de 0,5 a 1%;
- a população goiana com idade igual ou superior a 12 anos é de 6.011.815 habitantes em 2019; cerca de 33% dos pacientes com UCE são refratários ao tratamento de primeira e segunda linha (anti-histamínicos H1);
- 49,4% dos pacientes com UCE tem forma moderada a grave e são elegíveis para utilizar a medicação;
- aproximadamente 9.920 a 19.839 goianos potencialmente poderão utilizar omalizumabe;
- preço final de 2095,95 por injeção de 150 mg, conforme tabela CMED 2019, com ICMS de 17%; excluindo o custo da aplicação, que é “terapia imunobiológica subcutânea ambulatorial por sessão”;
- o gasto anual com a medicação é de R\$ 16.373,61;

Então os gastos anuais para o SUS, apenas com a aquisição do omalizumabe, seriam de R\$ 80.234.466,45 a R\$ 160.468.932,00.

Eliminando o valor de ICMS e com um desconto de 60%, em uma negociação direta com a fábrica, o gasto anual cairia para um valor entre R\$ 26.637.842,86 a R\$ 53.275.685,72. Assim, num melhor cenário o custo anual seria de, aproximadamente 26,5 milhões de reais e num pior cenário de 160,5 milhões de reais, com investimento médio equivalente de R\$ 3,84 a R\$ 23,15 por cidadão goiano (todos, incluindo crianças).

Hipoteticamente, considerando uma receita bruta de 20 bilhões de reais para o governo do Estado de Goiás, e um ICMS de 17%, isso implicaria em aumento do ICMS para 17,03% e 17,14%, respectivamente, para garantir a incorporação do omalizumabe.

## CONCLUSÃO

O omalizumabe é eficaz para promover controle completo dos sintomas e sinais (angioedema, pápula e prurido), como terceira linha de tratamento, em pacientes maiores de 12 anos de idade, com UCE em forma moderada a grave, refratários ao tratamento de segunda linha (anti-histamínicos de segunda geração, em superdosagem).

Nas evidências disponíveis, o omalizumabe foi considerado custo-efetivo para os sistemas de saúde britânico, holandês, francês e turco, porém promove aumento de custos para esses sistemas. Também foi considerado custo-efetivo para o sistema de saúde suplementar brasileiro. É necessário realizar-se um estudo de custo-utilidade, custo-efetividade ou de custo-benefício específico para o SUS, para chegar à conclusão que é custo-efetivo para o sistema público de saúde brasileiro.

A incorporação do omalizumabe à lista de medicamentos ofertados pelo SUS goiano, para tratar pessoas com idade de 12 anos ou mais com UCE na forma moderada a grave e refratária a anti-histamínicos, implica em gastos para a Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, que provavelmente variam de 26,5 milhões de reais a 160,5 milhões de reais anuais para a aquisição do medicamento. Uma alternativa eficaz para tratamento terceira linha de UCE, já incorporada ao SUS, é a ciclosporina.<sup>1-2</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Valle SOR, Motta AA, Amaral CSF, Ensina LFC, Mallozi MC, Spengler MGMT, Ferraro MF, Pires MC, Martins M, Cordeiro NGB, França AT. O que há de novo na urticária crônica espontânea? *Braz J Allergy Immunol.* 2016;4(1):9-25. Disponível em: [http://aaai-asbai.org.br/detalhe\\_artigo.asp?id=749](http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=749).
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018 Jul;73(7):1393-1414. Available: <https://doi.org/10.1111/all.13397>.
3. NOVARTIS. Bula do XOLAIR® [online]. Disponível em: <https://portal.novartis.com.br/UPLOAD/ImgConteudos/2130.pdf>.
4. Silva MT, Silva EN, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol.* 2018 Jun 8;18(1):51. Available: <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0512-z>.
5. Tonacci A, Billeci L, Pioggia G, Navarra M, Gangemi S. Omalizumab for the Treatment of Chronic

Idiopathic Urticaria: Systematic Review of the Literature. *Pharmacotherapy*. 2017 Apr;37(4):464-480. Available: <https://doi.org/10.1002/phar.1915>.

6. Urgert MC, van den Elzen MT, Knulst AC, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ. Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and GRADE assessment. *Br J Dermatol*. 2015 Aug;173(2):404-15. Available: <https://doi.org/10.1111/bjd.13845>.

7. Mitchell S, Balp MM, Samuel M, McBride D, Maurer M. Systematic review of treatments for chronic spontaneous urticaria with inadequate response to licensed first-line treatments. *Int J Dermatol*. 2015 Sep;54(9):1088-104. Available: <https://doi.org/10.1111/ijd.12727>.

8. Carrillo DC, Borges MS, García E, Egea E, Serrano CD. Omalizumab vs. placebo in the management of chronic idiopathic urticaria: a systematic review. *World Allergy Organ J*. 2014 Dec 31;7(1):72. Available: <https://doi.org/10.1186/s40413-014-0050-z>.

9. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, Meng L, Hawro T, Wei JF, Maurer M. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jun;137(6):1742-1750.e4. Available: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1342>.

10. Kanters TA, Thio HB, Hakkaart L. Cost-effectiveness of omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol*. 2018 Sep;179(3):702-708. Available: <https://doi.org/10.1111/bjd.16476>.

11. Graham J, McBride D, Stull D, Halliday A, Alexopoulos ST, Balp MM, Griffiths M, Agirrezabal I, Zuberbier T, Brennan A. Cost Utility of Omalizumab Compared with Standard of Care for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. *Pharmacoeconomics*. 2016 Aug;34(8):815-27. Available: <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0412-1>.

12. Cariou C, Duteil E, Benjamin K, Duco J. Cost-Effectiveness of Omalizumab for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria in France. *Value Health*. 2016;19(7):A568. Available: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.09.1280>.

13. Tatar M, Sezen S, Senturk A, Balp MM, Saylan M, Keskinaslan A. Cost-Effectiveness of Omalizumab in Chronic Idiopathic Urticaria Refractory to H1-Antihistamines in Turkey. *Value Health*. 2014 Nov;17(7):A604. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.08.2101>.

14. Ensina LF, Sano F, Silva EK, Rubini NPM, Solé D. Omalizumabe no tratamento da urticária crônica espontânea: análise de custo-efetividade e impacto orçamentário. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2019;3(1):51-63. Disponível em: [http://aaai-asbai.org.br/audiencia\\_pdf.asp?aid2=967&nomeArquivo=v3n1a10.pdf&ano=2019](http://aaai-asbai.org.br/audiencia_pdf.asp?aid2=967&nomeArquivo=v3n1a10.pdf&ano=2019).

15. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10. Available: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-7-10>.

16. Chiou CF, Hay JW, Wallace JF, Bloom BS, Neumann PJ, Sullivan SD, Yu HT, Keeler EB, Henning JM, Ofman JJ. Development and validation of a grading system for the quality of cost-effectiveness studies. *Med Care*. 2003 Jan;41(1):32-44. Available: <https://doi.org/10.1097/01.MLR.0000039824.73620.E5>

### Itens do AMSTAR

1	A pergunta da revisão está bem estruturada?
2	A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas?
3	Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?
4	Houve busca na literatura cinzenta?
5	Os estudos incluídos e excluídos estão relacionados?
6	Os estudos incluídos estão descritos?
7	A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada?
8	A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?
9	Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados?
10	A probabilidade de viés de publicação foi estimada?
11	Os potenciais conflitos de interesse foram informados?

### Itens do QHES

ITEM		Peso
1	Was the study objective presented in a clear, specific, and measurable manner?	7
2	Were the perspective of the analysis (societal, third-party payer, and so on) and reasons for its selection stated?	4
3	Were variable estimates used in the analysis from the best available source (i.e., Randomized Control Trial-Best, Expert Opinion-Worst)?	8
4	If estimates came from a subgroup analysis, were the groups pre-specified at the beginning of the study?	1
5	Was uncertainty handled by: (i) statistical analysis to address random events; (ii) sensitivity analysis to cover a range of assumptions?	9
6	Was incremental analysis performed between alternatives for resources and costs?	6
7	Was the methodology for data abstraction (including value health states and other benefits) stated?	5
8	Did the analytic horizon allow time for all relevant and important outcomes? Were benefits and costs that went beyond 1 year discounted (3–5%) and justification given for the discount rate?	7
9	Was the measurement of costs appropriate and the methodology for the estimation of quantities and unit costs clearly described?	8
10	Was the primary outcome measure(s) for the economic evaluation clearly stated and were the major short term, long term and negative outcomes included?	6
11	Were the health outcomes measures/scales valid and reliable? If previously tested valid and reliable measures were not available, was justification given for the measures/scales used?	7
12	Were the economic model (including structure), study methods and analysis, and the components of the numerator and denominator displayed in a clear transparent manner?	8
13	Were the choice of economic model, main assumptions and limitations of the study stated and justified?	7
14	Did the author(s) explicitly discuss direction and magnitude of potential biases?	6
15	Were the conclusions/recommendations of the study justified and based on the study results?	8
16	Was there a statement disclosing the source of funding for the study?	3
<b>PONTUAÇÃO TOTAL</b>		<b>100</b>