



# ***EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO OMALIZUMABE NO TRATAMENTO DA URTICÁRIA CRÔNICA***

## ***Revisão Sistemática de Literatura e Avaliação Econômica***

**Régis de Albuquerque Campos**

**Professor Associado da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia (UFBA)**

**Coordenador do Departamento Científico de Urticária da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI)**

**Membro Fundador da Rede Urticária Brasil (RUBRA)**

**Coordenador do Centro de Excelência e Cuidados em Urticária (UCARE) do Hospital Universitário Professor Edgar Santos da UFBA**

# ***Declaração de Potencial Conflito de Interesses***

**De acordo com a RDC nº 96 de 17 de dezembro de 2008, art. 41§ 2º da ANVISA e Resolução CFM nº 1974/2011 declaro, vínculos de patrocínio para participação de estudos clínicos, conferências ou atividades de consultoria, com as seguintes indústrias farmacêuticas:**

- *CSL Behring***
- *Takeda***
- *Novartis***
- *Sanofi-aventis***

# Conceitos

## Urticas e / ou Angioedema Por mais de **6 semanas?**



**Urticária Crônica**

Accepted: 18 December 2017

DOI: 10.1111/all.13397



POSITION PAPER

WILEY *Allergy*

The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria

T. Zuberbier<sup>1</sup> | W. Aberer<sup>2</sup> | R. Asero<sup>3</sup> | A. H. Abdul Latiff<sup>4</sup> | D. Baker<sup>5</sup> |  
B. Ballmer-Weber<sup>6</sup> | J. A. Bernstein<sup>7</sup> | C. Bindslev-Jensen<sup>8</sup> | Z. Brzoza<sup>9</sup> |  
R. Buense Bedrikow<sup>10</sup> | G. W. Canonica<sup>11</sup> | M. K. Church<sup>1</sup> | T. Craig<sup>12</sup> |  
I. V. Danilycheva<sup>13</sup> | C. Dressler<sup>14</sup> | L. F. Ensina<sup>15</sup> | A. Giménez-Arnau<sup>16</sup> |  
K. Godse<sup>17</sup> | M. Gonçalo<sup>18</sup> | C. Grattan<sup>19</sup> | J. Hebert<sup>20</sup> | M. Hide<sup>21</sup> | A. Kaplan<sup>22</sup> |  
A. Kapp<sup>23</sup> | C. H. Katelaris<sup>24</sup> | E. Kocatürk<sup>25</sup> | K. Kulthanan<sup>26</sup> |  
D. Larenas-Linnemann<sup>27</sup> | T. A. Leslie<sup>28</sup> | M. Magerl<sup>1</sup> | P. Mathelier-Fusade<sup>29</sup> |  
R. Y. Meshkova<sup>30</sup> | M. Metz<sup>1</sup> | A. Nast<sup>14</sup> | E. Nettis<sup>31</sup> | H. Oude-Elberink<sup>32</sup> |  
S. Rosumeck<sup>14</sup> | S. S. Saini<sup>33</sup> | M. Sánchez-Borges<sup>34</sup> | P. Schmid-Grendelmeier<sup>6</sup> |  
P. Staubach<sup>35</sup> | G. Sussman<sup>36</sup> | E. Toubi<sup>37</sup> | G. A. Vena<sup>38</sup> | C. Vestergaard<sup>39</sup> |  
B. Wedi<sup>23</sup> | R. N. Werner<sup>14</sup> | Z. Zhao<sup>40</sup> | M. Maurer<sup>1</sup> | 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\*

Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update. *Allergy*. 2018 Jan 15.

# ***Apresentação clínica***

## ***Urticas x Angioedema***

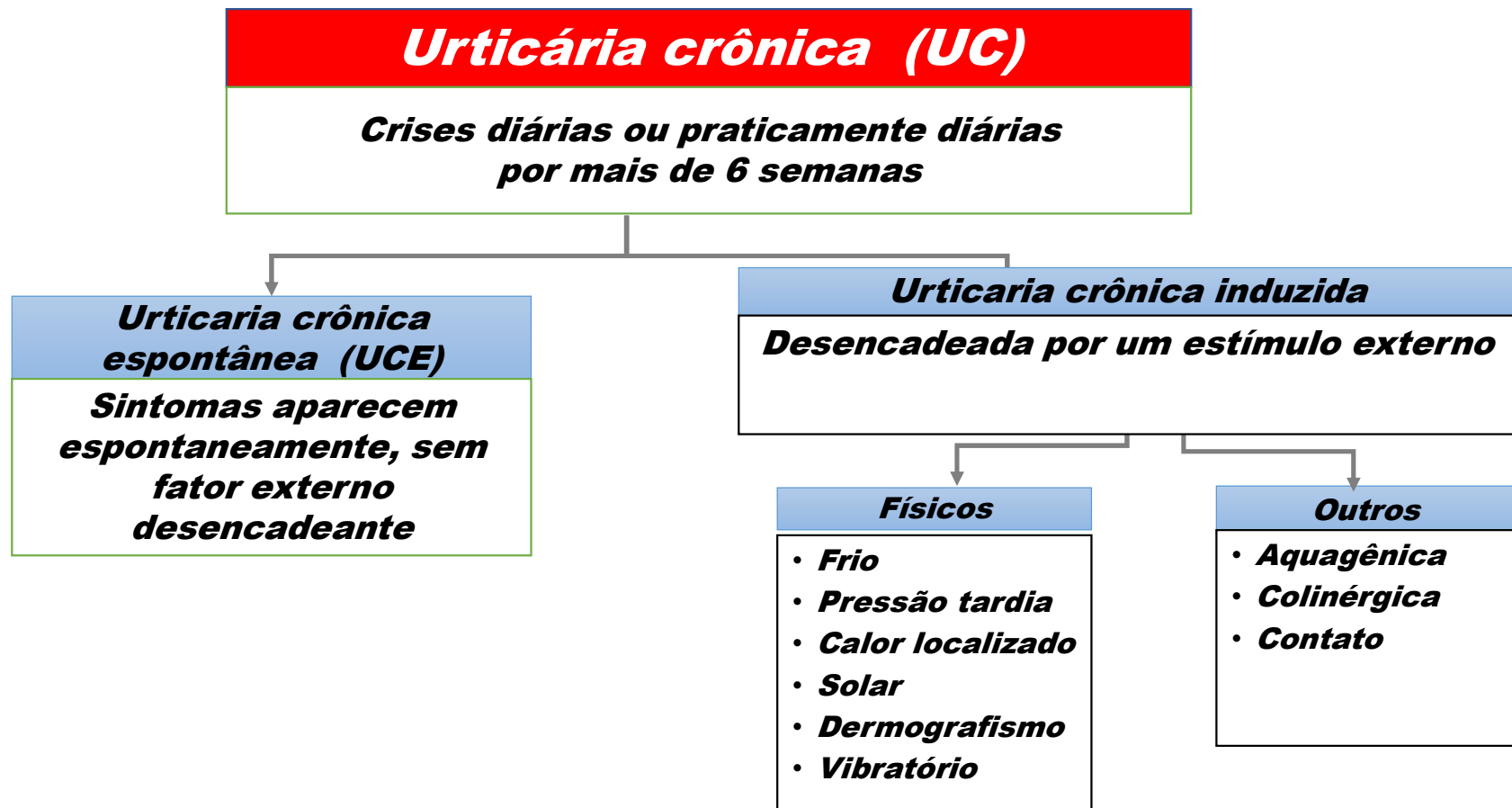


**50%**  
**SOMENTE**  
**URTICAS**

**40%**  
**URTICAS**  
**E ANGIOEDEMA**

**10%**  
**SOMENTE**  
**ANGIOEDEMA**

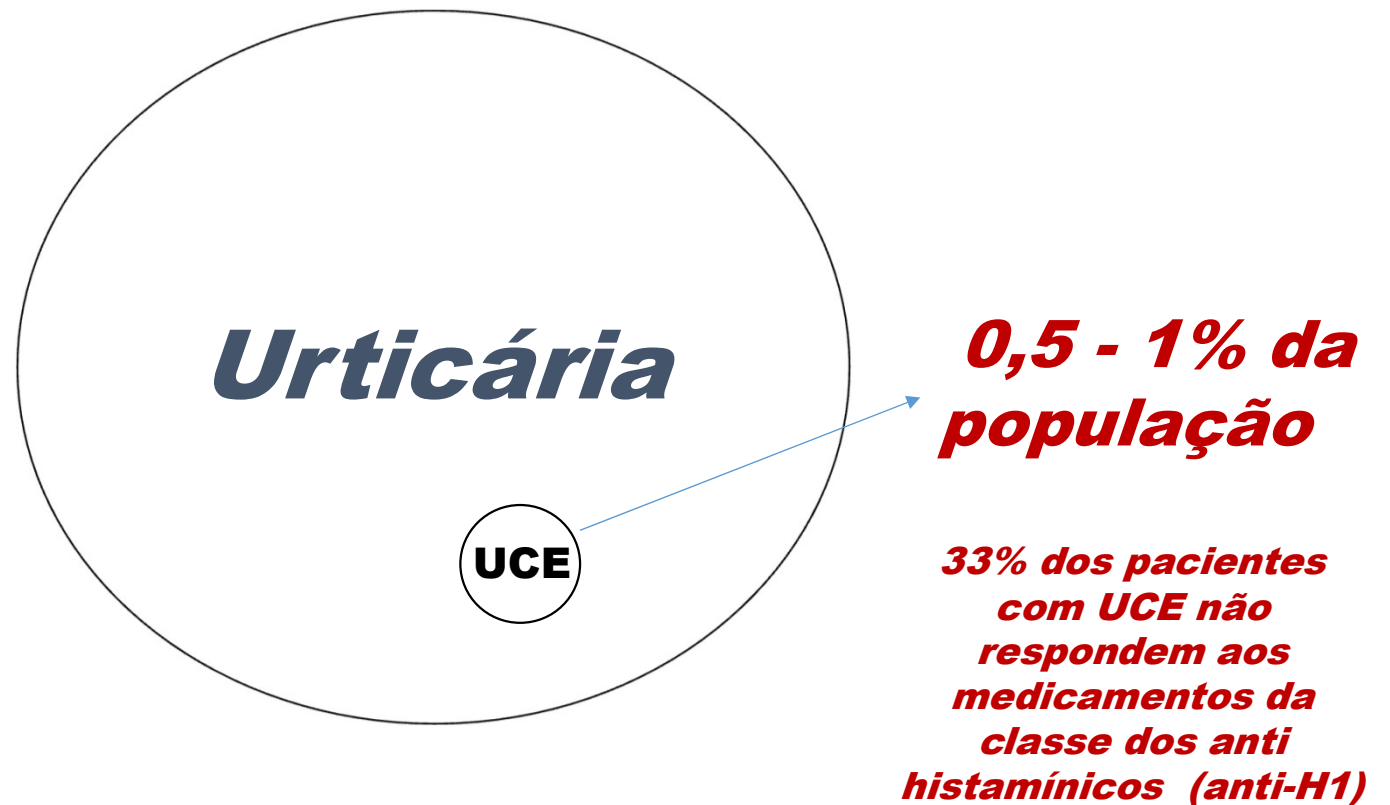
## **Classificação da Urticária crônica**



**36,3% dos pacientes com Urticária crônica induzida, apresentam também UCE**

Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update. Allergy. 2018 Jan 15.

***20% da população apresentará um episódio de urticária em algum momento da vida.***

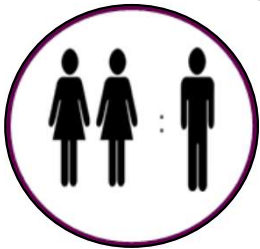


## ***Diretriz de utilização (DUT) – Saúde suplementar***

- **Omalizumabe como terapia adicional para o tratamento da UCE nos pacientes maiores que 12 anos**
- **Com a gravidade da doença mensurada por escores clínicos semanais e que não respondem ao tratamento com anti H1 em doses de bula ou aumentadas em até 4 vezes.**
- **Se for observado ausência de resposta após um período mínimo de 6 meses de tratamento, o omalizumabe deve ser descontinuado.**

## ***UCE: características clínicas***

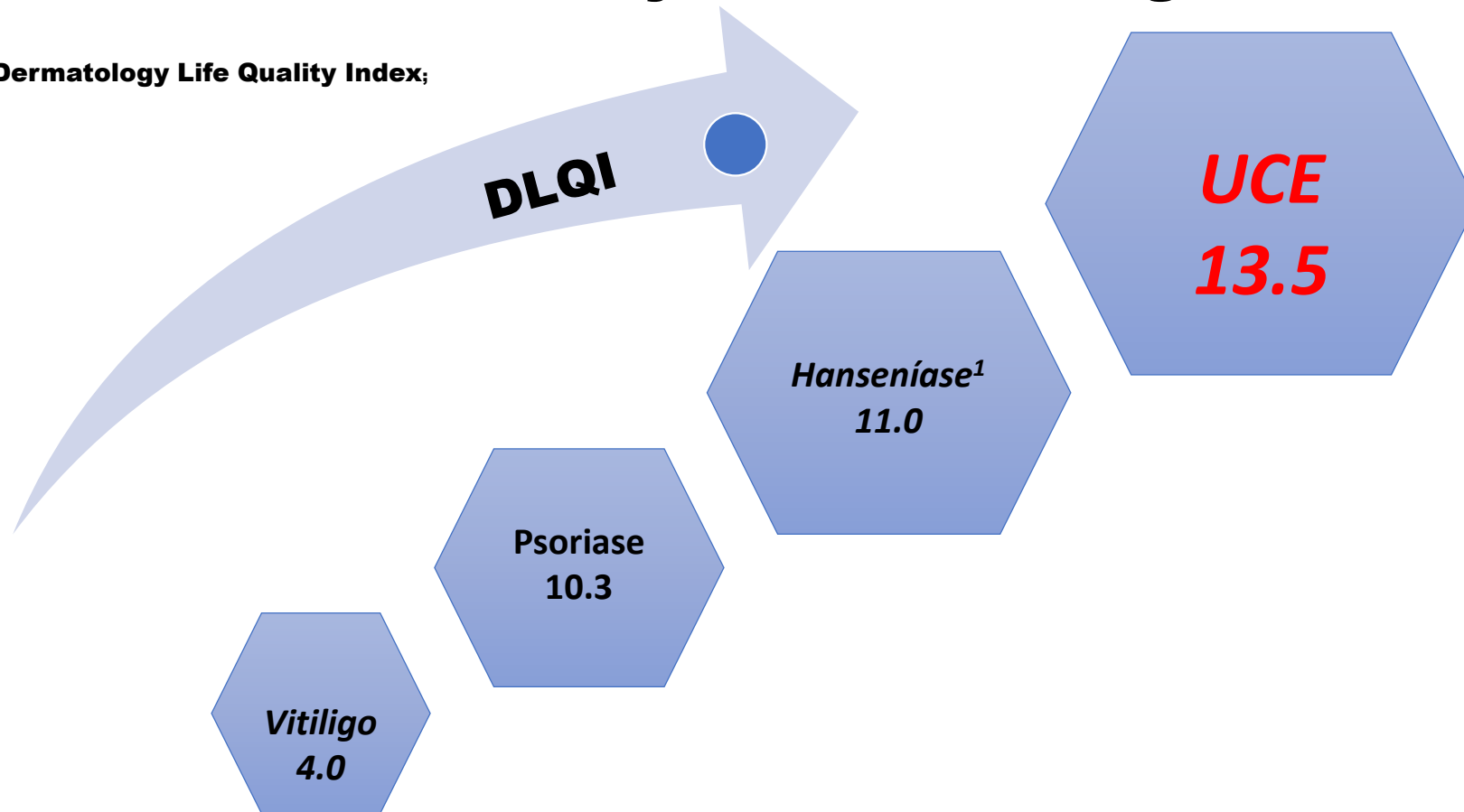
- **As mulheres são mais afetadas que os homens, aproximadamente na proporção de 2:1.**
- **A idade média dos pacientes afetados gira em torno da terceira a quinta décadas da vida.**
- **Atinge adultos e crianças**
- **Doença crônica, porém autolimitada**
- **Média duração : 2 a 5 anos**
- **1/5 dos pacientes apresentam sintomas persistentes por mais de cinco anos**



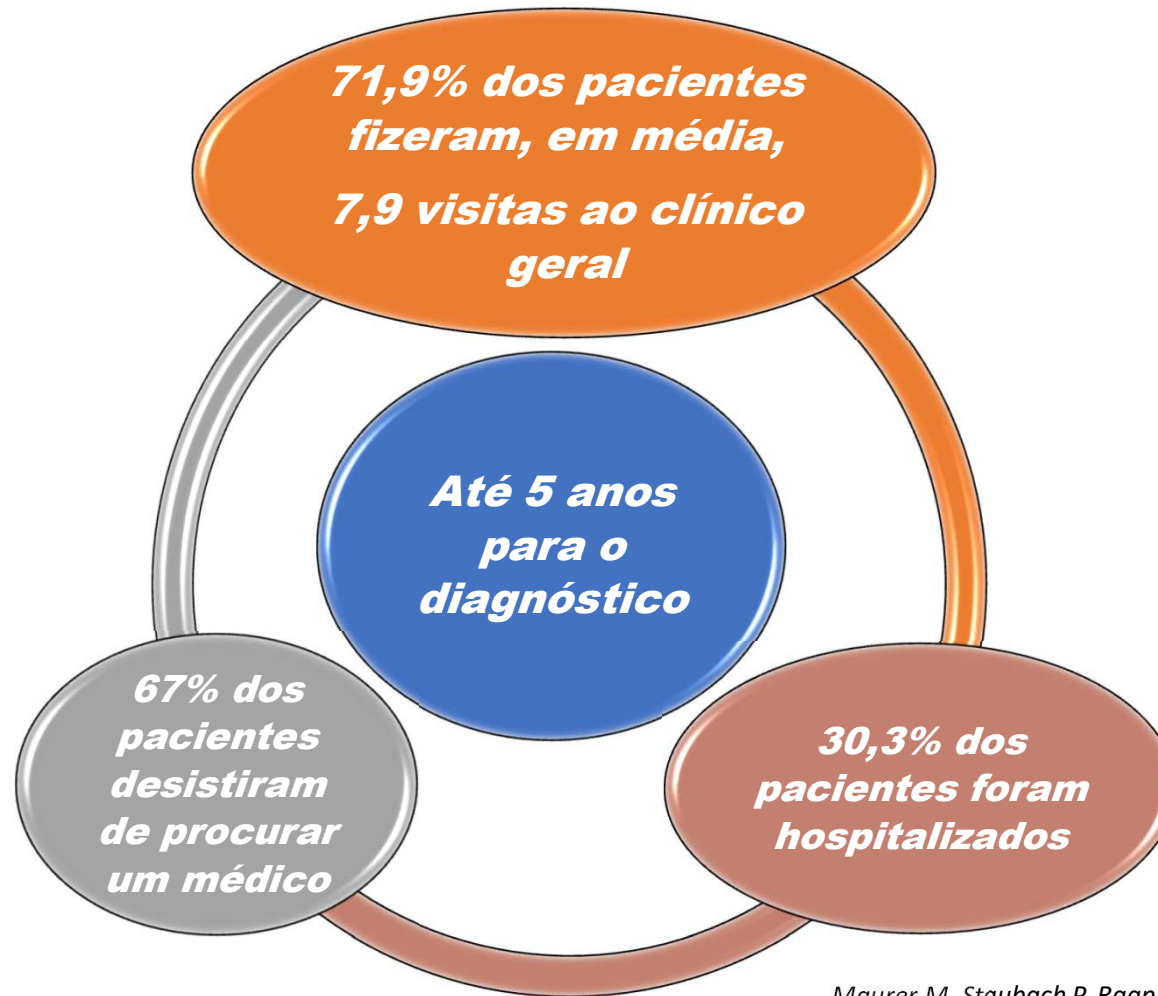


***O **impacto** da Urticária crônica espontânea (UCE) na qualidade de vida é **maior** que o de outras condições dermatológicas crônicas***

**DLQI = Dermatology Life Quality Index;**

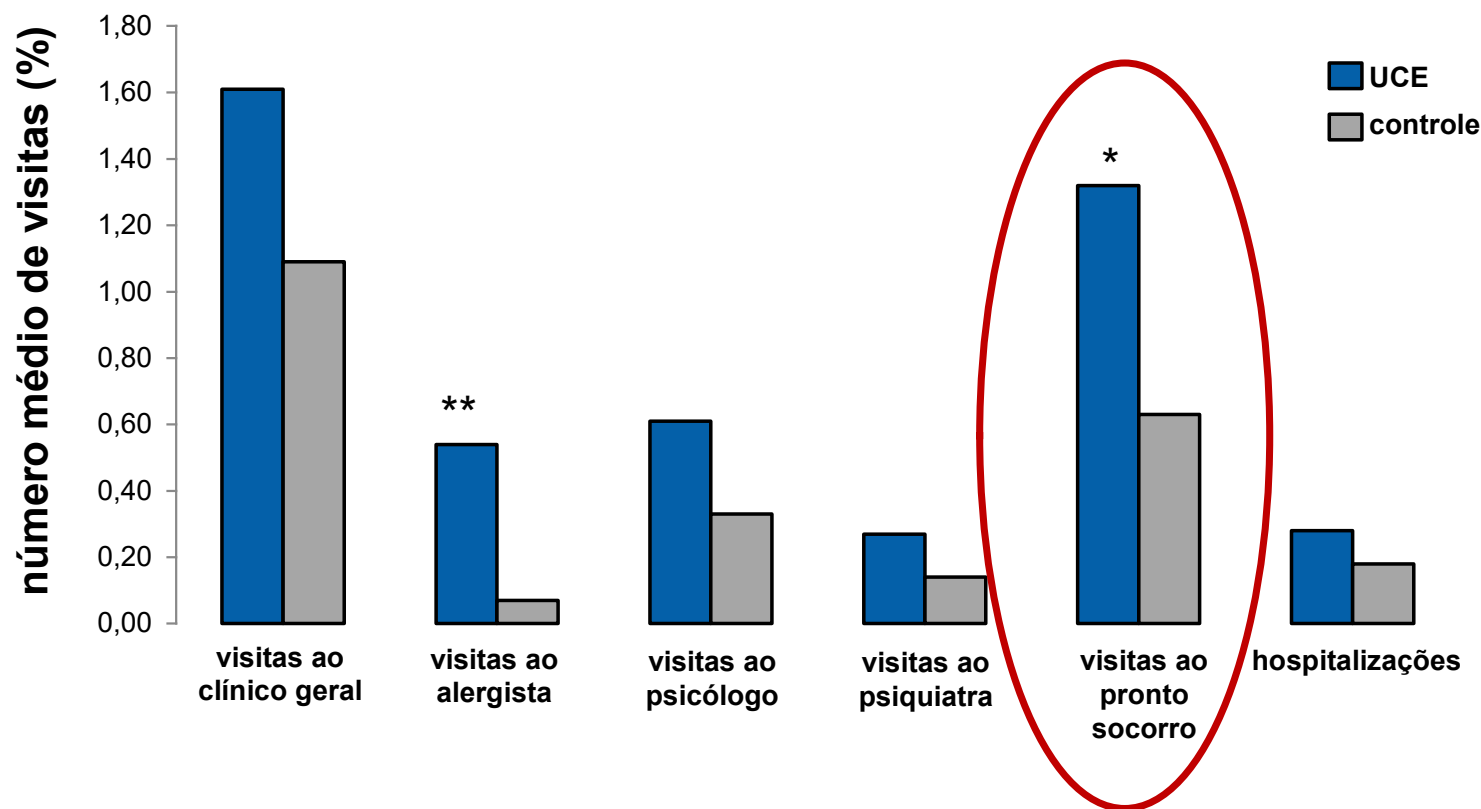


## ***Jornada do paciente com UCE***

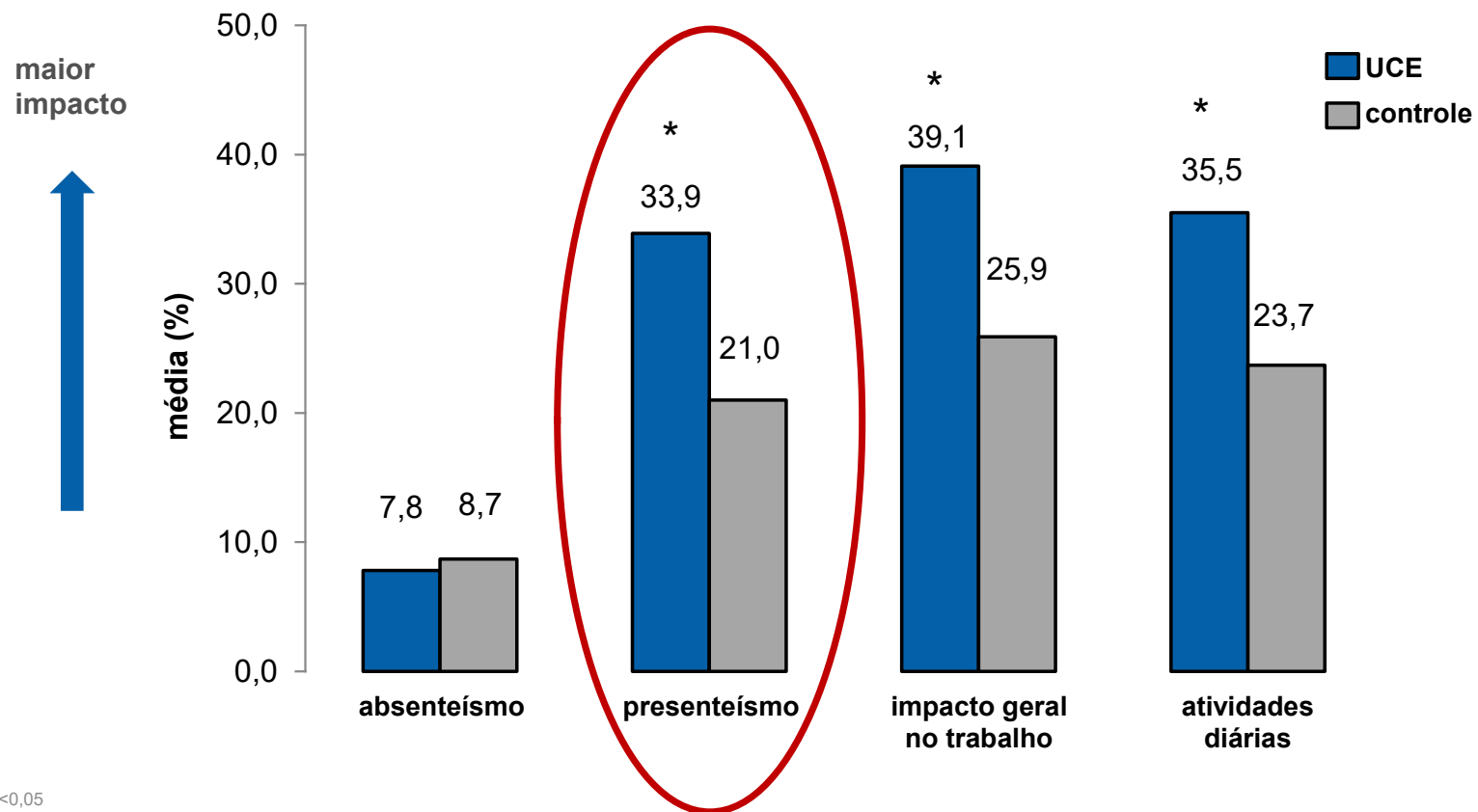


Maurer M, Staubach P, Raap U et al. Br J Dermatol 2016 Apr;174(4):892-4.  
Maurer M, Clin Exp Allergy. 2017 May;47(5):684-692.

## No Brasil, a UCE leva a um **maior uso** dos recursos de saúde

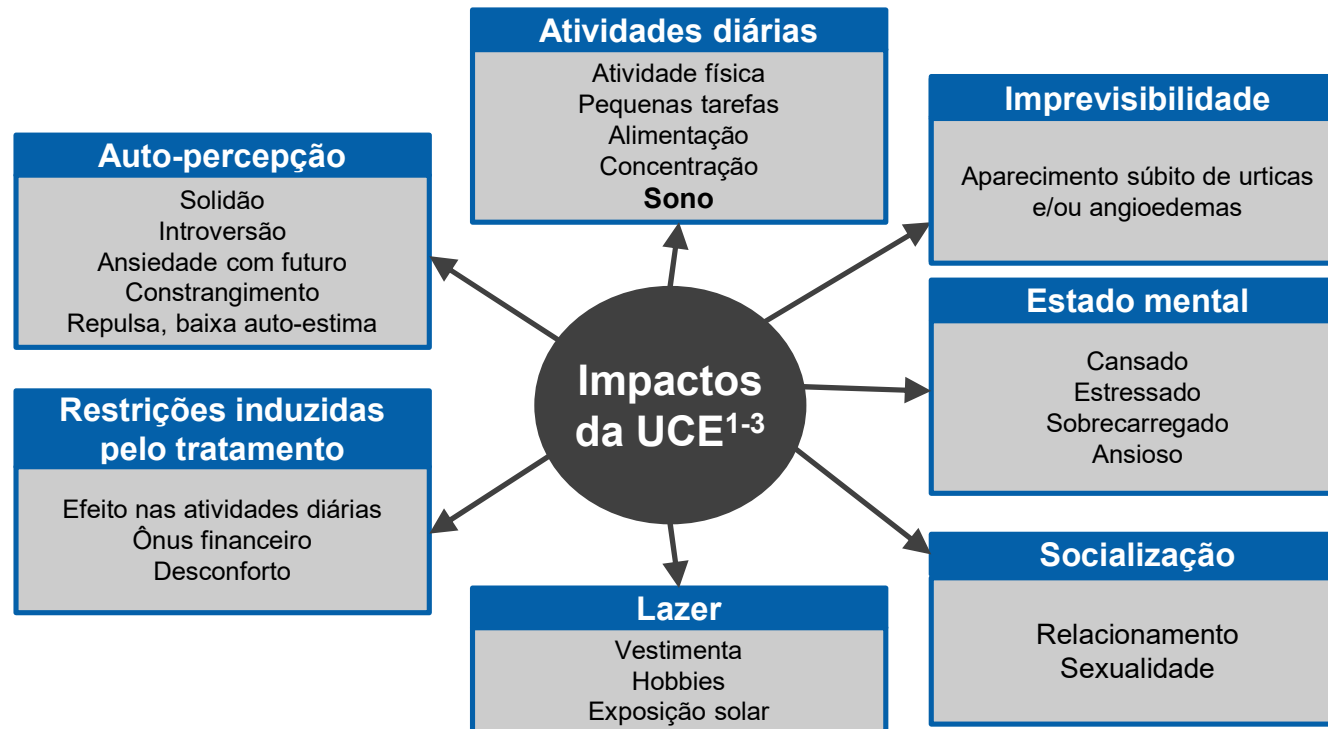


# A UCE tem um **impacto** significativo no trabalho<sup>1</sup>



1. 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 Jul 26.

# A UCE afeta todos os aspectos da qualidade de vida<sup>1-3</sup>



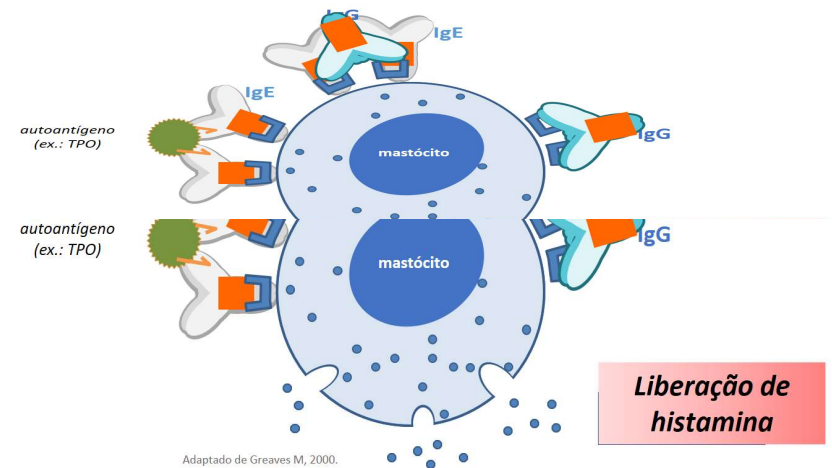
UCE = Urticária crônica espontânea;

1. Kang MJ, Kim HS, Kim HO et al. The impact of chronic idiopathic urticaria on quality of life in Korean patients. Ann Dermatol 2009;21:226-9. 2. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA<sup>2</sup>LEN task force report. Allergy. 2011 Mar;66(3):317-30 3. Silveiras MR, Fortes MR, Miot HA. Quality of life in chronic urticaria: a survey at a public university outpatient clinic, Botucatu (Brazil). Rev Assoc Med Bras (1992). 2011 Sep-Oct;57(5):577-82.

# Patogênese

- 35% a 40% dos pacientes :
  - IgG anti-FcεR1α presente em mastócitos e basófilo
- 5% a 10% dos pacientes :
  - IgG anti-IgE
- IgE contra antígenos próprios:
  - tireoperoxidase e a IL -24

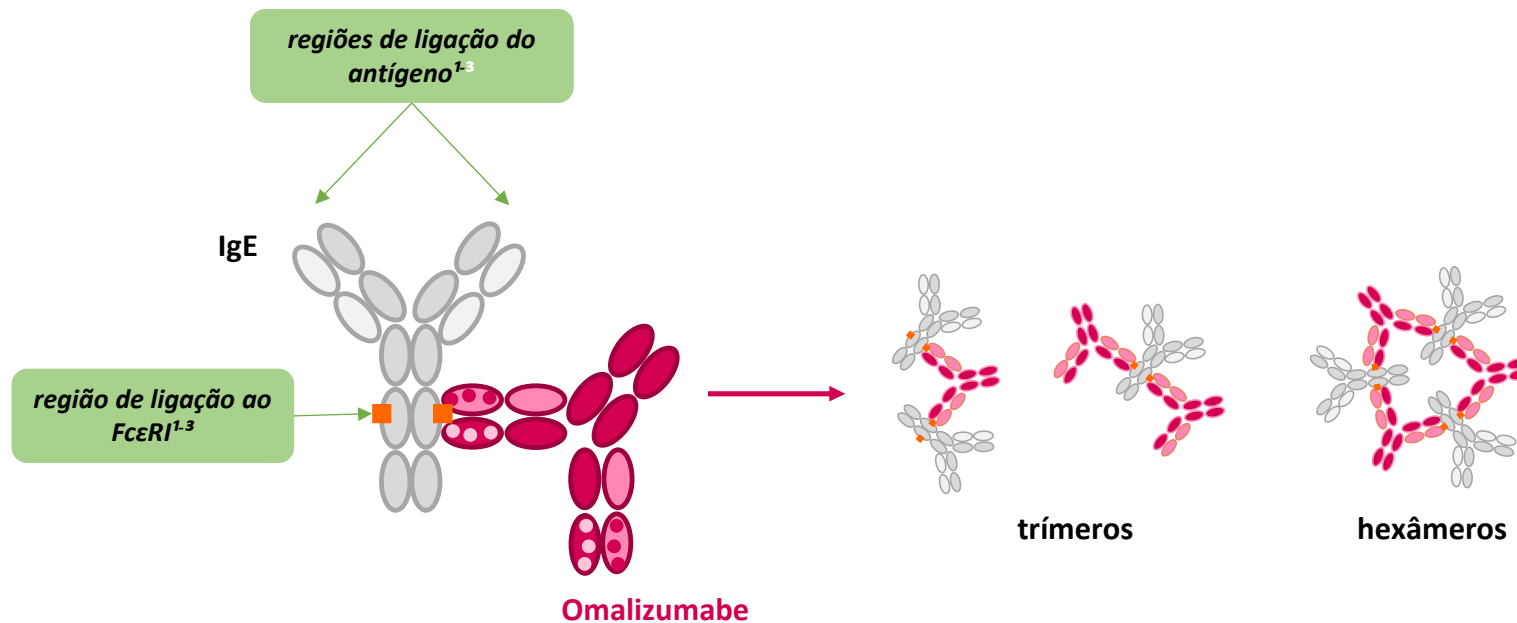
*Etiologia :*  
a **autoimunidade** como causa conhecida da UCE



Kaplan 2017  
Schmetzer 2018

## **Tecnologia proposta**

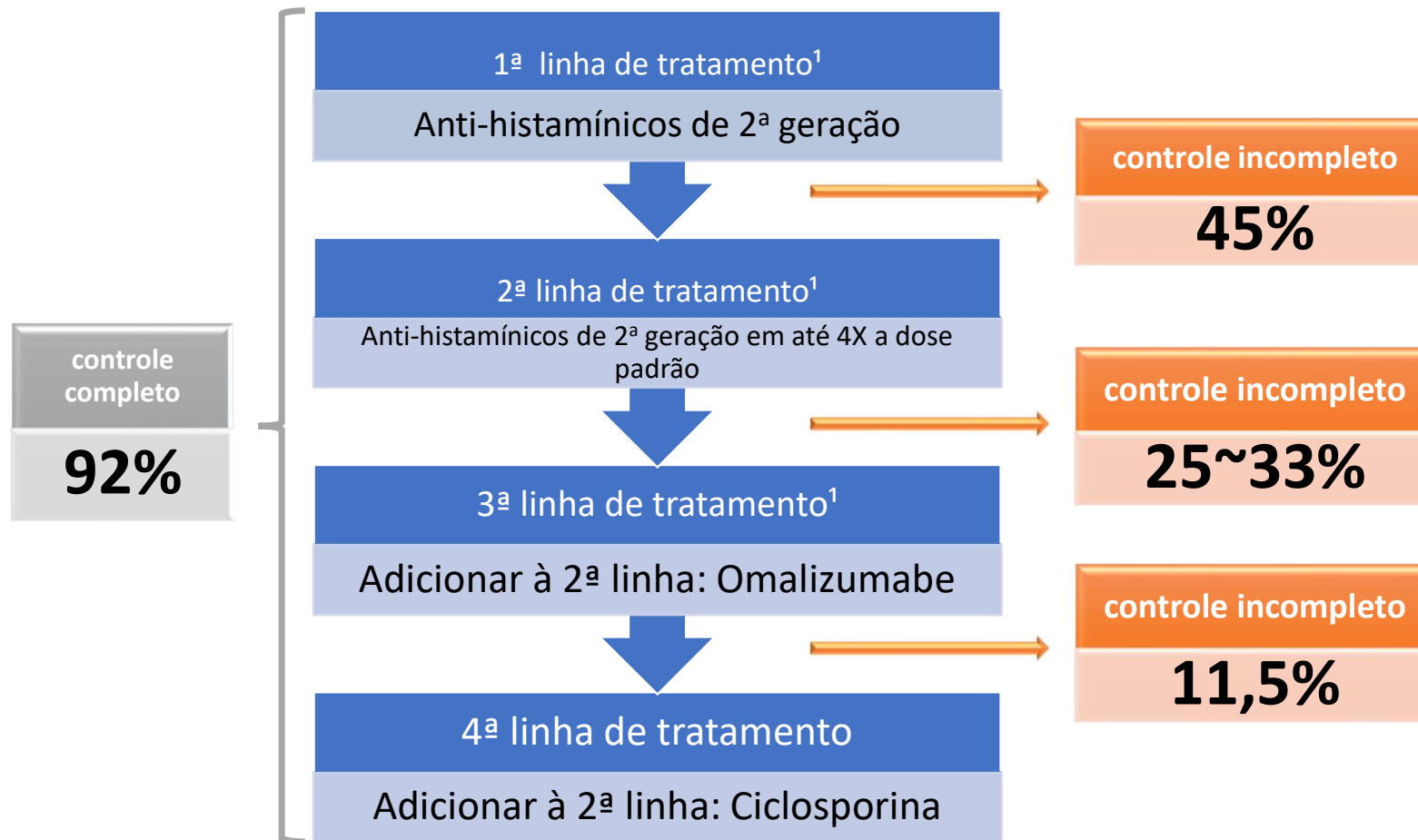
***O Omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, que captura a IgE livre, ligando-se à sua porção Fc e impedindo sua ligação ao FcεRI***



Adaptado de Commins SP et al, 2011.

Boushey HA Jr. J Allergy Clin Immunol 2001;108:S77-83;  
Hochhaus G, et al. Curr Med Res Opin 2003;19:491-8;  
Commins SP, et al. Anaphylaxis and Hypersensitivity Reactions 2011;345-354

# ***Refratariedade em cada etapa do tratamento da UCE***



<sup>1</sup>Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. *Allergy*. 2018 Jan 15.  
Kaplan AP. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014 May;112(5):419-25.



# Monitoramento da UCE

*Todos os pacientes diagnosticados com UCE devem ser monitorados por ferramentas objetivas, como o UAS7 (Escore de Atividade da urticária em sete dias)*

**comparação entre pré-tratamento e pós-início do tratamento**

# UAS7: soma dos escores de prurido e urticas em sete dias<sup>1</sup>

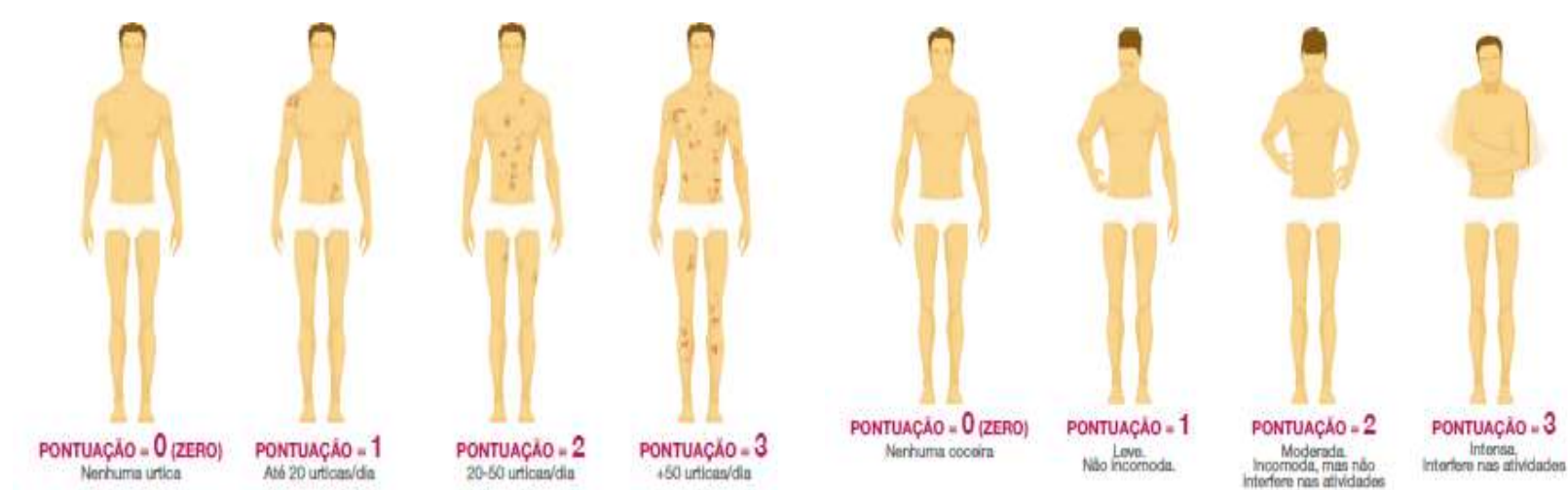
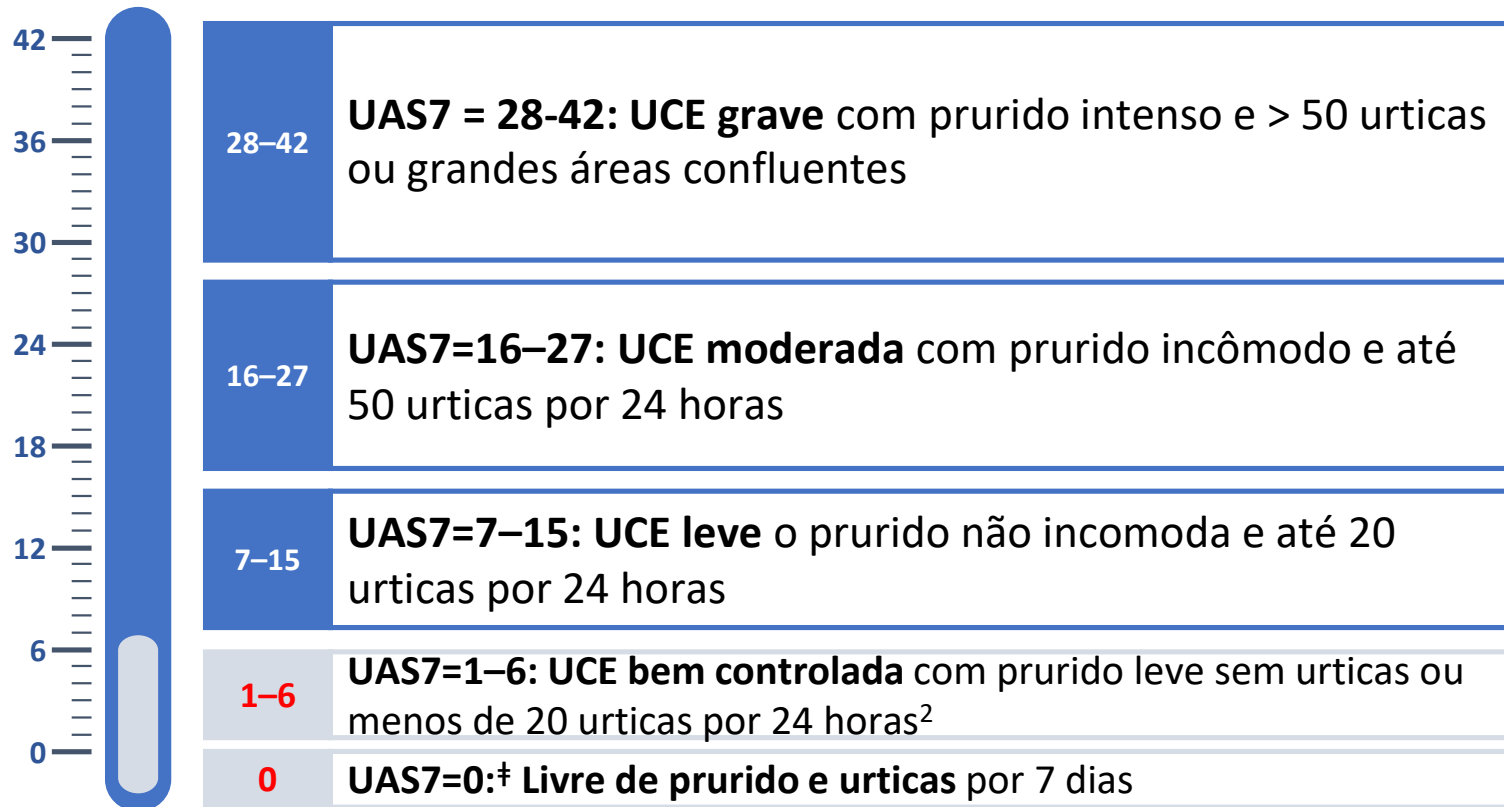


Figura criada pela Novartis com base no artigo de Weller K 2015

**O UAS7 é rápido e fácil para o paciente e não toma tempo da consulta médica<sup>1</sup>**

1. Weller K, Zuberbier T, Maurer M. Clinically relevant outcome measures for assessing disease activity, disease control and quality of life impairment in patients with chronic spontaneous urticaria and recurrent angioedema. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2015 Jun;15(3):220-6.

## ***O UAS7 permite classificar a atividade da UCE***

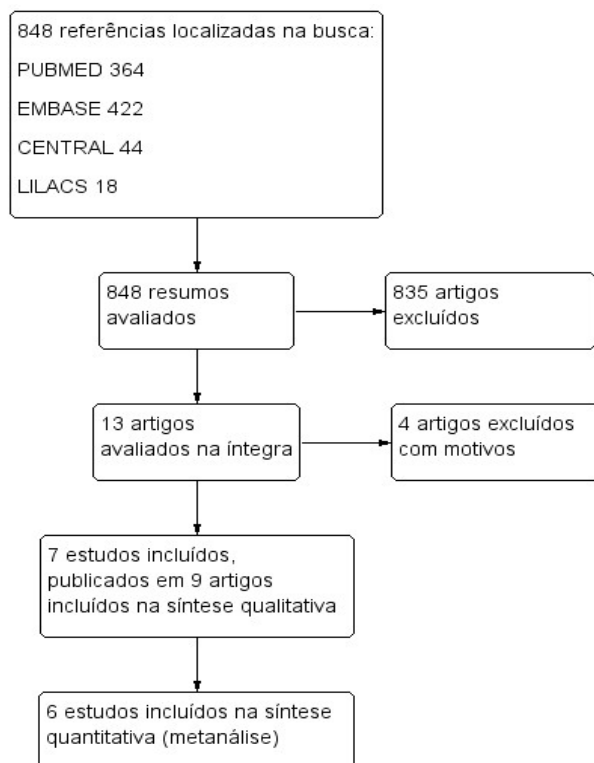


Adaptado de Stull D et al. 2017.

Stull D, McBride D, Tian H et al;. *Br J Dermatol.* 2017 Oct;177(4):1093-1101.

## **Revisão sistemática:**

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



Fluxograma da seleção dos estudos

### Efeito das intervenções :

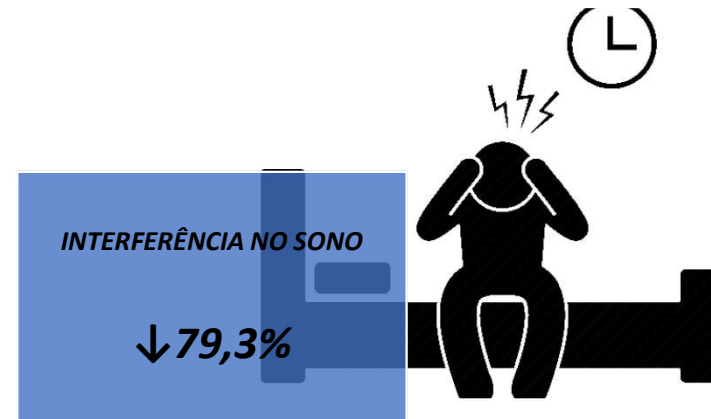
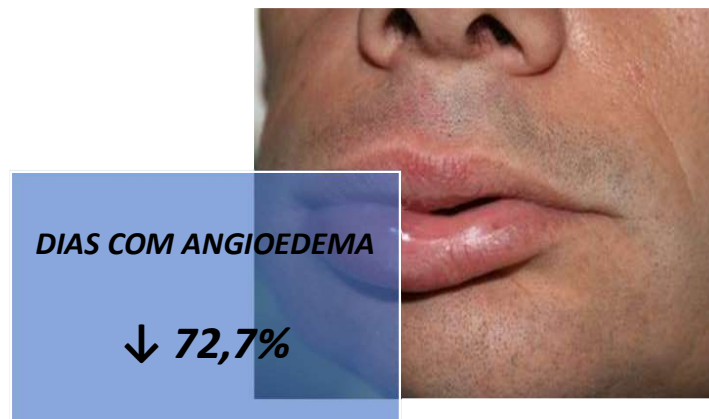
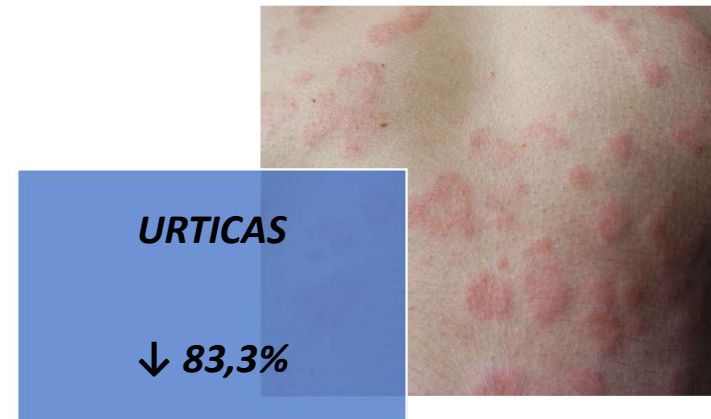
- **Escore semanal de intensidade de prurido (WISS)**
- **Escore semanal de urticas ( WHS)**
- **Resposta ao tratamento ( UAS7 ≤ 6)**
- **Pelo menos um evento adverso**
- **Qualidade de vida ( DLQI)**

### Conclusão:

***há evidências de alta qualidade de que o omalizumabe é efetivo e seguro no tratamento da UCE naqueles pacientes que não respondem ao tratamento com anti-histamínicos H1.***

# ***Na prática clínica : evidências robustas***

## ***Eficácia do Omalizumabe na UCE***



Casale TB, Win PH, Bernstein JA, et al. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Apr;78(4):793-795.


Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N et al. *Allergy*. 2016 Aug;71(8):1135-44.

Gimenez-Arnau A Spector S, Antonova E et al.. *Clin Transl Allergy* 2016 Aug 18;6:32.

Maurer M, et al. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.

# ***Posicionamento do Omalizumabe no tratamento da UCE no mercado atual***

**2015****2017****2017**

- 
- NICE
  - Incorporação no Reino Unido

- CADTH
- Incorporação no Canadá

**PBS:** Incorporação na Austrália

*NICE: National Institute for Health and Care Excellence*

*CADTH : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

*PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme of Australia*

# ***Urticária crônica espontânea: considerações finais***

