

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

**Revisão Sistemática de Literatura**

**Associação Brasileira de Alergia e Imunologia**

**2019**

**Efetividade e segurança do Omalizumabe no tratamento da  
Urticária Crônica Espontânea/Idiopática  
Revisão Sistemática de Literatura**

**PERGUNTA**

O Omalizumabe é efetivo e seguro no tratamento da urticária crônica espontânea/idiopática?

## SUMÁRIO

Resumo Executivo.....	05
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>07</b>
1.1 Quadro Clínico.....	08
1.2 Diagnóstico.....	08
1.3 Tratamento.....	09
1.4 Omalizumabe.....	10
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>12</b>
2.1 Pergunta da Pesquisa.....	12
<b>3. MÉTODOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....</b>	<b>13</b>
3.1 Desenho do estudo.....	13
3.2 Critérios de seleção dos estudos para a revisão.....	13
3.3 Tipo de participante.....	13
3.4 Tipo de intervenção.....	13
3.5 Desfechos.....	14
3.6 Estratégia de Busca.....	14
3.7 Extração de dados e avaliação de qualidade.....	16
3.8 Análise e apresentação dos resultados.....	18
3.9 Potenciais conflitos de interesse.....	18
<b>4. RESULTADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....</b>	<b>18</b>
4.1 Resultado da Estratégia de Busca.....	18
4.2 Estudos excluídos.....	19
4.3 Estudos incluídos.....	19
4.4 Participantes.....	28
4.5 Efeitos da intervenção.....	28
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>37</b>
<b>6. POSIÇÃO DE OUTRAS AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE .....</b>	<b>38</b>

<b>7. CONCLUSÕES.....</b>	<b>39</b>
<b>8. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>39</b>
<b>ANEXO I .....</b>	<b>45</b>

## Resumo Executivo

**Contexto:** A urticária crônica espontânea (UCE), antigamente conhecida como urticária crônica idiopática, é definida pela ocorrência espontânea (sem desencadeante exógeno) de urticas e/ou angioedema, diária ou quase diariamente por mais de 6 semanas. As causas conhecidas da UCE estão relacionadas à autoimunidade. A UCE afeta de 0,5% a 1% da população, atingindo tanto crianças como adultos, sendo mais prevalente em mulheres do que em homens. A UCE é uma doença autolimitada, durando em média de 2 a 5 anos. A UCE é uma doença gravemente impactante para a qualidade de vida do paciente, que, em razão do prurido intenso e da imprevisibilidade relacionada ao aparecimento dos sintomas, passa a sofrer com a privação de sono e estresse emocional permanente, tendo como efeitos secundários o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos e o prejuízo às atividades diárias, escolares, profissionais, bem como às relações sociais, familiares e conjugais, não raro levando ao isolamento social.

**Tratamento:** De acordo com o último consenso baseado em evidências da *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, *European Dermatology Forum*, *World Allergy Organization* e *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* o tratamento da UCE visa ao controle completo dos sintomas e sinais da doença, de modo a proporcionar uma qualidade de vida normal, e deve ser mantido até que a moléstia desapareça. Para isto, o tratamento deve ser contínuo e se inicia com anti-histamínicos H1 de segunda geração não sedantes. Se, após duas a quatro semanas, não se obtiver o controle adequado dos sintomas (definido como  $UAS7 \leq 6$ ), a dose do anti-histamínico pode ser aumentada em até quatro vezes. Aproximadamente 33% dos pacientes não obtêm o controle da UCE mesmo com anti-histamínicos em dose quadruplicada; para estes pacientes, recomenda-se a aplicação omalizumabe 300mg a cada 4 semanas.

**A Tecnologia:** Omalizumabe (Xolair®) é um anticorpo monoclonal IgG1κ humanizado derivado de DNA recombinante que se liga seletivamente à imunoglobulina E humana (IgE). Omalizumabe inibe a ligação de IgE ao receptor de alta afinidade da IgE (FcεRI) na superfície dos mastócitos e basófilos. A redução da IgE ligada a superfície nas células portadoras de FcεRI limita o grau de liberação de mediadores inflamatórios envolvidos na patogênese da urtica e do angioedema. O tratamento com omalizumabe também reduz o número de receptores FcεRI em basófilos em pacientes atópicos. O

omalizumabe 300mg foi aprovado no Brasil para o tratamento da UCE em adultos e adolescentes (12 anos de idade ou mais) que permanecem sintomáticos apesar do tratamento com anti-histamínicos H1.

**Eficácia e segurança:** Revisão sistemática de literatura incluiu sete ensaios clínicos randomizados e concluiu que há evidências de alta qualidade de que o omalizumabe é efetivo no tratamento da UCE naqueles pacientes que não respondem ao tratamento com anti-histamínicos H1. A dose mais adequada para efetividade foi a de 300 mg a cada quatro semanas, com resultados significativamente favoráveis se comparado a placebo e com adequado perfil de segurança: WISS: DM -4,82 (IC 95%: -5,66 a -3,98); WWS: DM -5,90 (IC 95%: -7,06 a -4,75); UAS7≤6: RR 3,85 (IC 95%: 2,91 a 5,10); USA7=0: RR=6,01 (IC 95%: 3,29 a 10,98); Efeito adverso: RR=1,05 (IC 95%: 0,96 a 1,14). O benefício clínico é representado pela resposta ao tratamento (USA≤6) com NNT de 2,4 e resposta completa ao tratamento (UAS7=0) com NNT de 4,7.

## 1. INTRODUÇÃO

A urticária crônica (UC) é definida como a ocorrência de lesões cutâneas (máculo-pápulas eritematosas) e/ou angioedema diário ou quase diariamente durante um período superior a seis semanas. Cerca de 50% dos pacientes com UC apresenta episódios de angioedema. A lesão cutânea denominada urtica se caracteriza por edema central de tamanho variado, circundado por eritema reflexo, prurido e natureza efêmera, com duração de uma a 24 horas. O angioedema se caracteriza como edema súbito da derme profunda e subcutâneo, também por dor, acometimento de mucosas e duração mais prolongada, em torno de 72 horas. A classificação da UC apresenta dois grandes subgrupos, a Urticária Crônica Espontânea (UCE – antigamente conhecida como Urticária Crônica Idiopática) e a Urticária Crônica Induzida (UCIND). Esta última é disparada por fatores desencadeantes exógenos, mas não alérgicos, como frio, calor, pressão, exposição ao sol, água, vibração, contato, bem como fatores endógenos como o aumento da temperatura corporal (UCIND colinérgica) (Zuberbier 2018, Costa 2016, Criado 2005).

Os termos Urticária Crônica, Urticária Crônica Espontânea (UCE), Urticária Crônica Idiopática (UCI) são utilizados para denominar o tipo de condição em que não há um fator exógeno desencadeante. Existem várias teorias sobre a patogênese da UCE, porém nenhuma delas é conclusiva até o momento. Entre as possibilidades para a etiologia da UCE está a que é uma doença de pele autoimune, ou pelo menos uma subpopulação de pacientes poderia ser considerada como tal. Segundo estudos, 35% a 40% dos pacientes têm um anticorpo IgG para a subunidade  $\alpha$  do receptor de alta afinidade para IgE (IgG anti-Fc $\epsilon$ RI $\alpha$ ) presente em mastócitos e basófilos, e um subgrupo adicional de 5% a 10% tem IgG anti-IgE (Kaplan 2017). Mais recentemente, a autoimunidade por IgE contra antígenos próprios, como a tireoperoxidase e a interleucina-24 foi demonstrada em pacientes com UCE (Schmetzer 2018). Tais autoanticorpos apresentam a capacidade de ativar a sinalização do receptor Fc $\epsilon$ RI nos mastócitos, que, por sua vez, secretam histamina e outros mediadores inflamatórios sobre o tecido dérmico e os vasos sanguíneos ali presentes, promovendo a vasodilatação e a formação da urtica, bem como a ativação do neurônio proximal, gerando o prurido (Maurer 2018. Kaplan 2017).

A urticária é uma condição frequente, de modo que 20% da população apresentará um episódio de urticária em algum momento da vida. No entanto a UCE afeta aproximadamente 0,5~1% da população, atingindo tanto crianças como adultos. As mulheres são mais afetadas que os homens, aproximadamente na proporção de 2:1. A idade média dos pacientes afetados gira em torno da terceira a quinta décadas da vida. A UCE é normalmente autolimitada, com duração média de dois a cinco anos, e um quinto dos pacientes apresentam sintomas persistentes por mais de cinco anos (Saini 2014).

## **1.1 Quadro Clínico**

As manifestações clínicas da UCE são limitadas a pele, embora alguns pacientes relatem sintomas sistêmicos. A urtica é circunscrita, caracterizada por placas eritematosas elevadas, frequentemente com a parte central clara. Pode ser arredondada, anular e serpiginosa. Essas lesões são transitórias, durando algumas horas a um dia, e resolvendo-se sem deixar marcas residuais, reaparecendo em outras regiões da pele. Os pacientes apresentam prurido intenso e podem lesionar a pele ao coçar resultando escoriações. O prurido intenso pode prejudicar o dia-a-dia do paciente, provocando faltas escolares, ao trabalho e problemas de sono. Qualquer área do corpo pode ser afetada, e áreas de fricção ou compressão por roupas podem ser mais acometidas (Kulthanan 2007).

O angioedema, se presente, é definido como edema submucoso ou subcutâneo, usualmente assimétrico, afetando partes isoladas do corpo. O angioedema associado a UCE envolve geralmente lábios, bochechas, área periorbital, extremidade e genitais (Kaplan 2017). Alguns pacientes com UCE apresentam sintomas sistêmicos incluindo cefaleia, fadiga, dor ou edema de articulações, sintomas gastrointestinais e palpitações (Doong 2017).

## **1.2 Diagnóstico**

O diagnóstico da UCE é essencialmente clínico baseado no aparecimento diário ou quase diário de lesões características de urticária, com ou sem angioedema por um período de seis semanas ou mais. Na história deve ser excluído qualquer fator desencadeante para diagnóstico diferencial com a Urticária Crônica Induzida. Exames



laboratoriais não são úteis quando a história não indica a suspeita de um desencadeante específico ou presença de doença sistêmica. (Zuberbier 2018. Charlesworth 1996. Bernstein 2014).

A atividade da doença na UCE pode ser avaliada pelo UAS7, Escore de atividade média em sete dias (*UAS- Urticaria Activity Score; UAS7 Average Urticaria Activity Score for 7 days*) um sistema de escore simples validado e proposto em protocolos clínicos, que varia de zero a 42 semanalmente, sendo zero a ausência completa de prurido e urticas por 7 dias, e 42 a atividade máxima da doença (Mlynek 2008).

### **1.3 Tratamento**

A UCE, por definição, não apresenta causa externa ou estímulo desencadeante que explique seus episódios. Entretanto existem vários fatores que podem exacerbar a UCE. Assim deve-se orientar o paciente sobre medidas para evita fatores que podem agravar a condição, que incluem anti-inflamatórios não esteroides, condições ambientais como calor, frio, luz do sol, pressão ou atrito de roupas, álcool, medicações narcóticas (Zuberbier 2018).

O tratamento da UCE envolve principalmente anti-histamínicos H1, algumas vezes em doses maiores que as doses usuais. Os anti-histamínicos estão disponíveis para o tratamento de urticária desde os anos 50. No entanto, a primeira geração mais antiga de anti-histamínicos tem pronunciados efeitos anticolinérgicos e ações sedativas no sistema nervoso central (SNC), que duram mais de 12 horas, enquanto os efeitos anti-pruriginosos duram apenas por 4-6 horas. Consequentemente, muitas interações foram descritas para estes anti-histamínicos sedativos com álcool e drogas que afetam o SNC, como analgésicos, hipnóticos e sedativos e assim não são mais recomendados (Church 2010. Zuberbier 2018).

O desenvolvimento de anti-histamínicos modernos de segunda geração levou a drogas que são minimamente ou não sedantes e livre de efeitos anticolinérgicos. Dos inúmeros anti-histamínicos de segunda geração atualmente disponíveis, apenas sete deles (cetirizina, desloratadina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, rupatadina e a bilastina) foram estudados em detalhe na urticária (Zuberbier 2018).

De acordo com o ultimo consenso baseado em evidências da *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, *European Dermatology Forum*, *World Allergy Organization* e *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* (Zuberbier 2018) o tratamento da UCE começa com anti-histamínicos H1 de segunda geração. Se o paciente não atingir o controle adequado dos sintomas – o que equivale a um UAS7  $\leq$  6 – após duas semanas a quatro semanas, a dose pode ser aumentada em até quatro vezes.

Em aproximadamente 33% dos pacientes, os sintomas persistem após até quatro semanas de altas doses de anti-histamínicos H1, sendo esses considerados portadores de Urticária Crônica Espontânea Refratária e o omalizumabe a 300 mg/mês é o próximo passo recomendado (como terapia adicional aos anti-histamínicos). Bloqueadores dos receptores H2 e antagonistas dos leucotrienos não são mais recomendados por acrescentarem pouco ao tratamento e não apresentarem evidências de efetividade (Maurer 2011. Weller 2011. Zuberbier 2018).

Para aqueles pacientes que não respondem aos anti-histamínicos e ao omalizumabe, a ciclosporina é recomendada em seguida, no entanto, é necessário cuidado com possíveis efeitos colaterais sobre a pressão arterial e a função renal. Os corticosteroides não devem ser empregados cronicamente devido à toxicidade cumulativa, que é dose e tempo dependente. Cursos breves de corticosteroides, por exemplo, 3-10 dias podem ser empregues eventualmente apenas em exacerbações graves. (Zuberbier 2018).

#### **1.4 Omalizumabe**

Omalizumabe (Xolair®) é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado derivado de DNA recombinante que se liga seletivamente ao domínio  $\epsilon$ 3 da porção Fc da imunoglobulina E humana (IgE). Omalizumabe inibe a ligação de IgE ao receptor de alta afinidade da IgE (Fc $\epsilon$ RI) na superfície dos mastócitos e basófilos. A redução da IgE ligada à superfície nas células portadoras de Fc $\epsilon$ RI limita o grau de liberação de mediadores inflamatórios. O tratamento com omalizumabe também reduz o número de receptores Fc $\epsilon$ RI em basófilos em pacientes atópicos.

Omalizumabe foi aprovado no Brasil para adultos e crianças (6 anos ou mais) com asma alérgica persistente moderada a grave, cujos sintomas são inadequadamente controlados com corticosteroides inalados. Omalizumabe também é aprovado no Brasil para a urticária crônica espontânea refratária a anti-histamínicos H1 em adultos e adolescentes (12 anos de idade ou mais).

### Apresentação

- Omalizumabe 150 mg de pó para solução injetável. Embalagem contendo 1 frasco-ampola + 1 ampola diluente.
- Via subcutânea
- Uso adulto e pediátrico acima de 12 anos (urticária crônica espontânea)

### Composição

- Cada frasco-ampola contém 150 mg de omalizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado fabricado a partir de uma linhagem de células de mamíferos.
- Excipientes: sacarose, histidina, cloridrato de histidina monoidratado e polissorbato.
- Cada ampola diluente contém 2 mL de água para injeção, usada para dissolução do pó para injeção.
- Omalizumabe reconstituído contém 125 mg/mL de omalizumabe (150 mg em 1,2 mL).

### **Mecanismo de ação**

Existem várias teorias quanto à etiologia da UCE, inclusive uma que sugere uma origem autoimune. Autoanticorpos anti-IgE e seu receptor, FcεRI, foram isolados a partir do soro de alguns pacientes com UCE. Estes autoanticorpos podem ativar basófilos ou mastócitos, levando à liberação de histamina. Uma hipótese sobre o mecanismo de ação do omalizumabe na UCE é que ele diminui os níveis de IgE livre no sangue e subsequentemente na pele. Isto ocasiona a sub-regulação dos receptores de IgE de superfície, diminuindo assim a sinalização a jusante através da via FcεRI, o que resulta na supressão da ativação celular e em respostas inflamatórias. Como consequência, ocorre a redução da frequência e da intensidade dos sintomas de UCE. Outra hipótese é a de que a diminuição dos níveis de IgE livre circulante leva a uma dessensibilização rápida e não específica de mastócitos cutâneos. A sub-regulação de FcεRI pode ajudar a sustentar a resposta.

Em estudos clínicos em pacientes com UCE, o tratamento com omalizumabe levou a uma redução dose-dependente na IgE livre e a um aumento nos níveis de IgE total no soro, de modo semelhante às observações em pacientes com asma alérgica. A supressão máxima de IgE livre foi observada 3 dias após a primeira dose subcutânea. Após a administração repetida uma vez a cada quatro semanas, os níveis séricos de IgE livre pré-dose permaneceram estáveis entre 12 e 24 semanas de tratamento. Os níveis de IgE total no soro aumentaram após a primeira dose devido à formação de complexos de omalizumabe: IgE que apresentam uma taxa de eliminação mais lenta em comparação com a IgE livre. Após a administração repetida uma vez a cada quatro semanas com doses de 75 mg a 300 mg, os níveis séricos médios de IgE total pré-dose na semana 12 foram de duas a três vezes mais altos em comparação com os níveis pré-tratamento, e permaneceram estáveis entre 12 e 24 semanas de tratamento. Após a descontinuação de omalizumabe, os níveis de IgE livre aumentaram e os níveis de IgE total diminuíram até os níveis pré-tratamento durante um período de acompanhamento de 16 semanas sem tratamento.

### **Dosagem para Urticária Crônica Espontânea (UCE)**

A dose recomendada é 300 mg (duas injeções por aplicação) a cada quatro semanas.

Os médicos responsáveis pela prescrição são aconselhados a reavaliar periodicamente a necessidade de continuação da terapia.

## **2.OBJETIVOS**

- Determinar a efetividade e segurança do omalizumabe no tratamento da urticária crônica espontânea/idiopática
- Determinar a custo-efetividade / custo-utilidade do omalizumabe no tratamento da urticária crônica espontânea/idiopática

### **2.1 Pergunta da Pesquisa**

- O omalizumabe é efetivo e seguro no tratamento da Urticária Crônica Espontânea refratário ao tratamento com anti-histamínicos?

**P** – Urticária crônica Espontânea

**I** – Omalizumabe

**C** – Placebo

**O** – Desfechos (*outcome*)

- Média de escore de Intensidade de prurido semanal – *Weekly itch severity score* (WISS)
- Média de pápulas semanal - *Weekly wheal score* (WWS)
- Resposta ( $USA7 \leq 6$ )
- Resposta completa ( $UAS7 = 0$ )
- Efeito adverso
- Qualidade de vida

### 3. MÉTODO DA REVISÃO SISTEMÁTICA

#### 3.1 Desenho do estudo

Revisão Sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados realizada conforme a método da Colaboração Cochrane (Higgins 2011)

#### 3.2 Critérios de seleção dos estudos para a revisão

- **Critério de Inclusão:** Apenas ensaios clínicos controlados e randomizados serão incluídos nessa revisão.
- **Critérios de Exclusão:** Estudos não controlados, observacionais.

#### 3.3 Tipos de participantes

- Pessoas de qualquer idade com urticária crônica espontânea (UCE)

#### 3.4 Tipos de Intervenção

- Omalizumabe

### 3.5 Tipos de Desfechos

- Média de escore de Intensidade de prurido semanal – *Weekly itch severity score* (WISS)
- Média de pápulas semanal - *Weekly wheal score* (WWS)
- Resposta ( $USA7 \leq 6$ )
- Resposta completa ( $UAS7 = 0$ )
- Efeito adverso
- Qualidade de vida

### 3.6 Estratégia de Busca para identificação dos Estudos

A estratégia de busca utilizada nas bases bibliográficas para a identificação dos estudos foi realizada por meio de busca sensibilizada onde utilizamos palavras e descritores oficiais do assunto que permitiu uma busca abrangente.

As bases de dados pesquisadas foram: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL - Cochrane Library, LILACS – Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde e do Caribe via Biblioteca Virtual em Saúde. A data da busca foi até 15 de abril de 2018.

#### 3.6.1 Estratégias de Busca: LILACS e IBECs VIA IAHL / BVS

(MH:C17.800.862.945\$ OR MH:C20.543.480.904\$ OR *Urticaria\** OR *Ardência* OR *Hives* OR *Escozor*) AND (MH:D12.776.124.486.485.114.071.500\$ OR MH:D12.776.124.486.485.114.224.060.844\$ OR MH:D12.776.124.790.651.114.071.500\$ OR MH:D12.776.124.790.651.114.224.060.844\$ OR MH:D12.776.377.715.548.114.071.500\$ OR MH:D12.776.377.715.548.114.224.200.844\$ OR *Omalizumab\** OR *Xolair* OR "monoclonal antibody" OR *anti-IgE* OR "anti-immunoglobulin E" OR *rhuMAb-E25* OR *Xolair* OR "Anti-Allergic Agents" OR "Anti-Asthmatic Agents" OR "anticorpo monoclonal" OR "anti-corpo monoclonal" OR "anti corpo monoclonal" OR OR "anti-immunoglobulina E" OR *Antiasmático\** OR *anti-asmático* OR *Antialérgico\** OR *Anti-alérgico* OR *Anti-alérgicos*) AND ((PT:"randomized controlled trial" OR PT:"controlled clinical trial" OR

*PT:"multicenter study" OR MH:"randomized controlled trials as topic" OR MH:"controlled clinical trials as topic" OR MH:"multicenter study as topic" OR MH:"random allocation" OR MH:"double-blind method" OR MH:"single-blind method") OR ((ensaio\$ OR ensayo\$ OR trial\$) AND (azar OR acaso OR placebo OR control\$ OR aleat\$ OR random\$ OR enmascarado\$ OR simpleciego OR ((simple\$ OR single OR duplo\$ OR doble\$ OR double\$) AND (cego OR ciego OR blind OR mask))) AND clinic\$)) AND NOT (MH:animals OR MH:rabbits OR MH:rats OR MH:primates OR MH:dogs OR MH:cats OR MH:swine OR PT:"in vitro")*

### 3.6.2 Estratégias de Busca: MEDLINE VIA PUBMED

#1 ("Urticaria"[Mesh] OR urticaria\* OR hives)

#2 ("Omalizumab"[Mesh] OR omalizumab OR "monoclonal antibody" OR anti-IgE OR "anti-immunoglobulin E" OR rhuMAb-E25 OR Xolair)#3 ("randomized controlled trial"[pt] "randomised controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "randomized"[tiab] OR "randomised"[tiab] OR "placebo"[tiab] OR "drug therapy"[sh] OR "randomly"[tiab] OR "trial"[tiab] OR "groups"[tiab]) NOT ("animals"[mh] NOT "humans"[mh]))

#4 #1 AND #2 AND #3

### 3.6.3 Estratégias de Busca: EMBASE

#1. 'urticaria'/exp OR 'urticaria' OR hive\*

#2. 'omalizumab'/exp OR omalizumab OR 'monoclonal antibody' OR 'anti ige' OR 'anti-immunoglobuline' OR 'rhumab e25' OR xolair OR 'anti-allergic agents' OR 'anti asthmatic agent'

#3. ('randomized controlled trial'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR random\*:ab,ti OR placebo\*:ab,ti OR allocat\*:ab,ti OR crossover\*:ab,ti OR 'cross over':ab,ti OR trial:ti OR ((doubl\* NEXT/1 blind\*):ab,ti)) NOT (('animal'/de OR 'animal experiment'/de OR 'nonhuman'/de) NOT (('animal'/de OR 'animal experiment'/de OR 'nonhuman'/de) AND 'human'/de))

#4. #1 AND #2 AND #3

### 3.6.4 Estratégias de Busca: COCHRANE CENTRAL / CDSR VIA IAHX / BVS

- |    |   |
|----|---|
| #1 | MeSH descriptor: [Urticaria] explode all trees  |
| #2 | urticaria* or hives   |
| #3 | #1 and #2   |
| #4 | MeSH descriptor: [Omalizumab] explode all trees   |
| #5 | omalizumab or "monoclonal antibody" or anti-IgE or "anti-immunoglobulin E" or rhuMAb-E25 or Xolair or "Anti-Allergic Agents" or "Anti-Asthmatic Agents" |
| #6 | #4 or #5  |
| #7 | #3 and #6 in Trials   |

### 3.7 Extração de dados e Avaliação da qualidade metodológica

A estratégia de busca identificou os artigos relevantes. Cada um dos artigos foi revisado por dois revisores independentes. Todos os dados foram extraídos pelos dois revisores. Detalhes relacionados à população, períodos de tratamento, base demográficos, foram extraídos independentemente. A qualidade de cada ensaio foi realizada independentemente pelos dois revisores usando *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias* (Higgins, 2011) (Tabela 1).



**Tabela 1:** Avaliação da Colaboração Cochrane para risco de viés

Domínio	Descrição	Julgamento
<b>Randomização</b>	Descrição do método utilizado para gerar a sequência de alocação com detalhes suficientes para permitir avaliação se resultará em grupos comparáveis	A sequência de alocação foi gerada de maneira adequada?
<b>Alocação</b>	Descreve o método utilizado para ocultação da sequência de alocação com detalhes suficientes para determinar se a alocação da intervenção poderia ser conhecida antes ou durante o acompanhamento?	A ocultação da alocação foi adequada?
<b>Participantes e pesquisadores cegos quanto a intervenção?</b>	Descreve todas as medidas utilizadas para cegar os participantes do estudo e pesquisadores de qual intervenção o participante recebeu. Fornece alguma informação se o ocultamento foi efetivo?	O conhecimento da alocação da intervenção foi adequadamente prevenida durante o estudo?
<b>Dados de desfecho incompletos</b>	Descreve todos os dados dos desfechos, incluindo perdas e exclusões na análise? Quando há perdas e exclusões, descreve o número em cada grupo de intervenção e razões?	As perdas no seguimento foram adequadamente relatadas e analisadas?
<b>Desfecho seletivo</b>	Estabelecer qual a possibilidade da utilização de desfecho seletivo	Os resultados do estudo são livres de sugestão de desfecho seletivo?
<b>Outras fontes de viés</b>	Descrição de qualquer dúvida sobre possíveis vieses não analisados anteriormente	O estudo é aparentemente livre de outros problemas que pode levar a alto risco de viés?

**Baixo risco de erro sistemático ou viés:** todos os critérios apropriadamente aplicados;

**Moderado risco de erro sistemático ou viés:** um ou mais critérios com métodos desconhecidos quanto à aplicação;

**Alto risco de erro sistemático ou viés:** um ou mais critérios inapropriadamente aplicados ou não aplicados.

### **3.8 Análise e apresentação dos resultados**

A análise quantitativa foi feita pelo princípio de “intenção de tratar”. Quando possível, os dados foram sumarizados em metanálises, utilizando-se o software Review Manager 5.2, desenvolvido pela Colaboração Cochrane. Para dados dicotômicos, calculou-se o Risco Relativo (proporção de eventos no grupo tratamento em relação a proporção de eventos no grupo controle) e seu respectivo Intervalo de Confiança de 95%. Para análise de variáveis contínuas foi calculada a diferença de médias com intervalo de confiança de 95%.

A heterogeneidade entre os resultados dos estudos foi avaliada pelo cálculo do teste de Qui-quadrado ( $p < 0,1$  indica heterogeneidade) e o teste  $I^2$  ( $> 50\%$  representa heterogeneidade). Possíveis causas de heterogeneidade são diferenças na população, intervenções e avaliações dos desfechos.

### **3.9 Potenciais conflitos de interesses:**

Não existiram conflitos de interesses conhecidos na realização dessa revisão sistemática e avaliação econômica.

## **4. RESULTADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA**

### **4.1 Resultado da Estratégia de Busca**

A busca localizou 848 referências (PUBMED=364; EMBASE=422; CENTRAL=44; LILACS=18). Todos os resumos dos artigos localizados foram avaliados por dois autores (EMKS, MJB), e destes 13 artigos foram selecionados por apresentarem potencial para serem incluídos na revisão sistemática. Esses artigos foram obtidos na íntegra e avaliados de acordo com o critério de inclusão. Nessa etapa quatro artigos foram excluídos com motivos (Gober 2008, Maurer 2011, Hide 2017<sup>b</sup>, Jorg 2017). Assim sete estudos foram incluídos com resultados publicados em nove artigos, nessa revisão sistemática (Saini 2011, Kaplan 2013, Maurer 2013, Saini 2013, Staubach 2016 e 2018, Finlay, 2017, Hide 2017<sup>a</sup>, Metz 2017).

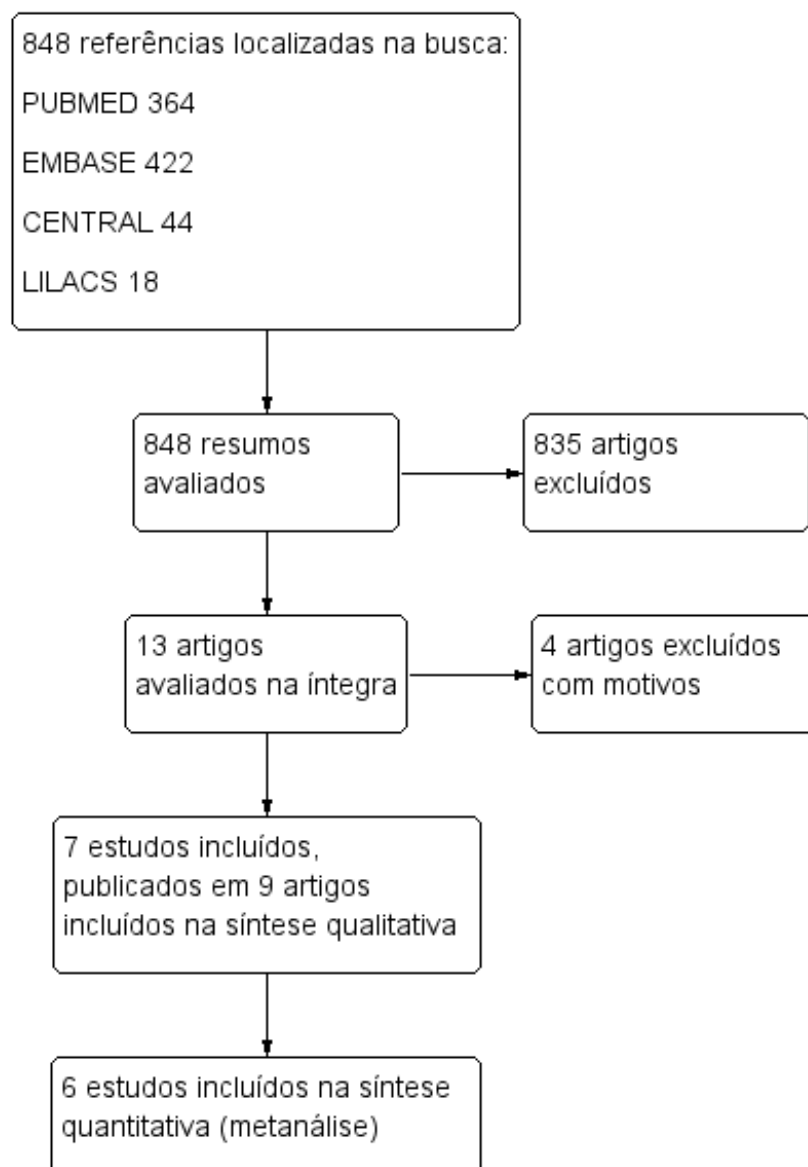
## **4.2 Estudos Excluídos**

- Maurer 2011 (XCUISITE) – Não utilizou doses padrões de omalizumabe, utilizou doses segundo o peso conforme tabela aprovada para asma.
- Gober 2008 - Não utilizou doses padrões de omalizumabe, utilizou doses segundo o peso conforme tabela aprovada para asma.
- Hide 2017<sup>b</sup> – Análise de subgrupo do estudo POLARIS (Hide 2017<sup>a</sup>)
- Jörg 2017 – Não relata desfechos dessa revisão

## **4.3 Estudos Incluídos**

Os sete estudos incluídos são ensaio clínicos multicêntricos, placebo controlados, randomizados e duplo-cegos publicados em nove artigos. Os artigos Staubach 2016 e 2018 relatam diferentes desfechos do mesmo estudo (X-ACT), e o artigo Finlay 2017 relata o desfecho de qualidade de vida de três estudos incluídos: Kaplan 2013, Maurer 2013 e Saini 2015.

**Figura 1: Fluxograma do resultado da busca e seleção de estudos**



#### 4.3.1 Saini 2011 (MYSTIQUE)

Método: Ensaio Clínico fase II multicêntrico, placebo controlado.

População: 90 pacientes com 12 a 75 anos de idade com urticária crônica (UC) há mais de seis meses, sem melhora com tratamento de anti-histamínico H1.

Intervenção: uma injeção subcutânea de 75 e 300 ou 600 mg de omalizumabe

Desfecho de interesse: 4 semanas. Eventos adversos, WISS (*weekly itch severity score*), WHS (*weekly hives score*), *Urticaria activity score over 7 days (UAS7)*

#### Avaliação da qualidade

Domínio	Julgamento	Descrição
Randomização adequada?	Sim	Randomização dinâmica estratificada pelo peso
Ocultação de alocação?	Sim	Sistema interativo de voz
Cego?	Sim	Refere ser duplo cego, sem descrição do processo
Dados de desfechos incompletos?	Não	Perda de 21,1 %. Análise por intenção de tratamento
Livre de desfecho seletivo	Sim	Todos desfechos relevantes de relatados em resultados
Livre de outros vieses	Sim	Sem outros vieses aparentes
<b>Risco de viés</b>		<b>Baixo</b>

### 4.3.2 Kaplan 2013 (GLACIAL)

Método: Ensaio Clínico fase III multicêntrico, placebo controlado.

População: 334 pacientes de 12 a 75 anos de idade com urticária crônica há mais de seis meses, sem melhora com tratamento de anti-histamínico H1.

Intervenção: Seis aplicações subcutâneas de 300mg de omalizumabe em intervalos de 4 semanas.

Desfechos: 12 e 24 semanas. Eventos adversos, WISS (*weekly itch severity score*), WHS (*weekly hives score*), *Urticaria activity score over 7 days (UAS7)*, DLQI (*Dermatology Life Quality Index*), *Weekly size of largest hive score*.

### Avaliação da qualidade

Domínio	Julgamento	Descrição
Randomização adequada?	Sim	Randomização 3:1 estratificada de acordo com gravidade
Ocultação de alocação?	Sim	Centralização por sistema baseado na internet
Cego?	Sim	Declara ser duplo-cego. Não há descrição do processo para cegamento
Dados de desfechos incompletos?	Não	Perda de 13,4%. Análise por intenção de tratamento (ITT)
Livre de desfecho seletivo	Sim	Todos desfechos relevantes de relatados em resultados
Livre de outros vieses	Sim	Sem outros vieses aparentes
<b>Risco de viés</b>		<b>Baixo</b>

### 4.3.3 Maurer 2013 (ASTERIA II)

Método: Ensaio Clínico fase III multicêntrico, placebo controlado.

População: 323 pacientes com 12 a 75 anos de idade com urticária crônica (UC) há mais de seis meses, sem melhora com tratamento de anti-histamínico H1.

Intervenção: três injeções subcutâneas de 75, 150 e 300 mg de omalizumabe em intervalos de 4 semanas.

Desfecho de interesse: 12 semanas. Eventos adversos, WISS (*weekly itch severity score*), WHS (*weekly hives score*), *Chronic Urticaria Quality-of-Life*, *Urticaria activity score over 7 days (UAS7)*

#### Avaliação da qualidade

Domínio	Julgamento	Descrição
Randomização adequada?	incerto	Não há relato do método
Ocultação de alocação?	Incerto	Não há informação
Cego?	Sim	Declara ser duplo-cego. Não há descrição do processo para cegamento
Dados de desfechos incompletos?	Não	Perda de 9,0%. Análise por intenção de tratamento (ITT)
Livre de desfecho seletivo	Sim	Todos desfechos relevantes de relatados em resultados
Livre de outros vieses	Sim	Sem outros vieses aparentes
<b>Risco de viés</b>		<b>Baixo</b>

#### 4.3.4 Saini 2015 (ASTERIA I)

Método: Ensaio Clínico fase III multicêntrico, placebo controlado.

População: 319 pacientes de 12 a 75 anos de idade com urticária crônica (UC) há mais de seis meses, sem melhora com tratamento de anti-histamínico H1.

Intervenção: três injeções subcutâneas de 75, 150 e 300 mg de omalizumabe em intervalos de 4 semanas.

Desfecho de interesse: 12 semanas. Eventos adversos, WISS (*weekly itch severity score*), Urticaria activity score over 7 days (UAS7), *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), WHS (*weekly hives score*).

#### Avaliação da qualidade

Domínio	Julgamento	Descrição
Randomização adequada?	Sim	Randomização por uso de sistema interativo de voz
Ocultação de alocação?	Sim	Alocação por sistema online
Cego?	Sim	Procedimento descrito
Dados de desfechos incompletos?	Não	Perda de 17,8%. Analise por intention to treat
Livre de desfecho seletivo	Sim	Todos desfechos relevantes de relatados em resultados
Livre de outros vieses	Sim	Sem outros vieses aparentes
<b>Risco de viés</b>		<b>Baixo</b>



#### 4.3.5 Staubach 2016 e 2018 (X-ACT)

Método: Ensaio Clínico fase II multicêntrico, placebo controlado.

População: 91 pacientes com 18 a 75 anos de idade com urticária crônica espontânea (UCE) e com pelo menos quatro episódios de angioedema nos últimos seis meses, sem melhora com tratamento de anti-histamínico H1. Os resultados do mesmo estudo foram publicados em dois artigos.

Intervenção: sete injeções subcutâneas de 300 de omalizumabe a cada quatro semanas

Desfecho de interesse: 28 semanas: *Chronic Urticaria Quality of Life* (CU-Q2oL), *Dermatology Life Quality Index* (DLQI)

12 semanas: Eventos adversos, WISS (*weekly itch severity score*), WHS (*weekly hives score*)

#### Avaliação da qualidade

Domínio	Julgamento	Descrição
Randomização adequada?	Sim	Randomização por sistema automático validado
Ocultação de alocação?	Sim	Randomização por sistema automático validado
Cego?	Sim	Refere ser duplo cego, sem descrição do processo
Dados de desfechos incompletos?	Sim	Perda de 35,0 %. Sem análise por intenção de tratamento
Livre de desfecho seletivo	Sim	Todos desfechos relevantes de relatados em resultados
Livre de outros vieses	Sim	Sem outros vieses aparentes
<b>Risco de viés</b>		<b>Moderado</b>

#### 4.3.6 Hide 2017 (POLARIS)

Método: Ensaio Clínico fase III multicêntrico, placebo controlado.

População: 218 pacientes com 12 a 75 anos de idade com urticária crônica (UC) há mais de seis meses, sem melhora com tratamento de anti-histamínico H1.

Intervenção: três injeções subcutâneas de 150 e 300 mg de omalizumabe em intervalos de 4 semanas.

Desfecho de interesse: 12 semanas. Eventos adversos, WISS (*weekly itch severity score*), WHS (*weekly hives score*), *Dermatology Life Quality Index (DLQI)*, *Urticaria activity score over 7 days (UAS7)*

#### Avaliação da qualidade

Domínio	Julgamento	Descrição
Randomização adequada?	Sim	Randomização por IRC ( <i>interactive response technology</i> )
Ocultação de alocação?	Incerto	Não há informação
Cego?	Sim	Procedimento descrito
Dados de desfechos incompletos?	Não	Perda de 8,7%. Análise por protocolo
Livre de desfecho seletivo	Sim	Todos desfechos relevantes de relatados em resultados
Livre de outros vieses	Sim	Sem outros vieses aparentes
<b>Risco de viés</b>		<b>Baixo</b>

#### 4.3.7 Metz 2017

Método: Ensaio Clínico fase II multicêntrico, placebo controlado.

População: 30 pacientes com 18 a 75 anos de idade com urticária crônica espontânea (UCE) há mais de seis meses, sem melhora com tratamento de anti-histamínico H1.

Intervenção: três injeções subcutâneas de 300 mg de omalizumabe em intervalos de 4 semanas.

Desfecho de interesse: 12 semanas. Eventos adversos, WISS (*weekly itch severity score*), WHS (*weekly hives score*), *Dermatology Life Quality Index (DLQI)*, *Urticaria activity score over 7 days (UAS7)*

#### Avaliação da qualidade

Domínio	Julgamento	Descrição
Randomização adequada?	incerto	Não há relato do método
Ocultação de alocação?	Incerto	Não há informação
Cego?	Sim	Declara ser duplo-cego. Não há descrição do processo para cegamento
Dados de desfechos incompletos?	Não	Perda de 10,0%. Análise por intenção de tratamento (ITT)
Livre de desfecho seletivo	Sim	Todos desfechos relevantes de relatados em resultados
Livre de outros vieses	Sim	Sem outros vieses aparentes
<b>Risco de viés</b>		<b>Baixo</b>

## 4.4 Participantes

Os sete estudos incluídos totalizaram 1.405 participantes de ambos os sexos, com idade de 12 a 75 anos. Todos participantes apresentavam história de UCE por pelo menos seis meses, com atividade por pelo menos oito semanas consecutivas antes do início do estudo, refratária ao uso anterior de tratamento com anti-histamínicos e com escore de UAS7 16 ou mais. Apenas um estudo (Satubach 2016 e 2018) incluiu apenas pacientes com quadro de pelo menos quatro episódios de angioedema nos últimos seis meses.

## 4.5 Efeitos das intervenções

### 4.5.1 – Desfecho em 12 semanas

#### 4.5.1.1 Escore semanal de intensidade de prurido – *Weekly itch severity score* (WISS)

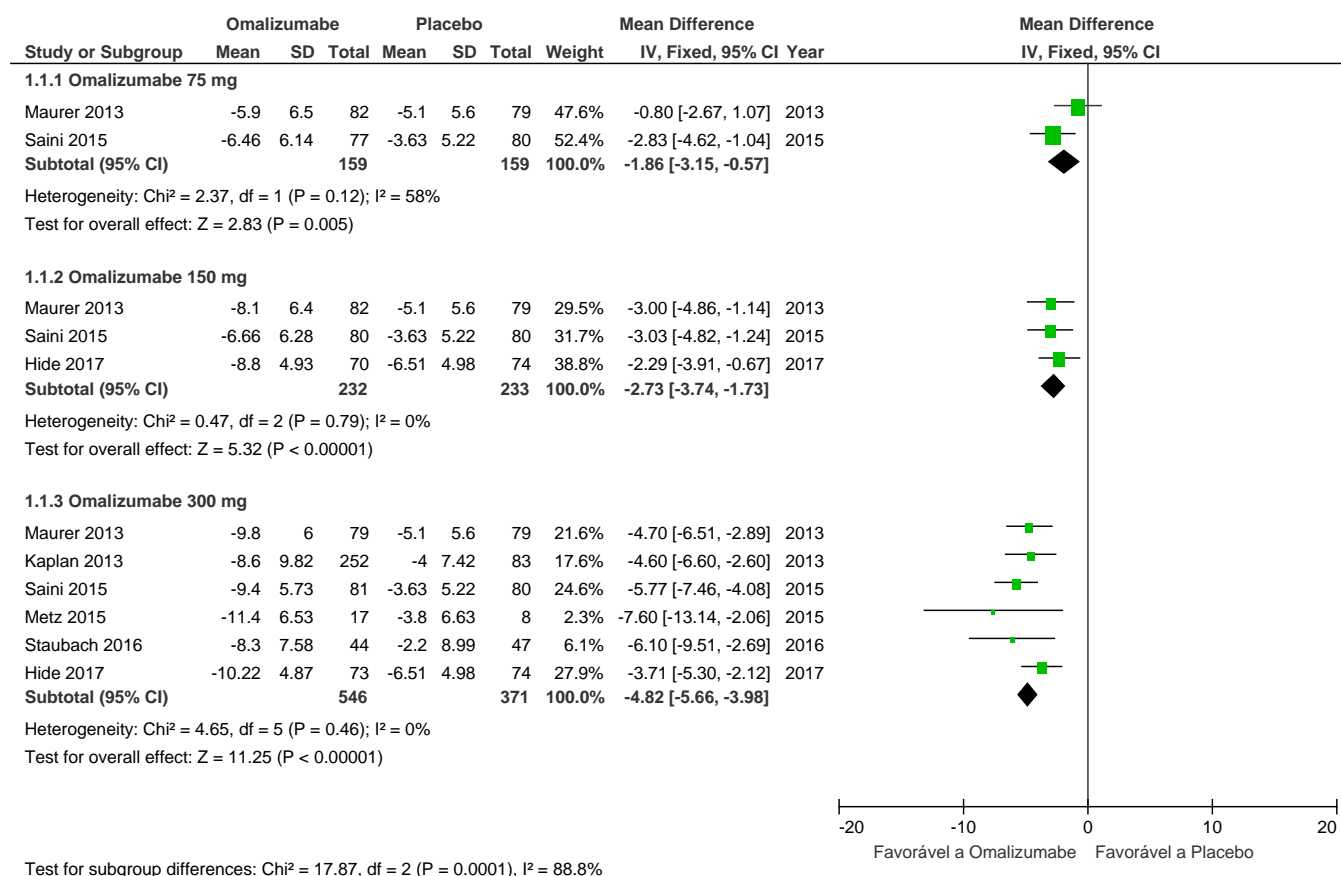
Essa escala de 0 a 21 mede a intensidade do prurido, onde os maiores valores significam maior gravidade. O WISS é calculado como soma da intensidade do prurido em sete dias.

Com avaliação na 12ª semana a metanálise demonstrou que existe evidência que o omalizumabe em doses de 75 mg, 150 mg, 300 mg é efetivo no controle do prurido em todas as doses, com melhor desempenho na dose de 300 mg (Gráfico 1).

- 75 mg - Diferença de Média (DM) -1,86 (IC 95%: -3,15 a -0,57; dois estudos; 318 participantes;  $p= 0,005$ )
- 150 mg - Diferença de Média (DM) -2,73 (IC 95%: -3,74 a -1,73; três estudos; 465 participantes;  $p< 0,001$ )
- 300 mg - Diferença de Média (DM) -4,82 (IC 95%: -5,66 a -3,98; seis estudos; 917 participantes;  $p<0,001$ )

Apenas a metanálise da dose 75 mg apresentou alguma heterogeneidade, assim o modelo fixo de análise foi utilizado (Gráfico 1)

**Gráfico 1: Omalizumabe adicionado a anti-histamínicos H1 vs Placebo adicionado a anti-histamínicos H1 – 12 semanas. Escore semanal de intensidade de prurido.**



#### 4.5.1.2 Escore semanal de urticas - *Weekly wheal score (WWS)* ou *weekly hives score (WHS)*

Essa escala de 0 a 21 mede o número de urticas, onde os maiores valores significam maior gravidade. O WWS ou WHS é calculado como soma do número de urticas em sete dias.

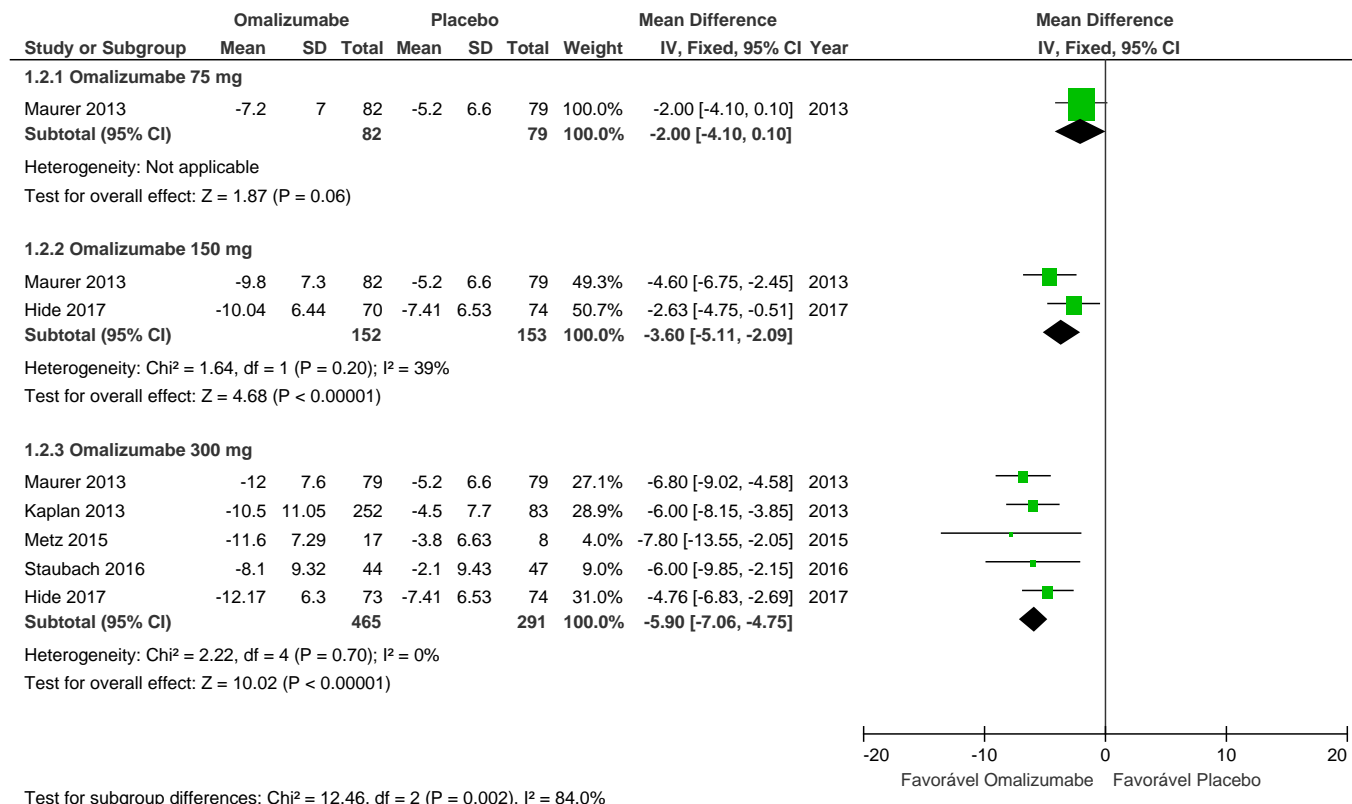
Com avaliação na 12ª semana, a metanálise demonstrou que existe evidência que o omalizumabe em doses de 150 mg , 300 mg é efetivo no controle do do número

de lesões em todas as doses, com melhor desempenho na dose de 300 mg. Para a dose de 75 mg não houve diferença significativa entre os dois grupos (Gráfico 2).

- 75 mg - Diferença de Média (DM) -2,00 (IC 95%: -4,10 a 0,10; um estudos; 161 participantes; p=0,06)
- 150 mg - Diferença de Média (DM) -3,60 (IC 95%: -5,11 a -2,09; dois estudos; 305 participantes; p<0,001)
- 300 mg - Diferença de Média (DM) -5,90 (IC 95%: -7,06 a -4,75; cinco estudos; 756 participantes; p<0,001)

Não foi observada heterogeneidade importante nas análises, assim o modelo fixo foi utilizado.

**Gráfico 2: Omalizumabe adicionado a anti-histamínicos H1 vs Placebo adicionado a anti-histamínicos H1 – 12 semanas. Escore semanal de urticas.**



#### 4.5.1.3 Resposta ao tratamento (UAS7 ≤ 6)

A atividade da doença na urticária espontânea pode ser avaliada com o UAS (*Urticaria Activity Score*), um sistema de pontuação unificado, simples e validado. Os sinais e sintomas são avaliados pelo paciente, tornando a pontuação especialmente valiosa. O UAS7 se baseia na soma do WISS com o WWS – portanto na autorrelatada avaliação dos principais sintomas da UCE (pápulas e prurido) em sete dias. É adequado para a avaliação da atividade da doença por pacientes com UCE e seus médicos. Como na UCE os sintomas mudam freqüentemente em intensidade, o total da atividade da doença é melhor medido aconselhando os pacientes a documentar escores de 24 horas de autoavaliação uma vez ao dia por vários dias. Normalmente os escores são então somados e apresentados como média em sete dias (UAS7) (Tabela 2). O escore menor ou igual a seis no UAS7 ao final no seguimento é considerado resposta ao tratamento.

**Tabela 2 – UAS7 para avaliação da atividade da doença**

<b>Escore</b>	<b>Urticas</b>	<b>Escore</b>	<b>Prurido</b>
0	Nenhuma	0	Nenhum
1	Leve (<20 urticas/24h)	1	Leve (presente, mas não importante)
2	Moderado (20-50 urticas/24h)	2	Moderado (incômodo, mas não interfere nas atividades diárias)
3	Grave (>50 urticas/24h)	3	Grave (muito incômodo, interfere nas atividades diárias)

A cada dia, a atividade da urticária medida pelo UAS pode variar de zero a 6. Ao final de sete dias, tem-se o UAS7, que é a soma dos UAS diários. O UAS7 pode variar de zero a 42.

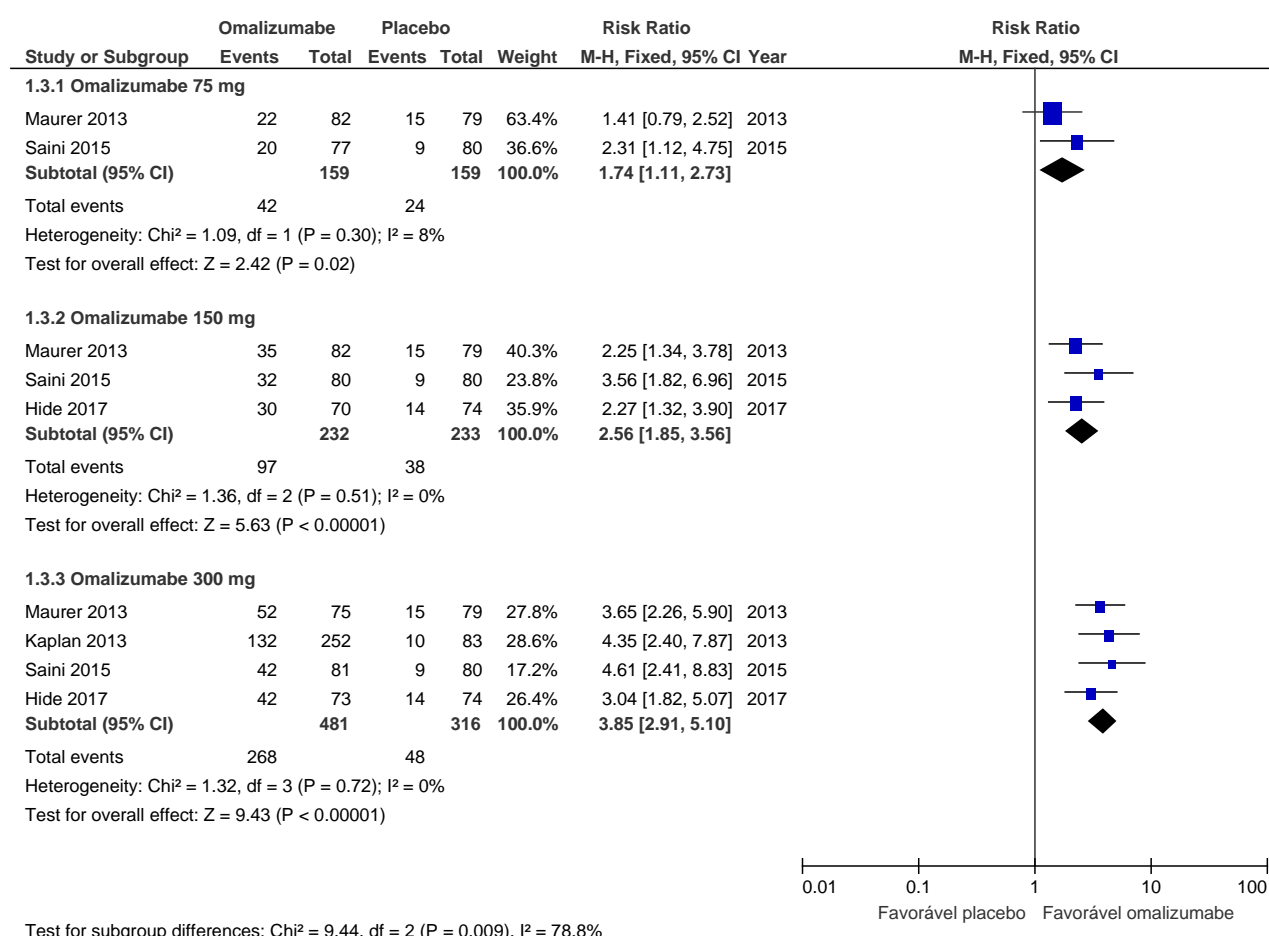
Há evidências que o omalizumabe na dosagem de 75 mg, 150 e 300 mg é efetivo, com proporção significativa maior de participantes do grupo intervenção com resposta ao tratamento. Novamente a dose de 300 mg foi a que apresentou melhor resultado (Gráfico 3).

- 75 mg – RR= 1,74 (IC 95%: 1,11 a 2,73; dois estudos; 318 participantes; p=0,02)

- 150 mg – RR= 2,56 (IC 95%: 1,85 a 3,56; três estudos; 465 participantes; p<0,001)
- 300 mg – RR= 3,85 (IC 95%: 3,85 a 5,10; quatro estudos; 797 participantes; p<0,001)

Não foi observada heterogeneidade importante nas análises, assim o modelo fixo foi utilizado.

### Gráfico 3: Omalizumabe adicionado a anti-histamínicos H1 vs Placebo adicionado a anti-histamínicos H1 – 12 semanas. Resposta ao tratamento (UAS7 ≤ 6)



Número Necessário de Tratamentos (NNT)=2,4

#### 4.5.1.4 Resposta completa (UAS7 = 0)

Para o desfecho resposta completa ao tratamento, há evidências que o omalizumabe na dosagem de 75 mg, 150 e 300 mg é efetivo, com proporção significativa maior de

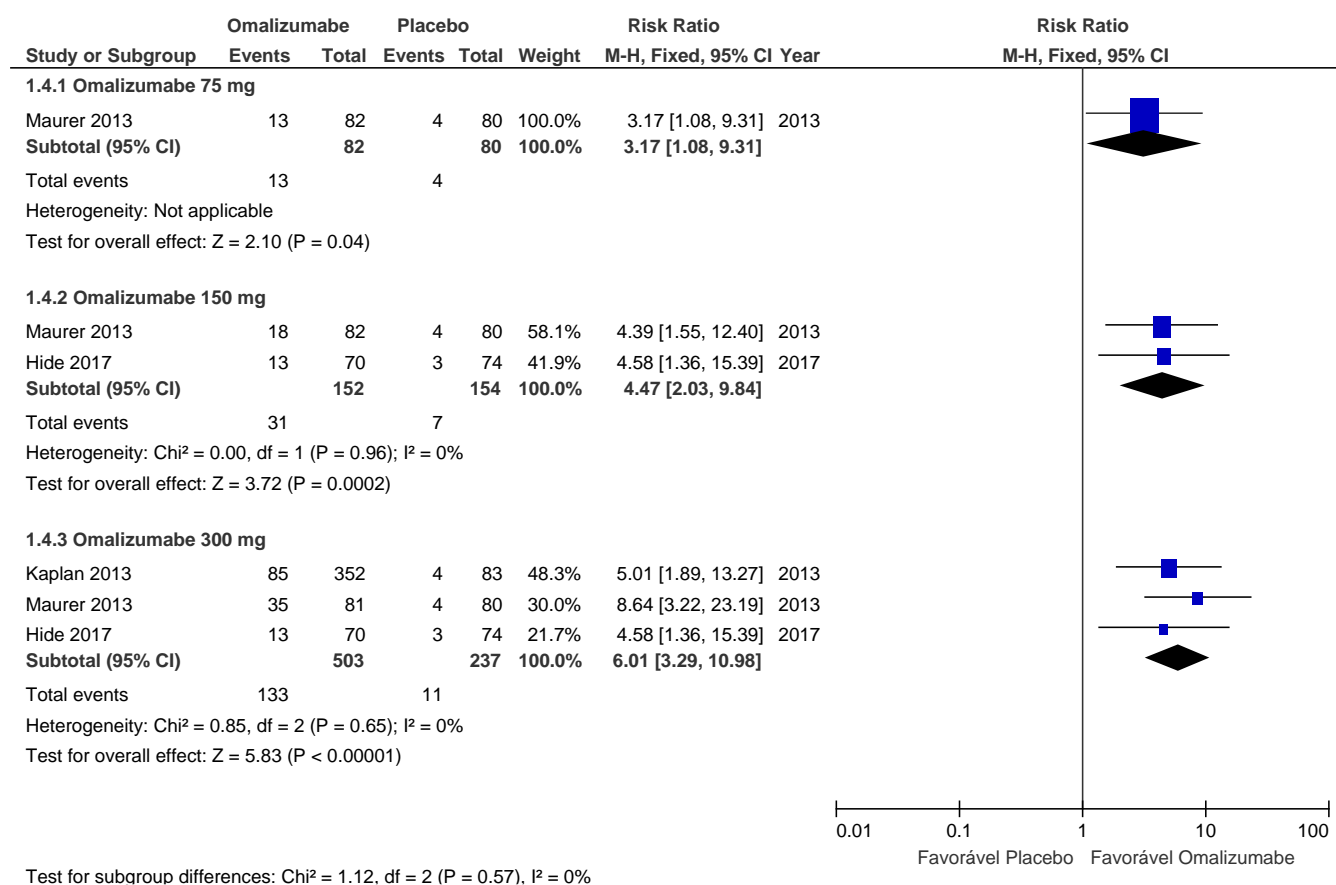


participantes do grupo intervenção com resposta completa ao tratamento. A dose de 300 mg foi a que apresentou melhor resultado (Gráfico 4).

- 75 mg – RR= 3,17 (IC 95%: 1,08 a 9,31; um estudos; 17 participantes; p=0,04)
- 150 mg – RR= 4,47 (IC 95%: 2,03 a 9,84; dois estudos; 306 participantes; p<0,001)
- 300 mg – RR= 6,01 (IC 95%: 3,29 a 10,98; três estudos; 740 participantes; p<0,001)

Não foi observada heterogeneidade importante nas análises, assim o modelo fixo foi utilizado.

#### Gráfico 4: Omalizumabe adicionado a anti-histamínicos H1 vs Placebo adicionado a anti-histamínicos H1 – 12 semanas. Resposta completa ao tratamento (UAS7 = 0)



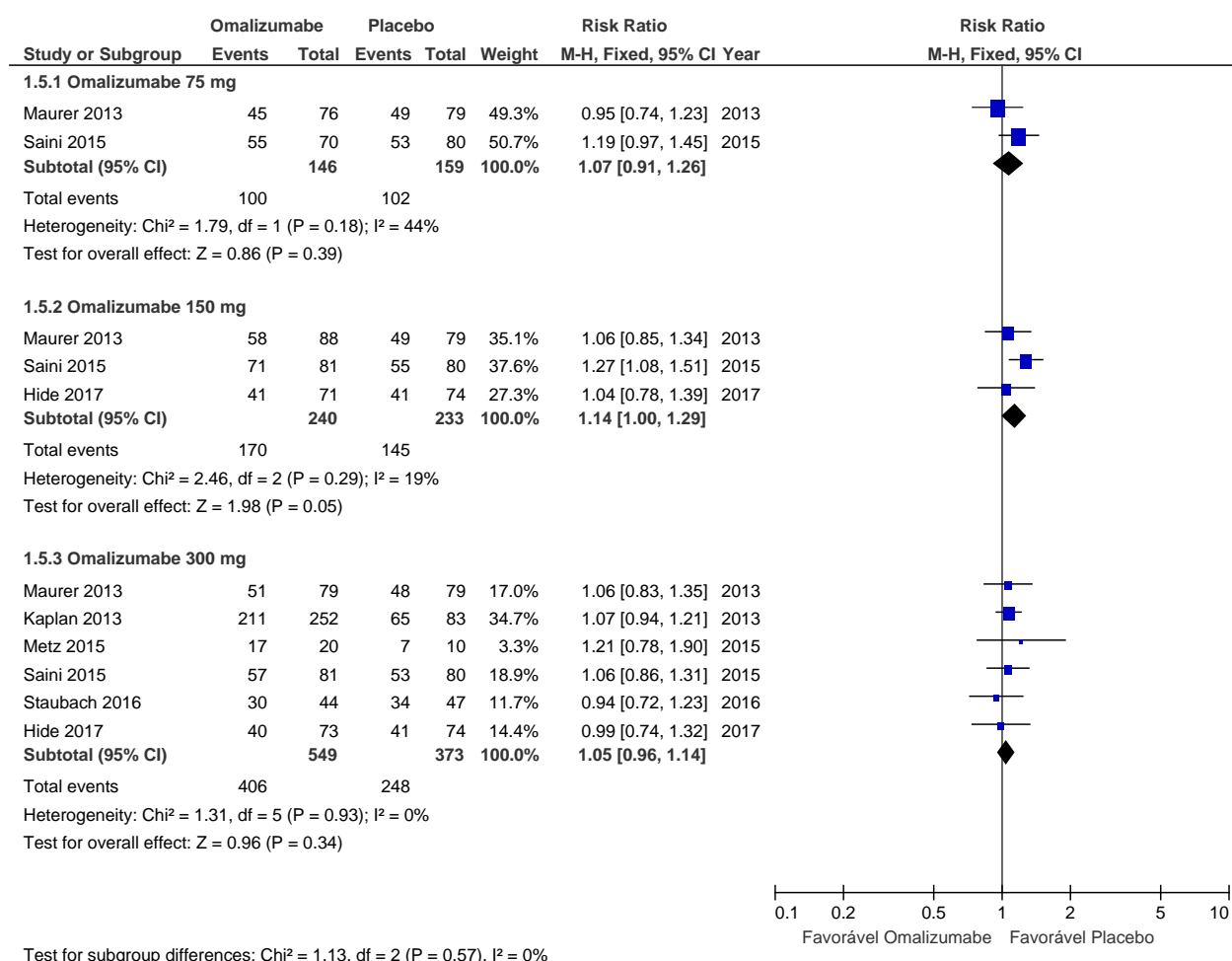
NNT=4,7

#### 4.5.1.5 Pelo menos um efeito adverso

Para o desfecho efeito adverso foi selecionado a definição de pelo menos um efeito adverso porque era o único relatado de maneira semelhante entre os artigos incluídos.

Nas três doses avaliadas, 75 mg, 150 mg e 300 mg, não houve diferença significativa entre o grupos de participantes que receberam o omalizumabe ou placebo (Gráfico 5), Os eventos mais reportados foram manifestações gastrointestinais, cefaléia, reação no local de administração.

**Gráfico 5: Omalizumabe adicionado a anti-histamínicos H1 vs Placebo adicionado a anti-histamínicos H1 – 12 semanas. Pelo menos um efeito adverso.**

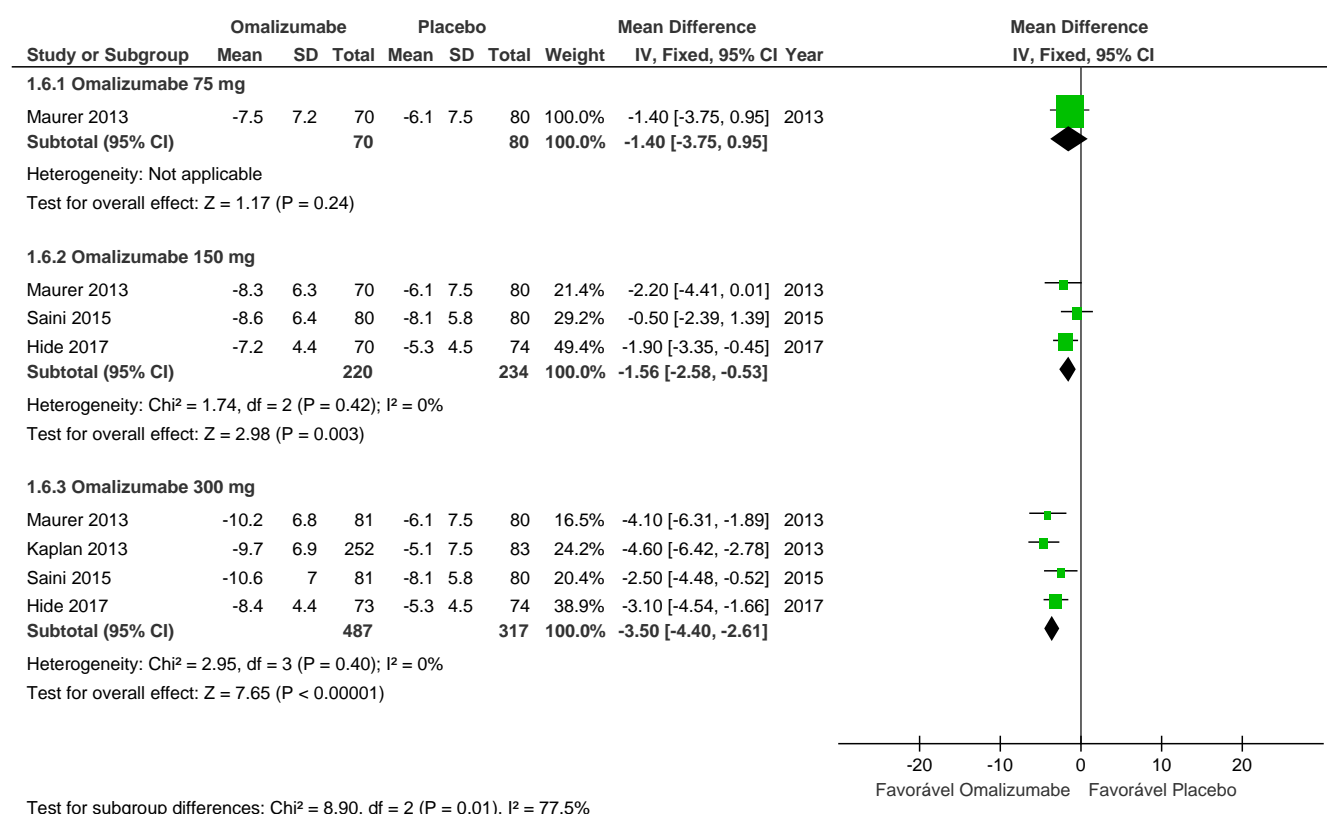


#### 4.5.1.6 Qualidade de vida

Os resultados desse desfecho em cinco estudos foram relatados em quatro artigos (Finlay 2017, Maurer 2013 e Hide 2017, Staubach 2018) avaliados através do questionário *Dermatology Life Quality Index*. Quatro destes estudos relataram resultados que possibilitaram a metanálise. Há evidências que o omalizumabe na dosagem de 150 mg e 300 mg significativamente melhora a qualidade de vida (Gráfico 6).

- 75 mg – DM= -1,40 (IC 95%: -3,75 a 0,95; um estudo; 150 participantes; p=0,24).
- 150 mg- DM= -1,56 (IC 95%: -2,58 a -0,53; três estudos; 454 participantes; p=0,003)
- 300mg- DM= -3,50 (IC 95%: -4,40 a -2,61; quatro estudos; 804 participantes; p<0,001)

**Gráfico 6: Omalizumabe adicionado a anti-histamínicos H1 vs Placebo adicionado a anti-histamínicos H1 – 12 semanas. Qualidade de vida**



O estudo Staubach 2016 reportou resultados que não puderam ser incluídos na metanálise por falta de dados. O estudo avaliou a qualidade de vida com outro questionário *Chronic Urticaria Quality of Life* (CU-Q2oL) em um período de tempo de seguimento de 28 semanas. Os autores observaram que o omalizumabe foi superior a a placebo na melhora da qualidade de vida ( $p<0,001$ ), assim como foi superior a placebo na melhora da qualidade de vida especificamente relacionada ao angioedema (AE-QoL) ( $p<0,001$ ). Em Staubach 2018 os autores reportam o resultado da avaliação da qualidade de vida com o instrumento específico ao angioedema (AE-QoL) e *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) nas semanas 4 a 28. Os autores relatam que a partir da semana 4 até a semana 28 o omalizumabe significativamente melhorou a qualidade de vida se comparado a placebo (dados incompletos para serem incluídos na metanálise).

#### 4.5.2 – Desfecho em quatro semanas

Apenas um estudo incluído nessa revisão avaliou os desfechos em quatro semanas (Saini 2011). Apresentamos os resultados em tabela pois não foi possível metanálise (Tabela 3). A dose de 300 mg apresentou resultados significativamente melhores comparado a placebo nos desfechos WISS e WWS.

**Tabela 3 – Diferença de média do Omalizumabe adicionado a anti-histamínicos H1 vs Placebo adicionado a anti-histamínicos H1 – 4 semanas**

Desfecho	Oma. 75 mg N=23	Oma. 300 mg N=25	Oma. 600mg N=21
<b>WISS</b>	-1,00 (-3,99 a 1,99) P=0,51	-5,70 (-8,66 a 2,74) P<0,001	-3,00 (-6,01 a 0,001) P=0,05
<b>WWS</b>	-1,80 (-5,39 a 1,79) P=0,33	-7,20 (-10,65 a -3,75) P<0,001	-4,60 (-7,99 a -1,21) P =0,008
<b>Resposta completa</b>	2,75 (0,12 a 64,04) P=0,53	16,08 (0,99 a 260,85) P=0,05	13,00 (0,78 a 217,03) P=0,07
<b>Pelo menos 1 efeito adverso</b>	0,73 (0,36 a 1,50) P=0,39	1,01 (0,55 a 1,85) P=0,98	1,00 (0,53 a 1,89) P=1,00

## 5. DISCUSSÃO

A revisão sistemática de literatura com metanálise verificou que há evidências de alta qualidade de que o omalizumabe é efetivo no tratamento da UCE naqueles pacientes refratários ao tratamento com anti-histamínicos. A dose mais adequada para efetividade foi a de 300 mg a cada quatro semanas, com resultados significativamente favoráveis se comparado a placebo associado a anti-histamínicos e com adequado perfil de segurança (Tabela 4).

**Tabela 4. Resultados das metanálises de Omalizumabe 300 mg no tratamento da UCE.**

<b>Desfecho</b>	<b>Efeito</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor de P</b>
Escore de intensidade de prurido semanal (WISS)	DM = -4,82	-5,66 a -3,98	<0,001
Escore pápulas semanal (WWS)	DM=-5,90	-7,06 a -4,75	<0,001
Resposta ao tratamento (USA7<6)	RR=3,85 NNT = 2,4	2,91 a 5,10	<0,001
Resposta completa (USA7=0)	RR= 6,01 NNT=4,7	3,29 a 10,98	<0,001
Pelo menos um efeito adverso	RR=1,05	0,96 a 1,14	0,34

A evidência atual foi classificada de alta qualidade, pois, dos sete estudos incluídos, seis apresentavam baixo risco e viés e apenas um foi considerado com moderado risco de viés (Staubach 2016). Outros pontos a serem destacados são a consistência dos resultados nos vários estudos incluídos, com pouca heterogeneidade, e a análise de grande número de participantes (N= 1405).

Os resultados desta revisão são compatíveis a outras revisões sistemáticas localizadas, apesar destas apresentarem métodos diferentes e desatualização (Carillo 2014, Urgert 2015, Zhao 2016).

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.

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.

## **6. POSIÇÃO DE OUTRAS AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE**

### **CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS)**

O medicamento omalizumabe não está disponível no SUS para tratamento da UCE e não foi avaliado pela CONITEC. Não há Protocolo Clínico e Diretrizes de Tratamento (PCDT) da UCE no SUS até o presente momento.

### ***National Institute for Health and Care Excellence (NICE)***

O NICE (NICE 2015) recomendou o uso de omalizumabe no Reino Unido como terapia adicional para o tratamento da urticária crônica espontânea grave nos pacientes maiores do que 12 anos, com a gravidade da doença avaliada através de escores clínicos semanais e que não respondem a o tratamento com anti-histamínicos H1 e anti-leucotrienos. O medicamento está assim incorporado no Reino Unido.

### ***Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)***

O CADTH incorporou o omalizumabe no sistema de saúde canadense em 2017. O Canadian Drug Expert Committee (CDEC) listou o tratamento para adultos e adolescentes com UCE que permanecem sintomáticos moderados a graves apesar do tratamento com anti-histamínicos H1 (CADTH 2017).

### ***Pharmaceutical Benefits Scheme of Australia (PBS)***

O sistema de saúde da Austrália também incorporou o omalizumabe no tratamento da UCE refratária ao tratamento com anti-histamínico H1 a partir de 2017 (PBS 2017).

## **7. CONCLUSÕES**

- A urticária crônica espontânea (UCE) é uma doença que causa prejuízos físicos e emocionais significativos para a vida do paciente. Além disso, a UCE impacta negativamente a atividade profissional, causando diminuição da produtividade, presenteísmo, além do impacto negativo na capacidade para encontrar emprego.
- Evidências de alta qualidade demonstram que o Omalizumabe é efetivo e seguro no tratamento da UCE refratária ao tratamento com anti-histamínicos H1.

## **8. REFERÊNCIAS**

### **Estudos Incluídos**

- Finlay AY, Kaplan AP, Beck LA, Antonova EN, Balp MM, Zazzali J, Khalil S, Maurer M. Omalizumab substantially improves dermatology-related quality of life in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Oct;31(10):1715-1721
- Hide M, Park HS, Igarashi A, Ye YM, Kim TB, Yagami A, Roh J, Lee JH, Chinuki Y, Youn SW, Lee SK, Inomata N, Choi JH, Fukunaga A, Wang J, Matsushima S, Greenberg S, Khalil S. Efficacy and safety of omalizumab in Japanese and Korean

patients with refractory chronic spontaneous urticaria. *J Dermatol Sci.* 2017 Jul;87(1):70-78.

- 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.
- 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.
- Metz M, Staubach P, Bauer A, Brehler R, Gericke J, Ashton-Chess J, et al. Clinical efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria is associated with a reduction of FcεRI-positive cells in the skin. *Theranostics*, 2017;7(5):1266 -1276.
- Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, Spector S, Maurer M. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(3):567.
- 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.
- Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, Sieder C, Bräutigam M, Canvin J, Maurer M. Effect of omalizumab on angioedema in H1 -antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria patients: results from X-ACT, a randomized controlled trial. *Allergy.* 2016 Aug;71(8):1135-44.
- Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, Sieder C, Bräutigam M, Maurer M, Weller K. Omalizumab rapidly improves angioedema-related quality of life in adult patients with chronic spontaneous urticaria: X-ACT study data. *Allergy.* 2018 Mar;73(3):576-584

## **Estudos Excluídos**

- Gober LM, Sterba PM, Eckman JA, Saini SS. Effect of anti-IgE (omalizumab) in chronic idiopathic urticaria (CIU) patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008; 121(2):S147. - Não utilizou doses padrões de omalizumabe, utilizou doses segundo o peso conforme tabela aprovada para asma.



- Hide M, Igarashi A, Yagami A, Chinuki Y, Inomata N, Fukunaga A, Kaiser G, Wang J, Matsushima S, Greenberg S, Khalil S. Efficacy and safety of omalizumab for the treatment of refractory chronic spontaneous urticaria in Japanese patients: Subgroup analysis of the phase 3 POLARIS study. *Allergol Int.* 2018 Apr;67(2):243-252.
- Jörg L, Pecaric-Petkovic T, Reichenbach S, Coslovsky M, Stalder O, Pichler W, Hausmann O. Double-blind placebo-controlled trial of the effect of omalizumab on basophils in chronic urticaria patients. *Clin Exp Allergy.* 2018 Feb;48(2):196-204
- Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried S, Brehler R, Grabbe J, Hunzelmann N, Jakob T, Jung A, Kleine-Tebbe J, Mempel M, Meurer M, Reich K, Ruëff F, Schäkel K, Sengupta K, Sieder C, Simon JC, Wedi B, Zuberbier T, Mahler V, Staubach P. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jul;128(1):202-209.e5.

## **Outras 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.
- Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:1270
- CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2017. Disponível em <https://www.cadth.ca/omalizumab-16>. Acesso em 21 de abril de 2018.
- 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.
- 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.

- Charlesworth EN. Urticaria and angioedema: a clinical spectrum. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76:484.
- Church MK, Maurer M, Simons FER, et al. Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA2LEN position paper. *Allergy* 2010; 65: 459–466.
- 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.
- Costa C, Gonçalo M; GPEU – Grupo Português de Estudos de Urticária. [Diagnostic and Therapeutic Approach of Chronic Spontaneous Urticaria: Recommendations in Portugal]. [Article in Portuguese; Abstract available in Portuguese from the publisher]. *Acta Med Port*. 2016 Nov;29(11):763-781. doi: 10.20344/amp.8294. Epub 2016 Nov 30.
- Criado PR, Criado RFJ, Maruta CW, Martins JC, Rivitti EA. Urticária. *An. Bras. Dermatol*. 2005 Dec; 80( 6 ): 613-630..
- Doong JC, Chichester K, Oliver ET, et al. Chronic Idiopathic Urticaria: Systemic Complaints and Their Relationship with Disease and Immune Measures. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5:1314.
- 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. 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.
- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
- 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 AP. Chronic Spontaneous Urticaria: Pathogenesis and Treatment Considerations. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017 Nov;9(6):477-482.
- Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol* 2007; 34:294.

- 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 Mar;141(3):1138-1139.
- Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy*. 2011;66(3):317-30.
- 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, Altrichter S, Schmetzer O, et al. Immunoglobulin E-Mediated Autoimmunity. *Front Immunol*. 2018 Apr 9;9:689.
- 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.
- NICE - National Institute for Health and Care Excellence in UK 2015. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta339/resources/omalizumab-for-previously-treated-chronic-spontaneous-urticaria-pdf-82602555773893>. Acesso em 21 de abril de 2018.
- PBS - Pharmaceutical Benefits Scheme of Australia 2017. Disponível em <https://www.humanservices.gov.au/organisations/health-professionals/enablers/severe-chronic-spontaneous-urticaria>. Acesso em 21 de abril de 2018.
- PROHASA - Programa de Estudos Avançados em Administração Hospitalar e Sistemas de Saúde 2016. Custo médio de internação por causas gerais. Disponível [http://www.hc.fm.usp.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=446:proahsa-indicadores&catid=20:conteudo](http://www.hc.fm.usp.br/index.php?option=com_content&view=article&id=446:proahsa-indicadores&catid=20:conteudo). Acesso em 10 de abril de 2018.
- Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version [insert version number]. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
- Saini SS. Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014 Feb;34(1):33-52.
- Schmetzer O, Lakin E, Topal FA, et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Sep;142(3):876-882.
- 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.

- 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.
- Weller K, Ziege C, Staubach P, et al. (2011) H1-Antihistamine Up-Dosing in Chronic Spontaneous Urticaria: Patients' Perspective of Effectiveness and Side Effects – A Retrospective Survey Study. *PLOS ONE* 2011 6(9): e23931.
- WHO Commission. Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on macroeconomics and Health. Geneva: World Health Organization; 2001s;
- 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.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. Endorsed by the following societies: AAAAI, AAD, AAIITO, ACAAI, AEDV, APAAACI, ASBAI, ASCIA, BAD, BSACI, CDA, CMICA, CSACI, DDG, DDS, DGAKI, DSA, DST, EAACI, EIAS, EDF, EMBRN, ESCD, GA<sup>2</sup>LEN, IAACI, IADVL, JDA, NVvA, MSAI, ÖGDV, PSA, RAACI, SBD, SFD, SGAI, SGDv, SIAAIC, SDeMaST, SPDV, TSD, UNBB, UNEV and WAO. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/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

