

Recomendações Médicas

Omalizumabe (Xolair®)



Omalizumabe (Xolair®)

DATA DA ÚLTIMA ATUALIZAÇÃO: 11/2006

- Coordenação: Dra. Claudia Cantanheda
- Superintendência Médica: Dr. Eduardo Assis
- Gerência Médica: Dra. Valéria Azevedo

GRUPO DE ESTUDO:

- Responsáveis técnicos: Dra. Claudia Cantanheda e Dr. Vitor André Romão.

ESPECIALIDADES ENVOLVIDAS: Pneumologia

QUESTÃO CLÍNICA OU MÉRITO: Quais as evidências sobre a segurança, efetividade, e eficiência do omalizumabe (Xolair®) no tratamento da asma grave?

ENFOQUE: Tratamento

Introdução

De acordo com dados do Ministério da Saúde, a asma atinge 18 milhões de pessoas no Brasil. Estima-se que entre 20% e 30% desses pacientes não consigam controlar a doença, que se tornou a terceira principal causa de internações no país, provocando a morte de 2,5 mil pacientes anualmente.

A asma é um distúrbio inflamatório crônico das vias aéreas inferiores, que se caracteriza por episódios recorrentes de tosse, chiado, aperto no peito e dificuldades respiratórias. Os sintomas da asma alérgica podem ser desencadeados por uma ampla variedade de substâncias, como pólen, ácaros da poeira doméstica, fungos ou pelos e fragmentos de pele de animais, entre outros. Essas substâncias são conhecidas como alérgenos. Nas pessoas alérgicas, que têm sensibilidade a eles, ao serem expostas, inicia-se uma reação inflamatória, em que as vias aéreas se estreitam e se inflamam, levando a sintomas característicos da asma, podendo, dependendo da gravidade, serem uma exacerbação ou uma crise.

Quando os alérgenos entram no corpo de alguns pacientes alérgicos são produzidos anticorpos IgE que, ao se unirem aos mastócitos (e outras células) na circulação sanguínea, fazem com que estes se rompam e liberem substâncias químicas inflamatórias (histamina, leucotrienos e outras). É essa liberação, conhecida como degranulação, que desencadeia a inflamação e a constrição dos brônquios, que causam os sintomas associados à asma. O Xolair® foi desenvolvido para unir-se aos anticorpos IgE livres, e impedir a ligação da IgE aos mastócitos, bem como diminuir sua quantidade na circulação sanguínea, inibindo-se os sintomas da asma.

A asma, ao contrário da percepção atual, não é uma doença exclusivamente de inverno. Ela é uma doença crônica, ou seja, contínua. No inverno, quando o ar fica mais frio, seco e com maior concentração de substâncias alérgicas se eleva a incidência de crises asmáticas.

CLASSIFICAÇÃO DA INTENSIDADE DA ASMA: (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2004)

A asma pode ser classificada como intermitente ou persistente. Dentro dos quadros persistentes são definidos diferentes níveis de intensidade da doença: leve, moderada ou grave.

Esta classificação se faz de acordo com a presença dos sintomas (frequência e intensidade), interferência no dia-a-dia do asmático e, comprometimento de sua função pulmonar.

Asma Intermitente

- sintomas menos de uma vez por semana;
- crises de curta duração (leves);
- sintomas noturnos esporádicos (não mais do que duas vezes ao mês);
- provas de função pulmonar normal no período entre as crises.

Asma Persistente Leve

- presença de sintomas pelo menos uma vez por semana, porém, menos de uma vez ao dia;
- presença de sintomas noturnos mais de duas vezes ao mês, porém, menos de uma vez por semana;
- provas de função pulmonar normal no período entre as crises.

Asma Persistente Moderada

- sintomas diários;
- as crises podem afetar as atividades diárias e o sono;
- presença de sintomas noturnos pelo menos uma vez por semana;
- provas de função pulmonar: pico do fluxo expiratório (PFE) ou volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) >60% e < 80% do esperado.

Asma Persistente Grave

- sintomas diários;
- crises freqüentes;
- sintomas noturnos freqüentes;
- provas de função pulmonar: pico do fluxo expiratório (PFE) ou volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) > 60% do esperado.

INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Indicações terapêuticas

Xolair é indicado em terapêutica complementar para melhorar o controle da asma em doentes adolescentes e adultos (idade igual e superior a 12 anos) com asma alérgica grave persistente, que revelem um teste cutâneo positivo ou reatividade *in-vitro* ao aero-alergeno, que tenham a função pulmonar reduzida (VEF1 <80%) assim como sintomas freqüentes diurnos e despertares noturnos, e que tenham tido múltiplas exacerbações asmáticas documentadas apesar de medicados com doses diárias elevadas de corticosteróides inalados e beta2-agonistas de longa duração inalados. O tratamento com Xolair só deve ser considerado para doentes com asma mediada pela IgE devidamente estabelecida.

Posologia e modo de administração

Para a utilização em adolescentes e adultos (12 anos de idade ou mais velhos).

O tratamento com Xolair deve ser iniciado por médicos experientes no diagnóstico e tratamento da asma grave persistente.

A dose apropriada e a frequência de utilização de Xolair são determinadas pela IgE (UI/ml) de base, medida antes do início do tratamento, conjuntamente com o peso corporal (kg).

Antes da dose inicial, os doentes devem ter determinado os seus níveis de IgE, por qualquer ensaio de soro de IgE total, para a determinação da sua dosagem. Com base nestas medidas, podem ser necessários 75–375 mg de Xolair em 1 a 3 injeções por cada administração.

Doentes com níveis de IgE menores que 76 UI/ml tiveram menores probabilidades de sentir benefícios. Antes de iniciar o tratamento, os médicos prescritores devem assegurar-se que os doentes com IgE abaixo de 76 UI/ml tenham reatividade *in-vitro* (RAST) inequívoca a um alérgeno.

Os doentes cujos níveis de IgE basal ou peso corporal em quilogramas estejam fora dos limites da tabela posológica não devem utilizar Xolair.

A dose máxima recomendada é de 375 mg de omalizumab a cada duas semanas. Somente para administração subcutânea. Não administrar por via intravenosa ou intramuscular. As injeções são administradas de modo subcutâneo na região deltóide do braço. Em alternativa, as injeções podem ser administradas na coxa, se existir alguma razão que impeça a administração na zona do deltóide.

Existe uma experiência limitada com a auto-administração de Xolair. Assim, o tratamento destina-se a administração por um profissional de saúde.

Conversão da dose em número de frascos para injetáveis, número de injeções e volume total de injeção para cada administração

Dose (mg)	Número de frascos		Número de injeções	Volume total de injeção (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0.6
150	0	1	1	1.2
225	1	1	2	1.8
300	0	2	2	2.4
375	1	2	3	3.0

- 0,6 ml = dose máxima disponibilizada por frasco (Xolair 75 mg).
- 1,2 ml = dose máxima disponibilizada por frasco (Xolair 150 mg).
- ou use 0,6 ml de um frasco de 150 mg.

Duração do tratamento, monitorização e ajuste de dose

A descontinuidade do tratamento com Xolair resulta, geralmente, no regresso a níveis elevados de IgE livre e sintomas associados.

Os doentes devem ser avaliados, pelo seu médico, 16 semanas após o início do tratamento, para verificar a eficácia do mesmo, antes de serem administradas mais injeções. A decisão de continuar o tratamento deve ser baseada numa melhoria efetiva no controlo geral da asma.

Os níveis de IgE total são elevados durante o tratamento e mantêm-se elevados até um ano após a sua suspensão. Assim, o teste repetido de níveis de IgE durante o tratamento com Xolair não deve ser utilizado como guia para a determinação da dose.

Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais:

Xolair não é indicado para o tratamento de exacerbações asmáticas agudas, broncoespasmo agudo e estado de mal asmático.

Xolair não foi estudado em doentes com síndrome de hiperimmunoglobulinemia, aspergilose broncopulmonar alérgica ou para a prevenção de reações anafiláticas, incluindo aquelas provocadas por alergia alimentares.

A terapêutica com Xolair, não foi estudada em doentes com doenças autoimunes, condições mediadas por imuno-complexos, insuficiência renal ou hepática. Recomenda-se precaução especial quando administrar Xolair a esta população de doentes.

Não é recomendada a suspensão abrupta de corticosteróides sistêmicos ou inalados após o início da terapia com Xolair. A diminuição da dose de corticosteróides deverá ser realizada sob supervisão direta de um médico e poderá ter que ser efetuada gradualmente.

Doentes com diabetes, síndrome de má absorção de glucose-galactose, intolerância à frutose ou deficiência em sacarase-isomaltase devem ser advertidos de que uma dose de 75 mg de Xolair contém 54 mg de sacarose.

Reações alérgicas

Como sucede com qualquer proteína, podem ocorrer reações alérgicas locais ou sistêmicas, incluindo anafilaxia. Assim, os medicamentos para o tratamento das reações anafiláticas devem estar disponíveis para utilização imediata após a administração de Xolair.

Os doentes devem ser informados de que tais reações são possíveis, e de que devem procurar imediatamente assistência médica se ocorrerem reações alérgicas.

As ocorrências de reações anafiláticas foram raras nos ensaios clínicos.

Metodologia

1. Bases de dados pesquisadas: MEDLINE, Biblioteca do Cochrane, Clinical Evidence, Medscape, ICSI, DARE, e outros bancos eletrônicos de comitês de avaliações de tecnologias (NICE, CADTH), nas línguas portuguesa e inglesa.
2. Descritores utilizados: Omalizumab, asthma treatment, anti-immunoglobulin E therapy, anti-IgE therapy.
3. Desenhos dos estudos procurados: Revisão sistemática com homogeneidade de ensaios clínicos controlados e Metanálises, Randomizados, Coorte, Guidelines e estudos de análise econômica.
4. População incluída e excluída: Foram avaliados os estudos que abrangessem população entre 6 a 75 anos com asma moderada a grave.
5. Período pesquisado: 2000 a 2006.
6. Resultados (referências selecionadas por tipo): Foram selecionados e estavam acessíveis 21 artigos que apresentavam desfechos clínicos de relevância. Revisão sistemática:1 Metanálise:2 Ensaio clínicos randomizados:4 Estudo de coorte:1 Guidelines:2 Revisões de Agências de Avaliações de tecnologias:2 Estudos de custo-efetividade:1

Revisão Bibliográfica

ANTI-IGE FOR CHRONIC ASTHMA IN ADULTS AND CHILDREN (COCHRANE REVIEW) 2005

A revisão sistemática de Walker avaliou a eficácia da terapia anti-IgE em pacientes com asma alérgica.

Foram incluídos oito ensaios clínicos randomizados envolvendo 2037 pacientes adultos e crianças com asma crônica (moderada a grave) comparando a terapia anti-IgE com placebo ou com a terapia convencional.

Os desfechos primários medidos foram: redução ou interrupção do uso do esteróide, exacerbação da asma definida como internações hospitalares, visitas a pronto socorro, faltas no trabalho ou na escola, aumento da medicação.

Desfechos secundários: sintomas da asma, qualidade de vida, uso de medicação de resgate e avaliação da função pulmonar.

Resultados

- O grupo tratado com omalizumabe apresentou menos exacerbações da asma comparada ao placebo (OR 0.49, 95% CI 0.38 a 0.64), houve menor necessidade de uso de medicação de resgate (β2 agonista) no grupo omalizumabe (95% CI -1.07 a -0.39), Não houve melhora da função pulmonar, avaliado pelo fluxo de pico expiratório (PEF) e o volume expiratório forçado (VEF1).
- Os escores de sintomas de asma foram significativamente menores no grupo tratado com omalizumabe comparado ao placebo.
- Um grupo maior de pacientes tratados foi capaz de reduzir o corticóide inalado comparado ao placebo (OR 2.50, 95% CI 2.00 a 3.13). Porém, não houve diferença significativa entre o grupo tratado e o controle na retirada completa do corticóide.
- Em relação à segurança, não houve reações adversas sérias relacionadas ao tratamento nos estudos com omalizumabe subcutâneo. Os efeitos colaterais observados nos adultos e na população pediátrica que receberam omalizumabe subcutâneo foram geralmente, consideradas leves a moderadas pelos autores dos estudos, e não apresentaram diferenças significativas entre os grupos de tratamento e placebo.

O critério de inclusão de pacientes nos estudos requeriam evidência de sensibilidade a aero-alérgenos e níveis séricos de IgE aumentados, o que pode não ser representativo da população asmática em geral.

Vale ressaltar que os pacientes que utilizaram placebo também foram capazes de reduzir o uso dos corticóides, possivelmente devido a melhor aderência às doses prescritas.

São necessários mais estudos que avaliem a sua efetividade em longo prazo, bem como seu uso em populações pediátricas. Outras necessidades de pesquisa seriam a avaliação da relação custo benefício

com o uso da terapia anti-IgE em pacientes com asma moderada a grave e a comparação do omalizumabe com outros agentes com potencial redutor de uso do corticóide.

IMPACT OF OMALIZUMAB ON QUALITY-OF-LIFE OUTCOMES IN PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ALLERGIC ASTHMA. 2006

A metanálise de Niebauer avaliou a qualidade de vida do paciente com asma de grau moderado à severa tratado com terapia padrão mais omalizumabe ou placebo.

Foram incluídos cinco ensaios clínicos randomizados, dois estudos com seguimentos de 52 semanas, um com 32 semanas e dois com 28 semanas.

Demonstraram um aumento de 1,6 a 2,1 vezes na proporção de pacientes que obtiveram moderado à grande efeito na melhora da qualidade de vida comparada com o placebo durante as fases de estabilização e retirada dos esteróides.

Comentário dos revisores

Essa metanálise não apresenta os critérios de inclusão e exclusão dos ensaios clínicos randomizados, e nem os escores de avaliação de qualidade dos estudos. Não foi avaliado o desfecho mortalidade.

Esse estudo foi financiado pela Genentech (produtora do xolair)

THE EFFECT OF TREATMENT WITH OMALIZUMAB, AN ANTI-IGE ANTIBODY, ON ASTHMA EXACERBATIONS AND EMERGENCY MEDICAL VISITS IN PATIENTS WITH SEVERE PERSISTENT ASTHMA. 2005

Os autores agruparam dados de sete estudos (cinco ensaios clínicos randomizados, duplo cegos, placebo controlados) nos quais os pacientes recebiam injeção subcutânea de omalizumabe versus placebo, e dois estudos eram controlados, randomizados, porém abertos.

Essa análise envolveu 4308 pacientes 2511 tratados com omalizumabe, sendo 93% dos pacientes com asma grave. O grupo tratado com omalizumabe demonstrou redução das exacerbações da asma em 38% ($p < 0,0001$ versus controle), e redução nas taxas de visitas à emergência em 47% ($p < 0,0001$ versus controle).

Comentário dos revisores

Esse estudo não descreve quais os critérios de inclusão e exclusão dos artigos agrupados, ou mesmo os escores de qualidade desses. Dos sete artigos incluídos, três tiveram seguimento de 52 semanas, um de 32 semanas, dois de 28 semanas e um de 24 semanas.

A mortalidade não foi avaliada.

BENEFITS OF OMALIZUMAB AS ADD-ON THERAPY IN PATIENTS WITH SEVERE PERSISTENT ASTHMA WHO ARE INADEQUATELY CONTROLLED DESPITE BEST AVAILABLE THERAPY (GINA 2002 STEP 4 TREATMENT): INNOVATE. 2005

Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado, com 28 semanas de tratamento com objetivo de determinar a eficácia, segurança e tolerabilidade do omalizumabe.

Um total de 482 pacientes foram randomizados, sendo que 419 (86,9%) dos pacientes foram incluídos na análise de eficácia após um reparo no protocolo (intenção de tratar primária). Esse ajuste foi necessário para corrigir uma diferença clínica entre os grupos, em relação à história prévia de exacerbação de asma no pré-tratamento (número de exacerbações no ano anterior a inclusão no estudo).

Após esse ajuste, o omalizumabe reduziu a taxa de exacerbação da asma ($p = 0.042$) e a visita na emergência ($p = 0.038$), porém não reduziu a internação hospitalar.

A incidência de efeitos adversos foi similar nos dois grupos.

Comentário dos revisores

A diferença do grupo de tratamento (razão de risco 0.806, $p = 0.153$) em relação às exacerbações de asma não alcançou significância estatística na análise primária, quando não considerada as exacerbações prévias.

OMALIZUMAB, A RECOMBINANT HUMANIZED ANTI-IGE ANTIBODY, REDUCES ASTHMA-RELATED EMERGENCY ROOM VISITS AND HOSPITALIZATIONS IN PATIENTS WITH ALLERGIC ASTHMA - 2003

Este estudo agrupou os resultados de três ensaios clínicos randomizados, duplo cegos, placebo controlados, fase III, em adultos e adolescentes com mais de 12 anos ($n = 1071$), e crianças na idade de 6 a 12 anos ($n = 334$) com necessidade de uso de corticóide inalado para asma alérgica.

O objetivo dessa análise foi avaliar os efeitos do omalizumabe nas exacerbações da asma e visitas a emergência e hospitalizações.

Setecentos e sessenta e sete (767) pacientes foram tratados com omalizumabe subcutâneo e outros 638 pacientes tratados com placebo.

A soma dos resultados desses estudos demonstrou que o omalizumabe estava associado a uma menor incidência de exacerbação da asma requerendo visitas ao médico sem agendamentos (RR 0,60 CI 0,44 a 0,81), redução de hospitalização (RR 0,08 CI 0,00 a 0,25) e tratamentos no pronto socorro (RR 0,47 CI 0,24 a 1,01), embora este último não tenha atingido a significância estatística.

Comentário dos revisores

Os autores não relatam os critérios de inclusão desses três estudos, bem como a avaliação por escore de qualidade (validade interna) desses artigos. O período de seguimento desses estudos foi de um ano, sem avaliação do desfecho mortalidade.

THE ANTI-IGE ANTIBODY OMALIZUMAB REDUCES EXACERBATIONS AND STEROID REQUIREMENT IN ALLERGIC ASTHMATICS. 2002

Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado envolvendo 546 pacientes (idade de 12 a 75 anos) com asma alérgica sintomáticos apesar do uso do corticóide inalado.

Pacientes tomando corticóide oral regularmente não foram incluídos. Os pacientes receberam omalizumabe ou placebo a cada 2 ou 4 semanas (dependendo do peso corporal e nível sérico de IgE), via subcutânea, por sete meses. Uma dose constante de beclometasona foi mantida por 16 semanas, e depois reduzida progressivamente nas oito semanas seguintes até a mínima dose necessária para o controle da asma. A última dose de corticóide foi mantida por mais quatro semanas (fase de extensão). O uso de salbutamol inalatório foi permitido durante o estudo como medicação de resgate.

O desfecho primário foi exacerbação da asma durante as fases de dose estável de corticóide e a de redução. Houve uma perda de 10.8% dos pacientes no seguimento.

O número de exacerbações da asma foi significativamente menor no grupo omalizumabe versus placebo ($p < 0,001$). A porcentagem de redução da dose diária de corticóide foi maior no grupo tratado com omalizumabe ($p < 0,001$). Os escores de sintoma e uso de medicação de resgate favoreceram o grupo omalizumabe.

A incidência de efeitos adversos foi semelhante nos dois grupos.

Comentário dos revisores

Esse estudo incluiu 78% dos pacientes com asma moderada e 22% dos pacientes com asma grave, porém excluiu os pacientes que usavam corticóide oral, geralmente indicado na asma grave persistente, o que pode comprometer a generalização desses resultados para asma grave. Além disso, não descreve os métodos de randomização ou cegamento e foi financiado pela Novartis (produtora do xolair®).

THE ANTI-IGE ANTIBODY OMALIZUMAB IMPROVES ASTHMA-RELATED

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ALLERGIC ASTHMA. 2002

O presente estudo de qualidade de vida relacionada à asma foi conduzido como parte de um ensaio multicêntrico, randomizado, duplo cego, placebo controlado no qual os achados clínicos e resultados são descritos na íntegra.

A avaliação de qualidade de vida foi feita antes da administração do omalizumabe ou placebo, durante a fase de dose estável de corticóide (16 semanas), na fase de redução progressiva do corticóide (oito semanas), e fase de extensão (quatro semanas), através do questionário Juniper Asthma Quality of Life Questionnaire.

Do total de 546 pacientes, 89% completaram o estudo (487 pacientes). Ambos os grupos apresentaram melhora nos escores de qualidade de vida (atividades, emoções, sintomas, exposição, total), porém no grupo omalizumabe, os escores foram significativamente superiores ao placebo. A provável explicação para a melhora no grupo placebo foi a melhor aderência ao uso do corticóide inalado.

Comentário dos revisores:

Importante ressaltar que apenas 22% dos pacientes do estudo de Solèr tinham asma grave. Este estudo também foi financiado pela Novartis.

OMALIZUMAB, ANTI-IGE RECOMBINANT HUMANIZED MONOCLONAL ANTIBODY, FOR THE TREATMENT OF SEVERE ALLERGIC ASTHMA. 2001

Estudo multicêntrico randomizado, placebo-controlado, duplo-cego envolvendo 525 sujeitos na idade de 12 a 75 anos que eram sintomáticos apesar do uso do corticóide.

A dose de corticóide era ajustada por duas semanas e mantida estável por quatro semanas antes da randomização.

Os pacientes foram randomizados para receber omalizumabe versus placebo. Durante as primeiras 16 semanas a dose de beclometasona era mantida estável (fase de dose estável de esteróide), seguida por mais 12 semanas em que a dose do corticóide era reduzida em aproximadamente 25% a cada duas semanas até a interrupção ou piora dos sintomas da asma (fase de redução do esteróide), com duração total de 28 semanas.

O desfecho primário avaliado foi o número de exacerbações.

O grupo do omalizumabe apresentou menos exacerbações comparadas ao placebo, tanto na fase estável de esteróide (14,6% vs 23,3%, respectivamente, $p = 0.009$ IC não relatado), quanto na fase de redução do corticóide (21,3% vs 32,3%, respectivamente, $p = 0,004$, IC não relatado).

Comentário dos revisores

Esse estudo não descreve os métodos de randomização e cegamento. Teve um seguimento de sete meses e foi financiado pela Novartis e Genentech.

Não avaliou desfecho mortalidade.

COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF OMALIZUMAB IN ADULTS AND ADOLESCENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ALLERGIC ASTHMA. 2004

Análise econômica retrospectiva com objetivo de determinar a custo efetividade do omalizumabe utilizando dados de dois ensaios clínicos randomizados em adultos e adolescentes com asma alérgica moderada a grave, com duração de 52 semanas (um ano).

Os dois estudos são ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados.

Este estudo mostrou que o custo incremental associado ao uso do omalizumabe para o ganho de um dia controlado com sucesso foi de US\$ 523, dólares americanos de 2003.

Este número é muito alto quando comparado a outras medicações de controle.

Por exemplo, o custo incremental por dia livre de sintoma com o corticóide inalatório foi de US \$ 3,35 a US\$ 7,5, e de US\$ 5,71 a US\$12,08 com o zafirlukast, e US\$ 3,79 a US\$ 9,06 com a combinação de fluticasona e salmeterol.

Comentário dos revisores

Os autores desse estudo reconhecem que o omalizumabe não seria custo efetivo se fosse administrado para uma população ampla como a dos estudos utilizados como referência. No estudo de Solèr 78% da população apresentava asma moderada e o de Busse 99% da população tinham asma grave. Ambos estudos não avaliaram internações hospitalares e também não incluíram pacientes fumantes. Apesar disso, esta análise retrospectiva de custo efetividade faz uma inferência de que o omalizumabe seria custo efetivo se utilizado em população de não fumantes hospitalizados mais de cinco vezes ou vinte dias no ano, apesar da terapia máxima para controle da asma.

CENTER FOR BIOLOGICS EVALUATION AND RESEARCH, U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. IN: OMALIZUMAB. 2003

A base de dados de segurança consiste de informações detalhadas de 3.507 indivíduos expostos ao omalizumabe em estudos com várias doses para o tratamento da asma alérgica, rinite alérgica sazonal e perene, e dermatites alérgicas.

Aproximadamente 70% dos indivíduos (2359) foram envolvidos em estudos de asma alérgica. No geral, a informação de segurança dos estudos controlados e não controlados são limitadas a não mais de um ano de exposição ao omalizumabe.

Entre os estudos completados, houve uma ocorrência de neoplasia maligna de 0,5% no grupo do omalizumabe (20/4127) comparado a 0,2% no grupo controle (5/2236).

Excluindo os cânceres de pele não melanoma, a incidência de malignidade no grupo omalizumabe foi de 0,4% e de 0,1% no grupo controle.

A duração a exposição ao omalizumabe não passa de um ano. Conseqüentemente, as taxas são expressas em termos de exposição por tempo. A tabela 3 sumariza as taxas de malignidade em termos de eventos por 1000 pacientes por ano de exposição.

Table 3. Malignancy rates (events/1000 patient year) in all complete studies				
Malignancy type	Omalizumab (n = 4127)	Control (n = 2236)	Rate difference (95% CI)	Rate radio (95% CI)
Any malignancy (events/patient-years)	6.3 20/3160	3.3 (5/1513)	3.0 (-1.0, 7.0)	1.9 (0.7, 6.5)
Any malignancy excluding non-melanoma skin cancer (events/patient-years)	5.1 (16/3160)	1.3 (2/1513)	3.7 (0.7, 6.8)	3.8 (0.9, 34.3)

* all rates and their differences are calculated as per 1000 patient years

Anafilaxia e reações anafilactóides foram observadas em quatro pacientes do grupo omalizumabe e três pacientes do grupo controle. Todos os pacientes sobreviveram e foram tratados com várias combinações de esteróides, anti-histamínicos, e epinefrina. Nenhum desenvolveu insuficiência respiratória.

A tabela 4 sumariza os indivíduos e as reações anafilatóides do grupo omalizumabe.

Table 4. Anaphylaxis or anaphylactoid reactions following Omalizumab exposure			
Subject	Study	Features	Outcome
2712	Q0694	30 y o male experienced anaphylactoid reactions 1.5 hours after first	discontinued Omalizumab
4621	008	39 y o female with a history of penicilin and trimethoprim-sulfa allergy developed facial edema, hives dyspnea 30 minutes after a Levaquin tablet ingestion and 21 days after last Omalizumab dose	continued Omalizumab
12411	Q2143g	19 y o female developed hives, itching and dyspnea 90 minutes after her first Omalizumab dose	discontinued Omalizumab
11756	Q2143g	28 y o female developed injection site edema, throat and tongue edema 2 hours after her fourth Omalizumab dose	discontinued Omalizumab

y o = year old

Análise do Impacto Econômico

SIMULAÇÃO DE CUSTOS

A administração do omalizumabe é realizada quinzenalmente ou mensalmente, e a dose pode variar de 150 a 375 mg por via subcutânea, na dependência do peso do paciente e da titulação do IgE.

Cada ampola contém 150 mg da droga.

Faremos uma simulação para uma paciente com mais de 40 kg e que tenha nível de IgE entre 100 e 200 UI/mL (o nível de IgE da tabela de administração vai de 30 a 700 UI/mL).

Nos estudos avaliados o nível médio de IgE dos pacientes tratados com omalizumabe foi de 220 UI/mL. Portanto, este paciente utilizará 300 mg da droga, ou seja, 2 ampolas por mês.

O custo da ampola, segundo o Brasíndice, é de R\$ 1.808,03. Se a medicação for adquirida direto da fábrica pela Unimed esse custo ficará R\$ 1.303,65 por ampola (adotaremos esse valor para simulação).

Segundo dados da literatura o NNT (número necessário de tratamento para evitar uma exacerbação da asma) é de 10 em pacientes que mantêm o uso do corticóide, e de 17 para pacientes que reduzem o corticóide. Como uma das vantagens apontadas do uso do omalizumabe é a redução do uso do corticóide, faremos uma simulação utilizando o NNT de 17 para evitar uma exacerbação:

- Custo da medicação adquirida direto da fábrica para tratar um paciente com 300 mg de omalizumabe/ mês: R\$ 2.607,30.
- Custo da medicação para tratar 17 pacientes / mês com esta dosagem: R\$ 44.324,41.
- Custo anual da medicação para tratar 17 pacientes: R\$ 531.889,20.

Evitar uma exacerbação da asma custaria à cooperativa R\$ 44.324,41 ao mês, apenas o valor da medicação. Não foi avaliado o valor da internação, honorários médicos e materiais para aplicação, pois se recomenda administrar esta medicação sob supervisão médica.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Tópicos a serem discutidos

- Um mínimo de 12 semanas de duração de tratamento parece ser necessário antes de decidir se a resposta satisfatória será obtida.
- Dados dos estudos clínicos mostram que a droga tem um efeito na redução do corticóide. A significância clínica da magnitude da redução permanece em debate.

- A suspensão do uso do omalizumabe está associada a um aumento dos níveis de IgE aos valores basais, prévios ao tratamento, num período de 8 semanas. Isto implica na necessidade de manutenção do tratamento para que persista a eficácia, com implicações significativas em custos.
- Investigações futuras de custo-efetividade do omalizumabe serão necessárias para identificar seu papel no manejo das doenças respiratórias mediadas por IgE. Os próximos estudos devem incluir comparações com outras opções de tratamento disponíveis como os corticóides e agentes agonistas β_2 de longa ação.
- As evidências dos ensaios clínicos randomizados mostram que o tratamento com omalizumabe pode reduzir a incidência de hospitalizações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com asma, porém são estudos com seguimento de apenas 1 ano.
- Um aumento da morbidade total (como consequência do aumento da ocorrência de situações graves como malignidade) foi observado nos estudos comparados com placebo e com a terapia padrão. A frequência de neoplasia maligna foi de 0,5% no grupo omalizumabe contra 0,2% nos controles.
- O risco de anafilaxia relacionada ao omalizumabe foi menor que 0,1%. Apesar disso, há recomendação que seja administrado sob supervisão médica e com material disponível para atendimento de reações alérgicas graves. Para fins de comparação desse risco, foi pesquisada a incidência de anafilaxia relacionada ao uso da penicilina benzatina (Benzetacil®), um antibiótico largamente utilizado no tratamento da amigdalite bacteriana e na profilaxia da moléstia reumática. O estudo de Markowitz e colaboradores avaliaram o risco de reação alérgica em pacientes com uso crônico dessa medicação na profilaxia da Moléstia Reumática, demonstrou uma incidência de anafilaxia de 0,2%. Entretanto, essa medicação é administrada em unidades básicas de saúde pelos profissionais de enfermagem, sem o requisito da supervisão médica, conforme bula do produto.
- Alguns cuidados devem ser observados na interpretação de metanálises, tendo em vista que essas não partiram de revisões sistemáticas. Os autores não descreveram os critérios utilizados para selecionar os estudos incluídos na metanálise, bem como não apresentam escores de validade interna desses artigos. Duas delas foram financiadas pela Genentech e Novartis (produtoras do Xolair®) e outra não declara os potenciais conflitos de interesse.

CONCLUSÕES DA REVISÃO

- Omalizumabe foi efetivo em reduzir as exacerbações da asma como uma terapia adjuvante aos esteróides inalados.
- Esta droga foi efetiva em reduzir o uso do corticóide inalados, embora a significância clínica desta magnitude permaneça em debate. Não foi avaliada a redução de corticóide oral.

- O perfil de segurança requer avaliações em longo prazo. Embora tenha demonstrado boa tolerabilidade, foi observada uma tendência de aumento da morbidade total (como consequência do aumento da ocorrência de neoplasias malignas) nos estudos comparados com placebo.
- Embora seja recomendado que a administração do omalizumabe seja feita sob supervisão médica, o risco de anafilaxia foi menor que 0,1%, enquanto que a penicilina benzatina apresenta uma incidência de anafilaxia de 0,2%, sendo amplamente utilizada, sem a necessidade da supervisão médica na sua administração.
- Os ensaios clínicos publicados apresentaram seguimento dos pacientes por no máximo 1 ano.
- São necessárias mais avaliações com omalizumabe em populações pediátricas.
- Apesar das evidências que o omalizumabe possa reduzir as exacerbações da asma e o uso do corticóide inalado, a necessidade de mantê-lo continuamente para a manutenção do benefício traz importante implicações em termos de custo. Investigações futuras de custo-efetividade do omalizumabe serão necessárias para identificar seu papel no manejo da asma.
- Não foi possível avaliar o impacto dessa medicação na mortalidade por asma, uma vez que os estudos publicados não avaliaram esse desfecho.

Parecer Técnico do Grupo de Estudos de Procedimentos de Alta Complexidade

A Unidade de Estudos de Procedimentos de Alta Complexidade da Unimed-Rio não recomenda a incorporação da medicação Omalizumabe (Xolair®) para o tratamento de pacientes com asma grave.

Referências Bibliográficas

1. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. **Anti-IgE for chronic asthma in adults and children** (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
2. Finnish Medical Society Duodecim. **Long-term management of asthma**. In: EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine [CD-ROM]. Helsinki, Finland: Duodecim Medical Publications Ltd.; 2004 Apr 8. www.guideline.gov acessado em 09/01/06.
3. The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). **Omalizumab for adult Asthma** (www.ccohta.ca) acessado em 09/01/06.
4. The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) **Omalizumab as Add-on Therapy to Inhaled Steroids for Asthma** (www.ccohta.ca) acessado em 09/01/06.
5. Oba Y, Salzman GA. **Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma**. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Aug;114(2):265-9.
6. R. Buhl, G. Hanf, M. Solè`r, G. Benschz, J. Wolfe, F. Everhard, K. Champain, H. Fox, J. Thirlwell. **The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma**. *Eur Respir J* 2002; 20: 1088–1094.
7. R. Buhl, M. Solèr, J. Matz, R. Townley, J. O'Brien, O. Noga, K. Champain, H. Fox, J. Thirlwell, G. Della Cioppa. **Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma** *Eur Respir J* 2002; 20: 73–78.
8. M. Solèr, J. Matz, R. Townley, R. Buhl, J. O'Brien, H. Fox, J. Thirlwell, N. Gupta, G. Della Cioppa. **The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics**. *Eur Respir J* 2001; 18: 254–261.
9. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention** NIH Publication No 02-3659 Issued January, 1995 (updated 2002) Management Segment (Chapter 7): Updated 2005 from the 2004 document. The GINA reports are available on www.ginasthma.org.
10. Finn A, Gross G, van Bavel J, Lee T, Windom H, Everhard F, Fowler-Taylor A, Liu J, Gupta N. **Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma**. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(2):278-84.
11. Corren J. **Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma**. *J Allergy Clin Immunol* - 01-JAN-2003; 111(1): 87-90.

12. Jean Bousquet, Sally Wenzel, Stephen Holgate, *et al.* **Predicting Response to Omalizumab, an Anti-IgE Antibody, in Patients With Allergic Asthma.** *Chest* 2004;125:1378-1386.
13. Bobby Quentin Lanier, Jonathan Corren, William Lumry, *et al.* **Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma.** *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:154–159.
14. Niebauer K, Dewilde S, Fox-Rushby J, *et al.* **Impact of omalizumab on quality-of-life outcomes in patients with moderate-to-severe allergic asthma.** *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96:316-326.
15. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, *et al.* **The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma.** *Allergy* 2005; 60: 302-308.
16. Humbert M, Beasley R, Ayres J, *et al.* **Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE.** *Allergy.* 2005 Mar;60(3):309-16.
17. III Consenso Brasileiro de Asma. *J Pneumol* 28(supl 1) – junho 2002.
18. National Institute for Clinical Excellence. Health Technology Appraisal. Omalizumab for uncontrolled asthma. February 2005. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=243081>
19. Markowitz, Milton, Hung-Chi Lue. "Allergic reaction in rheumatic fever patients on long-term benzathine penicillin G: the role of skin testing for penicillin allergy. (Group A Streptococcal Infections: Proceedings of a Conference Held January 20-22, 1995, in Tampa, Florida)." *Pediatrics* 97.n6 (June 1996): 981(3).
20. Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. In: Omalizumab (Xolair™). Company: Genentech. Approval Date: 6/20/2003 [FDA approval package]. Rockville (MD): The Center; 2003. Available: <http://www.fda.gov/cder/biologics/review/omalgen062003r1.pdf>
21. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, *et al.* Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-90.