

Terapia imunobiológica subcutânea com omalizumabe para o tratamento da asma alérgica grave

Avaliação econômica

Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

2019

SUMÁRIO

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

1.	Objetivo	03
2.	População-alvo	3
3.	Estrutura do modelo	3
4.	Horizonte de tempo da análise	5
5.	Premissas do modelo	6
6.	Dados clínicos	07
6.1	Taxa de exacerbação	07
6.2	Taxa de resposta	08
6.3	Taxa de mortalidade todas as causas	09
6.4	Taxa de mortalidade pela asma	09
7.	Dados de custo	10
7.1	Custo da exacerbação	11
7.2	Custo com medicamento: terapia padrão	12
7.3	Custo com medicamento: Omalizumabe mais terapia padrão	15
8.	Análise de custo-efetividade	16
9.	Análise de sensibilidade	18
9.1	Análise de sensibilidade probabilística	18
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
11.	REFERÊNCIAS	20
	ANEXO. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	22
	ANEXO 2. REVISÃO DE ESTUDOS ECONÔMICOS	25

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

1. Objetivo

Realizar uma análise de custo-efetividade do uso de omalizumabe associado à terapia padrão *versus* terapia padrão no tratamento de pacientes com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de dose média ou alta de corticoide inalado (CI) associado a agente beta2 agonista de longa duração (B2LA), sob a perspectiva do Sistema Privado de Saúde. A terapia padrão é composta por CI associado a B2LA (1).

2. População-alvo

Pacientes com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de dose média ou alta de CI associado a um B2LA.

3. Estrutura do modelo

Foi elaborado um modelo que simulou a progressão da doença por alguns estágios evolutivos, baseados em estados de Markov. O modelo foi desenvolvido em Microsoft Excel® e tem estrutura similar aos outros modelos que foram encontrados na revisão sistemática da literatura. (2,3) Este tipo de modelo é indicado para representar processos aleatórios que evoluem no tempo e é particularmente útil para se modelar a evolução de doenças com recorrência de eventos, por exemplo, a asma uma vez que as exacerbações podem ser frequentes. Modelos desse tipo têm dois componentes: estrutura e parâmetros.

A “estrutura” refere-se aos estados de saúde representados no modelo e as transições possíveis entre eles. Os “parâmetros” do modelo incluem os valores de probabilidades atribuídos às transições entre estados de saúde.

Os estados de saúde descritos no modelo incluíram as seguintes condições: “em tratamento da asma (sintomas diários)”, “exacerbação grave clinicamente significativa (EGCS)”, “exacerbação não grave clinicamente

significante (ECS)", "morte por qualquer causa" e "morte pela exacerbação grave" (Figura 1).

Os pacientes iniciam o modelo no estado "em tratamento da asma (sintomas diários)" usando omalizumabe ou terapia padrão, dependendo do tratamento em uso por cada paciente. Nos ciclos subsequentes, os pacientes podem mudar para outros estados de saúde ou permanecer no estado de saúde atual. Os dois níveis de exacerbação clinicamente significante foram definidos com base no estudo clínico INNOVATE. (4)

A exacerbação não grave clinicamente significante é definida no estudo INNOVATE como "piora da asma necessitando de tratamento com terapia de resgate (corticosteroide oral ou venoso)", associado a pelo menos um dos critérios pré-definidos abaixo: (5)

- 2 a 3 despertares noturnos consecutivos;
- PFE ou VEF₁ 80% do melhor valor pessoal;
- Queda de 20% do PFE em 2 de 3 dias;
- >50% de aumento no uso de terapia de resgate em 2 de 3 dias;
- Outra razão clínica (específico).

A exacerbação grave clinicamente significante é definida como PFE/VEF₁ < 60% do melhor valor pessoal em associação à terapia de resgate com corticosteroide, tratamento em visita de emergência ou hospitalização.

No modelo, os pacientes transitam entre os estados de exacerbação (ECS e EGCS) e o estado em tratamento (omalizumabe ou terapia padrão) conforme eles manifestam uma exacerbação e se recuperam da mesma. Os pacientes podem manifestar exacerbações em ciclos subsequentes e podem permanecer sem exacerbações em ciclos subsequentes; isto é determinado pelas probabilidades de transição. Os estados de morte são separados em morte por qualquer causa e morte relacionada à asma devido as exacerbações.

O ciclo do modelo é de 2 semanas e o horizonte de tempo da análise é *lifetime*.

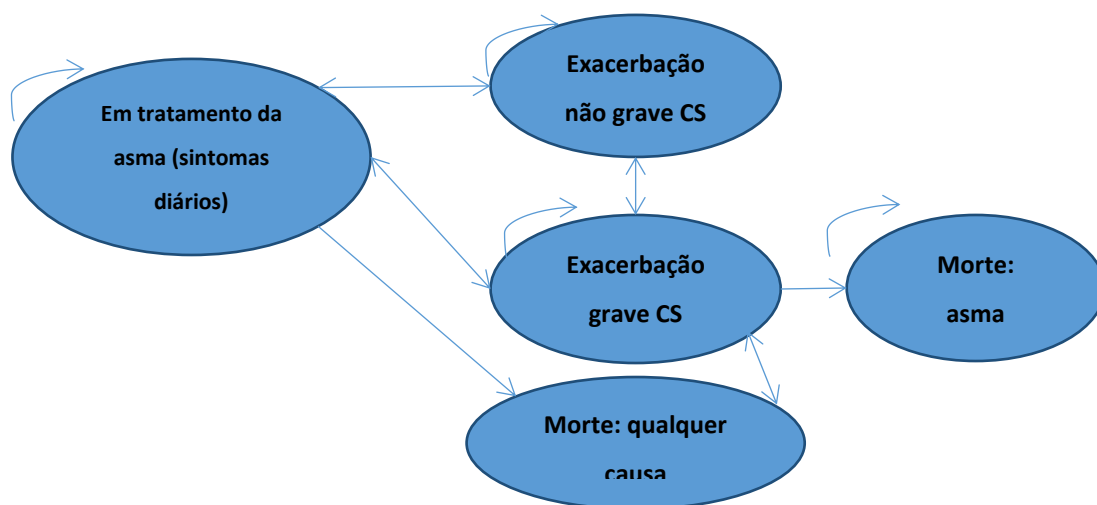


Figura 1. Estrutura do Modelo de Markov.

CS: Clinicamente significativo.

4. Horizonte de tempo da análise

Como a asma é uma doença crônica, embora a análise econômica tenha se baseado nos dados do estudo eXpeRience (6), que acompanhou os pacientes por 2 anos, não é adequado analisar os desfechos desta doença apenas durante o curto período de tempo analisado no estudo. *Guidelines* farmacoeconômicos aconselham que o horizonte de tempo da análise deva ser suficiente para refletir os custos e as diferenças, em termos de benefício clínico, entre os tratamentos comparados. Uma análise de longo prazo é necessária para capturar desfechos relevantes e custos contínuos sendo mais apropriada para doenças como a asma onde medicações de controle são usadas no longo prazo.

De forma conservadora, assumiu-se o efeito do omalizumabe apenas por 5 anos, após este período todos os pacientes passam a usar apenas terapia padrão. Supõe-se que o efeito do omalizumabe permanece constante ao longo dos 5 anos de tratamento e que a taxa de exacerbações futuras é independente das exacerbações que ocorreram durante os ciclos anteriores. Após 5 anos, a probabilidade de exacerbações é a mesma para todos os

pacientes e, portanto, não há diferença em custo e qualidade de vida entre os tratamentos analisados.

A experiência com o uso de omalizumabe por um longo período de tempo está crescendo e, atualmente, há evidência que comprova os benefícios deste medicamento ao longo de 2 anos de tratamento (Experience) (6), mostrando melhor eficácia e ausência de eventos adversos adicionais.

5. Premissas do modelo

Assumimos que a população com asma persistente, grave no Brasil é semelhante à população do estudo clínico eXpeRience (6) e que as diferenças clínicas entre os grupos de tratamento observadas no estudo clínico seriam também observadas na população brasileira com asma persistente. Também assumimos que a taxa de exacerbação observada durante o estudo clínico pode ser extrapolada para o horizonte de 5 anos.

Premissas:

- A média de idade dos pacientes que entram no modelo é de 45 anos e 35,10% dos pacientes são homens.
- Todos os pacientes usam um *mix* de medicamentos que é custeado como se os pacientes fossem aderentes ao tratamento. O *mix* de medicamentos inclui CI associado à B2LA para todos os pacientes e também CO e B2CA, ponderados pela proporção estimada de pacientes em uso dessas drogas no estudo clínico INOVATE. As doses consideradas são as recomendadas para cada medicamento. (7,8)

Doses considerados no modelo:

CI - Budesonida (81) - Aerossol nasal 50 microgramas (equivalente a 32 microgramas de budesonida por dose).

200 microgramas (4 jatos), em cada narina, a cada 24 horas. Após alívio dos sintomas reduzir a dose para 100 microgramas (2 jatos), em cada narina, a cada 24 horas. A duração total do tratamento é de 3 meses.

B2LA - Formoterol (9) - cápsula ou pó inalante de 12 mcg.

12 a 24 microgramas duas vezes ao dia.

B2CA - Salbutamol (8) - Aerossol 100 microgramas por dose.

1 a 2 inalações, por via oral, até 4 vezes ao dia.

CO-Prednisona (8) - 7,5 a 60 mg/dia, por via oral, a cada 24 ou 48 horas

- Os custos com exacerbações foram incluídos no modelo. Custos diferentes foram atribuídos para cada exacerbação de acordo com sua gravidade.
- A taxa de eventos futuros é independente dos eventos que ocorreram nos ciclos anteriores. Os números de eventos foram extraídos do estudo clínico eXpeRience. (6) A probabilidade de exacerbação permanece constante ao longo do tempo, e nenhum ajuste é feito com base na experiência do passado.
- O tratamento com omalizumabe diminui o risco de exacerbação clinicamente significativa e também muda a proporção de exacerbação clinicamente significativa e exacerbação grave clinicamente significativa: há menos exacerbação grave clinicamente significativa, como observado no estudo eXpeRience. (6) Assumiu-se que o efeito do omalizumabe é constante durante o uso do medicamento.
- Os pacientes que respondem ao tratamento com omalizumabe são identificados na semana 16 e os não-respondedores interrompem o tratamento com omalizumabe e continuam o tratamento apenas com terapia padrão ao longo do resto do modelo.
- O tratamento com omalizumabe é usado por no máximo 5 anos. Após esse período todos os pacientes têm os custos e desfechos referentes ao tratamento com terapia padrão.

6. Dados clínicos

6.1.Taxa de exacerbação

O estudo clínico eXpeRience (6) relatou a taxa anualizada de exacerbações clinicamente significantes e exacerbações graves clinicamente significantes (Tabela 1).

Tabela 1. Taxa anualizada de exacerbações em pacientes em uso de terapia padrão e omalizumabe mais terapia padrão. (4)

Eventos em 12 meses (52 semanas)	Terapia padrão	Omalizumabe mais terapia padrão
Exacerbação clinicamente significativa (leve e grave)	4,9 (n=847)	1,0 (n=686)
Exacerbação grave clinicamente significativa	2,2 (n=842)	0,2 (n=691)

A taxa de exacerbação, em 12 meses (52 semanas), precisou ser convertida em probabilidade de exacerbação em 12 meses e, em seguida, em probabilidade de exacerbação em 2 semanas (conforme fórmula a seguir):

$$\text{Probabilidade de exacerbação em 2 semanas} = 1 - (1 - (1 - \text{EXP}(-\text{taxa de exacerbação em 52 semanas} * 1)))^{(2/52)}$$

As probabilidades de exacerbação em 2 semanas, por tipo de tratamento, estão apresentadas a seguir (Tabela 2).

Tabela 2. Taxa de exacerbações em 2 semanas em pacientes em uso de terapia padrão e omalizumabe mais terapia padrão. (4)

Eventos em 2 semanas	Terapia padrão	Omalizumabe mais terapia padrão
Exacerbação clinicamente significativa (leve e grave)	17,18%	3,77%
Exacerbação grave clinicamente significativa	8,11%	0,77%

6.2. Taxa de resposta

A bula de omalizumabe especifica que na semana 16 os pacientes devem ser avaliados para determinar se estão respondendo ou não ao tratamento e orienta que aqueles que não respondem devem interromper o tratamento, no caso base utilizamos os dados segmentados por resposta. A ferramenta de avaliação de resposta no estudo eXpeRience (6) é o questionário GETE respondido pelo paciente e pelo médico. Os resultados do estudo indicaram que 69,9% dos pacientes respondem ao tratamento (têm uma

excelente ou boa resposta ao tratamento). Pacientes que têm resposta excelente e boa à terapia continuam recebendo omalizumabe e apresentam taxas de exacerbação menores. Assumiu-se que os pacientes que não respondem ao tratamento têm taxas de exacerbação semelhantes aos pacientes em tratamento com terapia padrão.

6.3. Taxa de mortalidade todas as causas

Morte por todas as causas foi incluída no modelo com base nos dados do IBGE. (83) Nenhuma redução na taxa de mortalidade por qualquer causa foi feita para descontar as mortes por asma.

6.4. Taxa de mortalidade pela asma

Devido à pequena prevalência de morte por asma, o curto período de tempo dos estudos clínicos e a melhora global da saúde dos pacientes que participam de estudos clínicos não há dados disponíveis em estudos clínicos que evidenciam o efeito do tratamento com omalizumabe em eventos fatais. A observação de eventos fatais em estudos com omalizumabe é improvável devido aos cuidados de acompanhamento como 2/4 visitas médicas por semana para administração do placebo ou omalizumabe.

Tough e colaboradores descobriram que os indivíduos que morrem por asma são mais propensos a terem tido asma grave com sintomas noturnos, terem sofrido de ressuscitação cardiopulmonar ou intubação, maior utilização dos recursos de saúde no ano anterior e maior utilização de medicação. (10)

Os dados clínicos de omalizumabe demonstraram uma redução significativa nos preditores de eventos fatais. (11,12) Uma metanálise (11) de sete estudos com um total de mais de 4.300 pacientes com asma alérgica moderada e grave encontrou redução significativa no número de exacerbações, taxa de visita de emergência, hospitalização e visitas não programadas. O *guideline* GINA sugere que a existência de exacerbação com risco de vida e admissão hospitalar no ano anterior são fatores associados com aumento do

risco de morte por asma. Assim, incluímos um risco de morte por asma em pacientes com exacerbação.

Identificamos na literatura a taxa de letalidade por asma em pacientes com exacerbação grave clinicamente significativa. (13) Este estudo estimou o impacto de um serviço de ambulância ao invés do paciente ir por conta própria para a consulta médica ou visita de emergência, um alto padrão de cuidado em comparação ao que temos hoje. Um total de 240 pacientes com asma foram incluídos. Ao longo do estudo foram relatados 367 casos de exacerbação, sendo que 351 foram moderadas (158; 45%) ou graves (193; 55%). Seis pacientes morreram devido a uma exacerbação. Então, a taxa de letalidade associada a exacerbação grave clinicamente significativa foi estimada em $3,108\% \left(\frac{6/351}{0.55} \right)$.

Além disso, dados de um estudo de registro de internações do Reino Unido¹ encontrou uma probabilidade de 2,478% de morte associada à asma aguda grave entre os pacientes internados com asma aguda grave com 45 anos ou mais, refletindo a idade da população do estudo eXpeRience. (6) Este risco de morte engloba pacientes com asma que vão para o hospital e não incluem as mortes que ocorrem na comunidade.

Por fim, Dewilde e colaboradores relataram que a taxa de letalidade por exacerbação grave clinicamente significativa é de 2,08%. (14) Esse risco de morte foi aplicado, independentemente do tratamento, apenas para exacerbação grave clinicamente significativa.

7. Dados de custo

O estudo INNOVATE (4) coletou os recursos utilizados pelos pacientes em termos de consultas médicas, visitas ambulatoriais, visitas de emergência, hospitalização, medicação de resgate e dias em centros de reabilitação.

¹ Clinical and Health Outcomes Knowledge (CHKS) database collated from the UK National Health Service (NHS) data.

O modelo inclui custos com as exacerbações, com consultas de rotina e com medicamentos. Os dois primeiros são aplicados igualmente para ambos os grupos de tratamento, sendo a única diferença relacionada ao custo de exacerbação ocasionada por conta das diferentes taxas deste evento entre os grupos de tratamento. O custo com os medicamentos difere entre os grupos, pois no braço omalizumabe o custo deste medicamento é adicionado ao custo da terapia padrão. Todos os custos foram descontados a taxa de 5% ao ano.

7.1. Custo da exacerbação

Os dados de utilização de recurso para o tratamento da exacerbação foram identificados do estudo clínico (INNOVATE) (4), sendo os recursos utilizados durante o período da exacerbação. O estudo clínico reportou a data de início e fim da exacerbação. As exacerbações duraram, em média, 12,5 dias.

A Tabela lista o número de pacientes que utilizaram cada recurso para o tratamento da exacerbação ao longo do estudo clínico. Assim, foi possível calcular o percentual de pacientes que utilizaram cada um dos recursos.

Tabela 3. Utilização de recurso para tratamento das exacerbações.

Utilização de recurso	Nº de pacientes	% de pacientes
<i>Exacerbação leve clinicamente significativa (n=195)</i>		
Consulta médica	45	23,1
Consulta em casa	0	0
Visita ambulatorial	5	2,6
Centro de reabilitação	0	0
Visita de emergência	9	4,6
Hospitalização	17	8,7
Medicação de resgate	57	29,2
<i>Exacerbação grave clinicamente significativa (n=204)</i>		
Consulta médica	34	16,7
Consulta em casa	2	1,0
Visita ambulatorial	4	2,0
Centro de reabilitação	1	0,5
Visita de emergência	14	6,9
Hospitalização	27	13,2
Medicação de resgate	68	33,3

Para medicação de resgate consideramos o B2CA na sua dose recomendada para o tratamento da crise (80). Sendo: B2CA - Salbutamol - Aerossol 100 microgramas por dose - 4 a 8 inalações, por via oral, a cada 20 minutos até 3 doses, seguido da mesma dose a cada 1 a 4 horas conforme necessário. Consideramos 8 inalações por aplicação.

Os custos unitários de exames, procedimentos e consultas médicas foram obtidos da CBHPM 2015 (atualização de 2017). Custo da diária de internação foi extraído da Pesquisa UNIDAS de 2016, sendo de R\$3.311,62. Foi considerado um tempo médio de internação de 4 dias. (15)

O custo com medicamentos foi coletado da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), com base no preço fábrica (18% ICMS). A Tabela 1 apresenta o custo unitário de cada recurso incluído no modelo.

Tabela 1. Custos unitários para tratamento da exacerbação.

Recurso	Custo unitário	Fonte
Consulta médica	R\$ 91,65	CBHPM 1.01.01.01-2
Consulta em casa	R\$ 148,20	CBHPM 1.01.01.02-0
Visita ambulatorial	R\$ 91,65	CBHPM 1.01.01.03-9
Centro de reabilitação*	R\$ 425,60	CBHPM 2.01.03.25-5
Visita de emergência	R\$ 1.601,90	Microcosting (Tabela 5)
Hospitalização	R\$ 13.246,48	Pesquisa UNIDAS/(15)
Medicação de resgate	R\$ 47,94	PF18%-CMED (16)

* Assumiu-se 10 atendimentos para fisioterapia respiratória.

Tabela 5. Custos visita de emergência.

Recurso	Custo	Quantidade	Fonte
Diária de emergência	R\$ 460,60	1	Planserv 71.00.118-1
Consulta com especialista	R\$ 91,65	1	CBHPM 1.01.01.01-2
Hemograma	R\$ 15,61	1	CBHPM 4.03.04.36-1
Glicose	R\$ 7,04	1	CBHPM 4.03.02.04-0
Ureia	R\$ 7,04	1	CBHPM 4.03.02.58-0
Creatinina	R\$ 7,04	1	CBHPM 4.03.01.63-0
Gasometria	R\$ 33,03	4	CBHPM 4.03.02.01-6
Coagulograma	R\$ 44,24	1	CBHPM 4.03.04.92-2
CK	R\$ 19,38	2	CBHPM 4.03.01.64-8
CK MB	R\$ 38,94	2	CBHPM 4.03.01.66-4
Troponina	R\$ 59,69	2	CBHPM 4.03.02.57-1
Mioglobina	R\$ 59,69	2	CBHPM 4.03.02.24-5
ECG	R\$ 48,06	1	CBHPM 4.01.01.01-0
Ecocardiograma	R\$ 433,10	1	CBHPM 4.09.01.10-6
TOTAL		R\$ 1.601,90	

A utilização de recurso foi custeada com base nos valores unitários de cada item. O custo da exacerbação é a mesma, independentemente do tratamento que está sendo utilizado. O custo médio de uma exacerbação leve clinicamente significativa foi estimado em R\$1.266,27 e de uma exacerbação grave clinicamente significativa em R\$1.899,71.

7.2. Custo com medicamento: terapia padrão

Na terapia padrão assumiu-se que todos os pacientes fazem uso de CI e B2LA. Muitos pacientes fazem uso de outras medicações para a asma, como indicado na descrição das características dos pacientes no *baseline* do estudo clínico INNOVATE (4)(Tabela 6.).

Tabela 6. Características dos pacientes no basal do estudo INNOVATE. (4)

Característica	Omalizumabe + terapia padrão*	Terapia padrão*
Pacientes em uso de:		
Antileucotrieno	35%	34%
Teofilina	31%	24%
Beta-agonista oral	0,5%	0,5%
Manutenção oral com esteroide	23%	20%

* Corticoide inalatório + LABA

Média ponderada para os dois grupos de tratamento foi calculada para identificar o percentual de utilização das medicações concomitantes. O custo com medicamentos foi coletado da CMED, com base no preço fábrica (PF). (16)

Para os medicamentos isentos de ICMS utilizou-se o PMVG com 0% de ICMS e para os demais medicamentos utilizou-se o PMVG com 18% de ICMS. Os medicamentos antileucotrieno e teofilina não foram incluídos na análise, pois não estão disponíveis no mercado Brasileiro para a indicação de asma.

Cada princípio ativo possui mais de um produto disponível no Brasil, assim o medicamento de referência de cada princípio ativo foi selecionado para servir de base para a precificação. Os nomes dos medicamentos de referência estão listados na tabela 7 abaixo.

Tabela 7. Custo com medicamento em pacientes no grupo terapia padrão.

Custo medicamento	Custo da caixa	# doses/caixa	Unidade/dose	Dose diária	Custo diário	% de pacientes
CI ¹	R\$ 47,45	60	400	400	R\$0,79	100%
LABA ²	R\$ 93,15	60	12	48	R\$6,21	100%
SABA ³	R\$ 28,34	200	100	800	R\$1,13	0,5%
OCS ⁴	R\$ 16,96	10	20	50	R\$4,24	22%
Custo total (2 semanas)					R\$111,15	

CI: corticoide inalatório; LABA: beta agonista de longa ação; SABA: beta agonista de curta ação; OCS: corticosteroide oral.

¹ Produto: BUSONID / Laboratório: BIOSINTETICA / Apresentação: 400MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 60

² Produto: FORADIL / Laboratório: NOVARTIS / Apresentação: 12MCG CAP PO INAL CT BL AL/AL X 60

³ Produto: AEROJET / Laboratório: CHIESI / Apresentação: 100MCG / DOSE SOL AER CT TB AL X 15G

⁴ Produto: METICORTEN / Laboratório: MANTECORP / Apresentação: 20MG COM CT BL AL PLAS INC X 10

Cabe ressaltar que como todos estes custos referentes a terapia padrão não são arcados pelas operadoras de saúde, eles não foram considerados no caso base da análise. No caso base foi considerado que o custo para as operadoras de saúde é zero para o tratamento padrão.

7.3. Custo com medicamento: Omalizumabe mais terapia padrão

Assumiu-se que a dose administrada para cada paciente é a mesma observada no estudo INNOVATE (4) e eXpeRience (6). O custo médio pode foi calculado com base no número de miligramas utilizado por paciente, considerando o aproveitamento da ampola (Tabela 8).

Tabela 8. Cálculo do custo com omalizumabe.

Item	Custo por mg
Dose muito alta: % pacientes	11%
375mg 2x/mês. Mg ou ampola por mês:	750mg
Custo total por 2 semanas	R\$ 5.084
Dose alta: % pacientes	17%
300mg 2x/mês. Mg ou ampola por mês	600mg
Custo total por 2 semanas	R\$ 4.067
Dose intermediária: % pacientes	19%
225mg 2x/mês. Mg ou ampola por mês	450mg
Custo total por 2 semanas	R\$ 3.728
Dose baixa: % pacientes	32%
300mg 1x/mês. Mg ou ampola por mês	300mg
Custo total por 2 semanas	R\$ 2.033
Dose muito baixa: % pacientes	21%
150mg 1x/mês. Mg ou ampola por mês	150mg
Custo total por 2 semanas	R\$ 1.017
Custo total por 2 semanas	R\$ 2.823*

* Considerando o Preço Fábrica com 18% de ICMS.

8. Análise de custo-efetividade

O modelo calcula os custos e desfechos incrementais dos dois grupos de tratamento com base na fórmula:

$$\frac{Custo_{Omalizumabe+IC+LABA} - Custo_{IC+LABA}}{Eficácia_{Omalizumabe+IC+LABA} - Eficácia_{IC+LABA}}$$

Onde $Custo_{Omalizumabe+IC+LABA}$ e $Custo_{IC+LABA}$ representam os custos associados a terapia padrão mais omalizumabe e terapia padrão isolada, respectivamente, e $Eficácia_{Omalizumabe+IC+LABA}$ e $Eficácia_{IC+LABA}$ representam os desfechos de interesse para os dois grupos.

O desfecho clínico do modelo é o número de exacerbações por paciente e o desfecho econômico é o custo médico direto. No caso base, os custos e desfechos foram considerados para o horizonte de tempo *lifetime* sob a perspectiva do pagador (apenas custos médicos diretos foram considerados). Os pacientes que respondem ao tratamento com omalizumabe têm um máximo de 5 anos de tratamento com esta droga, após este período seguem o

tratamento apenas com terapia padrão (nenhum benefício relacionado ao omalizumabe é considerado após 5 anos). Os pacientes que não respondem descontinuem o tratamento na semana 16 e seguem o tratamento apenas com terapia padrão. Todos os custos e benefícios foram descontados a uma taxa de 5% ao ano.

O custo por paciente mostrou que o custo médio de tratamento e exacerbação é de R\$129.386,00 para terapia padrão e de R\$195.281,00 para omalizumabe associado à terapia padrão. O modelo estimou que o número de pacientes que experimentaram exacerbações leves clinicamente significantes, exacerbações graves clinicamente significantes e que morrem. Os dados de custo estão apresentados na Tabela .

A razão de custo efetividade incremental (RCEI) é de R\$60.293,00 por ano de vida salvo. Estes resultados estão apresentados na Tabela . Se considerarmos que o custo do tratamento padrão existe, mesmo que não sendo coberto pelas operadoras de saúde, a razão de custo efetividade incremental (RCEI) cai para R\$43.726,00 por ano de vida salvo.

Tabela 9. Resultado de custo-efetividade: caso base.

Resultados	Omalizumabe	SoC	Incremental
Custo total	R\$ 195.281,00	R\$ 129.386,00	R\$ 65.894,00
Medicamentos	R\$ 142.034,00	R\$ 0	R\$142.034,00
Exacerbações significativas	R\$ 31.720,00	R\$ 75.725,00	-R\$ 44.004,00
Exacerbações significativas severas	R\$ 21.526,00	R\$ 53.662,00	-R\$ 32.135,00
Morte por outras causas	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Morte por exacerbação severa	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Eficácia - LY	14,49	13,39	1,09
RCEI (R\$ / LY)	R\$60.293,00		

TP: terapia padrão; ENGCS: exacerbação não grave clinicamente significante; EGCS: exacerbação grave clinicamente significante; ECS: exacerbação clinicamente significante; RCEI: Razão de custo efetividade incremental; LY: life-years (anos de vida).

9. Análise de sensibilidade

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida no mesmo e a identificação das variáveis que mais afetam essa incerteza. Desta forma, análise de sensibilidade probabilística foi desenvolvida com o objetivo de avaliar as incertezas inerentes ao modelo econômico.

9.1. Análise de sensibilidade probabilística

O modelo foi desenhado para apresentar os resultados de forma determinística (caso base) e também como um modelo probabilístico (análise de sensibilidade probabilística). Para a análise de sensibilidade probabilística uma distribuição de probabilidade foi atribuída aos custos e probabilidades para refletir a incerteza associada a estimativa destes valores. Isto permitirá o cálculo do intervalo de confiança para custos e benefícios. A Tabela apresenta a distribuição de probabilidade de todas as variáveis que podem ser variadas na análise de sensibilidade probabilística.

Tabela 10. Distribuições utilizadas na análise de sensibilidade probabilística.

Parâmetro	Distribuição	Base	DP
Idade inicial	Normal	45,0000	4,50
% de homens	Beta	0,3510	0,04
Resposta em 16 semanas	Beta	0,6990	0,07
Mortalidade CSS	Beta	0,0208	0,00
Prob. De CS - Omalizumabe	Beta	0,0377	0,00
Prob. De CS - SoC	Beta	0,1718	0,02
Prob. De CSS - Omalizumabe	Beta	0,0077	0,00
Prob. De CSS - SoC	Beta	0,0811	0,01
Custo total - Omalizumabe	Gama	2823,1342	282,31
Custo total - SoC	Gama	111,1502	11,12
Custo total - CS	Gama	1266,2684	126,63
Custo total - CSS	Gama	1899,7127	189,97
Tempo máximo de tratamento	Normal	5,0000	2,00

Os custos unitários são variados de acordo com uma distribuição normal com um desvio padrão igual a 10% do valor médio.

Foi considerado um limite de disposição a pagar de R\$91.761,00 (três vezes o PIB *per capita* do Brasil), pois segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) (17), deve-se utilizar o valor de três vezes o PIB *per capita* (18) do país em questão para se avaliar a custo-efetividade de uma intervenção.

A Figura 2 e a Figura 3 apresentam a curva de aceitabilidade de custo-efetividade (*Cost-effectiveness Acceptability curve*) e o plano de custo efetividade incremental, respectivamente. A curva de aceitabilidade mostra para diferentes limites de disposição a pagar (eixo x) a proporção de resultados com base na análise probabilística (eixo y) que resultaram em razões de custo efetividade incremental inferiores à disposição a pagar. O plano de custo efetividade mostra todos os resultados incrementais de custo e benefício de cada uma das 1.000 análises rodadas pela análise probabilística, assim é possível avaliar e classificar os resultados em: Quadrante 1 (efetividade incremental > 0 e custo incremental > 0); Quadrante 2 (efetividade incremental < 0 e custo incremental > 0); Quadrante 3 (efetividade incremental < 0 e custo incremental < 0) e Quadrante 4 (efetividade incremental > 0 e custo incremental < 0). Observa-se pela figura que em 100% dos resultados omalizumabe associado à terapia padrão teve um melhor benefício clínico com maior custo que a terapia padrão isolada e em 10,9% dos resultados omalizumabe associado à terapia padrão teve um melhor benefício clínico com menor custo, sendo *cost-saving*.



Figura 2. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade (*Cost-effectiveness Acceptability curve*).

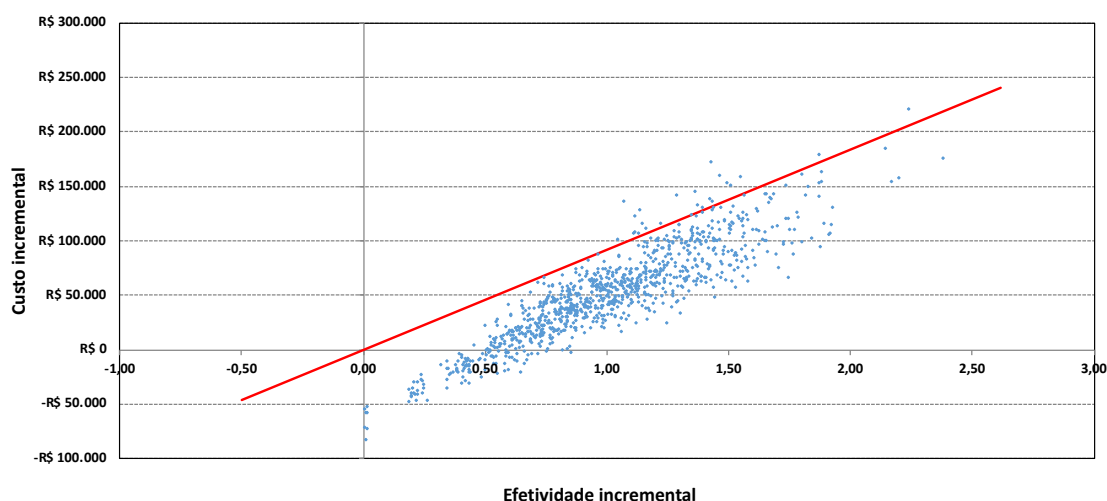


Figura 2. Plano de custo-efetividade.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante ressaltar que há já sólida evidência em favor dos benefícios do omalizumabe como terapia adicional à terapia padrão tanto para crianças quanto para adolescentes e adultos, incluindo estudos de longo prazo, em uma etapa do tratamento em que poucas alternativas terapêuticas com perfil adequado de segurança e acúmulo de evidências clínicas de eficácia estão disponíveis para os pacientes.

De acordo com a revisão de estudos econômicos, o uso de omalizumabe como terapia adicional ao tratamento padrão foi associado a melhora nos desfechos clínicos, contudo, para alguns dos cenários avaliados os resultados não se mostraram custo-efetivos.

A análise de custo-efetividade realizada mostrou que o tratamento com omalizumabe tem maior benefício comparado a terapia padrão e gerou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$60.293,00 por ano de vida salvo.

Análise de sensibilidade também foi desenvolvida para avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros sobre o resultado encontrado e demonstraram que os resultados permanecem estáveis a favor do omalizumabe.

As análises econômicas em saúde são ferramentas eficientes para suporte à alocação de recursos para formuladores de políticas de saúde e financiadores do Sistema Privado de Saúde Brasileiro, pois oferecem projeções no longo prazo. A contribuição deste modelo econômico, que utilizou dados de custos e padrões de tratamento da prática médica local, é auxiliar aos formuladores de políticas de saúde e gestores de saúde na tarefa de estimar o impacto no orçamento do uso de omalizumabe no tratamento da asma alérgica persistente moderada a grave e avaliar a viabilidade da sua incorporação.

11. REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention - Updated 2018 [Internet]. 2018. p. 162. Available from: <http://www.ginasthma.org/>
2. Suzuki C, Carvalho-Netto E, Maia S, Silva N. Avaliação econômica da adição de omalizumabe ao tratamento de pacientes com asma alérgica grave não controlada sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde do Brasil. *RBM Rev Bras Med*. 2015;72:18–26.
3. Suzuki C, Lopes da Silva N, Kumar P, Pathak P, Ong SH. Cost-effectiveness of omalizumab add-on to standard-of-care therapy in patients with uncontrolled severe allergic asthma in a Brazilian healthcare setting. *J Med Econ*. 2017;20(8):832–9.
4. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet 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;60(17):309–16.
5. Busse W, Corren J, Lanier B, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa G, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:184–90.
6. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, Georgiou P, Peachey G, Bruce J. The eXpeRience registry: The “real-world” effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med*. 2013;107(8):1141–51.
7. Ministério da Saúde (Brasil). Relação nacional de medicamentos essenciais: RENAME. Série B. Textos Básicos de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 250 p.

8. GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Serevent Spray (xinafoato de salmeterol) [Bula]. Rio de Janeiro; p. 1–12.
9. Biosintética Farmacêutica Ltda. Formocaps (fumarato de formoterol di-hidratado) [Bula]. São Paulo; p. 1–8.
10. Tough SC, Hessel PA, Ruff M, Green FH, Mitchell I, Butt JC. Features that distinguish those who die from asthma from community controls with asthma. *J asthma*. 1998;35(8):657–65.
11. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, 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(20):302–8.
12. Holgate S, Bousquet J, Wenzel S, Fox H, Liu J, Castellsague J. Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. *Curr Med Res Opin*. 2001;17(4):233–40.
13. Löwhagen O, Ekström L, Holmberg S, Wennerblom B, Rosenfeldt M. Experience of an emergency mobile asthma treatment programme. *Resuscitation*. 1997 Nov;35(3):243–7.
14. Dewilde S, Turk F, Tambour M, Sandström T. The economic value of anti-IgE in severe persistent, IgE-mediated (allergic) asthma patients: adaptation of INNOVATE to Sweden. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:1765–76.
15. Costa E, Caetano R, Werneck GL, Bregman M. Estimativa de custo da asma em tratamento ambulatorial: estudo com dados de mundo real. *Rev da Saúde Pública*. 2018;52:27.
16. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/cmed>
17. Organização Mundial de Saúde (OMS) [Internet]. Available from: http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html
18. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Produto Interno Bruto (PIB) [Internet]. Available from: http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1830&id_pagina=1
19. Silva EN, Galvão TF, Gomes M, Tolentino M. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. *Rev Panam Salud Pública*. 2014;35(3):219–27.

Formulário de avaliação de qualidade de estudos de avaliações econômicas.

a. Delineamento do estudo	Suzuki <i>et al</i> 2015 (74)	Suzuki <i>et al</i> 2017 (75)
1. A pergunta do estudo foi feita de forma adequada, clara e passível de ser respondida?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
2. A população-alvo do estudo foi descrita de forma clara?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
3. As principais alternativas foram incluídas no estudo, bem como foi fornecida uma descrição abrangente das alternativas analisadas?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
4. O horizonte temporal do modelo foi longo o suficiente para refletir as principais diferenças - de custo e de desfecho em saúde - entre as estratégias analisadas?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
5. A perspectiva do estudo foi informada?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
6. O estudo analisa tanto custos quanto desfechos em saúde?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
7. O tipo de avaliação econômica foi informado?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
b. Mensuração dos desfechos em saúde e dos custos		
Desfechos em saúde		
9. As medidas de desfecho em saúde foram descritas de forma clara e são pertinentes à pergunta do estudo?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
10. As fontes das estimativas dos desfechos em saúde foram descritas e justificadas e estão em consonância com a população alvo?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
11. Foram utilizados métodos e suposições para extrapolar resultados de curto prazo em resultados finais (de médio ou longo prazos), sendo eles descritos e justificados?	() Sim () Não (x) Não está claro () Não aplicável	() Sim () Não (x) Não está claro () Não aplicável
12. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de ensaio clínico, o protocolo de pesquisa reflete o que ocorreria regularmente na prática clínica?	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável
13. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de revisão sistemática, a qualidade da evidência foi informada?	() Sim () Não () Não está claro (x) Não aplicável	() Sim () Não () Não está claro (x) Não aplicável
14. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de estudos observacionais ou de suposições, o uso dessas informações deveu-se pela ausência de evidência de melhor qualidade?	() Sim () Não () Não está claro (x) Não aplicável	() Sim () Não () Não está claro (x) Não aplicável
Custos		
1. Os custos foram descritos de forma clara?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
2. A mensuração dos custos está de acordo com a perspectiva adotada no estudo?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
3. O método adotado para apuração dos custos foi descrito e adequado?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro

a. Delineamento do estudo	Suzuki <i>et al</i> 2015 (74)	Suzuki <i>et al</i> 2017 (75)
4. Houve informação sobre a moeda e o período em que os custos foram coletados?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
5. Se os custos foram coletados em diferentes períodos, houve ajuste pela inflação?	Não se aplica	Não se aplica
6. Custos e desfechos futuros foram ajustados pela mesma taxa de desconto, e esta foi adequada?	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável
c. Análise e interpretação dos resultados		
Modelo analítico		
7. Foi utilizado um modelo analítico e este é adequado aos objetivos propostos no estudo?	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável
8. Os estados de saúde representados no modelo analítico refletem o processo biológico da doença e as consequências do uso das tecnologias em investigação?	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável
9. A incerteza metodológica foi contornada?	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável	() Sim () Não (x) Não está claro () Não aplicável
10. A incerteza estrutural foi contornada?	() Sim () Não (x) Não está claro () Não aplicável	() Sim () Não (x) Não está claro () Não aplicável
11. A incerteza quanto à heterogeneidade foi contornada?	() Sim (x) Não () Não está claro	() Sim (x) Não () Não está claro
12. A incerteza quanto aos parâmetros foi contornada?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
Resultados		
13. A apresentação dos resultados do estudo foi baseada em algum tipo de razão entre custos e desfechos em saúde?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
14. A discussão dos resultados do estudo foi ampla o suficiente, incluindo os principais aspectos relevantes aos pacientes e ao tomador de decisão?	(x) Sim () Não () Não está claro	() Sim (x) Não () Não está claro
15. Houve informação sobre a consistência interna do modelo?	() Sim (x) Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
16. Houve informação sobre a consistência externa do modelo?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
d. Informações gerais		
17. A fonte de financiamento do estudo foi descrita de forma adequada?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
18. Os autores declararam seus potenciais conflitos de interesse?	() Sim () Não (x) Não está claro	() Sim () Não (x) Não está claro
19. O estudo foi aprovado por alguma instituição habilitada em ética em pesquisa?	() Sim () Não (x) Não está claro	() Sim () Não (x) Não está claro

Fonte: Silva *et al.*, 2014. (19)

ANEXO 2. Revisão de Estudos econômicos

A busca de estudos obedeceu as normas utilizadas na revisão sistemática que consta do dossiê de Eficácia e segurança. Os selecionados são apresentados na sequência.

Suzuki, 2015 - Estudo econômico brasileiro (1)

Foi desenvolvida uma análise econômica sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) com objetivo de determinar a relação de custo-efetividade de omalizumabe adicionado à terapia padrão *versus* terapia padrão isolada em pacientes com asma alérgica grave não controlada. O modelo de Markov utilizado na análise considerou uma coorte hipotética de pacientes com asma alérgica grave não controlada. Conforme ilustrado na Figura 3. foram considerados os seguintes estados de saúde: sintomas diários (controle otimizado da asma), exacerbação não grave CS e exacerbação grave CS. A morte foi separada em: morte por qualquer causa e morte em decorrência de uma exacerbação grave da asma. Foram considerados no modelo ciclos trimestrais e um horizonte temporal de 40 anos, ou aproximadamente por toda a vida, uma vez que a expectativa de vida do brasileiro é de aproximadamente de 75 anos.

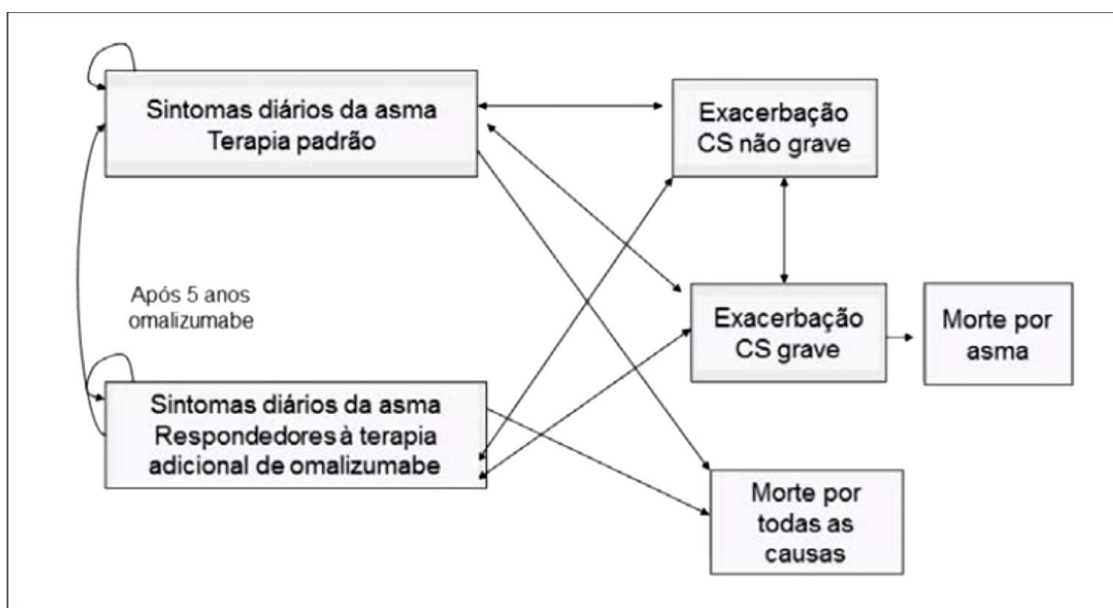


Figura 3. Estrutura do modelo de Markov. Suzuki, 2015. (1)

CS: clinicamente significativa.

Os desfechos foram medidos em termos de exacerbações clinicamente significativas (CS) (compreenderam os eventos não graves e graves) e exacerbações graves CS evitadas. Para avaliação da robustez do modelo foram realizadas análises de sensibilidade univariada e probabilística. Uma taxa de desconto anual de 5% foi aplicada para custos e benefícios. Os dados clínicos utilizados no modelo basearam-se no estudo INNOVATE (2). Para a terapia padrão, o número de exacerbações CS foi 191 de 210 pacientes, a taxa de exacerbações CS foi 91% (191/210) em 28 semanas (0,538 ano) e o número de pacientes expostos em 1 ano foi 113 (210 x 0,538). Dessa forma, a taxa anual de exacerbações CS foi de 1,689 (191/113). Para o grupo que recebeu a terapia adicional com omalizumabe, o número de exacerbações foi 142 em 209 pacientes, a taxa anual de exacerbações foi de 1,262 (142/113) e o risco de exacerbação para a população total do grupo omalizumabe foi de 0,747 (1,262/1,689).

Aproximadamente 56,5% dos pacientes responderam ao tratamento com omalizumabe. Para esses pacientes, a taxa anual de exacerbação foi estimada em 0,630 e o RR em 0,373. Para os pacientes não respondedores ao omalizumabe assumiu-se as mesmas taxas de exacerbações da terapia padrão. A taxa de mortalidade associada a exacerbações graves CS foi obtida do DATASUS, enquanto a mortalidade por todas as causas foi obtida do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

Com relação à utilização de recursos e custos, foram considerados custos de exacerbações, consultas médicas de rotina e medicamentos. Todos os custos foram referidos em Real (R\$) (taxa de conversão de R\$/USD:0,402 em outubro de 2014). As informações referentes à utilização dos recursos durante as exacerbações foram obtidas de análises derivadas do estudo INNOVATE (2), e validadas com especialistas brasileiros de forma a refletir a prática clínica local. A valoração foi feita de acordo com o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e com o Banco de Preços em Saúde (BPS).

O custo total com exacerbação não grave CS foi de R\$ 50,38 (Tabela 11), para exacerbação grave CS foi de R\$ 74,34 (Tabela 11), e o custo estimado com medicamentos da terapia padrão (CI + B2LA) foi de R\$ 1.394,00 (Tabela 12.). Com relação às consultas médicas, foi considerado uma a cada três meses totalizando R\$ 40,00 por paciente/ano. Já o custo total por ano com omalizumabe foi de R\$ 45.073,00 com base na dose média obtida do estudo INNOVATE (2) (Tabela 13.).

Tabela 11. Uso de recursos e custos das exacerbações da asma. Suzuki, 2015. (1)

	Total utilizado N (%) [§]	Custo unitário (R\$) [#]	Custo total (R\$) [¥]
Exacerbação não grave clinicamente significativa (n=195)			
Consulta médica	45 (23,1)	10,00	2,31
Consulta ambulatorial	5 (2,6)	10,00	0,26
Consulta de emergência	9 (4,6)	12,47	0,57
Internação hospitalar	17 (8,7)	538,73	46,97
Medicação de resgate	57 (29,2)	0,95	0,28
Custo total			50,38
Exacerbação grave clinicamente significativa (n=204)			
Consulta médica	34 (16,7)	10,00	1,67
Consulta ambulatorial	4 (2,0)	10,00	0,20
Consulta de emergência	14 (6,9)	12,47	0,86
Internação hospitalar	27 (13,2)	538,73	71,30
Medicação de resgate	68 (33,3)	0,95	0,32
Custo total			74,34

§ Obtido do estudo INNOVATE e validado e complementado por especialistas brasileiros, de modo a refletir a prática clínica local. # Custos unitários das consultas foram obtidos do SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS), competência out/2014. O custo de internação hospitalar foi baseado na média de valores gastos com hospitalização causada por asma em 2013 (último ano disponível). Como medicação de resgate, foi considerado B2CA, salbutamol, spray aerossol, 100 µg por dose. Este custo para o período da exacerbação foi calculado de acordo com a dose recomendada para o manejo da exacerbação aguda da asma, de acordo com a bula do medicamento. O custo unitário do medicamento foi baseado no menor valor encontrado em 2014. ¥ O

custo total foi estimado através da multiplicação do custo unitário pelo percentual do total utilizado de cada recurso, conforme coletado no estudo INNOVATE.

Tabela 12. Custos dos medicamentos da terapia padrão (CI+B2LA). Suzuki, 2015. (1)

	Custo/ apresentação [§]	Doses/ apresentação	Dose	Dose/dia	Custo diário	% de pacientes [#]	Custo total R\$
CI*	R\$ 0,44	1	400 µg	1.600	R\$ 1,76	100%	1,76
B2LA**	R\$ 0,47	1	12 µg	48	R\$ 1,88	100%	1,88
B2CA***	R\$ 2,96	200	100 µg	800	R\$ 0,12	100%	0,12
CO****	R\$ 0,11	1	20 mg	50	R\$ 0,28	22%	0,06
Custo total anual							1.394,00

CI: Corticosteroide inalatório; B2LA: Beta-2-agonista de longa ação; B2CA: Beta-2-agonista de curta ação; CO: corticosteroide oral. * Budesonida cápsulas de 400 µg; ** Formoterol cápsulas de 12µg; *** Salbutamol aerossol 100 µg/dose; **** Prednisolona comprimidos de 20 mg. § Os custos unitários foram baseados nos menores custos de aquisição encontrados em 2014. # Percentual de pacientes em uso do medicamento no estudo INNOVATE.

Tabela 13. Cálculos dos custos de medicamentos para terapia adicional de omalizumabe. Suzuki, 2015. (1)

Medicamento, dose % e pacientes	Custo total por mês	
	por ampola	por mg
Omalizumabe, 375 mg 2x/mês (11% de pacientes)	R\$ 7.655,00	R\$ 6.385,00
Omalizumabe, 300 mg 2x/mês (17% dos pacientes)	R\$ 5.114,00	R\$ 5.114,00
Omalizumabe, 225 mg 2x/mês (19% dos pacientes)	R\$ 5.114,00	R\$ 3.844,00
Omalizumabe, 300 mg 1x/mês (32% dos pacientes)	R\$ 2.557,00	R\$ 2.557,00
Omalizumabe, 150 mg 1x/mês (21% dos pacientes)	R\$ 1.287,00	R\$ 1.287,00
Custo total por ano	R\$ 45.073,00	R\$ 40.550,00

Nota: O custo de omalizumabe foi baseado no menor custo de aquisição encontrado em 2014. O custo total contemplou os custos do medicamento e da administração.

A análise de sensibilidade univariada considerou variações nas taxas de mortalidade relacionada com exacerbação grave da asma (um cenário assumindo a

inexistência da mortalidade e outro alterando a taxa para 2,874%), custo por ampola e do desperdício da ampola de omalizumabe (redução até encontrar uma razão de custo efetividade incremental [RCEI] menor que o limite arbitrariamente escolhido de três produtos interno bruto [PIB] *per capita* do país para o ano de 2013 e uso de omalizumabe por miligramas), horizonte temporal (cenários em 5 e 20 anos), duração do tratamento com adição de omalizumabe (cenários com 2 e 10 anos), diferentes taxas de exacerbação (50% abaixo e acima das utilizadas no caso base) e taxa de desconto (07% e 7,5%). Já a análise de sensibilidade probabilística considerou variações de custos e eficácia. As curvas de custo efetividade foram calculadas com base em 1.000 simulações. Os parâmetros variados foram: custos unitários da terapia padrão, administração de omalizumabe, consultas médicas de rotina e exacerbações não grave e graves CS.

De acordo com os resultados, no caso base, a adição de omalizumabe representou uma RCEI de R\$ 78.351,00 por exacerbações CS evitadas e R\$ 103.170,00 por exacerbações graves CS evitadas quando comparado à terapia padrão (TP) isolada (Tabela 14.). Esses resultados foram confirmados nas análises de sensibilidade.

Tabela 14. Resultados do caso base. Suzuki, 2015. (1)

	Omalizumabe + TP	TP	Diferença
ECS por paciente	40,5	42,0	1,5
EGCS por paciente	20,9	22,0	1,1
Custo total por paciente (R\$)	137.167,00	19.967,00	117.199,00
RCEI (R\$)	78.351,00 por ECS evitada 103.170,00 por EGCS evitada		

TP: Terapia padrão; ECS: exacerbação clinicamente significativa; EGCS: exacerbação grave clinicamente significativa; RCEI: razão de custo-efetividade incremental, calculada como a diferença entre os custos totais dividida pela diferença entre os desfechos, ou seja, o total de exacerbações evitadas (ECS e EGCS) entre os dois tratamentos comparados.

A curva de aceitabilidade de custo efetividade indicou que a probabilidade da RCEI ser menor que R\$ 72.195,00 (3 x o PIB *per capita* do país para o ano de 2013) é de aproximadamente 30% para exacerbações CS evitadas (

Figura 4.). Já o plano de custo efetividade é mostrado na Figura 5..

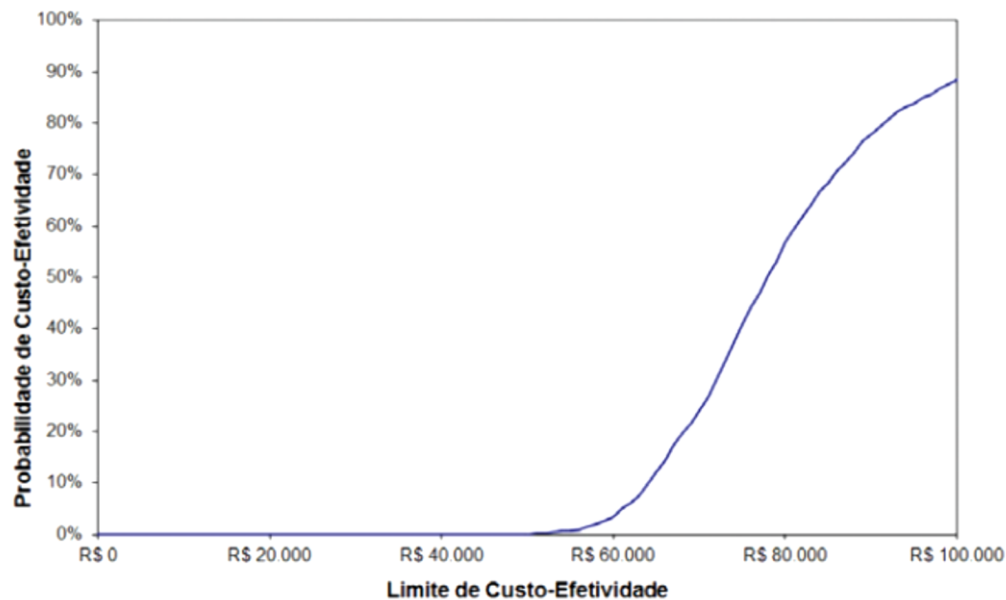


Figura 4. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade para terapia adicional de omalizumabe *versus* terapia padrão isolada para o desfecho exacerbação CS evitada. Suzuki, 2015. (1)

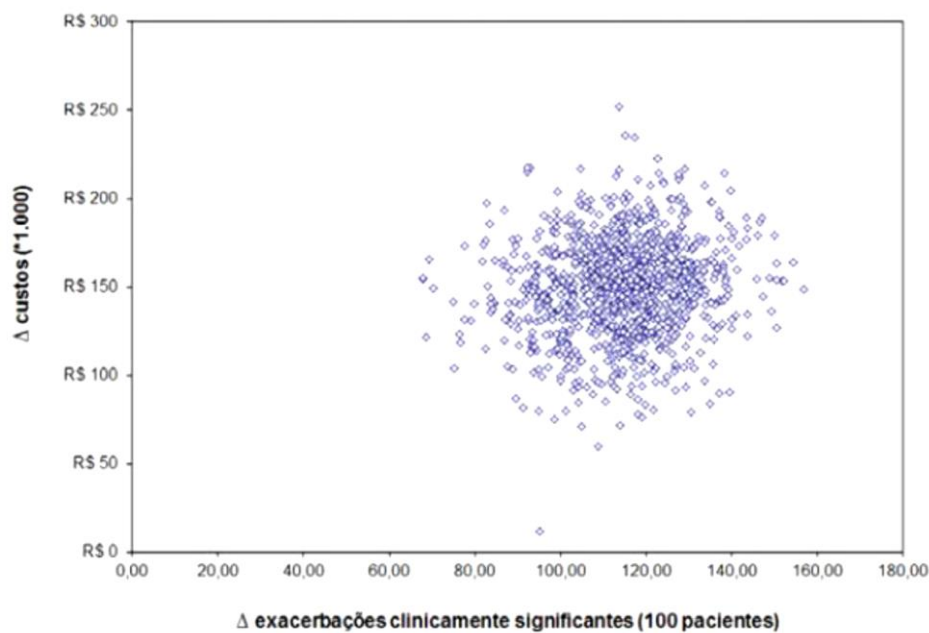


Figura 5. Plano de custo-efetividade para terapia adicional de omalizumabe *versus* terapia padrão isolada. Suzuki, 2015. (1)

Ainda de acordo com a análise de sensibilidade univariada, para alcançar uma RCEI igual a R\$ 72.195,00 por exacerbação grave CS, é necessária uma redução de 30% sobre o custo de aquisição do medicamento em relação ao utilizado no caso base. Com esta redução, a análise de sensibilidade probabilística demonstrou uma probabilidade de 52% da RCEI ser menor de 3 vezes o PIB *per capita*. Já para alcançar uma probabilidade de pelo menos 70% de a RCEI ser menor que 3 vezes o PIB *per capita*, é necessária uma redução de 35% no custo de aquisição no caso base. Dessa forma o estudo conclui que o custo de aquisição de omalizumabe é um fator impactante nos resultados dessa análise, sendo necessária uma redução de 35% sobre o valor utilizado no caso base para alcançar uma RCEI atrativa.

Suzuki 2017 – Estudo econômico brasileiro (3)

Suzuki *et al.*, 2017 conduziram uma avaliação econômica com o objetivo de examinar o perfil de custo-efetividade da adição de omalizumabe à terapia padrão em pacientes com asma alérgica não controlada no cenário brasileiro. Um modelo de Markov (Figura) foi utilizado para comparar custos e desfechos clínicos para CI + B2LA + medicação de resgate (incluindo CO e B2CA) *versus* a adição de omalizumabe ao esquema, utilizando custos unitários aplicáveis à realidade brasileira. Seis estados de saúde foram contemplados no modelo: “sintomas cotidianos de asma com terapia adicional com omalizumabe” (respondedores segundo a medida GETE), “sintomas cotidianos de asma com terapia adicional com omalizumabe” (não-respondedores ao omalizumabe), “exacerbação clinicamente significativa não grave (CSNS)”, “exacerbação clinicamente significativa grave (CSS)”, “morte por todas as causas” e “óbitos relacionados à asma” (Figure 6). Exacerbações foram simuladas como eventos neste modelo uma vez que um paciente pode experimentar mais de uma exacerbação dentro do ciclo de 3 meses utilizado no modelo. Os parâmetros de entrada do modelo foram baseados no estudo de registro eXpeRience (4), que foi um estudo não comparativo aberto, do tipo registro observacional, que incluiu pacientes em tratamento com omalizumabe de 14 países na Europa,

América e Ásia, seguidos por 2 anos. Os cálculos foram feitos em um horizonte *lifetime*, descontados anualmente a uma taxa de 5%.

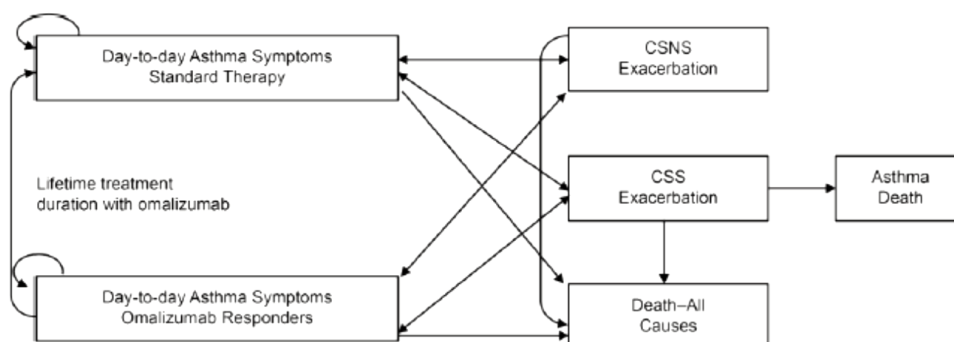


Figura 6. Diagrama do Modelo de Markov em Suzuki 2017. (3)

A análise foi conduzida a partir dos dados de um subgrupo de pacientes do estudo eXpeRience para os quais dados completos estavam disponíveis – 1 ano prévio ao início do tratamento e 1 até 2 anos após o início do tratamento, de modo a permitir que cada paciente aja como controle de si mesmo, em uma abordagem antes-e-depois. Os parâmetros de entrada do modelo, clínicos e de utilidade, estão apresentados nas

Tabela 2 e Tabela 3.

Os dados de utilização de recursos em termos de visitas médicas não agendadas, visitas ambulatoriais hospitalares, visitas à emergência, admissões hospitalares e uso de medicação de resgate foram coletadas do estudo INNOVATE. (2) Os componentes de custo considerados foram custos com exacerbações, visitas de rotina e medicamentos. Custos unitários específicos para o cenário brasileiro foram aplicados aos dados de utilização de recursos para calcular o valor final em reais, tendo como fonte primordial o SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos do SUS. O salbutamol, B2CA, foi considerado como medicação de resgate (R\$ 1,38/*puff*). Para exacerbações, tanto as graves quanto as não graves duraram em média 12,8 dias, conforme os dados do estudo INNOVATE. O custo de manejo da exacerbação foi o mesmo, independente do tratamento empregado. Para o

custo com medicações, os valores unitários foram obtidos do Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde (BPS), tendo como referência o menor preço de aquisição em compras públicas para o ano de 2015.

Tabela 2. Parâmetros clínicos de entrada adotados no modelo de Suzuki 2017. (3)

Terapia	Tempo	N	Taxa de exacerbação CS	Taxa de exacerbação CS grave
Terapia padrão	12 meses antes do início de OMA	416	2112 (5,08)	934 (2,25)
Omalizumabe global	Semana 16	416	175 (1,37)	43 (0,34)
	Mês 8	416	128 (0,85)	35 (0,23)
	Mês 12	416	119 (0,86)	23 (0,17)
	Mês 18	416	123 (0,59)	28 (0,13)
	Mês 24	416	124 (0,60)	32 (0,15)
Omalizumabe - respondedores	Semana 16	312	91 (0,95)	20 (0,21)
	Mês 8	312	73 (0,65)	18 (0,16)
	Mês 12	312	62 (0,60)	16 (0,15)
	Mês 18	312	49 (0,38)	14 (0,09)
	Mês 24	312	62 (0,40)	11 (0,07)

CS, clinicamente significativa.

Tabela 3. Parâmetros de utilidade adotados no modelo de Suzuki 2017. (3)

Fonte	Terapia Padrão	Omalizumabe - Respondedor	Omalizumabe - Todos
Estudo eXpeRience	0,608 (n=37)	0,821 (n=21)	0,810 (n=25)
Estudo QUALITX	0,510 (n=37)	0,729 (n=58)	0,673 (n=78)
Análise de sensibilidade baseada no estudo	0,608	0,827	0,771

Como resultado, a análise indicou que o omalizumabe adicionado à terapia padrão se associa com uma RCEI de R\$ 53.890,00 por anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) ganhos (Tabela 4). Comparado à terapia padrão isolada, para cada 100 pacientes, o número de exacerbações não graves evitadas com a adição de omalizumabe à terapia padrão foi de 2.684, enquanto que as graves somaram 2.603 evitadas (incluindo o número de óbitos em decorrência da asma).

Tabela 4. Resultados da análise custo-efetividade.

Por paciente	Custo total (R\$)	QALYs	Custo incremental R\$	QALY incrementais	Custo incremental por QALY R\$
Terapia padrão	15.340,00	5,64	280.400,00	5,20	53.890,00
Terapia padrão + omalizumabe	295.740,00	10,84			
Número de eventos por 100 pacientes	Exacerbações não-graves clinicamente significativas		Exacerbações graves clinicamente significativas		Óbitos por asma
Terapia padrão	4681		3637		74
Terapia padrão + omalizumabe	1997		1087		22
Eventos evitados com omalizumabe	2684		2551		52

QALY, anos de vida ajustados pela qualidade.

A análise de cenários mostrou que a RCEI foi reduzida em 60% quando os custos foram descontados a uma taxa de 5% e os desfechos a 0%. Os valores de utilidade para os respondedores do estudo QUALITX reduziram a RCEI em apenas 1% indicando que o ganho de utilidade observado nos dois estudos utilidades como fonte de dados foram similares. Por outro lado, considerando uma taxa de mortalidade de 0,5% por asma na população geral brasileira (dados do DATASUS para 2014), a RCEI é aumentada em 45%

conforme identificado na análise de sensibilidade. Assumindo-se uma taxa de exacerbação de 1 por ano com a terapia padrão também aumentou a RCEI em 35%.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística mostraram que em todas as simulações a adição de omalizumabe à terapia padrão aumentou os custos e também os QALYs ganhos. A estimativa pontual dos custos foi de R\$ 280.268,00 variando, na análise probabilística, de R\$ 244.697,00 a R\$348.071,00, enquanto que os QALYS incrementais variaram de 4,44 a 6,72, com estimativa pontual de 5,20.

Os autores concluíram que o omalizumabe, como adição à terapia padrão, parece ser uma opção custo-efetiva em relação à terapia padrão usual para o tratamento de pacientes com asma alérgica grave não controlada, no cenário do sistema de saúde brasileiro.

Dominguez-Ortega, 2015 – Revisão sistemática de estudos econômicos (5)

Dominguez-Ortega et al., 2015 conduziram uma busca em bases de dados eletrônicas (PubMed e EMBASE) para identificar publicações em periódicos com revisão por pares, entre 2009 e 2014, relatando análises de custo-efetividade para diversas terapias para asma. Foram localizados 243 registros, dos quais 22 foram incluídos na versão final da revisão, sendo 11 especificamente sobre omalizumabe. Os resultados da revisão para omalizumabe como terapia adicional à terapia padrão estão apresentados na

Tabela 5.

Conforme os autores, a primeira análise de custo-efetividade do omalizumabe em adultos e adolescentes com asma moderada a grave foi publicada em 2004 por Oba e Salzmanlii, recomendando a medicação apenas para pacientes não fumantes que houvessem sido hospitalizados 5 ou mais vezes ou por 20 dias ou mais por ano independentemente de estarem recebendo terapia máxima para asma. O estudo INNOVATE foi um estudo multinacional publicado em 2006, cujos resultados mostraram que o

omalizumabe proporciona compensações econômicas obtidas da melhora observada em qualidade de vida, obtendo uma RCEI atrativa em pacientes com asma alérgica grave que permanecem com mau controle a despeito da melhor terapia para a asma em curso e sob risco aumentado de requerer atendimento de emergência durante exacerbações agudas da asma. A análise estimou uma RCEI de US\$75.568,00, resultando em um custo por QALY relativamente alto sob a perspectiva da sociedade.

Em 2007, Wu *et al* utilizaram um modelo matemático para concluir que o omalizumabe não mostrou um perfil favorável de custo-efetividade para a maioria dos subgrupos de pacientes com asma severa a moderada. No entanto, conforme pontuado pelos autores da revisão, diversos estudos retrospectivos têm oferecido dados que contradizem essa conclusão. Em adição à melhora clínica bem estabelecida em ensaios clínicos e estudos observacionais de mundo real, associada a menores hospitalizações e menor uso de recursos, estes estudos descrevem custos incrementais relacionados à medicação de aproximadamente €350/mês. A redução nos dias de hospitalização como resultado da redução clínica de exacerbações da asma e menor perda de produtividade (até 12 dias ganhos com omalizumabe) resultam em importante economia de recursos, tanto em termos de custos diretos quanto indiretos.

Tabela 5. Estudos de custo-efetividade do omalizumabe analisados em Dominguez-Ortega 2015. (5)

Autores	País	Estudo	Desenho	RCEI
Oba Y, Salzman GA 2004	Estados Unidos	Dados de 2 ECRs (1 ano)	Retrospectiva	Sem RCEI reportada
Dewilde <i>et al</i> 2006	Suécia	Dado de ECR	Retrospectiva	US\$75.568/QALY
Brown R <i>et al</i> 2007	Canadá	Dado de mundo real (1 ano)	Retrospectiva	€31.209/QALY
Wu AC <i>et al</i> 2007	Estados Unidos	Modelo matemático computadorizado (10 anos)	Análise combinada de estudos publicados	US\$821.000/QALY
Campbell JD <i>et al</i> 2010	Estados Unidos	Modelo de simulação de transmissão de estados (5 anos)	Dado do estudo INNOVATE	US\$287.200/QALY
Costello RW <i>et al</i> 2011	Irlanda	Estudo observacional (6 meses)	Retrospectiva	Sem RCEI reportada

Dal Negro RW et al 2011	Itália	Dado de mundo real (1 ano)	Retrospectiva	€26.600/QALY
Dal Negro RW et al 2012	Itália	Estudo observacional (3 anos)	Retrospectiva	€23.880/QALY
Menzella F et al 2012	Itália	Dado de ECR (32 semanas)	Retrospectiva	Sem RCEI reportada
Van Nooten F et al 2013	Países Baixos	Estudo observacional (1 ano)	Retrospectiva	€38.371/QALY
Levy AN et al 2014	Espanha	Dado de mundo real (10 meses)	Retrospectiva	€26.865/QALY

ECR, ensaio clínico randomizado; RCEI, razão de custo-efetividade incremental; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade.

No ano de 2012, Dal Negro *et al* publicaram um estudo retrospectivo com 16 pacientes avaliando parâmetros clínicos e de função pulmonar acompanhados por 36 meses com omalizumabe e também durante os 12 meses anteriores ao início da terapia (referência para o cálculo do impacto do omalizumabe, numa abordagem antes-e-depois). O estudo fez importantes observações sobre melhora clínica dos pacientes, com redução anual de exacerbações significativas, com ausência de hospitalizações por exacerbação por todos os 16 pacientes durante o período de observação. No mesmo sentido, outros recursos ambulatoriais e visitas à emergência foram também reduzidos. Os custos, conforme calculado, aumentaram €5,169/ano (€430/mês), levando a uma RCEI de €23.880/QALY ganho, mostrando-se custo-efetiva na perspectiva dos autores da publicação. Outro estudo retrospectivo com 11 pacientes italianos durante um período de 4 anos (Menzella 2012) observou os mesmos resultados clínicos, tendo como resultado a redução nos custos de hospitalização de 97,3%, nas visitas à emergência de 97,5%, visitas médicas por exacerbações leves ou moderadas de 84% e no uso de medicações concomitantes de 36%.

Um dos estudos incluídos na revisão foi uma análise conduzida na Espanha por Levy *et al* 2014, utilizando dados de mundo real de 47 pacientes com asma grave não controlada, comparando os 10 meses anteriores ao tratamento com os 10 meses iniciais de tratamento com omalizumabe. Uma RCEI de €462,08 por exacerbação evitada foi calculada, com um custo por QALY ganho correspondente de €26.864,89. Com base nestes dados, a medicação foi considerada custo-efetiva no contexto do sistema de saúde espanhol. Campbell *et al* 2010 utilizou-se de um modelo matemático de simulação a partir dos dados de ECRs publicados em adultos com asma moderada

a grave e respondedores ao omalizumabe. O estudo assumiu aderência completa à terapia e usou os dados do INNOVATE como referência para o cálculo dos custos e comparações clínicas. Sob a perspectiva de uma fonte de pagadora privada nos EUA, o perfil de custo-efetividade do omalizumabe em 5 anos variou em uma faixa compatível com outros tratamentos biológicos utilizados em doenças crônicas, como artrite reumatoide, doença de Crohn e esclerose múltipla.

A revisão apontou como limitação dos seus achados o fato de as análises serem em sua maioria retrospectivas, estando, portanto, mais sujeitas a vieses, e pontuou a necessidade de estudos prospectivos.

Lai, 2015 – Revisão sistemática de estudos econômicos (6)

Lai *et al.*, 2015 fez uma revisão sistemática com metanálise para ECRs investigando a eficácia do omalizumabe em longo prazo, previamente descrita na seção sobre os resultados da busca de dados de eficácia e segurança. Os autores conduziram ainda uma revisão de avaliações de custo-efetividade para o omalizumabe como terapia adicional à terapia padrão em pacientes com asma alérgica. Os autores observaram que o perfil de custo-efetividade do omalizumabe como terapia adicional à terapia padrão foi examinado em diversas análises, com significativas variações metodológicas e de resultados, conforme se pode observar na Tabela 6.

Lai *et al.*, 2015 comentam, em relação aos resultados econômicos, que apesar de alguns achados terem apontado um perfil de custo-efetividade desfavorável, há análises publicadas que demonstram custo-efetividade para a terapia adicional com omalizumabe. Baseando-se nestas análises, recomendam que é importante determinar o grupo de pacientes que se beneficiaria mais do uso da terapia, em particular naqueles com doença grave inadequadamente controlada.

Norman, 2013 – Revisão sistemática de estudos econômicos (7)

Para avaliação de dados de custo-efetividade de omalizumabe, foi realizada uma revisão sistemática na qual 130 títulos foram localizados, dos quais 6 cumpriam os critérios de inclusão. (7) Todos os estudos avaliaram o custo-efetividade da adição de omalizumabe sob a perspectiva dos sistemas de saúde ou pagador, com relação à terapia padrão para asma. As populações analisadas variaram de acordo com os

diferentes padrões de autorização de omalizumabe na Europa e Estados Unidos. De acordo com os critérios de inclusão deste dossiê, resultados provenientes de estudos que consideraram a bula dos Estados Unidos (pacientes inadequadamente controlados com CI) devem ser considerados como informação adicional uma vez que não incluem uso de B2LA.

Todos os modelos assumiram que os benefícios de omalizumabe, comparado à terapia padrão, seriam atribuídos aos pacientes como reduções em exacerbações CS. As probabilidades de transição foram baseadas nas taxas de exacerbações observadas nos ensaios clínicos. A duração do tratamento variou entre os estudos, sendo observados dados referentes a 16 semanas, 1, 5 e 10 anos de tratamento.

Os resultados observados para as análises de custo-efetividade estão descritos na

Tabela 2. Observam-se diferenças nas RCEI entre os estudos, o que provavelmente está relacionada às diferentes formas de avaliação de resposta e

Tabela 6. Resultados da revisão de estudos econômicos apresentadas em Lai 2015. (6)

Fonte	País	População Alvo	Resultados (RCEI)	Comentários
Brown 2007	Canadá	Asma grave persistente não controlada apesar de altas doses de CI e B2LA	€821.000/QALY (£646.783/QALY)	Omalizumabe como terapia adicional em pacientes com asma grave persistente foi custo-efetiva
Campbell 2010	Estados Unidos	Asma persistente moderada a grave não controlada com CI	\$287.200/QALY (£176.369/QALY)	Omalizumabe adicionado ao tratamento usual melhorou os QALYs com aumento direto nos custos médicos. O valor aumenta quando a resposta ao Omalizumabe é utilizada para guiar o tratamento de longo prazo
Dewilde 2006	Suécia	Asma persistente grave não controlada apesar de altas doses de CI e B2LA	€56.091/QALY (£44.188/QALY)	Omalizumabe proporciona compensação de custos, melhora a qualidade de vida e pode ter uma RCEI atrativa no tratamento de asma alérgica grave
Dal Negro 2011	Itália	Asma grave e resistente ao tratamento com alta dose de CI e B2LA	€26.000/QALY (£20.482/QALY)	Omalizumabe adicionada a terapia ótima melhora significativamente desfechos clínicos na asma alérgica persistente. Os custos também aumentam, mas demonstraram-se justificáveis pelos benefícios em saúde obtidos.

Fonte	País	População Alvo	Resultados (RCEI)	Comentários
Nooten 2013	Países Baixos	Asma alérgica não controlada apesar do tratamento com alta dose de IC e LABA	€38.371/QALY (£30.228/QALY)	Experiência fora de ECRS com omalizumabe dá suporte aos achados de exacerbações menos frequentes na população com asma alérgica tratada com a medicação, tendo demonstrado uma RCEI atrativa
Oba 2004	Estados Unidos	Asma persistente moderada a grave não controlada com CI	€378 (£297)/0,5-ponto de aumento no escore AQLQ	Omalizumabe tem custos claramente mais altos do que as demais medicações de controle em pacientes com asma alérgica moderada, no entanto, pode ser poupadora de recursos se utilizada em pacientes não fumantes para além da terapia máxima para asma
Wu 2007	Estados Unidos	Asma grave persistente recebendo CI + medicações ação rápida (exemplo: B2CA)	\$821.000/QALY (£504.176/QALY)	Omalizumabe não é custo-efetivo para a maioria dos pacientes com asma grave. Recomenda-se esgotar alternativas convencionais antes de considerar omalizumabe

populações consideradas. Pacientes com a forma mais grave da doença apresentaram RCEI menores quando comparados a pacientes com a forma moderada a grave, o que sugere que a gravidade da asma e o risco de exacerbações devem ser considerados na análise de custo-efetividade de omalizumabe.

Tabela 20. Resumo da revisão sistemática de estudos econômicos para omalizumabe. Norman, 2013. (7)

Estudo	País (perspectiva)	População	Comparadores	Resultados	Resultado análise econômica
Oba e Salzman 2004	EUA (assistência médica paga)	Adultos e adolescentes (≥12 anos) com asma não controlada apesar do CI	Medida usual: CI mais uma medicação de resgate	Custo por 0,5-ponto de aumento na pontuação de AQLQ Custo por dia controlado com sucesso	\$378 (£237 ^a) por 0,5-ponto de aumento em AQLQ \$525 (£330 ^a) por dia controlado com sucesso
Dewilde 2006	Suécia (assistência)	Adultos e adolescentes (≥12 anos) com asma	Terapia padrão otimizada na etapa 4 do GINA: alta	Custo incremental por	RCEI=€56,091/QALY (£46.800/QALY ^a)

	médica paga)	severa persistente apesar de altas doses de CI e B2LA	dose do CI mais B2LA e medicação de resgate adicional	QALY (RCEI)	
Brown 2007	Canadá (assistência médica paga)	Adultos e adolescentes (≥12 anos) com asma severa persistente apesar da dose alta de ICS e LABA	Terapia padrão: alta dose de ICS mais LABA e medicação auxiliar adicional	Custo incremental por QALY (RCEI)	RCEI=€31.209/QALY (£26.000/QALY ^a)
Wu 2007	EUA (sociedade)	Adultos com asma severa não controlada	Terapia padrão: CI mais medicação de resgate	Custo incremental por QALY (RCEI) Custo incremental por dia livre de sintoma	RCEI=\$821.000/QALY (£16.500/QALY ^a) Custo incremental=\$120
Campbell 2010	EUA (assistência médica paga)	Adultos com asma não controlada persistente de moderada a severa com CIs	Terapia padrão: CI +medicação auxiliar e adicional, conforme necessário	Custo incremental por QALY (RCEI) para caso base (e subgrupos respondedores)	RCEI=\$287.200/QALY (£180.700/QALY ^a) Respondedores: \$172.320/QALY (£108.400/QALY ^a)
Dal Negro 2011	Itália (assistência médica paga)	Adultos sob omalizumabe somado à terapia padrão otimizada	Terapia padrão otimizada	Custo incremental por QALY (RCEI)	RCEI=€26.000/QALY (£21.700/QALY ^a)

CI: corticosteroide inalatório; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI: razão de custo efetividade incremental. AQLQ: Asthma-related Quality of Life Questionnaire; B2CA: broncodilatadores agonistas beta-2 de curta ação. a Conversão para £ usando a taxa de: 1 euro=£0,835 e 1 dólar=£0,629 (26 de Março de 2012).

1.1.1 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na tabela 21:

Tabela 21. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Redução de exacerbações	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Redução na dose de CI	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
GETE	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS (AQLQ)	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
VEF1	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Controle de sintomas (ACT, ACQ)	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

CI, corticoide inalatório; GETE, Global Evaluation of Treatment Effectiveness; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; AQLQ, Asthma Quality of Life Questionnaire; ACT, Asthma Control Test; ACQ, Asthma Control Questionnaire.

REFERÊNCIAS

1. Suzuki C, Carvalho-Netto E, Maia S, Silva N. Avaliação econômica da adição de omalizumabe ao tratamento de pacientes com asma alérgica grave não controlada sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde do Brasil. *RBM Rev Bras Med.* 2015;72:18–26.
2. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet 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;60(17):309–16.
3. Suzuki C, Lopes da Silva N, Kumar P, Pathak P, Ong SH. Cost-effectiveness of omalizumab add-on to standard-of-care therapy in patients with uncontrolled severe allergic asthma in a Brazilian healthcare setting. *J Med Econ.* 2017;20(8):832–9.
4. Braunstaal G-J, Chen C-W, Maykut R, Georgiou P, Peachey G, Bruce J. The eXpeRience registry: The “real-world” effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med.* 2013 Aug;107(8):1141–51.
5. Domínguez-Ortega J, Phillips-Anglés E, Barranco P, Quirce S. Cost-effectiveness of asthma therapy: A comprehensive review. *J Asthma.* 2015;52(6):529–37.
6. Lai T, Wang S, Xu Z, Zhang C, Zhao Y, Hu Y, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:8191.
7. Norman G, Faria R, Paton F, Llewellyn A, Fox D, Palmer S, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv).* 2013;17(52):1–342.

