

ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

RESUMO EXECUTIVO		
Ciclo	2019/2020	
Nº UAT	213	
Fonte	FormRol	
Tecnologia em Saúde	Omalizumabe	
Indicação de uso	Urticária Crônica Espontânea refratária ao tratamento convencional	
Tipo de Tecnologia em Saúde	Medicamento	
Tipo de PAR*	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol	
PAR vinculadas		
Nº de protocolo	Unidade	Proponente
43637.16MBNBMFxu0yU	9571413	Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

*PAR – Proposta de Atualização do Rol

CONTEXTO

A urticária crônica (UC) é definida como a ocorrência de lesões cutâneas (máculo-pápulas eritematosas) e/ou angioedema diária 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 urticária 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, condição em que não há um fator exógeno desencadeante, e a Urticária Crônica Induzida, 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.

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.

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. A atividade da doença na UCE pode ser avaliada pelo UAS7, Escore de atividade média em sete dias, que varia de zero a 42 semanalmente, sendo zero a ausência completa de prurido e urticais por 7 dias, e 42 a atividade máxima da doença.

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

Nos casos refratários às doses habituais, em segunda linha, há necessidade de aumentar em quatro vezes a dose. Como terceira linha, nos casos persistentes, recomenda-se adicionar outros medicamentos, como o montelucaste, ciclosporina e omalizumabe. A eficácia e segurança do montelucaste não é bem estabelecida por estudos clínicos de boa qualidade, por isso não é recomendada. A ciclosporina é recomendada como quarta linha em diretrizes internacionais, devido aos seus elevados custos e riscos de reações adversas, mas pode ser utilizada como terceira linha.

TECNOLOGIA EM SAÚDE

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).

A segunda indicação presente na bula consta como terapia adicional para uso adulto e pediátrico (acima de 12 anos de idade) em pacientes com urticária crônica espontânea (UCE) refratária ao tratamento com anti-histamínicos H1.

O medicamento age bloqueando a imunoglobulina E (também conhecida simplesmente como IgE) e, como consequência, a atividade de receptores e/ou células específicas do corpo que desempenham uma função importante no aparecimento da urticária crônica espontânea é reduzida. Isto leva à redução de sintomas como coceira e lesões de urticária.

Xolair® (omalizumabe da NOVARTIS Biociências) tem registro na ANVISA (100680983) para uso adulto e pediátrico.

SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Foi identificada uma revisão rápida (Barbosa AM, Araujo FM e Vieira L, 2019), que avaliou o medicamento omalizumabe para o controle dos sintomas e sinais de UCE moderada a grave, em pacientes maiores de 12 anos de idade, refratários ao tratamento anti-histamínico. Por se tratar de uma revisão rápida recente, cuja busca nas bases de dados foi realizada em agosto de 2019 e respondia à pergunta de pesquisa apresentada pelo proponente, optou-se por utilizá-la na síntese de evidência deste resumo executivo.

Na revisão rápida, considerou-se a seguinte pergunta estruturada (PICO):

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

A referida revisão selecionou 5 revisões sistemáticas (RS), que serão apresentadas a seguir:

- Tonacci et al., 2017 incluiu 29 estudos, 5 ECR + 2 braços de ECR (n= 1158), 11 series de casos (n= 514) e 11 relatos de casos (n = 12). A RS concluiu que o Omalizumabe 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 efeitos adversos menores, e parece ser seguro em pacientes grávidas. Adicionalmente ressaltou que dados de ECR fase IV ou estudos coorte, com uso do medicamento na vida real, são necessários para confirmar a evidência atual. Apresentou as seguintes limitações: Os sintomas da doença recorrem com a suspensão da terapia. Faltam dados de subgrupos específicos nos estudos e tamanhos amostrais adequados. Ausência de evidências de grande escala/várias populações, no contexto da vida real.

- Urgert et al., 2015, apresentou o resultado da metanálise de 5 ECR com 749 participantes. 3 ECR fase III (ASTERIA I, ASTERIA II, GLACIAL) e 2 ECR fase II (MYSTIQUE, X-QUISITE). Evidências de alta qualidade para os desfechos avaliados, utilizando o GRADE.
 - 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<0,0000
 - Proporção de dias livres de angioedema: DM= 5,66 [2,55; 8,76] IC95% p= 0,0004

Limitações: Os resultados podem não ser generalizáveis para todos os casos na prática clínica, uma vez que os participantes incluídos tinham doença refratária; tinham moderada a grave atividade da doença. As conclusões não podem ser extrapoladas para os casos mais graves.

- Mitchell et al., 2015 incluiu 26 ECR, 1 estudo observacional retrospectivo, e 4 estudos observacionais prospectivos. 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. Apresentou como limitações a 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.
- Carrilo et al., 2014 incluiu 5 ECR totalizando 1116 participantes.
 - Redução dos escores semanais de atividade de urticária avaliados em 3 estudos (omalizumabe vs placebo):
 - 19,9 vs 6,9 (p <0,01);
 - 19 vs. 8,5;
 - 20,7 vs. 8,01
 - ISS semanal avaliado em quatro estudos (omalizumabe vs placebo):
 - -9,2 vs. 3,5, p <0,001;
 - -9,8 vs -5,1 p <0,01;
 - -8,6 vs. -4,0
 - -9,4 vs. -3,63 p <0,001
 - porcentagem de dias livres de angioedema avaliado em 2 estudos (omalizumabe vs placebo):
 - 95,5% versus 89,2 % p <0,001
 - 91,95% vs. 88,1% p <0,001.

Omalizumabe 300 mg reduziu os escores semanais de atividade de urticária, o ISS semanal e a porcentagem de dias livres de angioedema. As limitações apresentadas foram: 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, não foi possível realizar uma meta-análise.

- Zhao et al., 2016 incluiu 7 ECRs, totalizando 1629 participantes. O Omalizumabe 75-600mg + anti-histaminicos H1 em superdosagem em terceira linha de tratamento (n=885) foi comparado

a placebo+ antihistaminicos H1 em superdosagem em segunda linha de tratamento (n=744). Os ECRs foram classificados com baixo risco de viés pela Ferramenta da colaboração Cochrane para avaliação de risco de viés de ECR. Os resultados dos desfechos remissão completa, redução no escore semanal de prurido e no escore semanal de pápula foram a favor do omalizumabe.

- Remissão completa: RR = 4,55 [3,33; 6,23] IC95%.
- Redução no escore semanal de prurido: DMP = -4,10 [-5,19; -3,03] IC95%.
- Redução no escore semanal de pápula: DMP = -4,59 [-5,29; -3,88] IC95%
- Efeitos adversos: RR = 1,07 [1,0; 1,4] IC95%. Similar entre os grupos.

Limitações 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.

SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

O proponente apresentou um estudo de custo-efetividade de omalizumabe, adicionado ao tratamento convencional (SoC) com anti-histamínicos H1 em dose padrão, em comparação com o tratamento convencional com anti-histamínicos H1 em doses altas. Foi utilizado um modelo de Markov com ciclos semestrais, sob a perspectiva da saúde suplementar e horizonte temporal de 10 anos. A população-alvo foi composta de indivíduos com idade acima de 12 anos de idade com UCE, refratários ao tratamento convencional. Foi aplicada uma taxa de desconto de 5%. OS desfechos aplicados foram: custo por anos de vida com $UAS7 \leq 6$ e custo por QALY. A estimativa de custo de omalizumabe foi baseada no esquema de doses recomendados em bula para o tratamento da UCE, 300 mg (duas injeções por aplicação) a cada quatro semanas. O custo unitário de omalizumabe adotado foi de R\$ 2.033,47 por frasco de 150 mg (tabela de preços da CMED - PF ICMS de 18%). A relação de custo efetividade incremental (RCEI) apurada pelo proponente foi de R\$ 91.225,32/QALY.

A análise de impacto orçamentário da incorporação de omalizumabe no tratamento da Urticária Crônica Espontânea/Idiopática foi realizada pela área técnica da ANS, sob a perspectiva da saúde suplementar e horizonte temporal de cinco anos.

Para a estimativa da população elegível, foi utilizado o método epidemiológico e considerando a taxa de prevalência de UCE de 0,21% aplicada à quantidade de beneficiários de planos privados médico-hospitalares de saúde (SIB/ANS), além das seguintes premissas:

- Casos de UCE moderada a grave de 49,4%;
- Prevalência de UCE – não respondedores ao tratamento convencional de 33%;
- Estimativa de penetração de mercado 10% (2021-2025); e
- Continuidade do tratamento por 5 anos por todos os indivíduos que receberam o novo tratamento.

A população média anual elegível assim estimada foi de 14.178 indivíduos.

No cenário atual, sem a incorporação do omalizumabe, não foram previstos gastos diretos relacionados à aquisição de medicamentos por via oral (corticoides, etc.). No cenário de incorporação, o custo do medicamento omalizumabe foi extraído da tabela da CMED (PF ICMS 18%), propondo-se a difusão no mercado (*market share*) de 10% no primeiro ano a 20% no quinto ano, e a difusão alternativa de 20% a 60% em cinco anos.

O impacto orçamentário incremental da incorporação de omalizumabe no tratamento da Urticária Crônica Espontânea/Idiopática foi estimado, para cinco anos, em R\$ 1.137.738.203,71 (média anual de R\$ 227,5 milhões) para o cenário de difusão de 10% a 20%, e em R\$ 1.514.726,935,67 (média anual de R\$ 302,9 milhões) para o cenário de difusão de 20% a 60%.

CAPACIDADE INSTALADA

Considerando que o medicamento está disponível e que as operadoras já possuem serviços próprios ou contratados para dispensação de medicamentos, considera-se capacidade instalada existente.

ANÁLISE TÉCNICA

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).

Uma limitação importante que deve ser ressaltada é que não há estudos que comparem o omalizumabe com outros tratamentos de terceira linha para UCE.

Ainda que a evidência tenha sido classificada como de alta qualidade, nota-se heterogeneidade entre os estudos, principalmente em relação aos pacientes incluídos e a avaliação da gravidade dos sintomas. Outra limitação importante do conjunto da evidência é o tempo de seguimento curto dos estudos, (8 a 24 semanas), dado a natureza crônica da doença, com duração de cerca de 2 anos, soma-se o fato de que os sintomas da doença recorrem com a suspensão da terapia.

O impacto orçamentário é elevado, considerando a população estimada em cerca de 14 mil beneficiários, a estimativa do IOI foi superior a 200 milhões (média anual).

PARTICIPAÇÃO SOCIAL

REUNIÕES TÉCNICAS

Nº: 18

Data:4/03/2020

URL: https://www.pscp.tv/w/1zqKVIDwznaJB?q=ans_reguladora

O proponente iniciou a apresentação enfatizando que a única medicação existente para a UCE até o final do século passado era o anti histamínico, apresentou as características da doença baseadas no consenso de 2018 enfatizando que a doença pode se apresentar com lesões cutâneas ou lesões cutâneas e angioedema. Informou que a qualidade de vida dos pacientes é muito ruim. Explicou a patogênese da doença e que o tratamento em primeira linha é o anti-histamínico de 2ª geração, em segunda linha anti histamínico em dose até 4 vezes maior que aquela prevista em bula e, em terceira linha, o omalizumabe. Explicou que 45 % dos pacientes passam para segunda linha, destes 33% passam para terceira linha e que cerca de 11% passam para a quarta linha que seria a ciclosporina. Esclareceu que a prevalência é de 0.5 a 1% da população. Apresentou a proposta de DUT para a utilização do medicamento para pacientes maiores de 12 anos com UCE que não responderam ao tratamento com a dose de anti-histamínico 4 vezes maior que a indicada em bula com critérios de gravidade mensurados semanalmente e descontinuidade do tratamento após 6 meses de uso e ausência de resposta. Continuou apresentando as características clínicas da doença, a jornada do paciente no sistema de saúde e a escala “Escore de atividade da urticária em sete dias” (UAS7) como ferramenta objetiva para avaliação da gravidade da doença. Informou que as evidências são de alta qualidade para eficácia e segurança para a indicação proposta concluindo que a população elegível é pequena, a doença é de alto impacto, as evidências clínicas são robustas e que não há outro medicamento aprovado em bula para esta população.

A avaliação econômica foi baseada no modelo Markov, apurando-se a RCEI de cerca de 91 mil por QUALY, que foi considerada pela proponente como custo-efetivo comparada a um limiar de 3 X o PIB. Quanto ao AIO, foi estimado um impacto de cerca de 65 milhões no primeiro ano.

Representante da UNIMED Brasil apresentou análise crítica dos estudos fase II e III relativas a desfechos intermediários como redução de IGE nos estudos fase II e nos de fase III as curvas de qualidade de vida se aproximam nos braços do medicamento e placebo ao longo das 28 semanas bem como as curvas de prurido. Sobre o perfil de segurança, ressaltou que é maior no braço do medicamento estudado, mas que é esperado para um imunobiológico. Ressaltou que o Nice incorporou com critério de escores

clínicos definidos, critério para descontinuação do tratamento e com redução de preço assim como o CADTH. Ressaltou que os estudos não compararam com corticoide, mas com placebo e que a droga não é modificadora de doença, mas um sintomático com eventos adversos graves, incluindo alertas do FDA. Concluiu que os estudos são de qualidade moderada a baixa com benefícios em desfechos intermediários e que possivelmente não se sustentam a longo prazo.

Os debates trouxeram esclarecimentos em relação à contra indicação do uso de corticoides para a doença, dentre outras questões clínicas, trataram do percurso do paciente pelo sistema de saúde até diagnóstico, sobre a ciclosporina não ter indicação em bula para a UCE, sobre a existência de protocolo para utilização do omalizumabe para UCE em São Paulo, relataram percentual mais baixo que o previsto de pacientes que efetivamente tiveram acesso nos estados que incorporaram o biológico para esta indicação, necessidade de aprimorar a DUT para definir o nicho de pacientes caso seja incorporado e que o Anexo II da norma, Protocolos clínicos, deveria tratar das patologias complexas incluindo protocolos clínicos.

NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - RP

Não recomendar a inclusão da Urticária Crônica Espontânea na lista de doenças/condições de saúde para as quais está indicada o procedimento TERAPIA IMUNOBiolÓGICA ENDOVENOSA OU SUBCUTÂNEA.

DOCUMENTOS VINCULADOS

Barbosa AM, Araújo FM, Vieira L. Eficácia, segurança e custo-efetividade do omalizumabe para urticária crônica espontânea em pacientes maiores de 12 anos refratários aos anti-histamínicos: revisão rápida de evidências. Rev Cient Esc Saúde Goiás. 2019;5(2):64-82.