

Omalizumabe (Xolair®) para tratamento da urticaria crônica espontânea (UCE)

ROL 2020

Solicitação: Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

AVALIAÇÃO UNIMED BRASIL



Unimed

somos
coop

Indicação de bula ANVISA

Asma Alérgica

Xolair® (omalizumabe) é uma imunoterapia inespecífica anti-IgE indicado 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). Xolair® tem demonstrado uma diminuição na incidência de exacerbações de asma nestes pacientes. Segurança e eficácia não foram estabelecidas em outras condições alérgicas.

Urticária Crônica Espontânea (UCE)

Xolair® (omalizumabe) é indicado como terapia adicional para uso adulto e pediátrico (acima de 12 anos de idade) em pacientes com urticária crônica espontânea refratária ao tratamento com anti-histamínicos H1.

Proposta de DUT para tecnologia em saúde em proposição:

Omalizumabe - Diretriz de utilização (DUT) - Saúde complementar

Utilização de omalizumabe como terapia adicional para o tratamento da UCE moderada a grave nos pacientes maiores do que 12 anos com a gravidade da doença mensurada por escores clínicos* semanais e que não respondam ao tratamento com anti histamínico 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.

*Escores clínicos (média de escore de Intensidade de prurido semanal; média de pápulas semanal, resposta (*Average Urticaria Activity Score for 7 days* - USA7 \leq 6); resposta completa (UAS7 = 0);

Estudos incluídos no PTC enviado
pelo demandante:

- 2 estudos fase II
- 5 estudos fase III

Estudo fase II

(J Allergy Clin Immunol 2011;128:567-73.)

Atopic dermatitis and skin disease

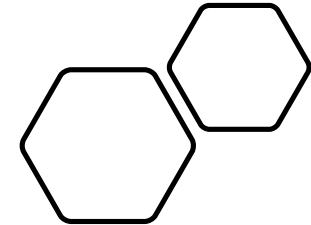
A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H₁-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria

Sarbjit Saini, MD,^a Karin E. Rosen, MD, PhD,^b Hsin-Ju Hsieh, PhD,^b Dennis A. Wong, MD,^b Edward Conner, MD,^b Allen Kaplan, MD,^c Sheldon Spector, MD,^d and Marcus Maurer, MD^e *Baltimore, Md, South San Francisco and Los Angeles, Calif, Charleston, SC, and Berlin, Germany*

MYSTIQUE was a phase II, estudo prospectivo, multicêntrico, internacional (Estados Unidos e Alemanha), randomizado, duplo-cego, controlado por placebo

Objetivo: avaliar eficácia e segurança do omalizumabe em pacientes com UCE que permanecem sintomáticos apesar da terapia concomitante com H1 e anti-histamínico

Conclusão: dose fixa de 300 ou 600 mg de omalizumabe forneceu tratamento rápido e eficaz em pacientes sintomáticos com UCE, apesar do tratamento com H1- anti histamínicos



Research Paper

Clinical efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria is associated with a reduction of FcεRI-positive cells in the skin

Martin Metz¹, Petra Staubach², Andrea Bauer³, Randolph Brehler⁴, Janine Gericke^{1*}, Michael Kangas⁵, Joanna Ashton-Chess⁵, Philip Jarvis⁵, Panayiotis Georgiou^{5†}, Janice Canvin⁵, Rainer Hillenbrand⁵, Veit J. Erpenbeck⁵, Marcus Maurer^{1✉}

Objetivos.

- Determinar os efeitos do omalizumabe nos níveis de receptor de IgE de alta afinidade positivo (FcεRI +) e células dérmicas IgE positivas (IgE +) e basófilos no sangue.
- Eficácia e segurança do tratamento

Desfecho substituto

Conclusão do desfecho principal procurado.

Tratamento com omalizumabe foi associado à redução dos basófilos Fcε RI + e IgE + e células intradérmicas.

Allergy. **2016** Aug;71(8):1135-44.
Staubach

Objetivo primário:
avaliar a eficácia do
omalizumabe vs.
placebo na 28ª semana
de tratamento, usando
o questionário de
avaliação de qualidade
the Chronic Urticaria
Quality of Life (CU-
Q2oL)

Estudo fase III

Allergy EUROPEAN JOURNAL OF ALLERGY
AND CLINICAL IMMUNOLOGY



Allergy

ORIGINAL ARTICLE

EXPERIMENTAL ALLERGY AND IMMUNOLOGY

Effect of omalizumab on angioedema in H₁-antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria patients: results from X-ACT, a randomized controlled trial

P. Staubach^{1,*}, M. Metz^{2,*}, N. Chapman-Rothe³, C. Sieder³, M. Bräutigam³, J. Canvin⁴ & M. Maurer²

¹Hautklinik und Poliklinik, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz; ²Allergie-Centrum-Charité, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ³Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Germany;

⁴Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

X-ACT (Xolair Effects on Angioedema in Chronic Spontaneous Urticaria Treatment) study

Allergy. **2016** Aug;71(8):1135-44.
Staubach

Omalizumabe foi significativamente superior ao placebo na redução do escore CU-Q2oL a partir da semana 4, durante as 28 semanas de tratamento ($P < 0,001$).

Na 28ª semana a melhora média total no escore CU-Q2oL foi maior no grupo omalizumabe comparado com placebo (60% vs 20%, respectivamente

Resultados

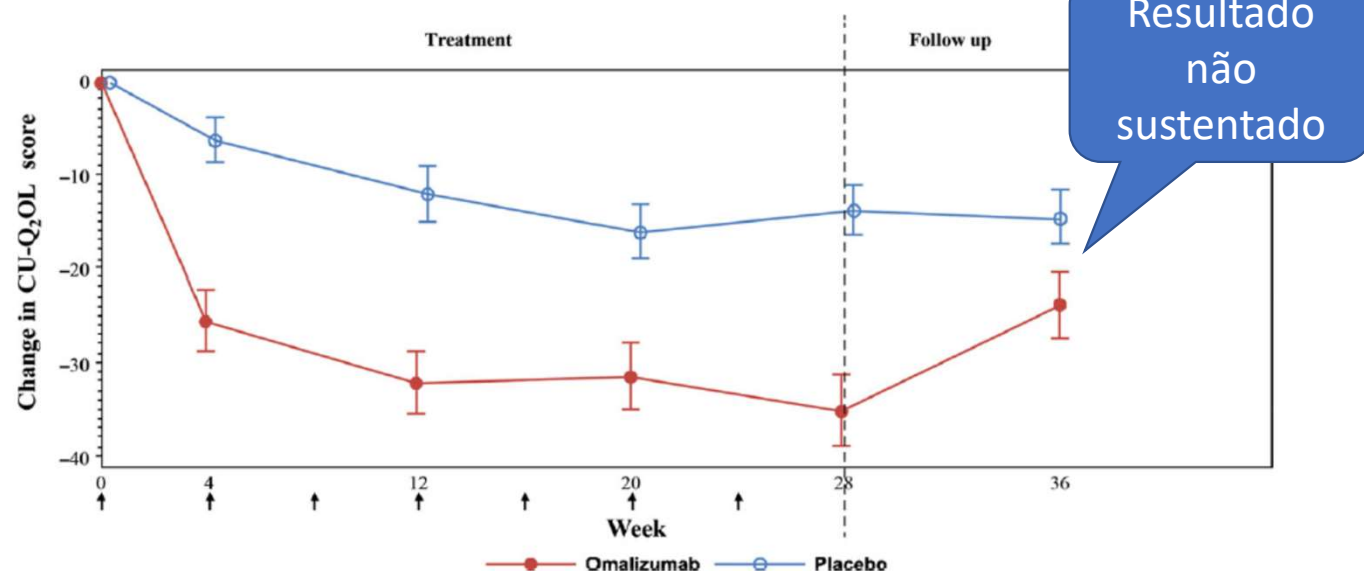


Figure 2 Change in CU-Q2oL total scores from baseline. CU-Q2oL, Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire. Arrows indicate omalizumab/placebo administration. The values represented are for the full analysis set, using analysis of covariance. Last observation

carried forward (LOCF) was used for missing values. ANCOVA model: variable = baseline, centre, treatment. * indicates $P < 0.05$ (95% CI at week 28 = -30.9, -12.1).

Allergy. **2018** Mar;73(3):576-584 - Staubach

Estudo fase III

Trata-se de continuidade do estudo de Staubach de 2016,

com objetivo de responder alguns “gaps” ainda existentes em casos de pacientes com CSU e angioedema refratários ao uso de anti-histamínicos:

- 1) Domínios específicos de QoL e bem estar psicológico são mais gravemente afetados do que outros aspectos?
- 2) Os escores de QoL relacionados ao angioedema e ao bem-estar psicológico melhoram ao longo do tratamento com omalizumabe?
- 3) As melhoras na gravidade dos sintomas estão correlacionadas com as mudanças na QoL?

Accepted: 18 October 2017


DOI: 10.1111/all.13339

ORIGINAL ARTICLE

Experimental Allergy and Immunology

WILEY **Allergy** EUROPEAN JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY

Omalizumab rapidly improves angioedema-related quality of life in adult patients with chronic spontaneous urticaria: X-ACT study data

P. Staubach¹ | M. Metz² | N. Chapman-Rothe³ | C. Sieder⁴ | M. Bräutigam⁴ | M. Maurer²  | K. Weller² 

X-ACT (Xolair Effects on Angioedema in Chronic Spontaneous Urticaria Treatment) study

Allergy. **2018** Mar;73(3):576-584 - Staubach

Estudo fase III

Instrumentos utilizados para avaliar qualidade de vida, atividade e bem estar dos pacientes:

- *AAS, Angioedema Activity Score;*
- *AEQoL, Angioedema Quality of Life Questionnaire;*
- *DLQI, Dermatology Life Quality Index;*
- *WHO-5, 5- item World Health Organization Well-being Index*

Accepted: 18 October 2017


DOI: 10.1111/all.13339

ORIGINAL ARTICLE

Experimental Allergy and Immunology

WILEY **Allergy** EUROPEAN JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY 

Omalizumab rapidly improves angioedema-related quality of life in adult patients with chronic spontaneous urticaria: X-ACT study data

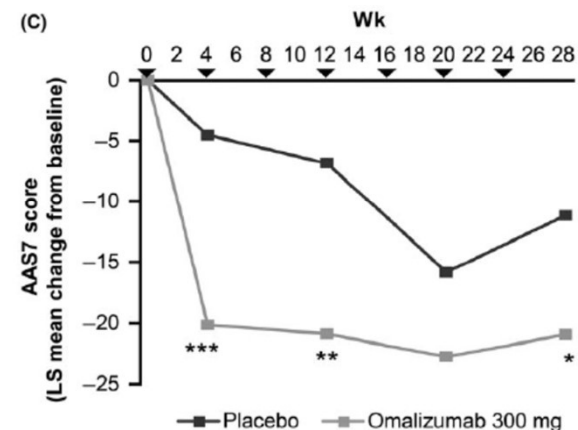
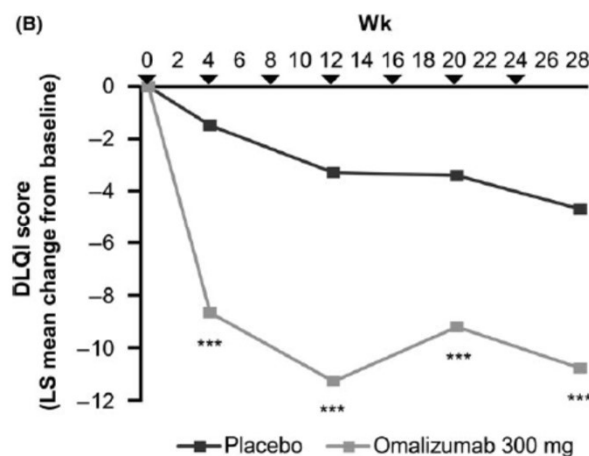
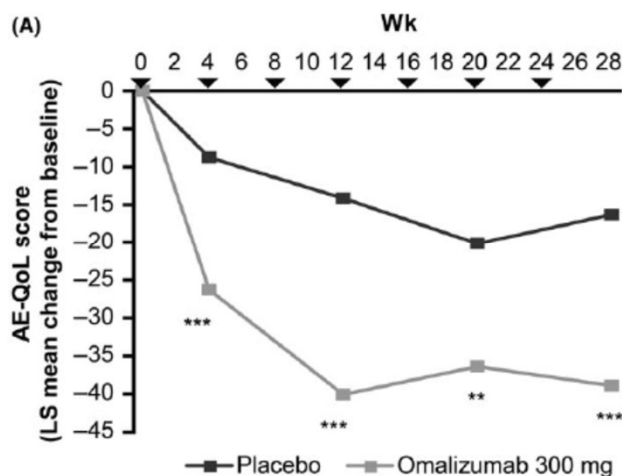
P. Staubach¹ | M. Metz² | N. Chapman-Rothe³ | C. Sieder⁴ | M. Bräutigam⁴ |
M. Maurer²  | K. Weller² 

Estudo fase III

Resultados

Os escores AE-QoL e DLQI melhoraram rapidamente com o uso do omalizumabe

Quanto maior a redução dos escores, maior indicação da melhora da qualidade dos parâmetros avaliados pelos questionários



Allergy. **2018** Mar;73(3):576-584 - Staubach

Estudo fase III

Resultados

Medo de ocorrer risco de vida devido ao angioedema reduziu, durante o tratamento com omalizumabe, assim como houve melhora do estado psicológico de bem estar

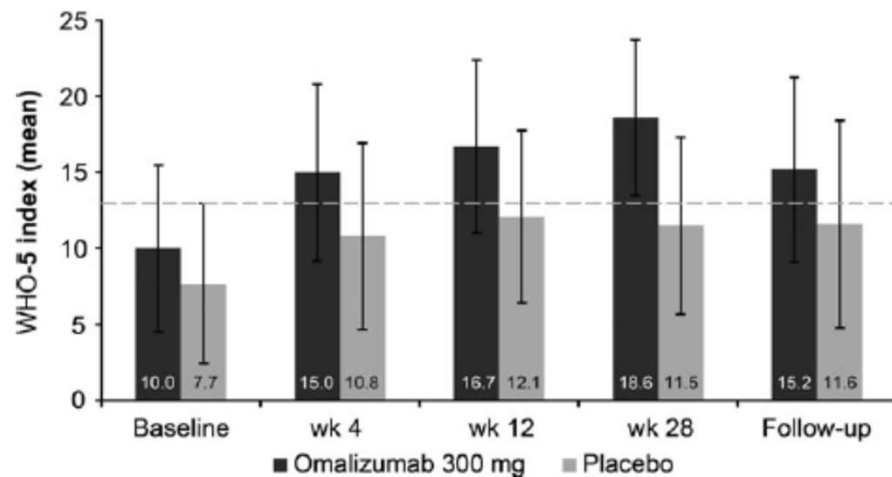
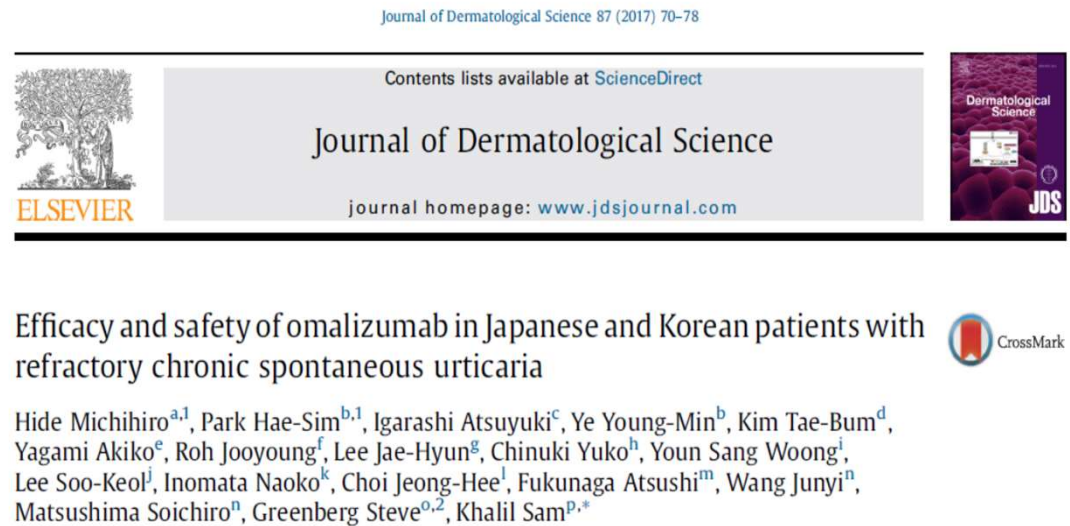


FIGURE 3 WHO-5 scores at baseline, Week 4, Week 12, Week 28, and the follow-up visit at Week 36. A score <13 indicates that the patient is showing signs of depression. Data are presented as mean (SD) WHO-5 scores (observed cases). SD, standard deviation; WHO-5, 5-item World Health Organization Well-being Index

J Dermatol Sci. 2017 Jul;87(1):70-78.
POLARIS STUDY

Representa o primeiro estudo que avaliou a eficácia e segurança do omalizumabe para tratamento de urticaria refratária crônica sintomática, apesar do uso de anti-histamínicos **em população asiática** que não respondeu ao uso de anti-histamínicos, comparado com placebo

Estudo fase III



Desfecho primário

Mudança do *itch severity score (ISS7)* ao longo de 12 semanas a partir da linha de base

Resultado

Os dois groups de tratamento com omalizumabe nas doses de 300 mg e de 150 mg demonstraram significativa diminuição do escore ISS7, na 12ª semana de tratamento quando comparado com placebo

Estudo fase III

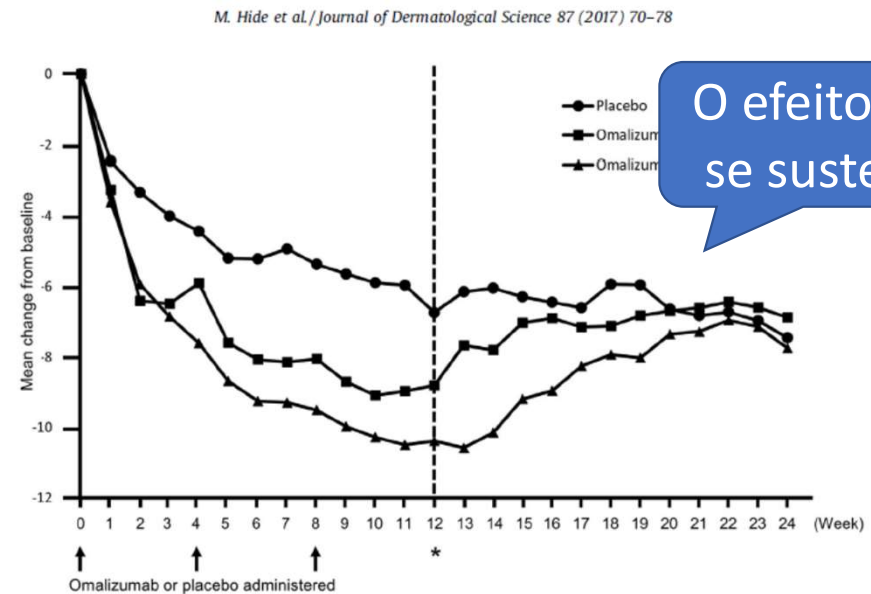


Fig. 2. Mean change from baseline in ISS7 by study week in the full analysis set.

ISS7, itch severity score over 7 days.

*Change from baseline to Week 12 in ISS7 was the primary endpoint. ISS p-values at week 12 were $p < 0.001$ and $p = 0.006$ for omalizumab 300 mg and 150 mg groups vs. placebo, respectively.

Baseline ISS7 was calculated using eDiary data from the 7 days prior to the first treatment date.

Study week defined based on the study day, which is calculated as [Date of diary] - [Date of first dose] + 1.

At each study week, only patients with a value at both baseline and that study week were included.

N Engl J Med. 2013;368(10):924-935. doi:10.1056/NEJMoa1215372.

ASTERIA II

Desfecho primário

Avaliar a eficácia da droga, definida como melhora do prurido a partir da baseline até a **12ª semana**, medido pelo *itch-severity* score* semanalmente.

*itch-severity score**

*instrumento para medir a gravidade do prurido, onde 0 (zero) significa sem prurido e 21(prurido grave).

Estudo fase III

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic or Spontaneous Urticaria

Marcus Maurer, M.D., Karin Rosén, M.D., Ph.D., Hsin-Ju Hsieh, Ph.D., Sarbjit Saini, M.D., Clive Grattan, M.D., Ana Giménez-Arnau, M.D., Ph.D., Sunil Agarwal, M.D., Ramona Doyle, M.D., Janice Canvin, M.D., Allen Kaplan, M.D., and Thomas Casale, M.D.

N Engl J Med. 2013;368(10):924-935. doi:10.1056/NEJMoa1215372.

ASTERIA II

RESULTADO

Table 2. Primary and Secondary Efficacy End Points (Modified Intention-to-Treat Population). [☆]				
End Point	Placebo (N = 79)	Omalizumab		
		75 mg (N = 82)	150 mg (N = 82)	300 mg (N = 79)
Primary end point				
Itch-severity score				
Change from baseline to wk 12				
Mean	-5.1±5.6	-5.9±6.5	-8.1±6.4	-9.8±6.0
Median (range)	-4.0 (-20.5 to 6.0)	-6.5 (-21.0 to 10.0)	-8.5 (-21.0 to 5.1)	-10.5 (-21.0 to 4.5)
Least-squares mean difference for treatment vs. placebo (95% CI) [†]	NA	-0.7 (-2.5 to 1.2)	-3.0 (-4.9 to -1.2) [‡]	-4.8 (-6.5 to -3.1) [§]
Secondary end points				

Até a 12ª semana, houve redução das pontuações dos escores de gravidade da coceira, que foram responsivas com as três doses de omalizumabe, comparado com placebo.

J Invest Dermatol.
2015;135(1):67-75.
doi:10.1038/jid.2014.306.
ASTERIA I

Estudo fase III

JID Open

Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria Who Remain Symptomatic on H₁ Antihistamines: A Randomized, Placebo-Controlled Study

Sarbjit S. Saini¹, Carsten Bindslev-Jensen², Marcus Maurer³, Jean-Jacques Grob⁴, Emel Bülbül Baskan⁵, Mary S. Bradley⁶, Janice Canvin⁷, Abdelkader Rahmaoui⁶, Panayiotis Georgiou⁷, Oral Alpan⁸, Sheldon Spector⁹ and Karin Rosén⁶

ASTERIA I was a 40-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and

Objetivo: avaliar a eficácia e segurança do omalizumabe subcutâneo como terapia complementar, por mais de 24 semanas, em pacientes com UCI que permaneceram sintomáticas apesar do tratamento com anti-histamínico H1 nas doses licenciadas.

J Invest Dermatol.
2015;135(1):67-75.
doi:10.1038/jid.2014.306.

ASTERIA I

Após 24 semanas todos o grupos com diferentes doses de omalizumabe aumentaram os valores d escore de prurido semelhante ao grupo placebo, ou seja, em long prazo o omalizumabe não sustentou a melhora dos sintomas

RESULTADO

Desfechos não se sustentam

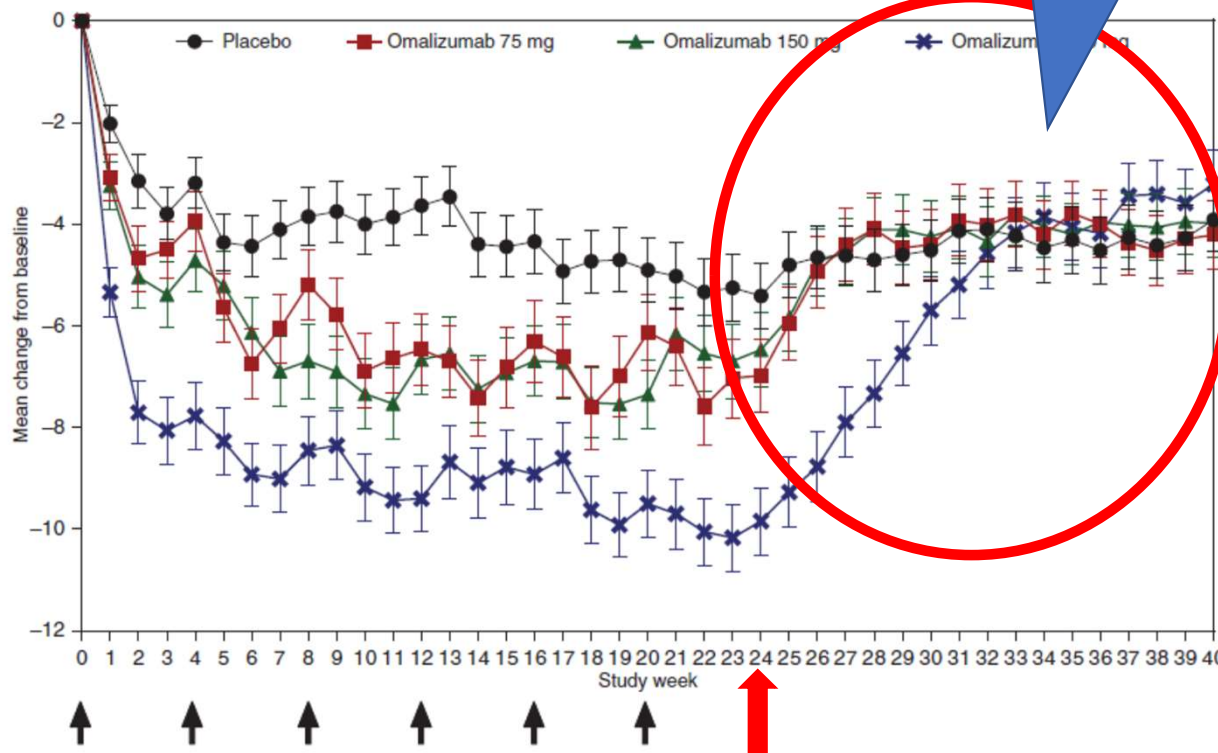


Figure 2. Mean weekly itch severity score by study week. Error bars represent standard error of the mean. Arrows indicate study drug injection day. Analyzed on the basis of the modified intention-to-treat population with missing weekly scores imputed using baseline weekly itch severity scores.

J Allergy Clin Immunol.
2013;132(1):101-109.
doi:10.1016/j.jaci.2013.05.013.
GLACIAL

Desfecho primário

Avaliar a segurança de
300 mg de
omalizumabe
comparado com
placebo após 24
semanas de
tratamento.

Estudo fase III

Atopic dermatitis and skin disease

Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy

Allen Kaplan, MD,^a Dennis Ledford, MD,^b Mark Ashby, PhD,^c Janice Canvin, MD, FRCPC,^d James L. Zazzali, PhD,^e Edward Conner, MD,^c Joachim Veith, MD,^c Nikhil Kamath, MD,^e Petra Staubach, MD,^f Thilo Jakob, MD,^g Robert G. Stirling, MB, FRACP,^h Piotr Kuna, MD, PhD,ⁱ William Berger, MD,^j Marcus Maurer, MD,^k and Karin Rosén, MD, PhD^c *Charleston, SC, Tampa, Fla, South San Francisco and Mission Viejo, Calif, Horsham and Welwyn Garden City, United Kingdom, Mainz, Freiburg, and Berlin, Germany, Melbourne, Australia, and Lodz, Poland*

RESULTADOS

Eventos adversos (AEs)

TABLE II. AEs during the study: overall profile (safety evaluable)*

	Omalizumab, 300 mg (n = 252)	Placebo (n = 83)	All patients (n = 335)
Patients with ≥ 1 AE	211 (83.7)	65 (78.3)	276 (82.4)
Patients with ≥ 1 AE suspected to be caused by study drug	28 (11.1)	11 (13.3)	39 (11.6)
Patient withdrawals because of AEs	3 (1.2)	1 (1.2)	4 (1.2)
Patients with ≥ 1 serious AE	18 (7.1)	5 (6.0)	23 (6.9)

*Data are presented as numbers (percentages).

J Allergy Clin Immunol.

2013;132(1):101-109.

doi:10.1016/j.jaci.2013.05.013.

GLACIAL

Eventos adversos
foram maiores no
grupo tratado com
omalizumabe

TABLE III. Treatment-emergent AEs occurring in 3% or more of patients during the treatment period (safety evaluable)

	Omalizumab, 300 mg (n = 252)	Placebo (n = 83)	All patients (n = 335)
Gastrointestinal disorders, no. (%)			
Overall	40 (15.9)	12 (14.5)	52 (15.5)
Nausea	10 (4.0)	5 (6.0)	15 (4.5)
Diarrhea	9 (3.6)	5 (6.0)	14 (4.2)
Abdominal pain	8 (3.2)	2 (2.4)	10 (3.0)
General disorders and administration-site conditions, no. (%)			
Overall	30 (11.9)	8 (9.6)	38 (11.3)
Fatigue	8 (3.2)	3 (3.6)	11 (3.3)
Infections and infestations, no. (%)			
Overall	93 (36.9)	25 (30.1)	118 (35.2)
Nasopharyngitis	22 (8.7)	7 (8.4)	29 (8.7)
Sinusitis	19 (7.5)	5 (6.0)	24 (7.2)
Upper respiratory tract infection	18 (7.1)	2 (2.4)	20 (6.0)
Injury, poisoning, and procedural complications, no. (%)			
Overall	20 (7.9)	7 (8.4)	27 (8.1)
Ligament sprain	4 (1.6)	3 (3.6)	7 (2.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders, no. (%)			
Overall	24 (9.5)	6 (7.2)	30 (9.0)
Back pain	2 (0.8)	3 (3.6)	5 (1.5)
Nervous system disorders, no. (%)			
Overall	39 (15.5)	10 (12.0)	49 (14.6)
Headache	22 (8.7)	3 (3.6)	25 (7.5)
Migraine	4 (1.6)	3 (3.6)	7 (2.1)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders, no. (%)			
Overall	35 (13.9)	9 (10.8)	44 (13.1)
Cough	10 (4.0)	3 (3.6)	13 (3.9)
Oropharyngeal pain	6 (2.4)	3 (3.6)	9 (2.7)
Sinus congestion	3 (1.2)	4 (4.8)	7 (2.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders, no. (%)			
Overall	42 (16.7)	12 (14.5)	54 (16.1)
Idiopathic urticaria	7 (2.8)	6 (7.2)	13 (3.9)

J Allergy Clin Immunol.
 2013;132(1):101-109.
 doi:10.1016/j.jaci.2013.05.013.
GLACIAL

Eventos
 adversos graves
 mais frequentes
 no grupo
 omalizumabe

TABLE IV. Treatment-emergent serious AEs occurring during the treatment period (safety evaluable)

	Omalizumab, 300 mg (n = 252)	Placebo (n = 83)
Treatment period		
Total, no. (%)	7 (2.8)	3 (3.6)
Per patient	1. Cholelithiasis and viral gastroenteritis 2. Gastroenteritis 3. Retroperitoneal infection 4. Pelvic abscess 5. Lower respiratory tract infection 6. Angioedema 7. Intermittent claudication	1. Unstable angina 2. Hypersensitivity* 3. Hyperglycemia
Follow-up		
Total, no. (%)	11 (4.4)	2 (2.4)
Per patient	1. Angioedema and idiopathic urticaria 2. Angioedema and urticaria 3. Angioedema 4. Blood glucose increase and blood pressure increase 5. Depression 6. Gastric ulcer 7. Gastritis erosive and intervertebral disc protrusion 8. Multiple drug overdose 9. Urinary tract infection 10. Urticaria 11. Viral infection	1. Angioedema and respiratory distress 2. Urticaria

Serious AEs are presented per patient (some patients reported >1 serious AE). Serious AEs were collected according to International Conference on Harmonisation guidelines.

*Allergic reaction to nonsteroidal anti-inflammatory drugs mapped to the MedDRA term "hypersensitivity."

Prescrire R. Omalizumabe
(Xolair) and chronic
spontaneous urticaria.

Prescrire Int.

2015;35(377):174-175.

● ***Omalizumab* has only modest and transient symptomatic efficacy when an antihistamine is ineffective. Its adverse effects can be severe, and its safety during long-term use is uncertain. *Omalizumab* is not better than a corticosteroid.**



**NOT
ACCEPTABLE**

Patients with chronic spontaneous urticaria have permanent or recurrent pruritic lesions that last at least 6 weeks, with no identified cause. Angioedema occurs in 40% of patients, especially on

NICE - 2015

- The Committee concluded that omalizumab is recommended as an option as add-on therapy for treating severe chronic spontaneous urticaria in adults and young people aged 12 years and over only if:
- the severity of the condition is assessed objectively, for example, using a weekly urticaria activity score of 28 or more
- the person's condition has **not responded** to standard treatment with H₁-antihistamines and leukotriene receptor antagonists
- omalizumab is **stopped at or before the fourth dose if the condition has not responded**
- omalizumab is **stopped at the end of a course of treatment (6 doses)** if the condition has responded, to establish whether the condition has gone into spontaneous remission, and is restarted only if the condition relapses
- omalizumab is administered under the management of a secondary care specialist in dermatology, immunology or allergy
- the company provides omalizumab with the **discount agreed** in the patient access scheme.

CADTH

- CDEC FINAL RECOMMENDATION OMALIZUMAB (Xolair — Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.)
- Indication: Chronic Idiopathic Urticaria Recommendation: The Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that omalizumab be listed for the treatment of adults and adolescents with chronic idiopathic urticaria (CIU) who remain symptomatic despite H1 antihistamine treatment, if the following clinical criterion and conditions are met:
- Clinical criterion: Moderate to severe CIU who remain symptomatic (presence of hives and/or associated itching) despite optimum management with available oral therapies
- Conditions: Substantial reduction in price
- Six-month initial course of treatment.

- **Omalizumabe não foi comparado com corticosteroide em nenhum dos estudos (sempre comparado ao placebo)**
- Os ensaios clínicos compararam omalizumabe *versus* placebo mostraram que os grupos tratados com omalizumabe melhoram o prurido assim como as reações urticariformes e o angioedema. Entretanto, os sintomas retornaram e se igualam ao placebo;
- Eventos adversos pouco documentados. Os efeitos adversos sabidamente conhecidos do omalizumabe são graves reações anafiláticas, aumento do risco de infecções , trombocitopenia, distúrbios cardiovasculares e possível risco de câncer em longo prazo.
- O omalizumabe fornece um melhor alívio transitório e sua eficácia após falha do corticoide é desconhecida. Seus efeitos adversos, assim como a incerteza sobre seu uso em longo prazo, compromete seriamente seu risco-benefício.

Limitações

- Dois estudos fase II
- O método de cegamento não foi descrito nos estudos – fase II e III.
- Desfechos primários procurados substitutos
- Desfechos primários procurados subjetivos
- Desfechos não se sustentam após 24 semanas
- Todos estudos patrocinados pelo fabricante

Estudos de qualidade metodológica moderada a baixa mostram benefícios em desfechos intermediários e que esse benefícios possivelmente não se sustentam.