

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

**Eficácia e segurança – Revisão sistemática**

**Associação Brasileira de Alergia e Imunologia**

**2019**

## SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES .....	4
LISTA DE TABELAS.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	8
SUMÁRIO EXECUTIVO.....	9
1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	111
1.1 Visão geral da doença .....	11
1.2 Epidemiologia.....	12
1.3 Fisiopatologia .....	13
1.4 Diagnóstico.....	12
1.5 Classificação.....	15
1.5.1. Controle da asma .....	15
1.5.2. Gravidade da asma.....	17
1.6 Qualidade de vida relacionada à saúde .....	19
1.7 Impacto econômico.....	21
1.8 Abordagem terapêutica .....	22
1.8.1 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais.....	22
1.8.2 Limitações com o tratamento atual .....	27
2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	28
2.1 Posologia e modo de administração .....	29
2.2 Mecanismo de ação .....	31
2.3 Preço do medicamento .....	32
2.4 Posicionamento do medicamento no mercado atual.....	32
3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	33
3.1 Questão do Estudo .....	33
3.1.1 População .....	33
3.1.2 Comparação .....	33
3.2 Estratégia de busca .....	34
3.2.1 Fontes de dados .....	34
3.2.2 Vocabulário controlado.....	34
3.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	37
3.4 Critérios de qualidade .....	38
3.4.1 Avaliação crítica.....	38

3.4.2	Qualidade da evidência .....	38
3.5	Resultados da busca realizada .....	40
3.5.1	Seleção dos artigos.....	40
3.5.2	Descrição dos estudos selecionados .....	41
4.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	77
5.	REFERÊNCIAS .....	80
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....	86
	ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i> .....	87
	ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS .....	88
	ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS .....	100

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
ACT	<i>Asthma Control Test</i>
AGRT	Asma grave resistente à terapia
AQLQ	<i>Asthma-related Quality of Life Questionnaire</i>
B2CA	Broncodilatadores agonistas beta-2 de curta ação
B2LA	Broncodilatadores agonistas beta-2 de longa ação
BPS	Banco de Preços em Saúde
c-ACT	<i>Childhood Asthma Control Test</i>
CASI	<i>Composite Asthma Severity Index</i>
CI	Corticosteroides inalatórios
CO	Corticosteroides orais
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
CS	Clinicamente significativas
CVF	Capacidade vital forçada
DM	Diferenças médias
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
EAS	Eventos adversos sérios
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EQ-5D	EuroQol
FEF	Fluxo expiratório forçado
GETE	<i>Global Evaluation of Treatment Effectiveness</i>
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
ICMS	Imposto sobre Operações relativas à Circulação de Mercadorias e sobre Prestações de Serviços de Transporte Interestadual e Intermunicipal e de Comunicação
IgE	Imunoglobulina E
IgG1	Imunoglobulina G1
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNT	Número Necessário a Tratar
OR	<i>Odds ratio</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PFE	Pico de fluxo expiratório
PIB	Produto interno bruto

QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
QV	Qualidade de vida
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RCP	<i>Royal College of Physicians</i>
RR	Risco relativo
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SUS	Sistema Único de Saúde
TCA	Teste de controle de asma
TP	Terapia padrão
TRACK	<i>Test for Respiratory and Asthma Control in Kids</i>
VEF <sub>1</sub>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Avaliação do controle da asma segundo GINA (adultos, adolescentes e crianças de 6-11 anos). Adaptado de <i>Global Initiative for asthma</i> , 2018. (2).....	16
Tabela 2. Classificação de gravidade da asma. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da asma, 2013. (4) .....	18
Tabela 3. Conduta inicial em adultos e adolescentes sem tratamento regular prévio adequado de acordo com a gravidade. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma, 2013. (4) .....	23
Tabela 4. Tratamento e manutenção baseado no grau de controle. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da asma, 2013. (4) .....	24
Tabela 5. Medicamentos recomendados para o tratamento da asma de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da asma. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da asma, 2013. (4) .....	25
Tabela 6. Opções recomendadas para o tratamento de controle inicial em adultos e adolescentes. Adaptado de <i>Global Initiative for Asthma</i> , 2018. (2) .....	26
Tabela 7. Conversão de dose para número de frascos-ampola, número de injeções e volume total de injeção para cada administração. Novartis, 2014. (34).....	30
Tabela 8. Administração a cada 4 semanas. Doses de Xolair® (omalizumabe) (mg por dose) administradas por injeção subcutânea a cada 4 semanas. Novartis, 2015. (34)30	
Tabela 9. Administração a cada 2 semanas. Doses de Xolair® (omalizumabe) (mg por dose) administradas por injeção subcutânea a cada 2 semanas. Novartis, 2015. (34)31	
Tabela 10. Questão estruturada no formato PICO. ....	33
Tabela 11. Termos utilizados nas estratégias de busca.....	35
Tabela 12. Estratégias de busca.....	36
Tabela 13. Resultados da metanálise, análise de subgrupo e de sensibilidade para Lai <i>et al</i> 2015 (RR [IC 95%] p-valor). (33).....	43
Tabela 14. Análise de desfechos secundários (omalizumabe <i>versus</i> placebo) em crianças e adolescentes. Rodrigo, 2015. (39) .....	45
Tabela 15. Sumário dos resultados da metanálise de estudos observacionais conduzida por Alhossan, 2017. (44).....	51
Tabela 16. Dados para exacerbações totais CS de acordo com os ensaios clínicos. Norman, 2013. (13).....	55
Tabela 17. Dados para exacerbações graves e não graves CS de acordo com os ensaios clínicos. Norman, 2013. (13).....	56
Tabela 18. Exacerbações totais em estudos observacionais. Norman, 2013. (13).....	57
Tabela 19. Dados de hospitalização, ensaios clínicos. Norman, 2013. (13).....	59

Tabela 20. Cuidados em saúde. Norman, 2013. (13).....	60
Tabela 21. Hospitalizações e visitas médicas não programadas de acordo com os estudos observacionais. Norman, 2013. (13).....	61
Tabela 22. Uso de medicação de resgate, ensaio clínicos. Norman, 2013. (13) .....	62
Tabela 23. Volume expiratório forçado no primeiro segundo (valor previsto) de acordo com resultados dos ensaios clínicos. Norman, 2013. (13) .....	63
Tabela 24. Mudança no percentual previsto para o volume expiratório forçado no primeiro segundo de acordo com resultados dos estudos observacionais. Norman, 2013. (13) .....	63
Tabela 25. Dados dos ensaios clínicos referentes a qualidade de vida. Norman, 2013. (13) .....	65
Tabela 26. Exacerbações da asma em crianças e adolescentes em uso de omalizumabe em Corren, 2017. (46).....	69
Tabela 27. Uso de corticoides em crianças e adolescentes em uso de omalizumabe em Corren, 2017. (46) .....	70
Tabela 28. Testes de função pulmonar em crianças e adolescentes em uso de omalizumabe em Corren, 2017. (46).....	71
Tabela 29. Análise descritiva das variáveis quantitativas medidas em cada momento do estudo Serpa, 2014. (73) .....	77
Tabela 30. Variáveis qualitativas nos momentos inicial, após 16 semanas, e após 32 semanas de tratamento com omalizumabe, combinados dois a dois. Serpa, 2014. (73) .....	77

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Abordagem etapa por etapa para o tratamento da asma. Adaptado de <i>Global Initiative for Asthma</i> , 2018. (2) .....	19
Figura 2. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (38) .....	39
Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos.....	40
Figura 4. Resultado da metanálise para o desfecho de exacerbação da asma em Lai, 2015. (33).....	42
Figura 5. Metanálise para RR de (a) número de pacientes com pelo menos uma exacerbação, (b) número de pacientes com uma exacerbação grave requerendo hospitalização e (c) número médio de exacerbações por paciente, no final da fase estável. Rodrigo, 2015. (39).....	45
Figura 6. Tempo para a primeira exacerbação conforme definida em protocolo. Ledford, 2017. (43) .....	47
Figura 7. Variação média (SD) nos escores ACT e ACQ entre o <i>baseline</i> e a semana 52. Ledford, 2017. (43) .....	47
Figura 8. Redução em exacerbações da asma em Alhossan, 2017 – 12 meses pré omalizumabe <i>versus</i> 12 meses após início do tratamento. (44) .....	<b>Erro!</b>
<b>Indicador não definido.</b>	
Figura 9. Redução em hospitalizações em razão de asma – 12 meses pré-omalizumabe <i>versus</i> 12 meses após início do tratamento. Alhossan, 2017 (44) .....	52
Figura 10. Função pulmonar em crianças e adolescentes com asma grave resistente à terapia (n = 21) no início e aos 6 meses após a otimização do tratamento (Rodrigues <i>et al</i> 2015) *p = 0,015. (71).....	73
Figura 11. Impacto do omalizumabe nas internações hospitalares e no controle da doença em crianças com asma grave resistente à terapia (n = 14). Pitrez, 2017. (72) .....	75
Figura 12. Descontinuação de esteroides orais a longo prazo (n = 9) e alterações nas doses de corticosteroides inalatórios após o tratamento com omalizumabe em crianças com asma grave resistente à terapia (n = 14). Pitrez, 2017. (72) .....	75



## SUMÁRIO EXECUTIVO

**Título/pergunta:** Omalizumabe é eficaz e seguro como tratamento adjuvante da asma alérgica grave quando comparado ao tratamento padrão com altas doses de corticosteroide inalatório + broncodilatador de longa duração?

**Recomendação quanto ao uso da tecnologia:** (x) Favor ( ) Incerta ( ) Contra

**Breve justificativa para a recomendação:** omalizumabe, anticorpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante que reconhece o sítio de ligação da IgE livre circulante ao receptor de alta afinidade FcεR1, formando complexos com IgE livre, bloqueando a interação com células efectoras. O tratamento com omalizumabe também diminui a expressão de receptores de IgE de alta afinidade (FcεR1 nas células efectoras). Os complexos formados como resultado do tratamento são pequenos e não são capazes de desencadear a ativação do complemento ou originar imunocomplexos mediadores da doença por imunocomplexos. Omalizumabe reduz as concentrações séricas de IgE livre após uma injeção, resultando em reduções significativas nas respostas asmáticas imediatas e tardias, após a inalação do alérgeno, além de levar a melhora do controle dos sintomas da asma. É uma imunoterapia inespecífica anti-IgE indicada para adultos e crianças (acima de 6 anos de idade) com asma alérgica persistente, moderada a grave cujos sintomas são inadequadamente controlados com doses elevadas de corticosteroide inalado + agente beta agonista de longa duração. A sua adição ao tratamento otimizado tem demonstrado diminuição na incidência de exacerbações de asma, redução de hospitalizações por asma, melhora da qualidade de vida, redução da dose de corticosteroide oral e melhora da função pulmonar entre outros.

**População-alvo:** Pacientes com asma alérgica grave não controlada mesmo com altas doses de corticosteroide inalatório + agente beta agonista de longa duração.

**Tecnologia:** Omalizumabe.

**Comparadores:** Corticosteroide inalatório + agente beta agonista de longa duração.

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** Uma revisão sistemática foi conduzida nas bases de dados MEDLINE (Pubmed), Embase, *Cochrane Library* (Registro Cochrane Central de Ensaios Controlados), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram

complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas. Na construção de estratégias de buscas, descritores e palavras-chave. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dados especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

**Resumo clínico:** omalizumabe promoveu redução significativa das taxas de exacerbação da asma assim como do seu risco. Em estudos com duração de 52 semanas demonstrou redução das taxas de exacerbação de asma e de hospitalização por asma, apesar da redução significativa da dose de corticosteroides orais e de corticosteroides inalados. Além disso, houve melhora da *Global Evaluation of Treatment Effectiveness* (GETE) assim como dos escores *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ). Com relação à segurança, a taxa de incidência de eventos adversos (EA) não houve diferenças entre os pacientes tratados com omalizumabe ou com comparador. Para EAs específicos, destacou-se a importância de avaliar eventos como risco de desordens do sistema imunológico como anafilaxia, malignidades e eventos tromboembólicos arteriais como infarto do miocárdio e morte por evento cardiovascular. A taxa de mortalidade referida foi baixa (<1%) e similar entre os grupos de tratamento. Anafilaxia foi geralmente referida como um evento raro e mais uma vez o risco estimado foi similar entre o grupo omalizumabe e o grupo comparador. Embora taxas numericamente altas tenham sido observadas para malignidades entre os pacientes em uso de omalizumabe quando comparado ao grupo controle esse fato não ocorreu com a maioria dos estudos. Os EA mais comumente relatados foram dor no local da injeção, infecções e infestações (incluindo infecções do trato respiratório), nasofaringite, sinusite, pirexia, cefaleia, influenza, tosse, bronquite e vômitos. A descontinuação do omalizumabe em razão de EAs foi similar entre os grupos de tratamento ou não foram observados resultados significativos.

**Contexto:** Omalizumabe está sendo proposto para a seguinte indicação:

- Tratamento adjuvante de manutenção para pacientes com asma grave alérgica, maiores de seis anos de idade e que apesar de tratamento com doses elevadas de corticosteroide inalado associado a agente beta2 agonista de longa duração permanecem com a asma não controlada (persistência de sintomas).

## **1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA**

### **1.1 Visão geral da doença**

A asma é considerada uma doença crônica de alta prevalência, gravidade diversa, com alto impacto econômico, sendo associada a significativa morbidade e mortalidade. (1) Estima-se que de 1% a 18% da população dos diversos países seja afetada pela asma. Em alguns países houve diminuição das internações hospitalares e mortes pela doença, contudo ela acomete diversas faixas etárias, sendo que sua prevalência tem aumentado em todo o mundo, principalmente entre as crianças. (2)

Segundo o documento *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* da *Global Initiative for Asthma* versão 2018 (GINA 2018), o consenso atual de definição da asma a aponta como doença heterogênea, geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas, definida pela história de sintomas respiratórios, como sibilos, falta de ar, aperto no peito e tosse, que variam com o tempo e a intensidade, juntamente com a limitação variável do fluxo aéreo expiratório. (2)

A asma está associada a gastos com saúde, perda de lucros relacionados a morbidade e mortalidade e também a despesas com custos diretos relativos a consultas médicas, hospitalizações, equipamentos e tratamento medicamentoso, e custos indiretos representados pelo absenteísmo no trabalho e na escola, perda de produtividade, aposentadoria precoce e morte, que juntos ocasionam grande impacto aos sistemas de saúde público e privado. (3)

É importante ressaltar que o custo da asma varia de acordo com a gravidade da doença. (3) Apesar de serem apenas 5%-10% dos casos, pacientes com asma grave apresentam maior morbimortalidade relativa e são responsáveis por um consumo elevado de recursos de saúde quando comparados aos grupos de menor gravidade. (4) Pacientes com asma grave não controlada procuram mais as unidades de emergência médica e são hospitalizados com maior frequência em comparação aos com a forma

moderada da doença. (4,5) Fatores como exposição ocupacional, rinossinusite, doença do refluxo gastroesofágico, aspectos psicológicos e má adesão ao tratamento podem contribuir para a gravidade da asma. (4)

No Brasil, no ano de 2014 a taxa de mortalidade por asma foi de 1,03 mortes por 100.000 habitantes com um número absoluto de 2.096 de mortes relacionadas à asma nesse mesmo ano. (6) Pelas estimativas da OMS, em 2015 houve 383 mil mortes por asma no mundo. (7)

A maioria dos pacientes com asma possui a forma leve ou moderada da doença que pode ser controlada com o uso de corticosteroides inalatórios (CI), em monoterapia ou combinados com broncodilatadores agonistas beta-2 de longa duração (B2LA) inalatórios. Uma proporção dos pacientes possui a forma grave (5% a 10% dos asmáticos), com baixo controle dos sintomas e maior risco de exacerbações, necessitando em alguns casos de terapia adicional ou do uso de novas opções terapêuticas. (8)

## **1.2 Epidemiologia**

A asma é considerada uma das doenças crônicas mais frequentes. Cerca 334 milhões de pessoas sofrem de asma no mundo todo. (7) Nos Estados Unidos atinge mais de 15 milhões, no Reino Unido o número varia de 3 a 5,9 milhões, e no Brasil estima-se que esse número chegue a 20 milhões de pessoas. (9–11) Se as tendências atuais persistirem, estima-se que haverá um adicional de 100 milhões de indivíduos com asma em 2025. (12,13) Em 2015, nos Estados Unidos, o número de atendimentos de emergência por asma como diagnóstico principal foi 1,7 milhões (14), enquanto que, em 2010, o número de visitas no país a serviços ambulatoriais por asma como diagnóstico principal foi 1,3 milhões. (15)

De acordo com o estudo ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), a prevalência mundial de asma varia entre 4,1% e 32,1% em escolares (6 a 7 anos) e entre 2,1% e 32,2% em adolescentes de 13 a 14 anos. (16) O Brasil ocupa o oitavo lugar em prevalência mundial da asma, com

acometimento de até 32% das crianças e adolescentes em algumas cidades. (17) Em nova versão do estudo, denominada ISAAC fase 3 (aumento em três vezes o número de centros brasileiros participantes em relação à fase 1 do estudo), o Brasil situou-se entre os países com maior prevalência. De acordo com os resultados, foi encontrada prevalência de asma ativa (episódios de sibilos nos últimos 12 meses) de 23,4% entre os escolares de 6 a 7 anos e 19% entre os adolescentes de 13 a 14 anos. (11,18,19)

### **1.3 Fisiopatologia**

A principal característica fisiopatogênica da asma é a inflamação brônquica, que resulta de um amplo e complexo espectro de interações entre células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas. (19) Há a participação de fatores genéticos e ambientais (exposição a alérgenos e irritantes) que levam ao surgimento e à manutenção dos sintomas. (18,19)

A imunoglobulina E (IgE) exerce um papel predominante no desenvolvimento da asma alérgica. A exposição/sensibilização inicial a um alérgeno por um indivíduo atópico inicia uma série de eventos imunológicos que levam à produção de IgE alérgeno-específicos por células B. Estes se ligam a receptores de alta afinidade presentes em mastócitos e basófilos para induzir uma reação alérgica com a liberação de mediadores inflamatórios como histamina, prostaglandinas, leucotrienos, citocinas e quimiocinas. Os receptores de alta afinidade também são expressos em outros tipos de células inflamatórias incluindo células dendríticas, monócitos e eosinófilos. Em pessoas com asma alérgica, os níveis séricos de IgE são mais altos do que o de indivíduos não alérgicos, aumentando a possibilidade de inflamação das vias aéreas e hiper-reatividade brônquica persistente. (8,20)

### **1.4 Diagnóstico**

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde do Brasil para a asma, o diagnóstico ocorre pela identificação de critérios clínicos e funcionais, obtidos pela anamnese, exame físico e de função pulmonar. (4) Durante a anamnese devem ser observados

sintomas recorrentes de obstrução das vias aéreas, como sibilos, chiado no peito, tosse, dificuldade para respirar e aperto no peito. Tais sintomas podem ocorrer à noite, nas primeiras horas da manhã, durante realização de exercício, na presença de infecção respiratória ou quando o indivíduo está exposto a alérgenos inalatórios. (4)

O exame físico geralmente é inespecífico, e a suspeita diagnóstica pode ser sugerida por um ou mais sinais de obstrução das vias aéreas, como sibilos expiratórios, hiperexpansão pulmonar e tiragem intercostal. A presença de sibilos é indicativa de obstrução do fluxo aéreo, contudo, pode não ocorrer em todos os pacientes. O exame físico pode ser normal no período entre crises, o que não exclui o diagnóstico de asma. (4)

A avaliação funcional, realizada pela espirometria, possui três objetivos principais: estabelecer o diagnóstico, documentar a gravidade da obstrução e monitorar o curso da doença e modificações decorrentes do tratamento. O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) pós-broncodilatador é o melhor parâmetro espirométrico para avaliar alterações em longo prazo na função pulmonar, sendo um indicador de progressão da doença. A medida do pico de fluxo expiratório (PFE) serve para avaliar a variabilidade da obstrução, além de auxiliar a monitorização clínica e a detecção precoce de crises, especialmente em pacientes com baixa percepção dos sintomas. (4) A função pulmonar deve ser registada no diagnóstico, 3–6 meses após iniciar o tratamento e periodicamente durante o acompanhamento do paciente. (21)

O diagnóstico diferencial da asma é amplo, particularmente em crianças menores de cinco anos de idade e idosos. A determinação funcional de variabilidade significativa do fluxo aéreo reduz as dúvidas diagnósticas.

Por sua vez, segundo GINA 2018, o diagnóstico da asma baseia-se na identificação dos padrões que são característicos dos sintomas respiratórios como: chiado, falta de ar (dispneia), aperto no peito ou tosse, limitação variável do fluxo aéreo expiratório, sendo que aumenta a possibilidade de diagnóstico de

asma quando existe mais de um dos sintomas, quando eles são piores durante à noite ou início da manhã, se são desencadeados por infecções virais, exercícios, exposição a alérgenos ou irritantes (fumaça, cheiro forte), mudanças no clima ou risos. (2)

Sempre que viável é desejável confirmar o diagnóstico assim que possível, pois é mais difícil a sua análise depois da introdução de algum medicamento de controle. Os diagnósticos diferenciais variam conforme a idade e qualquer um deles também pode ser encontrado em associação com a asma. (2)

## **1.5 Classificação**

### **1.5.1. Controle da asma**

O principal objetivo do tratamento da asma é a obtenção do controle da doença e manter níveis normais de atividade. O controle significa em que medida as manifestações da asma podem ser observadas ou estar reduzidas ou removidas pelo tratamento. Compreende dois domínios que devem ser avaliados: controle dos sintomas (anteriormente designado “controle clínico corrente”) e risco futuro para desfechos adversos. O mau controle dos sintomas é um ônus para os pacientes e está altamente associado ao aumento do risco de exacerbações. (2)

#### **Avaliação do controle dos sintomas**

Em crianças, assim como em adultos, o controle dos sintomas deve ser avaliado em relação às últimas 4 semanas e inclui: frequência de sintomas de asma (em dias por semana), qualquer despertar noturno devido a asma, limitação de atividades e frequência de uso do medicamento de resgate para alívio dos sintomas – exceto o tomado, como rotina, antes do exercício. (2)

Em adultos e adolescentes, ferramentas simples de rastreamento dos sintomas como a ferramenta de controle de sintomas GINA (baseada em consenso), ferramentas categóricas como o *Royal College of Physicians* (RCP) *Three Question's Tool*, ferramentas numéricas que são mais sensíveis quanto às mudanças dos sintomas (geralmente utilizadas nas pesquisas clínicas) como

*Asthma Control Questionnaire* (ACQ) e o *Asthma Control Test* (ACT), são utilizadas para avaliar/monitorar os sintomas da asma. (2)

Em crianças (6-11 anos), também observa-se disponibilidade de diversos instrumentos desenvolvidos para avaliação do controle da asma baseados nos sintomas, limitação de atividades e uso de medicação de resgate como o *Childhood Asthma Control Test* (c-ACT) e o ACQ, além de outros questionários que incluem avaliação das exacerbações como o *Test for Respiratory and Asthma Control in Kids* (TRACK) e o *Composite Asthma Severity Index* (CASI). (2)

### **Avaliação dos riscos futuros para desfechos adversos**

O objetivo da avaliação deste componente é identificar se o paciente se encontra em risco para desfechos adversos relacionados à asma, particularmente exacerbações, limitação do fluxo aéreo e eventos adversos (EAs) relacionados aos medicamentos. (2) É importante ressaltar que a função pulmonar é parte fundamental da avaliação de risco futuro, devendo ser avaliada no diagnóstico ou começo do tratamento, 3-6 meses após início do tratamento, e periodicamente deste ponto em diante. (21)

Com base nos parâmetros destacados, a asma pode então ser classificada de acordo com os níveis de controle em três grupos distintos: controlada, parcialmente controlada e não controlada (Tabela 1). (21)

**Tabela 1.** Avaliação do controle da asma segundo GINA (adultos, adolescentes e crianças de 6-11 anos). Adaptado de *Global Initiative for Asthma*, 2018. (2)

A. Nível de controle dos sintomas da asma			
Nas 4 semanas anteriores, o doente apresentou:		Bem controlados	Parcialmente controlados
Sintomas diurnos mais do que duas vezes/semana?			
() Sim () Não			
Algum despertar noturno causado pela asma?			
() Sim () Não			
Necessidade de medicação para alívio* mais do que duas vezes/semana?		Nenhuma das situações	1-2 das situações
() Sim () Não			3-4 das situações
Alguma dificuldade em alguma atividade devido à asma?			
() Sim () Não			



## B. Fatores de risco para maus resultados

Avaliar os fatores de risco no diagnóstico e periodicamente, especialmente para pacientes que apresentam exacerbações.

Medir o VEF<sub>1</sub> no começo do tratamento, após 3-6 meses de tratamento para registrar a melhor função pulmonar do paciente, e então periodicamente para uma avaliação contínua do risco.

Ter sintomas não controlados de asma é um fator de risco importante para exacerbações.

- Potenciais fatores de risco adicionais e modificáveis para exacerbações, inclusive em pacientes com poucos sintomas, † incluem: Uso excessivo de B2CA (com maior mortalidade se >1x recipiente de 200 dose/mês)
- Inadequação do CI: não prescrição, má adesão, técnica de inalação incorreta
- Baixo VEF<sub>1</sub>, especialmente se <60% do previsto
- Maior reversibilidade ao broncodilatador
- Problemas psicológicos ou socioeconômicos importantes
- Exposições: ao fumo, a alérgenos se estiver sensibilizado
- Comorbidades: obesidade, rinossinusite, alergia alimentar confirmada
- Eosinofilia no sangue ou no escarro
- Fração de óxido nítrico exalado elevada (FeNO) (em adultos com asma alérgica tomando CI)
- Gravidez

Ter qualquer um desses fatores de risco aumenta o risco de exacerbações do paciente, mesmo que tenham poucos sintomas de asma controlados.

Outros fatores de risco independentes importantes para exacerbações:

- Já ter sido intubado ou internado no CTI por causa da asma
- ≥1 exacerbação grave nos últimos 12 meses

Fatores de risco fixos para o desenvolvimento de limitação do fluxo aéreo:

- Parto prematuro, baixo peso ao nascimento e ganho de peso aumentado na infância
- Falta de tratamento com CI
- Exposições: tabaco, compostos químicos nocivos, exposições ocupacionais
- Baixo VEF<sub>1</sub> inicial, hipersecreção crônica de muco, eosinofilia no sangue ou no escarro

Fatores de risco para eventos adversos da medicação:

- Sistêmico: CO frequentes; Uso de CI em longo prazo, doses altas e/ou potentes; também a administração de inibidores do citocromo P450
- Locais: CI de doses altas ou potentes; má técnica de inalação

*VEF 1: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; CI: corticosteroide inalatório; CO: corticosteroide oral; inibidor de P450: inibidores do citocromo P450 como ritonavir, cetoconazol, itraconazol; B2CA: broncodilatadores agonistas β<sub>2</sub> de curta ação; \*Exclui o uso após exercícios. †Fatores de risco "independentes" são aqueles que são significativos após o ajuste para o nível de controle dos sintomas. Controle inadequado dos sintomas e risco de exacerbação não devem ser simplesmente combinados numericamente, pois podem ter causas diferentes e podem necessitar de diferentes estratégias de tratamento.*

### 1.5.2. Gravidade da asma

De acordo com o PCDT da asma (2013), a doença pode ser classificada em intermitente e persistente leve, moderada e grave, conforme os parâmetros da função pulmonar, além de intensidade e frequência dos sintomas (Tabela 2).(4)

**Tabela 2.** Classificação de gravidade da asma. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da asma, 2013. (4)

	Intermitente*	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
<b>Sintomas</b>	≤ 2x/semana	> 2x/semana, < 1x/dia	Diários	Contínuos
<b>Despertares noturnos</b>	< 2 vezes/meses	> 2 x/mês	> 1x/semana	Frequentes
<b>Necessidade de tratamento de resgate**</b>	Rara	Eventual	Diária	Diária
<b>Exacerbações</b>	Raras	Afeta sono e atividades	Afeta sono e atividades	Frequentes
<b>VEF<sub>1</sub> ou PEF</b>	≥ 80% do previsto	≥ 80% do previsto	60 a 80% do previsto	< 60% do previsto
<b>Variação do VEF<sub>1</sub> ou do PEF</b>	< 20%	< 20-30%	20-30%	> 30%

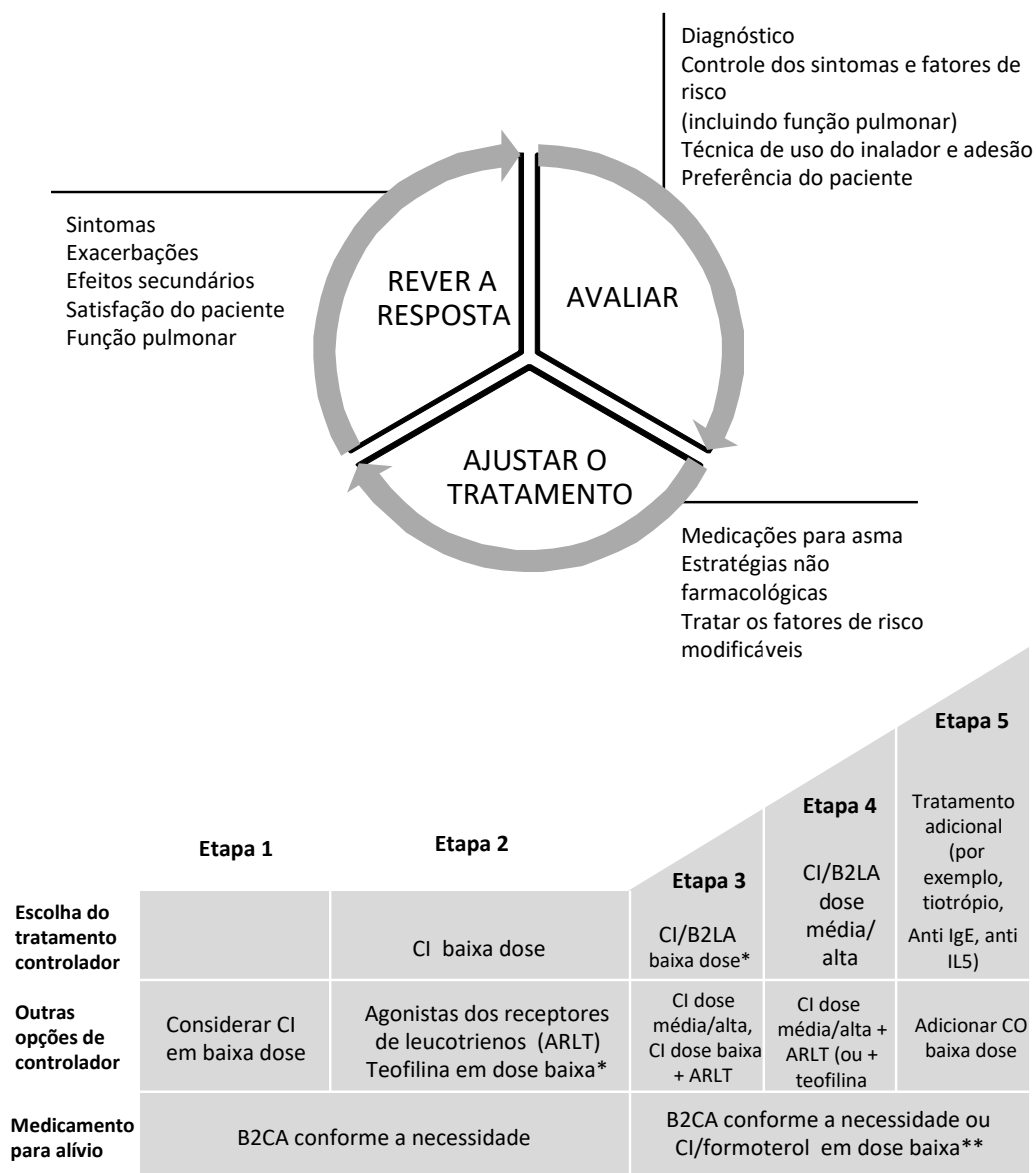
VEF<sub>1</sub>: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; PFE: Pico de fluxo expiratório.

(\*) Asma intermitente com crise grave: classificar como persistente moderada.

(\*\*) Beta 2 agonista de curta duração.

Já segundo a classificação do GINA 2018, a gravidade da asma é avaliada retrospectivamente a partir do nível de tratamento necessário para controle dos sintomas e das exacerbações. É importante ressaltar que a gravidade não é uma característica estática, podendo mudar ao longo dos meses e anos. (2)

De acordo com o GINA, a asma leve é aquela que pode ser controlada com o tratamento das Etapas 1 ou 2, ou seja, apenas o uso de medicamento de alívio conforme a necessidade, ou tratamento de controle de baixa intensidade como doses baixas de CI, antagonistas de receptor de leucotrienos ou cromonas. (2) A asma moderada é aquela bem controlada com o tratamento da Etapa 3, ou seja, doses baixas de CI associadas a agente Beta2 agonista de longa duração (CI/B2LA). Já a asma grave é aquela que requer o tratamento das Etapas 4 ou 5, que consiste em altas doses de CI/B2LA, para controlar a doença ou aquela que permanece “não controlada” apesar do tratamento das Etapas 4 e 5 (Figura 1). (2)



B2CA: broncodilatadores agonistas beta-2 de curta ação; B2LA: broncodilatadores agonistas beta-2 de longa ação; CI: corticosteroide inalatório; CO: corticosteroide oral. \*Para crianças de 6-11 anos a teofilina não é recomendada e o tratamento preferencial na Etapa 3 é administração de CI em dose média. \*\*CI em dose baixa/formoterol é a medicação de alívio para pacientes com prescrição de budesonida/formoterol em dose baixa ou manutenção com beclometasona/formoterol em dose baixa e terapia de alívio.

**Figura 1.** Abordagem etapa por etapa para o tratamento da asma. Adaptado de *Global Initiative for Asthma*, 2018. (2)

## 1.6 Qualidade de vida relacionada à saúde

A asma pode causar consideráveis restrições físicas, emocionais e sociais. Estas limitações podem modificar a vida dos pacientes, interferindo drasticamente em sua qualidade de vida. Índices elevados de ansiedade e depressão são observados em pacientes com doenças respiratórias crônicas,

mostrando a grande carga subjetiva, para além dos impactos físicos mais facilmente observáveis. (22,23) Estudos recentes demonstraram que pacientes com asma apresentam baixa qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). (24,25) De acordo com o estudo de Ford e colaboradores, pacientes com asma relataram número significativamente maior de dias fisicamente e mentalmente “não saudáveis”, além de maior número de dias com limitação das atividades, quando comparado a indivíduos que nunca tiveram asma. (24)

Em qualquer nível de gravidade da asma ocorre redução nos domínios físico, psicológico e social da QVRS, com a maioria dos pacientes apresentando limitações na sua vida com um *status* de saúde pior do que o de indivíduos sem asma. (24) Quando se trata de pacientes com asma grave, os dados de QVRS parecem piores quando comparados aos de asma persistente leve. Fora isso, a frequência dos sintomas, principalmente a pressão torácica e a falta de ar - reduzindo capacidades físicas e emocionais, bem como o estado geral de saúde - são fortemente associadas a escores de QVRS prejudicados. (26)

Metanálise conduzida por Silva e colaboradores avaliou o impacto da asma na qualidade de vida de crianças/adolescentes e de seus pais. Quinze estudos publicados entre 1994 e 2013 foram incluídos na análise. Os resultados mostraram que pacientes pediátricos (n=1.797) apresentaram menor qualidade de vida (QV) global (Diferenças médias [DM]= -7,48; IC 95%: -10,67, -4,29) e reduzida função física (DM=-9,36; IC 95%: -11,85, -6,86), psicológica (DM=-5,00; IC 95%: -7,17, -2,82) e social (DM=-3,76; IC 95%: -5,80, -1,72) em comparação com os controles (n = 13.266). Para os pais, a asma foi associada a menor capacidade física (DM=-10,15; IC 95%: -12,21, -8,08). (27)

Deste modo, os benefícios de terapias para o controle da asma devem ter foco não apenas em parâmetros de função pulmonar e episódios de exacerbação, mas também no controle dos sintomas diários dos indivíduos, bem como nos aspectos mais globais de QVRS.

## **1.7 Impacto econômico**

O custo da asma aumenta proporcionalmente com a gravidade da doença. Por ser uma doença crônica afeta a qualidade de vida, a produtividade no trabalho e/ou escola e o uso de cuidados de saúde, podendo inclusive resultar em morte.

Nos Estados Unidos um estudo apontou que os gastos com medicamentos prescritos e visitas a consultórios eram a maior parte dos custos médicos da asma. Os custos combinados de assistência médica, mortalidade e absenteísmo tornam o custo total da doença uma carga econômica substancial e séria para a sociedade. Em 2013 de 213.994 pessoas na amostra agrupada no estudo de Nurmagambetov e colaboradores, 10.237 trataram asma (prevalência, 4,8%), e entre 2008-2013 ela foi responsável por US\$ 3 bilhões em perdas devido à falta a trabalho/escola, US\$ 29 bilhões devido à mortalidade relacionada à asma e US \$50,3 bilhões em custos médicos. O custo total da asma em 2013 nos Estados Unidos com base na amostra agrupada totalizou US\$ 81,9 bilhões. (28)

A prevalência da asma infantil na América Latina varia e está acima de 10% em praticamente todos os países, com maior impacto pela dificuldade de acesso aos cuidados em saúde e medicamentos necessários nesses países. No Brasil houve diminuição de óbitos e hospitalizações por asma desde 2009, contudo os números absolutos ainda são altos: em 2013 foram mais de 120 mil hospitalizações por asma e 2.047 mortes por essa causa (5 óbitos/dia) - números absolutos importantes que resultam em relevantes custos diretos e indiretos à sociedade. Entre 2008 e 2013 os custos em hospitalizações por asma foram de US\$ 170 milhões, impondo relevante impacto ao orçamento do sistema público de saúde. (29)

Entre as doenças crônicas respiratórias, os custos associados à asma são considerados como um dos mais altos devido à utilização de cuidados médicos significativos, tanto para o controle cotidiano de sintomas, quanto para manejo dos eventos de exacerbação. (12) De acordo com a Sociedade Brasileira de

Pneumologia e Tisiologia (SBPT), os gastos com asma grave consomem aproximadamente 25% da renda familiar. (30)

## **1.8 Abordagem terapêutica**

Atualmente, o tratamento da asma tem como finalidade a obtenção e manutenção do controle das manifestações clínicas e funcionais, minimizando riscos futuros. O tratamento da asma é ajustado num ciclo contínuo para avaliar, ajustar o tratamento e rever a resposta. (2) A educação do paciente é parte fundamental da terapêutica e deve integrar todas as fases do atendimento. Medidas não farmacológicas, como noções educativas, controle de fatores desencadeantes e agravantes são indicadas em todos os casos. Deve-se levar em conta aspectos culturais e abranger aspectos de conhecimento da doença, incluindo medidas para redução da exposição aos fatores desencadeantes e adoção de plano de autocuidado baseado na identificação precoce dos sintomas. (4)

### **1.8.1 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais** **Recomendações para o tratamento farmacológico: PCDT Asma, 2013 (4)**

As recomendações oriundas do PCDT proposto pelo Ministério da Saúde em 2013 não sofrem atualização desde sua publicação, não contemplando avanços terapêuticos obtidos nos últimos anos, no que diz respeito ao manejo da asma e prevenção de complicações. De todo modo, considerando-se sua aplicabilidade para os serviços públicos de saúde na atualidade, incluiu-se o conteúdo do documento nesta revisão para fins de contextualização.

A conduta inicial do paciente sem tratamento adequado prévio no PCDT considera a gravidade da doença, definida a partir do perfil de sintomas, histórico clínico e avaliação funcional. A Tabela 3 descreve a conduta farmacológica e não farmacológica indicada para cada classificação da doença, de acordo com o Ministério da Saúde em 2013. Na asma intermitente, o tratamento medicamentoso é direcionado para o alívio imediato dos sintomas decorrentes de obstrução, sendo indicado o uso de broncodilatadores de curta ação (B2CA) conforme a necessidade. Na asma persistente, o tratamento medicamentoso é

direcionado para a supressão da inflamação. O uso regular de CI é eficaz para a redução de sintomas e exacerbações, bem como para melhora da função pulmonar. B2CA são indicados para sintomas agudos. Adicionalmente, podem ser associados medicamentos de alívio com efeito broncodilatador. Nas exacerbações moderadas ou graves, além de B2CA e CI recomenda-se o uso de corticosteroides orais (CO) para a obtenção do estado de controle e seguimento da terapêutica. (4)

**Tabela 3.** Conduta inicial em adultos e adolescentes sem tratamento regular prévio adequado de acordo com a gravidade. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma, 2013. (4)

CLASSIFICAÇÃO INICIAL DA GRAVIDADE	CONDUTA FARMACOLÓGICA	CONDUTA NÃO FARMACOLÓGICA
<b>INTERMITENTE</b>	B2CA para alívio conforme necessidade.	Treinar técnica inalatória; Prescrever aerocâmara conforme adequado, considerar espaçadores artesanais; Explicar sinais de alerta (sintomas de piora, aumento do uso de medicamento de alívio); Observar EAs, informar doses máximas diárias; Fornecer programa escrito de autocuidado/ plano para crises; Monitorizar função pulmonar*; Avaliar controle regularmente (mínimo a cada 6 meses).
<b>PERSISTENTE</b>		
<b>Leve</b>	CI em dose média e B2CA para alívio conforme necessidade.	Todos acima; Reforçar necessidade de uso regular diário de medicamento controlador.
<b>Moderada</b>	CI em dose média a alta e B2CA para alívio conforme necessidade.	Todos acima; Indicar acompanhamento com especialista.
<b>Grave</b>	CI em dose alta. B2CA para alívio conforme necessidade; Associar B2LA 1-2 x/dia.	Todos acima; Reavaliação médica em 3-4 semanas.
<b>Exacerbação</b>	Considerar curso de corticosteroide oral por cerca de 7 dias mais broncodilatadores de curta ação e fazer seguimento da terapêutica anti-inflamatória com CI; B2LA não devem ser usados para tratar crises graves.	Avaliar a indicação de atendimento hospitalar; Iniciar medicamento controlador em dose alta logo que possível, reajustando conforme controle.

*B2CA: broncodilatadores agonistas beta-2 de curta ação; B2LA: broncodilatadores agonistas beta-2 de longa ação; CI: corticosteroide inalatório; EAs: eventos adversos. \*Espirometria no mínimo anualmente, a partir dos 5 anos.*

Após a introdução de medidas terapêuticas a classificação de gravidade avaliada na consulta inicial, o tratamento pode ser modificado durante o

acompanhamento. A ausência de sintomas diários (ou dois ou menos/semana), noturnos ou despertares decorrentes da asma, carência de limitações para atividades diárias (inclusive exercícios) e quando não há necessidade de uso de medicamentos de alívio são características observadas na asma controlada. Na ausência de controle, deve-se considerar má adesão, inadequação da técnica inalatória, presença de fatores agravantes, falta de percepção/atenção a sintomas, ou mesmo diagnóstico equivocado. (4) Dessa forma, o tratamento deve ser ajustado de acordo com o estado de controle (Tabela 4).

**Tabela 4.** Tratamento e manutenção baseados no grau de controle. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da asma, 2013. (4)

<b>AValiação DO CONTROLE</b>	<b>CONDUTA FARMACOLÓGICA</b>	<b>MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS</b>
<b>Asma controlada</b>	Manter tratamento; Considerar redução gradual após a estabilização funcional e clínica por pelo menos 3-6 meses (mínimo de 06 meses de controle se a asma for do tipo moderada ou grave), começando pelos últimos medicamentos introduzidos: - se CI associado B2LA, diminuir a dose teste, se possível até passar para CI isolado (a); - se CI em dose elevada, diminuir para dose média.	Reforçar aspectos de educação em asma. Reavaliar controle em 06 meses, ou em 03 meses quando realizada redução da dose ou retirada do medicamento (b). Monitorizar anualmente a função pulmonar.
<b>Parcialmente controlada ou não controlada</b>	Excluídos fatores de descompensação potencialmente tratáveis com medidas específicas isoladas (má adesão/má técnica inalatória, iatrogenia, exposição a fatores desencadeantes, etc), aumentar as doses dos medicamentos controladores da seguinte forma: Se CI isolado prévio: considerar aumento isolado de dose até faixa média-alta, especialmente em crianças de até 5 anos (d), ou adicionar B2LA 1-2 vezes/dia; Se CI com B2LA em uso regular, as seguintes medidas são recomendadas, podendo ser adotadas isoladamente ou em associação: - aumento da dose de CI, levando em conta dose máxima diária; - uso de B2LA também para alívio (f); - corticoterapia oral em dose mínima efetiva.	Revisar adesão, técnica inalatória e tolerância ao tratamento (c). Identificar e tratar fatores agravantes ou desencadeantes. Antes de cada modificação terapêutica, avaliar qualidade de vida e relação risco-benefício. Excluir outros diagnósticos. Monitorizar função pulmonar (e). Monitorizar eventos adversos (g). Considerar acompanhamento psicológico e fisioterapia respiratória. Reavaliar controle em 4-6 semanas. Na falta de controle durante 6 meses com a otimização do tratamento: encaminhar para especialistas (pneumologista; quando tiver sinais e sintomas alérgicos não controlados, cogitar também a ida ao alergologista).
<b>Exacerbação</b>	Condutas adequadas para a ocorrência: broncodilatador de curta duração e corticoterapia oral. Considerar como asma não controlada.	Avaliar necessidade de atendimento hospitalar. Manter corticoterapia inalatória sempre que possível. Programar reavaliação de acordo com a gravidade da exacerbação.

B2LA: broncodilatadores agonistas beta-2 de longa ação; CI: corticosteroide inalatório; (a) Cautela: suspensão do B2LA pode se associar a deterioração e perda do controle. (b) Espirometria no mínimo anualmente a partir dos 5 anos. (c) A



*adaptação do paciente ao dispositivo inalatório também é determinante para a adesão e efetividade terapêutica. (d) Conforme especificidades de casos especiais - Asma em pré-escolares. (e) Além de espirometria, considerar também medir pico de fluxo expiratório matinal na asma grave. (f) B2LA para alívio (adultos): não ultrapassar 48 mcg/dia. (g) Avaliação oftalmológica, da glicemia e para osteoporose em caso de uso de corticoterapia sistêmica prolongada; em crianças: monitorizar o crescimento.*

Na Tabela 5 encontram-se descritos os medicamentos recomendados para o tratamento da asma de acordo com o PCDT vigente, publicado em 2013.

(4)

**Tabela 5.** Medicamentos recomendados para o tratamento da asma de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da asma. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da asma, 2013. (4)

<b>Beclometasona</b>	Cápsula inalante ou pó inalante de 200 mcg e 400 mcg e aerossol ou <i>spray</i> de 50 mcg e 250 mcg.
<b>Budesonida</b>	Cápsula inalante de 200 mcg e 400 mcg e pó inalante ou aerossol bucal de 200mcg.
<b>Fenoterol</b>	Aerossol de 100mcg.
<b>Formoterol</b>	Cápsula ou pó inalante de 12mcg.
<b>Formoterol mais budesonida</b>	Cápsula ou pó inalante de 12 mcg/400 mcg e de 6mcg/200mcg.
<b>Salbutamol</b>	Aerossol de 100 mcg e solução inalante de 5 mg/ml.
<b>Salmeterol</b>	Aerossol bucal ou pó inalante de 50mcg.
<b>Prednisona</b>	Comprimidos de 5 mg e de 20 mg.
<b>Prednisolona</b>	Solução oral de 1mg/ml e 3mg/ml.

É importante ressaltar que o PCDT 2013 para asma é baseado nas recomendações do GINA de 2006. Com as novas atualizações publicadas, a mais recente em 2018, observou-se uma ampla revisão com objetivo de proporcionar uma abordagem abrangente e integrada ao tratamento da asma. As recomendações mais atuais para o manejo da asma encontram-se descritas no tópico a seguir.

#### **Diretrizes internacionais:**

**Tratamento farmacológico: GINA, 2018 (2)**

O tratamento de controle inicial deve ser implementado o mais rápido possível após o diagnóstico a fim de alcançar melhores resultados. As opções recomendadas encontram-se descritas na Tabela 6. (2)

**Tabela 6.** Opções recomendadas para o tratamento de controle inicial em adultos e adolescentes. Adaptado de *Global Initiative for Asthma*, 2018. (2)

Apresentação dos sintomas	Controle inicial de preferência
Sintomas de asma ou necessidade de B2CA menos que duas vezes por mês; sem despertar noturno devido à asma no último mês; e ausência de fatores de risco para exacerbações incluindo ausência de exacerbações no último ano.	Sem controle (evidência D)*
Sintomas infrequentes, mas o paciente apresenta um ou mais fatores de risco para exacerbações.	Baixas doses de CI** (evidência D)*
Sintomas da asma ou necessidade de B2CA entre duas vezes por mês e uma vez por semana, ou o paciente apresenta despertar noturno devido à asma uma ou mais vezes por mês.	Baixas doses de CI** (evidência B)
Sintomas da asma ou necessidade de B2CA mais de duas vezes por semana.	Baixas doses de CI** (evidência A) Outras opções menos efetivas são antagonistas de receptor de leucotrienos ou teofilina.
Sintomas perturbadores na maioria dos dias; ou despertar noturno devido à asma uma vez por semana ou mais, especialmente se existir algum fator de risco.	Média/alta dose de CI <sup>1</sup> (evidência A), ou baixa dose CI/B2LA <sup>1,2</sup> (evidência A)
Apresentação inicial da asma com asma gravemente não controlada, ou com exacerbação aguda.	Curso curto de CO e tratamento controlador regular; opções: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CI alta dose (evidência A), ou</li> <li>• Dose moderada CI/B2LA<sup>2</sup> (evidência D)</li> </ul>

B2CA: broncodilatadores agonistas beta-2 de curta ação; B2LA: broncodilatadores agonistas beta-2 de longa ação; CI: corticosteroide inalatório; CO: corticosteroides orais. Esta tabela é baseada em evidência de estudos disponíveis e consensos, incluindo considerações de custos. \*Estas recomendações refletem a evidência para inflamação crônicas das vias aéreas na asma mesmo quando os sintomas são infrequentes, o benefício conhecido das baixas doses de CI em reduzir exacerbações graves em largas populações de pacientes com asma, e a ausência de grandes estudos comparando o efeito de CI e B2CA monoterapia conforme a necessidade para as exacerbações nessas populações. \*\* Corresponde ao começo da Etapa 2; <sup>1</sup> Corresponde ao começo da Etapa 3; <sup>2</sup> Não recomendado para o tratamento inicial em crianças de 6-11 anos.

Na abordagem etapa por etapa, uma vez que o tratamento foi iniciado, as decisões são baseadas em um ciclo de avaliação, ajuste do tratamento e análise das respostas. As medicações de controle são ajustadas para cima ou para baixo de forma a alcançar um bom controle dos sintomas e minimizar o risco de exacerbações (Figura 1). (2) Uma vez que o controle da asma for mantido por 2-3 meses o tratamento poderá ser reduzido a fim de encontrar o mínimo tratamento efetivo. (2)

O uso de omalizumabe (tecnologia de interesse deste dossiê) é recomendado na Etapa 5 de tratamento sendo proposto para pacientes com asma alérgica grave que são não controlados com a Etapa 4 de tratamento (evidência A) (Figura 1). (2)

### **1.8.2 Limitações com o tratamento atual**

Como dito anteriormente, a asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas caracterizada por sintomas como tosse, dispneia, sibilância e aperto no peito, que acomete mais de 300 milhões de pessoas no mundo. (31,32)

A maioria dos pacientes apresentam as formas leve ou moderada da doença. Nesses casos, a doença pode ser controlada por meio do uso de CIs, em monoterapia ou em combinação com B2LA. (32) Entretanto, estima-se que 57% dos pacientes com asma estejam com sua asma não controlada e uma proporção substancial de casos graves é atribuída a mecanismos mediados por IgE, apresentando elevado risco de ocorrência de exacerbação da doença. (32,33) Adicionalmente, os pacientes com asma persistente não controlada apresentam alto risco de hospitalização e mortalidade relacionada à asma, sofrem prejuízos significativos na QVRS, além de estarem associados à maioria dos custos relacionados à doença. (33)

Em alguns casos, a doença pode ser inadequadamente controlada devido à baixa adesão ao tratamento, comorbidades não tratadas, respiração disfuncional ou problemas psicológicos. Em outros casos, há a necessidade de novos tratamentos ou terapias alternativas para o controle sintomático da doença. (32) Nesse cenário, vários avanços terapêuticos ao longo da última década produziram uma variedade de métodos de tratamento seguros e eficazes que permitem que a maioria dos pacientes com asma levem vidas produtivas. (31)

Atualmente, nas diretrizes GINA, é recomendada a abordagem gradual para o controle da asma, com o tratamento sendo intensificado até que o controle seja alcançado e mantido. No entanto, mesmo com a disponibilidade dos

melhores tratamentos disponíveis, o controle sintomático pode não ser alcançado. (2) Para aqueles pacientes que não atingiram o controle sintomático mesmo com uso dos medicamentos definidos na etapa 4 das diretrizes GINA, a adição de anti-IgE é uma das opções recomendadas preferencialmente para pacientes com asma alérgica. Ainda, em etapa 5 de tratamento, a adição de tratamento anti-IgE é uma alternativa preferencial, quando comparado ao uso de CO, visto que este último está associado a ocorrência de diversos EAs. (2)

Omalizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que se liga ao anticorpo IgE circulante, é uma opção terapêutica para o tratamento de asma alérgica grave em pacientes que apresentam doença inadequadamente controlada com CI e B2LA. (32)

## **2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA**

Omalizumabe (Xolair®) é uma imunoterapia inespecífica anti-IgE indicada para adultos e crianças (acima de 6 anos de idade) com asma alérgica persistente, moderada a grave cujos sintomas são inadequadamente controlados com CI. Xolair® (omalizumabe) tem demonstrado diminuição na incidência de exacerbações de asma nestes pacientes. Segurança e eficácia não foram estabelecidas em outras condições alérgicas. (34)

É disponibilizado comercialmente em pó para solução injetável para administração por via subcutânea em embalagem contendo 1 frasco-ampola mais 1 ampola diluente. Cada frasco-ampola contém 150 mg de omalizumabe. (34)

Os EAs mais comuns relacionados ao tratamento, relatados por pacientes adultos e adolescentes de 12 anos de idade ou mais, foram reações no local de injeção, dor, edema, eritema e prurido e cefaleia. Em estudos clínicos com pacientes de 6 a até 12 anos de idade, as reações adversas mais comuns relatadas foram dor de cabeça, pirexia e dor na parte superior do abdome. Quanto à gravidade, as reações foram classificadas, na maioria dos casos, como

leve a moderada. As reações anafiláticas registradas em estudos clínicos foram consideradas raras ( $> 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ). (34)

De acordo com a bula, em relatos espontâneos pós-comercialização foram identificados: anafilaxia e reações anafilactoides após a primeira administração e administrações subsequentes; doença do soro, alopecia, trombocitopenia idiopática grave, angéite granulomatosa alérgica (por exemplo, Síndrome de *Churg-Strauss*), artralgia, mialgia e inchaço das articulações. (34,35)

Xolair® (omalizumabe) é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer outro componente do produto. Além disso, de acordo com a bula brasileira, este medicamento é contraindicado para menores de 6 anos de idade, para o tratamento de exacerbações agudas da asma, broncoespasmo agudo ou *status asmaticus*. (34,35)

## **2.1 Posologia e modo de administração**

A dose e a frequência de uso de Xolair® (omalizumabe) são baseadas de acordo com o nível sérico basal de IgE (UI/mL), medido antes do início do tratamento e pelo peso corpóreo (kg). Determinada essas medidas, 75 a 600 mg de Xolair® (omalizumabe) em 1 a 4 injeções podem ser utilizadas para cada administração (Tabela 7). Na Tabela 8 e Tabela 9 podem ser observadas as doses recomendadas para adultos e crianças. (34)

Não deve ser administrado por via intravenosa ou intramuscular, apenas por administração subcutânea. (34) Omalizumabe deve ser preparado utilizando apenas água esterilizada para injeção. O produto liofilizado leva de 15 a 20 minutos para dissolver e pode aparentar-se ligeiramente opaco ou claro, além de bolhas ou espuma na borda do frasco, necessitando de 5 a 10 segundos para sua administração. A solução deve ser utilizada até 8 horas após sua reconstituição e armazenado sob temperatura de 2° a 8°C, ou em até 4 horas quando conservado em temperatura ambiente. Após reconstituído, deve-se utilizar apenas uma vez, devido à ausência de conservantes. (36)

**Tabela 7.** Conversão de dose para número de frascos-ampola, número de injeções e volume total de injeção para cada administração. Novartis, 2014. (34)

Dose (mg)	Número de frascos-ampola	Número de injeções	Volume total da injeção (ml)
75	0,5	1	0,6
150 <sup>a</sup>	1	1	1,2
225	1,5	2	1,8
300	2	2	2,4
375	2,5	3	3,0
450	3	3	3,6
525	3,5	4	4,2
600	4	4	4,8

<sup>a</sup> 1,2 mL: volume máximo fornecido por frasco ampola (Xolair® 150mg).

**Tabela 8.** Administração a cada 4 semanas. Doses de Xolair® (omalizumabe) (mg por dose) administradas por injeção subcutânea a cada 4 semanas. Novartis, 2015. (34)

Nível de IgE basal (UI/mL)	Peso Corpóreo (kg)									
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	Administração a cada 2 semanas: Tabela 9
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						

**Tabela 9.** Administração a cada 2 semanas. Doses de Xolair® (omalizumabe) (mg por dose) administradas por injeção subcutânea a cada 2 semanas. Novartis, 2015. (34)

Nível de IgE basal (UI/mL)	Peso Corpóreo (kg)										
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150	
>30-100											
>100-200	Administração a cada 4 semanas: veja Tabela 8										
>200-300										375	
>300-400										450	525
>400-500							375	375	525	600	
>500-600						375	450	450	600		
>600-700		225				375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600			
>800-900	225	225	300	375	450	525	600				
>900-1000	225	300	375	450	525	600					
>1000-1100	225	300	375	450	600	NÃO ADMINISTRAR – não há dados disponíveis para recomendação de dose.					
>1100-1200	300	300	450	525	600						
>1200-1300	300	375	450	525							
>1300-1500	300	375	525	600							

## 2.2 Mecanismo de ação

Omalizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado que reconhece o sítio de ligação da IgE livre circulante ao receptor de alta afinidade FcεR1, formando complexos com IgE livre, bloqueando a interação com células efectoras. O tratamento com omalizumabe também diminui a expressão de receptores de IgE de alta afinidade (FcεR1 nas células efectoras). Os complexos formados como resultado do tratamento são pequenos e não são capazes de desencadear a ativação do complemento ou originar imunocomplexos mediadores da doença por imunocomplexos. (20)

Omalizumabe mostrou reduzir concentrações séricas de IgE livre após uma injeção, resultando em reduções significativas nas respostas asmáticas imediatas e tardias, após a inalação do alérgeno, além de levar a melhora do controle dos sintomas da asma. (20) Seu papel no remodelamento estrutural das vias áreas ainda está sendo investigado. (8)

### **2.3 Preço do medicamento**

O preço fábrica com 18% de ICMS aprovado para Xolair® 150 mg é de R\$ 2.033,47 (custo unitário).

### **2.4 Posicionamento do medicamento no mercado atual**

Omalizumabe é aprovado desde 2003 nos Estados Unidos para o tratamento da asma moderada a grave em pacientes maiores de 12 anos, inadequadamente controlados com CI. Em 2005, foi aprovado para a mesma indicação pela *European Medicines Agency* (EMA), sendo mais recentemente aprovado para o uso em crianças com 6 anos ou mais. (20)

Em 2013, a atualização das recomendações do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) sugeriu a utilização de omalizumabe em adultos e crianças maiores de 6 anos com asma alérgica (mediada por IgE) persistente grave e inadequadamente controlada que requer tratamento contínuo ou frequente com CO (definido como 4 ou mais ciclos no último ano) normalmente acompanhado por altas doses de CI. (20,37)

Em 2006, omalizumabe foi incluído na Etapa 5 de tratamento de acordo com o GINA, sendo mantido na última revisão publicada em 2018 como opção para pacientes com asma alérgica grave não controlada após tratamento considerado na Etapa 4 do *guideline*. (2,20)



### 3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

#### 3.1 Questão do Estudo

O objetivo do presente relatório é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de omalizumabe no tratamento de pacientes com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de dose média ou alta de CI associado a um B2LA.

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 10).

**Tabela 10.** Questão estruturada no formato PICO.

<b>P - População</b>	Pacientes com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de dose média ou alta de CI associado a um B2LA.
<b>I - Intervenção</b>	Omalizumabe como terapia adicional a terapia padrão (CI em associação a B2LA).
<b>C - Comparação</b>	Sem restrição de comparação.
<b>O - Desfechos</b>	Desfechos clínicos (exemplo: exacerbações, redução de hospitalização, efetividade, segurança) ou medidas objetivas de qualidade de vida relacionada à saúde.
<b>Desenho de Estudo</b>	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas.

*CI: corticosteroides inalatórios; B2LA: broncodilatadores agonistas beta-2 de longa ação.*

**Pergunta:** O uso de omalizumabe como terapia adicional é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de dose média ou alta de CI associado a um B2LA (terapia padrão)?

##### 3.1.1 População

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

##### 3.1.2 Comparação

Considerando a inexistência de terapias padronizadas conforme diretrizes assistenciais para tratamento do paciente com asma nos serviços integrantes do Sistema de Saúde Suplementar, não foram utilizados comparadores específicos.

A comparação com qualquer medicação ou estratégia terapêutica disponível no mercado brasileiro foi considerada como elegível para os fins desta revisão.

## **3.2 Estratégia de busca**

### **3.2.1 Fontes de dados**

Buscou-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos aleatórios e estudos observacionais que avaliaram a terapia adicional com omalizumabe no tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de dose média ou alta de CI associado a um B2LA. As buscas eletrônicas foram realizadas até junho de 2018 em todas as bases obrigatórias (Registro Cochrane Central de Ensaios Controlado, *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

### **3.2.2 Vocabulário controlado**

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dados especificamente (Tabela 11). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 12.

**Tabela 11. Termos utilizados nas estratégias de busca.**

	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para RS/ ECR/ estudos observacionais e estudos de mundo real	Filtro para Estudos Econômicos
<b>PUBMED</b>	("Asthma"[Mesh] OR "asthma" OR "severe asthma" OR "Asthmas" OR "Bronchial Asthma" OR "Asthma, Bronchial")	("omalizumab" [Supplementary Concept] OR "Xolair")	<b>RS:</b> (search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh])   <b>ECR:</b> (((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw]))) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ((("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))   <b>Observacionais:</b> ("Observational Study" [Publication Type] OR "Epidemiologic studies"[Mesh] OR "case control studies"[Mesh] OR "cohort studies"[Mesh] OR "Case control"[tw] OR "(cohort adj (study or studies))"[tw] OR "Cohort analy\$"[tw] OR "(Follow up adj (study or studies))"[tw] OR "(observational adj (study or studies))"[tw] OR "Longitudinal"[tw] OR "Retrospective"[tw] OR "Cross sectional"[tw] OR "Cross-sectional studies"[Mesh] OR "Or/1-12")   <b>Mundo real:</b> ("clinical trial, phase iv"[publication type] OR "controlled clinical trial"[publication type] OR "multicenter study"[publication type] OR "randomized controlled trial"[publication type] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR ((randomised[TIAB] OR randomized[TIAB]) AND (trial[TIAB] OR trials[tiab])) OR ((single[TIAB] OR double[TIAB] OR doubled[TIAB] OR triple[TIAB] OR tripled[TIAB] OR treble[TIAB] OR treble[TIAB]) AND (blind*[TIAB] OR mask*[TIAB]))	(Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.)
<b>LILACS</b>	(mh:"Asma" OR "Asma" OR "Asthma" OR "Asthma, Bronchial" OR "Bronchial Asthma")	("omalizumab" OR "Xolair")	-	-
<b>BIBLIOTECA COCHRANE</b>	asthma	omalizumab	-	-
<b>CRD</b>	(Asthma)	(omalizumab)	-	-

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*; RS: *Revisão sistemática*; ECR: *ensaio clínico randomizado*.

**Tabela 12. Estratégias de busca.**

**PUBMED**

**ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SENSIBILIZADA (Revisões Sistemáticas e Metanálises)**

("Omalizumab"[Mesh] OR "Xolair") AND ("Asthma"[Mesh] OR "asthma" OR "severe asthma" OR "Asthmas" OR "Bronchial Asthma" OR "Asthma, Bronchial") AND (search\*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh])

**Resultados: 326 títulos**

**ESTRATÉGIA 2 - BUSCA SENSIBILIZADA (Ensaio clínico randomizado)**

("Omalizumab"[Mesh] OR "Xolair") AND ("Asthma"[Mesh] OR "asthma" OR "severe asthma" OR "Asthmas" OR "Bronchial Asthma" OR "Asthma, Bronchial") AND (((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl\*[tw] OR doubl\*[tw] OR trebl\*[tw] OR tripl\*[tw]) AND (mask\*[tw] OR blind\*[tw])) OR ((“placebos”[Mesh]) OR placebo\*[tw] OR random\*[tw] OR (“research design”[mh:noexp]) OR (“comparative study”[pt]) OR (“evaluation studies as topic”[Mesh]) OR “evaluation studies”[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR (“follow-up studies”[Mesh]) OR (“prospective studies”[Mesh]) OR (“multicenter study” [pt]) OR control\*[tw] OR prospectiv\*[tw] OR volunteer\*[tw]) NOT ((“animals”[Mesh]) NOT (“humans”[Mesh]))))

**Resultados: 577 títulos**

**ESTRATÉGIA 3 - BUSCA SENSIBILIZADA (Estudos observacionais)**

("Omalizumab"[Mesh] OR "Xolair") AND ("Asthma"[Mesh] OR "asthma" OR "severe asthma" OR "Asthmas" OR "Bronchial Asthma" OR "Asthma, Bronchial") AND ("Observational Study" [Publication Type] OR "Epidemiologic studies"[Mesh] OR "case control studies"[Mesh] OR "cohort studies"[Mesh] OR "Case control"[tw] OR (“cohort adj (study or studies))”[tw] OR “Cohort analy\$”[tw] OR (“Follow up adj (study or studies))”[tw] OR (“observational adj (study or studies))”[tw] OR “Longitudinal”[tw] OR “Retrospective”[tw] OR “Cross sectional”[tw] OR “Cross-sectional studies”[Mesh] OR “Or/1-12”)

**Resultados: 152 títulos**

**ESTRATÉGIA 4 - BUSCA SENSIBILIZADA (Estudos de mundo real)**

("Omalizumab"[Mesh] OR "Xolair") AND ("Asthma"[Mesh] OR "asthma" OR "severe asthma" OR "Asthmas" OR "Bronchial Asthma" OR "Asthma, Bronchial") AND ("clinical trial, phase iv"[publication type] OR "controlled clinical trial"[publication type] OR "multicenter study"[publication type] OR "randomized controlled trial"[publication type] OR "Clinical Trials as Topic"[mesh:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR “Double-Blind Method”[Mesh] OR ((randomised[TIAB] OR randomized[TIAB]) AND (trial[TIAB] OR trials[tiab])) OR ((single[TIAB] OR double[TIAB] OR doubled[TIAB] OR triple[TIAB] OR tripled[TIAB] OR treble[TIAB] OR treble[TIAB]) AND (blind\*[TIAB] OR mask\*[TIAB]))

**Resultados: 295 títulos**

**ESTRATÉGIA 5 - BUSCA ECONÔMICA**

("Omalizumab"[Mesh] OR "Xolair") AND ("Asthma"[Mesh] OR "asthma" OR "severe asthma" OR "Asthmas" OR "Bronchial Asthma" OR "Asthma, Bronchial") AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics,

hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))

**Resultados: 96 títulos**

#### LILACS

##### ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

((mh:"Asma" OR "Asma" OR "Asthma" OR "Asthma, Bronchial" OR "Bronchial Asthma") AND ("omalizumab" OR "Xolair")) AND ("Agonistas de Receptores Adrenérgicos beta 2" OR "Agonistas de Receptores Adrenérgicos beta 2" OR "Adrenergic beta-2 Receptor Agonists")

**Resultado: 16 títulos**

#### CRD

##### ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

(Asthma) AND (omalizumab)

**Resultados: 33 títulos**

#### COCHRANE

##### ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

asthma and omalizumab

**Resultados: 3 títulos (revisões completas)**

---

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

### 3.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e estudos de mundo real (os dois tipos iniciais de publicação foram considerados prioritários em razão do maior nível de evidência);
- Envolvendo pacientes com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de dose média ou alta de CI associado a um B2LA;
- Sem restrição de comparadores.

Para os fins desta revisão, foram excluídos estudos que não atendessem os critérios acima descritos e ainda aqueles considerados duplicatas, conforme o seguinte racional:

- Versões anteriores de uma mesma revisão sistemática, utilizando os mesmos métodos (aplicável a revisões da Cochrane *Collaboration*);
- Revisões sistemáticas mais antigas que houvessem incluído os mesmos estudos já considerados em revisões sistemáticas publicadas mais recentemente;
- Ensaios clínicos randomizados individuais que já estivessem contemplados nas revisões sistemáticas previamente incluídas;
- Especificamente para estudos observacionais, foram selecionadas revisões sistemáticas deste tipo de estudo com ou sem metanálise que atendessem os critérios previamente descritos, sendo excluídos estudos individuais, com exceção de estudos observacionais com pacientes brasileiros especificamente em uso da medicação de interesse, pelo interesse em apresentar dados nacionais sobre o uso do omalizumabe.

### **3.4 Critérios de qualidade**

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

#### **3.4.1 Avaliação crítica**

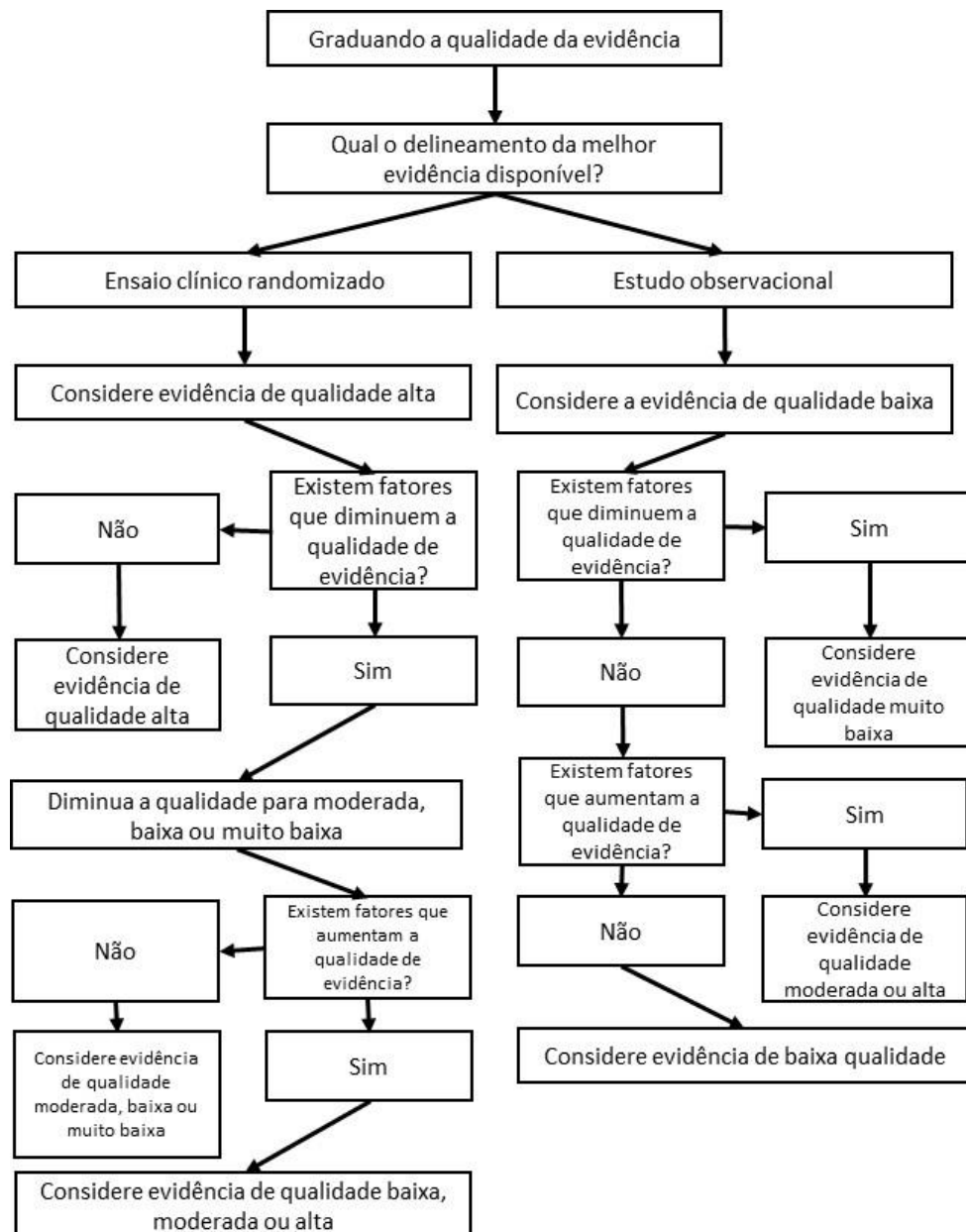
De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (38), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 3 deste documento.

#### **3.4.2 Qualidade da evidência**

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (38), sugere-se a

ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito abaixo na Figura 2.



**Figura 2.** Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (38)

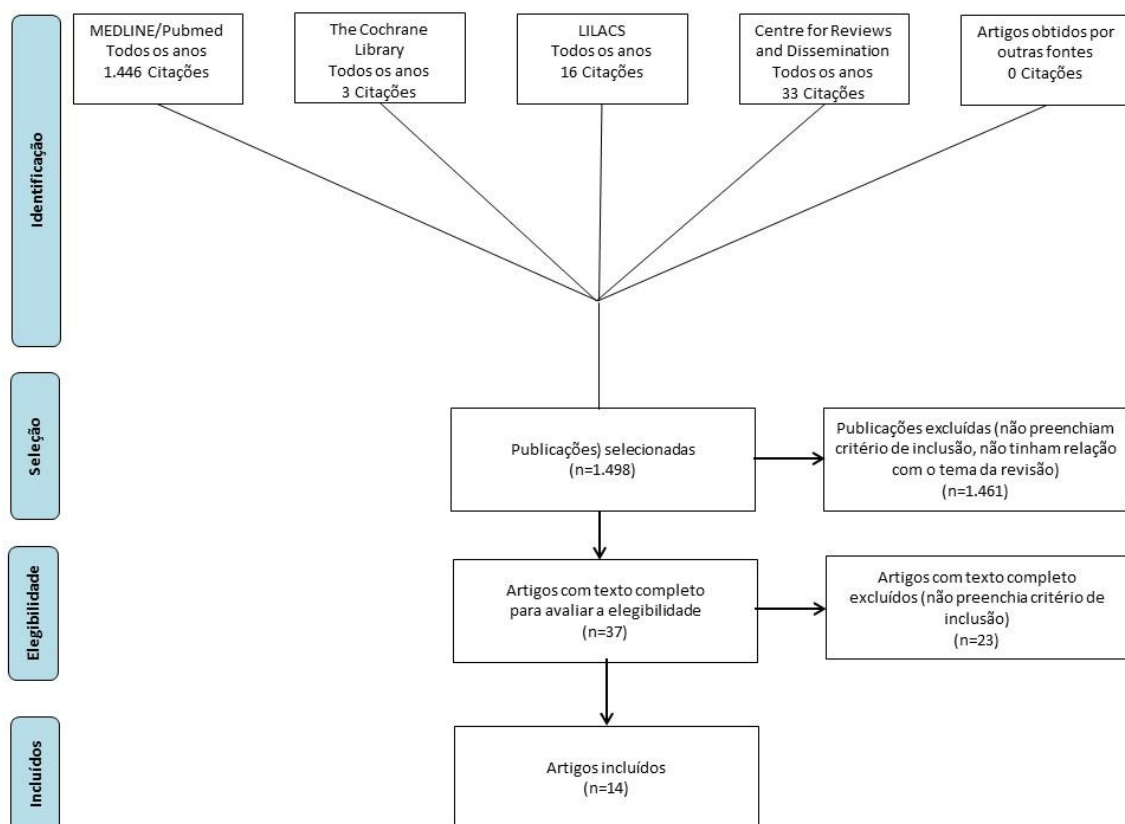
### 3.5 Resultados da busca realizada

#### 3.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 1.498 títulos foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 37 estudos para leitura na íntegra. Desses, 14 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde).

Figura 3.

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. Os estudos incluídos na versão final desta revisão encontram-se demonstrados em tabelas a seguir e com suas principais características. Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 4.



LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**Figura 3.** Fluxograma de seleção de estudos.



### 3.5.2 Descrição dos estudos selecionados

Os artigos incluídos na revisão foram segmentados de acordo com o desenho do estudo em quatro categorias: revisões sistemáticas com metanálise de ECRs; ECRs não incluídos nas revisões anteriores; revisões sistemáticas com metanálise de estudos observacionais; revisões sistemáticas mistas, incluído tanto ECRs quanto estudos observacionais; estudos observacionais individuais conduzidos com população brasileira de pacientes com asma alérgica. Os resultados descritivos estão apresentados a seguir.

#### **Revisões sistemáticas com metanálise de ensaios clínicos randomizados**

Para este subgrupo de estudos, foram incluídas 2 publicações, sendo Lai *et al.*, 2015 (33) uma revisão sistemática com metanálise de ECRs que avaliou a eficácia e a segurança do omalizumabe no longo prazo e Rodrigo *et al.*, 2015 (39) que investigou especificamente a eficácia e a segurança da medicação em crianças e adolescentes.

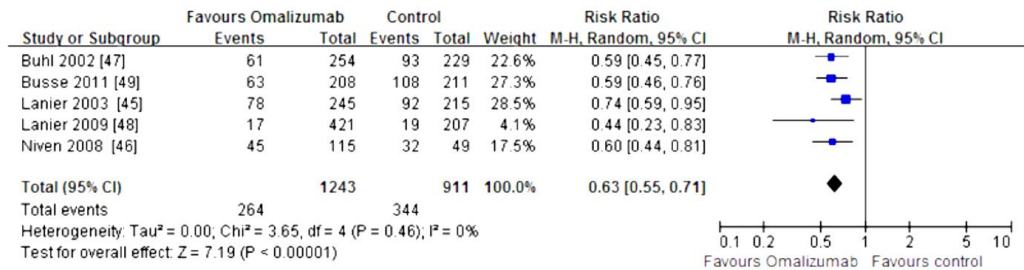
#### **Lai 2015 (33)**

Lai *et al.*, 2015 revisaram sistematicamente evidências sobre a eficácia de longo prazo do omalizumabe em pacientes com asma alérgica persistente não controlada adequadamente com medicação e conduziram metanálise para os desfechos selecionados. A busca conduzida resultou na inclusão de 6 ECRs com seguimento maior ou igual a 52 semanas ( $n=2.749$ ). Destes estudos, 5 eram duplo-cegos, 1 era aberto, 3 incluíram apenas pacientes com asma grave e 3, moderada a grave. O seguimento foi de 52 semanas em 5 deles e de 60 semanas em um estudo. O tamanho amostral no braço do omalizumabe variou de 115 a 421 pacientes, sendo que 4 estudos incluíram adultos e adolescentes e 2 apenas crianças.

A análise dos dados mostrou que os pacientes tratados com omalizumabe tiveram taxas significativamente mais baixas de exacerbações da asma em comparação aos pacientes que receberam placebo durante a fase estável no que diz respeito à dose de corticosteroides (0,45 *versus* 0,64;  $p = 0,007$ ), e o risco relativo (RR) foi de 0,69 (intervalo de confiança [IC] 95%: 0,53 a 0,90)

(Figura 4). Dados de estudos que incluíram uma fase de redução da dose de corticosteroides demonstraram reduções nas taxas de exacerbação que permaneceram significativas ao longo das 52 semanas de seguimento (RR: 0,63, IC 95% [0,55 a 0,71];  $p < 0,0001$ ). Durante a fase de redução, as doses de CIS foram significativamente reduzidas nos pacientes tratados com omalizumabe comparadas ao grupo placebo (RR: 1,86, IC 95% [1,51 a 2,29];  $p < 0,0001$ ). Com 52 semanas, tanto a medida *Global Evaluation of Treatment Effectiveness* (GETE) relacionada a uma resposta excelente ou boa quanto os escores *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) ( $\geq 1,5$  pontos a partir do *baseline*) favoreceram o omalizumabe (RR: 1,54, IC 95% [1,38 a 1,72];  $p < 0,00001$  e RR 2,08, IC 95% [1,03 a 4,20];  $p = 0,04$ , respectivamente) (

Tabela 13).



**Figura 4.** Resultado da metanálise para o desfecho de exacerbação da asma em Lai, 2015. (33)

**Tabela 13.** Resultados da metanálise, análise de subgrupo e de sensibilidade para Lai *et al* 2015 (RR [IC 95%] p-valor). (33)

Estudos	Exacerbações	Interrupção completa CIS	Modificação em GETE	AQLQ $\geq 1,5$	Eventos adversos
<b>Todos os ECRs</b>	0,63 [0,55 - 0,71] <0,0001	1,86 [1,51 - 2,29] <0,0001	1,54 [1,38 - 1,72] <0,0001	2,08 [1,03 - 4,20] =0,04	0,97 [0,93 - 1,01] =0,11

Análises de subgrupo					
<b>Risco de viés</b>					
<b>Baixo</b>	0,57 [0,43 - 0,74] <0,0001	-	1,42 [1,24 - 1,62] <0,00001	3,23 [1,58 - 6,59] =0,001	0,96 [0,92 - 1,01] =0,12
<b>Alto</b>	0,64 [0,55 - 0,75] <0,00001	1,86 [1,51 - 2,29] <0,0001	1,65 [1,45 - 1,87] <0,00001	1,57 [1,23 - 2,01] =0,0003	0,96 [0,88 - 1,06] =0,44
<b>Idade dos pacientes</b>					
<b>Adolescentes/adultos</b>	0,65 [0,56 - 0,76] <0,00001	1,86 [1,51 - 2,29] <0,0001	1,60 [1,30 - 1,97] <0,00001	2,08 [1,03 - 4,20] =0,04	0,99 [0,93 - 1,07] =0,54
<b>Crianças</b>	0,41 [0,29 - 0,58] <0,00001	-	1,53 [1,30 - 1,80] <0,00001	-	0,91 [0,75 - 1,12] =0,06
<b>Gravidade da asma</b>					
<b>Moderada a grave</b>	0,68 [0,55 - 0,84] =0,0004	2,37 [1,17 - 4,78] =0,02	1,60 [1,30 - 1,97] <0,00001	2,08 [1,03 - 4,20] =0,04	1,01 [0,93 - 1,09] =0,88
<b>Grave</b>	0,58 [0,49 - 0,69] <0,00001	1,82 [1,46 - 2,26] <0,001	1,53 [1,30 - 1,80] <0,00001	-	0,95 [0,89 - 1,02] =0,28
<b>Intervenção</b>					
<b>Omalizumabe/CIS</b>	0,63 [0,50 - 0,80] =0,0002	1,86 [1,51 - 2,29] <0,0001	1,49 [1,33 - 1,66] <0,00001	1,57 [1,23 - 2,01] =0,0003	0,98 [0,93 - 1,02] =0,32
<b>Omalizumabe/CIS+ LABA</b>	0,59 [0,49 - 0,72] <0,00001	-	1,68 [1,43 - 1,97] <0,00001	3,23 [1,58 - 6,59] =0,001	0,83 [0,67 - 1,04] =0,10
<b>Análise de sensibilidade</b>					
<b>Estudo aberto</b>	0,60 [0,44 - 0,81] =0,001	-	-	3,23 [1,58 - 6,59] =0,001	-
<b>Duplo cego</b>	0,63 [0,54 - 0,73] <0,0001	1,86 [1,51 - 2,29] <0,0001	1,54 [1,38 - 1,72] <0,00001	1,57 [1,23 - 2,01] =0,0003	0,97 [0,93 - 1,01] =0,11
<b>Modelo de efeitos fixos</b>	0,62 [0,55 - 0,71] <0,00001	1,88 [1,52 - 2,33] <0,0001	1,52 [1,37 - 1,68] <0,00001	1,77 [1,40 - 2,24] <0,00001	0,96 [0,91 - 1,01] =0,08

ECR, ensaio clínico randomizado; RR, risco relativo; IC, intervalo de confiança; CIS, corticoide inalatório; GETE, *Global Evaluation of Treatment Effectiveness*; AQLQ, *Asthma Quality of Life Questionnaire*; LABA, beta2 agonista de ação prolongada.

## Rodrigo 2015 (39)

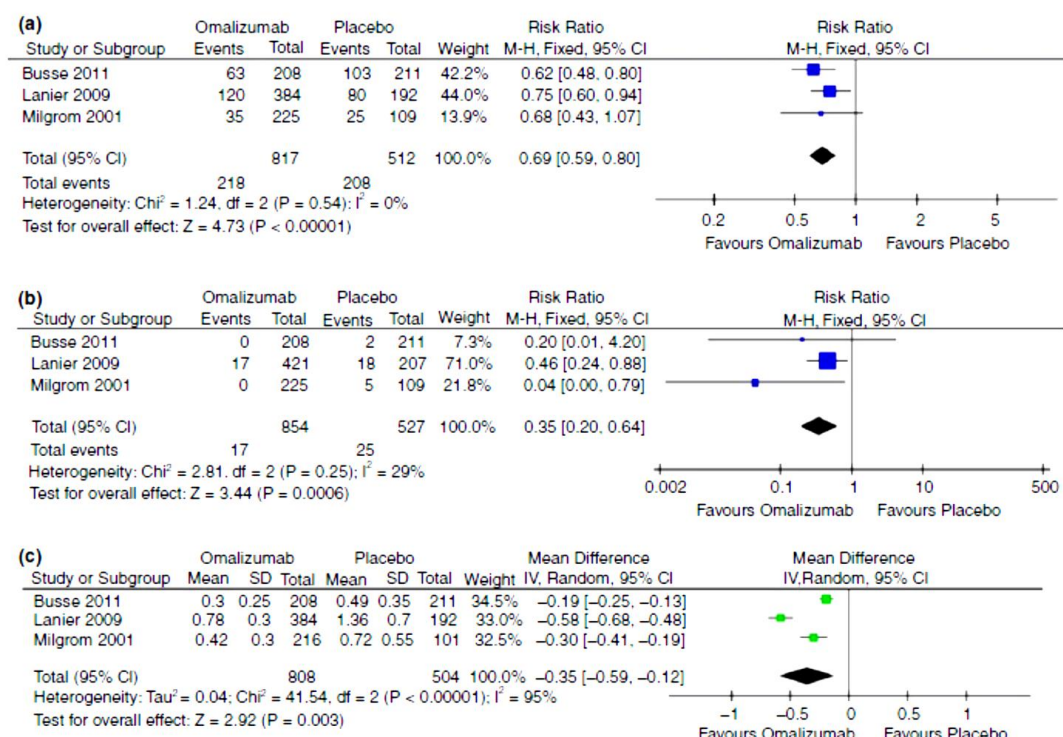
Rodrigo *et al.*, 2015 conduziram revisão sistemática com metanálise para estabelecer a eficácia e a segurança do omalizumabe subcutâneo como terapia adicional à terapia padrão em crianças e adolescentes. O desfecho primário da revisão foi a frequência de exacerbações da asma e os desfechos secundários foram: medidas da espirometria, utilização de medicação de resgate, sintomas da asma, QVRS e EAs. Foram incluídos 3 ECRs placebo-controlados totalizando 1.381 participantes após rigorosa seleção metodológica. Os principais critérios de inclusão dos estudos incluídos foram: (i) diagnóstico de asma alérgica moderada a severa por pelo menos 1 ano; (ii) teste cutâneo de hipersensibilidade imediata “prick” positivo para pelo menos um alérgeno perene; (iii) nível de IgE

sérica total entre 30 e 1300 IU/ml. Omalizumabe foi administrado em todos os estudos em uma dose de 0,016 mg/kg/IU/ml a cada 2–4 semanas.

Durante a fase estável do uso de corticosteroides, o omalizumabe reduziu o número de paciente com pelo menos uma exacerbação da asma (26,7% *versus* 40,6%, Número Necessário a Tratar (NNT) = 7, IC 95%: 5 a 11) e o número médio de exacerbações por paciente foi também significativamente menor no grupo do omalizumabe comparado ao placebo (Figura 5). A análise de subgrupo pré-planejada mostrou que a duração do tratamento não influenciou neste resultado. Já na fase de redução da dose de corticosteroides, o omalizumabe reduziu o número de exacerbações em 52% (RR = 0,48, IC 95%: 0,38 a 0,61; NNT = 6, IC 95% 4 - 8) e também o número médio de exacerbações por paciente (DM = 0,44, IC 95%: 0,72 a 0,17), quando comparado ao placebo. A frequência de eventos adversos sérios foi similar nos dois grupos (5,2% *versus* 5,6%) e não houve evidência de risco aumentado de hipersensibilidade ou neoplasias malignas.

As análises para os desfechos secundários também indicaram benefícios consistentes do omalizumabe *versus* placebo. Pacientes tratados com a medicação tiveram maiores reduções nos escores de sintomas da asma ao final da fase estável comparados aos pacientes recebendo placebo (Tabela 14). Em relação às medidas espirométricas, não houve diferença estatisticamente significativa. Em outro estudo (40), mais pacientes recebendo omalizumabe puderam descontinuar completamente os corticosteroides orais quando comparados ao grupo placebo (55% *versus* 38,6%, RR = 1,42, IC 95%: 1,08 a 1,87). Este mesmo estudo (40) mostrou redução significativa no uso de medicação de resgate e outros dois estudos (41,42) não conseguiram verificar diferença em qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) ao final da fase estável. Não houve diferença estatisticamente significativa no número de pacientes que descontinuaram prematuramente o tratamento em razão de eventos adversos e na frequência de qualquer EA, EA sério (EAS), reações de hipersensibilidade, urticária, *rush* e reações no local da injeção. Um caso de neoplasia maligna foi reportado em um paciente do grupo placebo (um

meduloblastoma) e nenhuma morte ocorreu nos 3 estudos durante o seguimento.



**Figura 5.** Metanálise para RR de (a) número de pacientes com pelo menos uma exacerbação, (b) número de pacientes com uma exacerbação grave requerendo hospitalização e (c) número médio de exacerbações por paciente, no final da fase estável. Rodrigo, 2015. (39)

**Tabela 14.** Análise de desfechos secundários (omalizumabe *versus* placebo) em crianças e adolescentes. Rodrigo, 2015. (39)

Desfecho	Referências	N	Omalizumabe vs placebo	Medida (IC 95%)	p-valor
Escore de sintomas (fase estável)	(41,42)	1047	-0,57 vs -0,45*	DM = 0,12 (0,04-0,20)	0,005
Função pulmonar final (VEF1 ou FEP) (fase estável)	(40,42)	680	7,95 vs 7.80*†	DMP = 0,07 (0,08-0,23)	0,36
Média de FEP matinal (L/m) (fase estável)	(40,42)	859	304,1 vs 302,3*	DM = 2,2 (8,4-13,0)	0,67
Pacientes descontinuados precocemente	(40–42)	1381	10,6% vs 11,3%	RR = 0,84 (0,56-1,25)	0,38
Interrupção por EA	(40–42)	1381	0,7% vs 1,8%	RR 0,52 (0,10-2,64)	0,43
Qualquer EA	(40–42)	1381	76,3% vs 74,2%	RR = 1,02 (0,96-1,09)	0,50
EA sério	(40–42)	1381	5,2% vs 5,6%	RR = 0,91 (0,58-1,42)	0,57
Reação de hipersensibilidade	(40–42)	1381	4,6% vs 4,0%	RR = 1,23 (0,74-2,06)	0,43

Urticária	(40–42)	1381	2,4% vs 1,9%	RR = 1,40 (0,32-6,21)	0,66
Rash	(40–42)	1381	6,7% vs 8,4%	RR = 0,81 (0,56-1,19)	0,28
Reações no local da injeção	(40,42)	753	20,7% vs 15,0%	RR = 1,02 (0,76-1,36)	0,92
Reações anafiláticas	(40–42)	1381	0,58% vs 1,04%	RR = 0,51 (0,09-2,82)	0,44

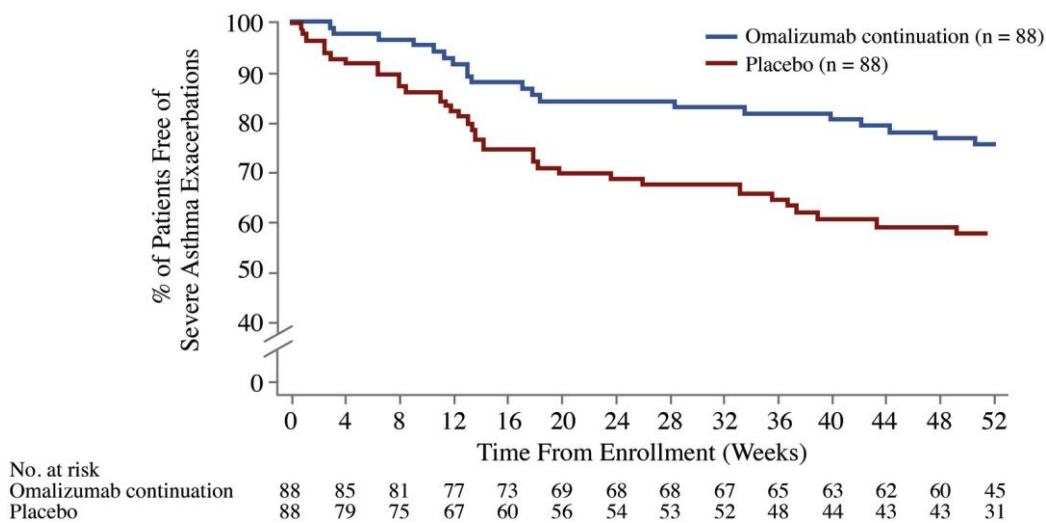
VEF1, volume expiratório forçado no primeiro segundo; DM, diferença de médias; N, número de pacientes; FEP, fluxo expiratório de pico; RR, risco relativo; DMP, diferença de médias padrão; \*valor médio; †expresso em unidades de desvio padrão.

## **Ensaio clínico randomizado individuais não incluídos nas revisões sistemáticas de ECRs**

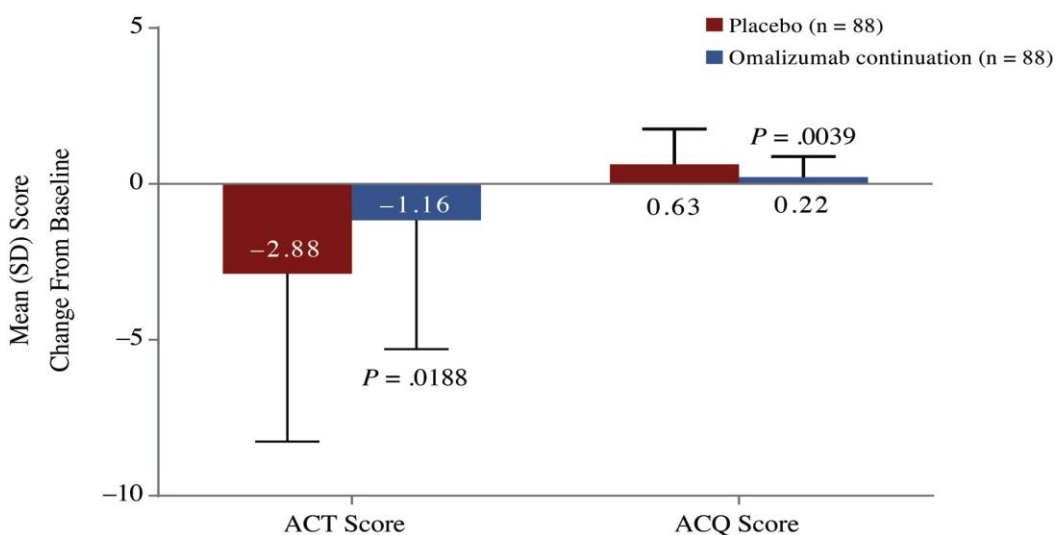
### **Ledford, 2017 (43)**

O estudo *Xolair Persistency Of Response After Long-Term Therapy* (XPORT) foi um estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo que incluiu pacientes adultos com asma alérgica persistente moderada a grave recebendo omalizumabe de longo prazo. O objetivo foi avaliar o benefício e a persistência da resposta em pacientes que, após terapia de longa duração com omalizumabe, permanecem ou descontinuam o tratamento. Os pacientes foram randomizados para continuar sua dose usual de omalizumabe ou substituir por placebo e, a seguir, seguidos a cada 4 semanas por 1 ano. O desfecho primário foi qualquer exacerbação da asma conforme definida em protocolo. O desfecho secundário foi o tempo até a primeira exacerbação definida em protocolo e desfechos exploratórios foram alterações nos escores de ACQ e ACT.

A diferença entre o número de pacientes livres de exacerbações no grupo omalizumabe *versus* grupo placebo foi estatisticamente significativa (67% *versus* 47,7%, diferença absoluta de 19,3%, IC 95%: 5,0% a 33,6%, e redução relativa de 40,1%). A análise do tempo para a primeira exacerbação revelou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, similar ao desfecho primário (Figura 6). O modelo Cox proporcional para estabelecimento do Hazard Ratio (relação de risco, HR) demonstrou que o tempo para primeira exacerbação no grupo omalizumabe foi mais longo do que no grupo placebo (HR: 0,49; IC 95%: 0,28 a 0,86). Os pacientes que permaneceram recebendo omalizumabe tiveram um controle da asma significativamente melhor para os escores ACT e ACQ entre o *baseline* e a semana 52, conforme ilustra a Figura 7



**Figura 6.** Tempo para a primeira exacerbação conforme definida em protocolo. Ledford, 2017. (43)



**Figura 7.** Variação média (SD) nos escores ACT e ACQ entre o *baseline* e a semana 52. Ledford, 2017. (43)

Em termos de segurança, durante o estudo, houve 33 pacientes que trocaram o placebo por omalizumabe, de modo que as taxas de EAs foram calculadas por tempo de exposição. Em geral, a taxa de EAs por 100 paciente-anos foi similar nos dois grupos (placebo: 425,9; omalizumabe: 413,2). O EA mais comumente referido foi asma (placebo: 71,8; omalizumabe: 66,6), sinusite (placebo: 30,8; omalizumabe: 35,2), infecção do trato respiratório superior (placebo: 22,2; omalizumabe: 27,4) e sinusite aguda (placebo: 25,7;

omalizumabe: 14,7). Eventos adversos sérios (taxa por 100 paciente-anos) tiveram resultados similares nos dois grupos (placebo: 9,1; omalizumabe: 8,3). Houve dois casos de neoplasia maligna no estudo: um adenocarcinoma de colón no grupo omalizumabe e um tumor Mulleriano misto no grupo placebo. Uma morte foi relatada nesse estudo, no grupo placebo, 7 meses após o sujeito ter sido retirado do estudo em razão de um EAS relacionado ao tumor Mulleriano misto diagnosticado no dia 129 do seguimento.

### **Revisão sistemática com metanálise de estudos observacionais**

#### **Alhossan, 2017 (44)**

Alhossan *et al.*, 2017 conduziram revisão sistemática com metanálise de estudos observacionais para avaliar a efetividade do omalizumabe em contexto de mundo real, com foco na resposta ao tratamento, função pulmonar, qualidade de vida, controle dos sintomas, uso de corticosteroides, exacerbações e hospitalizações nos seguintes pontos no tempo: 4-6, 12 e 24 meses de tratamento. Os autores buscaram as bases de dados Pubmed e EMBASE por estudos de mundo real sobre omalizumabe em asma grave publicados até 2015.

Considerando os 3 pontos no tempo analisados, omalizumabe foi consistentemente associado a maior proporção de pacientes classificados como responderes “bons” ou “excelentes” à terapia (utilizando a escala GETE); melhorias no VEF<sub>1</sub>, qualidade de vida (escala AQLQ) e controle de sintomas (escala ACT); além de reduções no uso de corticosteroides orais e inalatórios e nas exacerbações e hospitalizações.

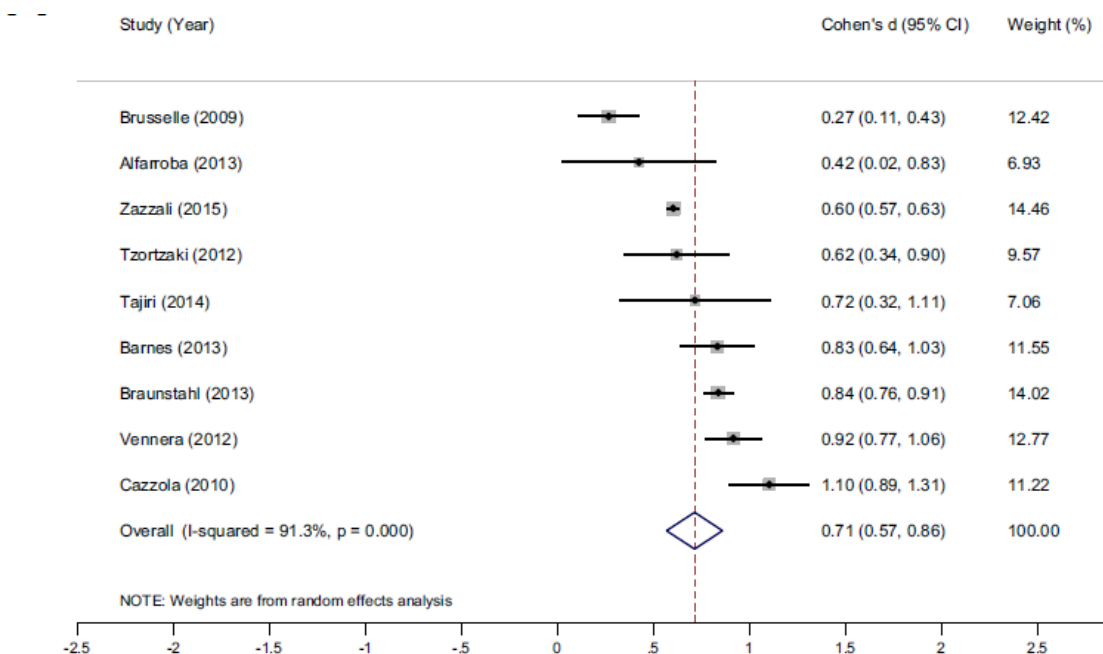
A Tabela 15 apresenta o sumário dos principais resultados da metanálise. Dados sobre o GETE estavam disponíveis para 2.214 pacientes após 4-6 meses de tratamento e para 1.491 com mais de 12 meses. Em média, 77,2% dos pacientes obtiveram uma avaliação GETE boa ou excelente após 4-6 meses e 73,0% obtiveram esta mesma avaliação após 12 meses de terapia com omalizumabe. A remoção de um estudo (Braunstahl *et al.*, 2013) (45) resultou em estimativas mais precisas, reduzindo a heterogeneidade (4-6 meses = 79,4%, I<sup>2</sup> = 16,0%; 12 meses = 76,6%, I<sup>2</sup> = 0,0%).



Em relação ao VEF<sub>1</sub>, 1.225 pacientes contribuíram com dados após 4-6 meses, 1.542 após 12 meses e 547 após 24 meses de terapia. Comparando-se com valores de *baseline*, houve melhora significativa de VEF<sub>1</sub> após 4-6 meses (d de Cohen = 0,47; VEF<sub>1</sub> [% do previsto] 9,04%), 12 meses (d de Cohen = 0,51; VEF<sub>1</sub> [% do previsto] 10,6%) e 24 meses (d de Cohen = 0,50; VEF<sub>1</sub> [% do previsto] 9,6%) de omalizumabe.

Dados do escore AQLQ de qualidade de vida estavam disponíveis com 4-6 meses e 12 meses de tratamento para, respectivamente, 547 e 1.114 pacientes. Houve mudanças positivas significativas e maiores na qualidade de vida relacionada à saúde depois de 4-6 meses (d de Cohen = 1,05; 1,29 pontos AQLQ) e 12 meses de tratamento (d de Cohen = 1,20; 1,51 pontos AQLQ). O controle da asma, por sua vez, foi avaliado pelo escore ACT, que estava disponível para 5.258 pacientes após 4-6 meses, 6.183 pacientes após 12 meses e 6.123 pacientes após 24 meses de omalizumabe. Pacientes em uso de omalizumabe tiveram controle da asma significativamente melhor após 4-6 (d de Cohen = 0,77; 3,71 pontos ACT), 12 (d de Cohen = 1,01; 4,88 pontos ACT) e 24 meses de tratamento (d de Cohen = 1,22; 5,60 pontos ACT) (Tabela 15).

O dado sobre necessidade de corticosteroides orais (COS) antes do início da terapia e após 4-6 e 12 meses estava disponível para 634 e 1.394 pacientes, respectivamente. Os pacientes em uso de omalizumabe tiveram probabilidade bastante reduzida de requerer COS após 4-6 meses (RR = 0,70) e 12 meses de tratamento (RR = 0,46). Já sobre o uso de CIS, o dado de 667 pacientes após 12 meses de tratamento foi analisado, mostrando reduções pequenas a moderadas no uso de CIS (d de Cohen = 0,38; equivalentes beclometasona = 264,5). Já em relação a exacerbações da asma, a comparação antes e depois em 6.650 pacientes (12 meses pré e pós início do omalizumabe) mostrou redução significativa no número de exacerbações (d de Cohen = 0,71; 2,64 menos exacerbações) (Erro! Fonte de referência não encontrada.). Em relação a hospitalizações após 24 meses de tratamento, a redução foi de 0,52 hospitalizações no período (d de Cohen = 0,48) (Tabela 15 e Figura 9).

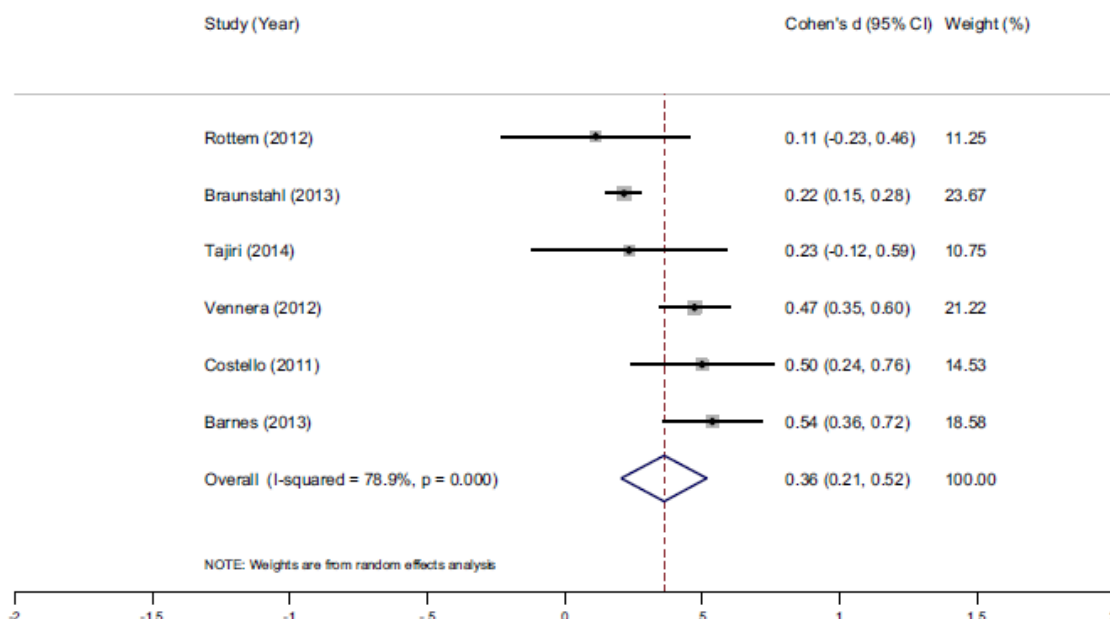


**Figura 8.** Redução de exacerbações da asma 12 meses antes de omalizumabe *versus* 12 meses após início do tratamento. Alhossan, 2017 (44)

**Tabela 15.** Sumário dos resultados da metanálise de estudos observacionais conduzida por Alhossan, 2017. (44)

	4-6 meses					12 meses					24 meses				
	Estimativa	IC 95%	z-score	Q	I <sup>2</sup>	Estimativa	IC 95%	z-score	Q	I <sup>2</sup>	Estimativa	IC 95%	z-score	Q	I <sup>2</sup>
<b>GETE bom ou excelente (%)</b>	77,2%	71,6%-82,8%	27,11	70,3	88,6%	73,0%	65,0%-80,9%	17,99	28,6	89,5%	-	-	-	-	-
<b>Melhora em VEF1 (d de Cohen)</b>	0,47	0,36-0,59	8,12	28	64,3%	0,51	0,38-0,64	7,93	21,4	67,3%	0,5	0,24-0,76	3,7	20	85,0%
<b>Melhora em VEF1 (% do previsto)</b>	9,04%	6,7%-11,4%	7,45	41,1	75,6%	10,6%	8,1%-13,2%	8,11	22	68,2%	9,6%	5,0%-14,2%	4,06	19,8	84,9%
<b>Melhora no AQLQ total (d de Cohen)</b>	1,05	0,70-1,40	5,88	26,5	88,7%	1,2	0,89-1,52	7,44	12,4	88,7%	-	-	-	-	-
<b>Melhora no AQLQ total (escore)</b>	1,29	1,01-1,57	7,56	23,4	91,4%	1,51	1,12-1,90	7,56	23,4	91,4%	-	-	-	-	-
<b>Melhora no ACT (escore)</b>	3,71	1,96-5,45	4,16	97,7	96,9%	4,88	2,44-7,32	3,92	770,1	99,5%	5,6	2,55-8,66	3,6	929,3	99,7%
<b>Proporção de pacientes requerendo OCS (RR)</b>	0,7	0,55-0,84	9,43	5,4*	44,3%	0,46	0,27-0,64	4,75	44,3	90,5%	-	-	-	-	-
<b>Reduções em ICS (d de Cohen)</b>	-	-	-	-	-	0,38	0,31-0,46	9,56	3,2*	0,0%	-	-	-	-	-
<b>Reduções em ICS (BE)</b>	-	-	-	-	-	264,5	141,62-387,75	4,22	36,8	86,4%	-	-	-	-	-
<b>Redução em exacerbação (d de Cohen)</b>	-	-	-	-	-	0,71	0,57-0,86	9,58	92,2	91,3%	-	-	-	-	-
<b>Redução em exacerbação (média)</b>	-	-	-	-	-	2,64	2,13-3,16	10,03	103,4	92,3%	-	-	-	-	-
<b>Redução em hospitalizações (d de Cohen)</b>	-	-	-	-	-	0,36	0,21-0,52	4,55	23,7	78,9%	0,48	0,35-0,62	7,06	2,01*	50,3%
<b>Redução em hospitalizações (média)</b>	-	-	-	-	-	0,53	0,31-0,75	4,73	23,2	78,4%	0,52	0,32-0,71	5,23	3,81*	73,8%

GETE, *Global Evaluation of Treatment Effectiveness*; VEF1, volume expiratório final em 1 segundo; AQLQ, *Asthma Quality of Life Questionnaire*; OCS, Corticoide oral; ACT, *Asthma Control Test*; RR, Risco Relativo; ICS, Corticoide inalatório.



**Figura 9.** Redução de hospitalizações em razão de asma – 12 meses antes do omalizumabe *versus* 12 meses após início do tratamento. Alhossan, 2017 (44)

### **Revisões sistemáticas sem metanálise de ensaios clínicos randomizados e estudos de mundo real**

Para este subgrupo de estudos, foram incluídas 2 publicações, sendo Corren *et al.*, 2017 (46) e Norman *et al.*, 2013 (13) revisões sistemáticas que examinaram a eficácia e a segurança do omalizumabe em crianças e adolescentes e na população geral elegível ao tratamento (crianças, adolescentes e adultos), respectivamente.

#### **Norman, 2013 (13)**

Norman *et al.*, 2013, desenvolveram uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de avaliar a eficácia, a segurança e o efeito poupador de esteroides de omalizumabe, como terapia adicional, em pacientes com asma alérgica grave persistente, quando comparado ao tratamento padrão, tendo incluído ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.

#### **Eficácia**

Para avaliação da eficácia, foram incluídos 73 estudos entre ensaios clínicos e seus estudos de extensão, bem como estudos observacionais. Dentre

os ensaios clínicos inseridos, 3 apresentavam toda a população dentro dos critérios estabelecidos para o uso de omalizumabe no Reino Unido (semelhante ao critério de inclusão considerado neste dossiê) (47–49), enquanto outros apresentavam ou dados de subgrupos identificados (41,50) ou apenas uma proporção da população dentro dos critérios, porém esses indivíduos não foram claramente identificados. Por essa razão, estes estudos foram considerados como uma evidência adicional. (42,51–55)

Para o desfecho de resposta ao tratamento foram analisados os parâmetros de avaliação global da efetividade do tratamento e AQLQ, como uma medida alternativa para avaliar resposta. De acordo com os ensaios clínicos, a avaliação global da efetividade do tratamento em adultos foi em torno de 55% com um RR de aproximadamente 1,2. Para crianças, a proporção de respondedores no subgrupo IA-05 EUP foi maior que 74%, porém também se observou alta proporção de respondedores no grupo placebo (RR: 1,15; IC 95%: 0,95 a 1,39). Para os estudos observacionais, em 16 semanas, a taxa de resposta para a avaliação global da efetividade do tratamento variou de 69,6% a 86,4%, e em 1 ano os valores relatados variaram de 72,3% a 77,0%.

Todos os ensaios clínicos incluídos relataram dados referentes a exacerbações clinicamente significativas (CS), com exceção dos estudos de Bardelas *et al.*, 2011(52) e Hoshino *et al.*, 2012 (54). De acordo com os resultados, foi observado benefício estatisticamente significativo para omalizumabe com relação aos desfechos de exacerbações CS totais, exacerbações graves CS e exacerbações não graves CS, quando relatado (Tabela 16 e Tabela 17).

Um benefício mais amplo foi observado nos estudos incluídos como evidência adicional, especialmente no estudo de Hanania *et al.*, 2011 (51), que demonstrou benefícios estatisticamente significantes para toda a população avaliada e no subgrupo M2, referente a pacientes em uso de medicação adicional a CI+B2LA. Resultados não significativos foram observados apenas no estudo SOLAR e de Chanez *et al.*, 2010 (56). Para os estudos observacionais os resultados foram semelhantes aos observados nos ensaios clínicos,

indicando uma substancial redução, quando comparado ao *baseline*, tanto para exacerbações totais e exacerbações graves CS (Tabela 18).

Para avaliação sobre a necessidades de cuidados médicos, foram analisados dados que variaram desde admissão em unidade de cuidado intensivo até consultas médicas. Contudo, hospitalizações, atendimento em emergência e consultas de urgências foram considerados os desfechos mais importantes para essa avaliação. De acordo com a revisão, as evidências de benefícios associados ao uso de omalizumabe são limitadas em análises por intenção de tratar. Dentre os ensaios clínicos, apenas 1 estudo apresentou resultado significativo (razão de taxas: 0,332; IC 95%: 0,118 a 0,937) (Tabela 19). Em subgrupos de pacientes em uso de CO ou com histórico de hospitalização no último ano, observou-se benefício maior, contudo os IC observados apresentaram grande variação (razão de taxas: 0,46; IC 95%: 0,17 a 1,22 – estudo INNOVATE (48) e razão de taxas: 0,32; IC 95%: 0,10 a 1,05 - estudo EXALT (47)). Comparado ao placebo/terapia padrão, omalizumabe apresentou ainda resultados satisfatórios para visitas a emergências e visitas de urgência ao especialista, conforme demonstrado na Tabela 20.

**Tabela 16.** Dados para exacerbações totais CS de acordo com os ensaios clínicos. Norman, 2013. (13)

	Omalizumabe		Comparador		Razão de taxas (IC 95%) <sup>a</sup>	Pacientes com zero exacerbações n (%)		Risco relativo (IC 95%) <sup>b</sup>
	n	Taxa de incidência	n	Taxa de incidência		Omalizumabe	Comparador	
Estudos principais (população de acordo com a licença)								
<sup>c</sup> INNOVATE	209	0,68 <sup>c</sup>	210	0,91	0,738 (0,552 a 0,998)	NR	NR	NA
EXALT	271	0,55	133	0,98	0,570 (0,417 a 0,778)	183 (67)	64 (50)	1,35 (1,11 a 1,63)
IA-04	115	1,26	49	3,06	0,41 (0,288 a 0,583)	NR	NR	NA
Subgrupo europeu								
Chanez 2010	20	NR	11	NR	NA	9 (45)	7 (64)	0,71 (0,37 a 1,37)
Subgrupo europeu IA-05	166		80			NR	NR	NA
Durante 24 semanas		0,42		0,63	0,662 (0,441 a 0,995)			
24-52 semanas (fase sparing de esteroide)		0,43		1,09	0,394 (0,27 a 0,57)			
Durante 52 semanas		0,73		1,44	0,504 (0,350 a 0,725)			
Estudos adicionais								
<sup>d</sup> Hanania 2011								
ITT	427	0,66	423	0,88	0,75 (0,61 a 0,92)	275 (64)	234 (55)	1,16 (1,04 a 1,30)
M2	203	NR	191	NR	0,72 (0,53 a 0,98)	NR	NR	
M3	73	NR	71	NR	0,95 (0,63 a 1,43)	NR	NR	
SOLAR	209	NR	196	NR	NA	171 (82)	146 (75)	1,10 (0,99 a 1,22)
Ohta	158	NR	169	NR	NA	145 (96)	146 (89)	1,08 (1,01 a 1,15)
<sup>e</sup> Busse 2011	208	NR	211	NR	NA	145 (70)	110 (52)	1,16 (1,06 a 1,28)

NA: não aplicável; NR: não relatado; IC: intervalo de confiança; a Regressão de Poisson utilizado para derivar a razão da taxa. b Calculado pelo AG. c Ajustado para histórico de exacerbação no *baseline*: dados não ajustados foram 0,74 *versus* 0,92 (razão de taxas: 0,806; IC 95%: 0,600 a 1,083). d Pacientes M3 que provavelmente cumpriam os critérios da licença (manutenção de CO ≥4 exacerbações/ano); pacientes M2 podem ter cumprido os critérios da licença (CIS + LABA + terapia adicional). e Crianças e adolescentes.

**Tabela 17.** Dados para exacerbações graves e não graves CS de acordo com os ensaios clínicos. Norman, 2013. (13)

Exacerbações graves CS								
Omalizumabe			Comparador		Razão de taxas (IC 95%) <sup>a</sup>	Pacientes com zero exacerbações n (%)		Risco relativo (IC 95%) <sup>b</sup>
n	Taxa de incidência	n	Taxa de incidência	Omalizumabe		Comparador		
Estudos principais (população de acordo com a licença)								
INNOVATE	209	0,24	210	0,48	0,499 (0,321 a 0,777)	174 (83,2)	155 (73,8)	1,13 (1,02 a 1,25)
EXALT	271	0,24	133	0,42	0,562 (0,341 a 0,924)	NR	NR	NA
IA-05 EUP	166		80			NR	NR	NA
24 semanas	0,14		0,22	0,655 (0,302 a 1,421)				
24-52 semanas (fase poupador-esteróide) <sup>c</sup>	0,11		0,25	0,44 (0,30 a 0,83) <sup>b</sup>				
52 semanas	0,27		0,50	0,545 (0,274 a 1,084)				
Exacerbações não graves CS (dados do fabricante) <sup>c</sup>								
Omalizumabe			Comparador		Razão de taxas (IC 95% )	NR	NR	NA
n	Taxa de incidência	n	Taxa de incidência					
Estudos principais (população de acordo com a licença)								
INNOVATE	209	0,44	210	0,43	1,027 (0,77 a 1,372)	NR	NR	NA
EXALT	271	0,32	133	0,58	0,56 (0,45 a 0,76)	NR	NR	NA
IA-05 (subgrupo europeu)	166		80			NR	NR	NA
24 semanas		0,48		0,68	0,71 (0,50 a 1,00)			
24-52 semanas		0,32		0,84	0,38 (0,27 a 5,44)			
52 semanas		0,81		1,52	0,53 (0,41 a 0,68)			

NA: não aplicável; NR: não relatado; IC: intervalo de confiança; a Regressão de Poisson usada para derivar a razão de taxa. b Calculado pelo AG. c Dados obtidos do fabricante.



**Tabela 18.** Exacerbações totais em estudos observacionais. Norman, 2013. (13)

Estudo	n	Duração (período de avaliação)	Taxa de exacerbação no <i>baseline</i>	Taxa de exacerbação no seguimento	Diferença com relação ao <i>baseline</i>
APEX	136	12 meses	3,67/ano	1,73/ano	p <0,001
eXpeRience	876	08 meses	NR <sup>a</sup>	0,4/8 meses	NA
PERSIST	160	16 semanas	NR	0,95	66,5% de redução
Cazzola 2010	142	12 meses	4,87/ano	1,00/ano	NR
Korn 2009	280	06 meses	NR <sup>b</sup>	44/182 teve ≥1	NR
subgrupo CO	95			0,7/ano	-5,0
Costello 2011	93	6 meses	3,18/6 meses	1,24/6 meses	p <0,0001
Molimard 2008	154	>5 meses	5,5/ano	2,3/ano <sup>c</sup>	NR
Randolph 2010	50 (29 avaliados)	Média de 2,1 anos	NR	NR	Sem exacerbações 12/29; Exacerbações reduzidas 7/29; Exacerbações inalteradas 10/29
Tzortzaki 2012	60	4 anos	2,27/ano	0,66/anos em 4 anos	p <0,0001

a Taxa do *baseline* de 4,8/ano relatado para n=258; b Taxa de exacerbação grave=4,5/ano; c n=74; NR: não reportado; CO: corticosteroide oral.

Para os estudos observacionais foram localizados apenas dados limitados aos cuidados em emergência. De acordo com os resultados, observou-se uma significativa redução entre todos os tipos de cuidados avaliados, com resultados estatisticamente significativos para omalizumabe em relação ao *baseline* ou a terapia padrão (Tabela 21).

Com relação aos sintomas da asma, observou-se heterogeneidade considerável entre os estudos, com grande variação nas escalas e nas medidas utilizadas para avaliação da resposta à terapia. Dentre os ensaios clínicos, observou-se benefício estatisticamente significativo entre 3 estudos principais (41,47,48) e 2 de informação adicional (51,53). Para os observacionais, 1 estudo (57) referiu diferenças significativas quando comparado ao *baseline*. Estudos adicionais também indicaram evidências de benefícios, inclusive em 4 anos de seguimento. (58,59)

Medidas de sintomas individuais apresentaram diversas evidências, sendo o maior benefício do tratamento com omalizumabe observado para desfechos relacionados a perturbações do sono:

- EXALT (47) - dias com perturbações no sono/2 semanas (diferença em relação ao *baseline*): Omalizumabe: -4,05; Comparador: -2,71;  $p=0,039$
- Bardelas *et al.*, 2012 (52) - despertar noturno/semana (diferença em relação ao *baseline*): Omalizumabe: -1,45; Comparador: -1,06;  $p=0,019$

Além dos 2 ensaios clínicos citados acima, um estudo observacional (60) apresentou resultado semelhante.

**Tabela 19.** Dados de hospitalização, ensaios clínicos. Norman, 2013. (13)

Ensaio	Omalizumabe		Comparador		Razão de taxas (IC 95%) <sup>a</sup>	Pacientes com zero hospitalizações n (%)		Risco relativo (IC 95%)
	n	Taxa de hospitalizações/tempo de tratamento	n	Taxa de hospitalizações/tempo de tratamento		Omalizumabe	Comparador	
População de acordo com a licença								
INNOVATE	209	0,06	210	0,12	0,540 (0,250 a 1,166)	198 (95)	192 (91)	1,04 (0,98 a 1,09)
EXALT <sup>b</sup>	271	0,05	133	0,14	0,332 (0,118 a 0,937)	249 (92) <sup>c</sup>	112 (88) <sup>c</sup>	1,05 <sup>c</sup> (0,97 a 1,13)
IA-04, subgrupo <sup>d</sup> EU	115	NR	49	NR	NA	103 (89)	44 (90)	1,00 (0,89 a 1,12)
Chanez 2010	20	0	11	0	N/A	20 (100)	11 (100)	N/A
IA-05, subgrupo EU	166	0,06	80	0,06	1,002 (0,268 a 3,743)	151 (95)	72 (95)	1,00 (0,94 a 1,06)
Estudos adicionais								
<sup>e</sup> Busse 2011	208	NR	211	NR	NA	205 (99)	198 (94)	1,05 (1,01 a 1,09)

a Regressão de Poisson usada para derivar a razão da taxa; b Média [desvio padrão (SD)] do número de dias hospitalizado: omalizumabe 0,8 (3,47); comparador 1,4 (5,54); c Pacientes com zero admissões ou visitas ER: 226/272 (83%) *versus* 86/128 (67%) RR 1,24 (IC 95%: 1,08 a 1,41). d Mediana (variação) do número de dias hospitalizado: omalizumabe 8,0 (1-53); comparador 11,0 (2-21). e Crianças e adolescentes.

Tabela 20. Cuidados em saúde. Norman, 2013. (13)

	n omalizumabe	n comparador	Atendimento em unidade de emergência	Visitas médicas não programadas	Visitas a emergência <sup>a</sup>
			Razão de taxas (IC 95%) <sup>b</sup>	Razão de taxas (IC 95%) <sup>b</sup>	Razão de taxas (IC 95%) <sup>b</sup>
População de acordo com a licença					
INNOVATE	209	210	0,659 (0,208 a 2,094)	0,546 (0,271 a 1,100)	0,561 (0,325 a 0,968)
EXALT	271	133	0,186 (0,057 a 0,613)	0,452 (0,268 a 0,760)	0,400 (0,244 a 0,654)
IA-04 EUP	115	49	0,67 (0,34 a 1,33)	0,77 (0,53 a 1,11)	0,76 (0,64 a 0,89)
Chanez 2010	20	11	Omalizumabe: mudança a partir da <i>baseline</i> 0,0 (-2 a 1) Comparador: mudança a partir da <i>baseline</i> 0,0 (-1 a 1)	NR	
IA-05 EUP	166	80	1,467 (0,767 a 2,62)	1,417 (0,767 a 2,620)	1,347 (0,751 a 2,416)

NR: não relatado; IC: intervalo de confiança; a Todas as formas de cuidados não programados (hospital, atendimentos em emergência ou comparecimento ao clínico geral); b Regressão de Poisson usado para derivar a razão de taxas.

**Tabela 21.** Hospitalizações e visitas médicas não programadas de acordo com os estudos observacionais. Norman, 2013. (13)

Estudo	n	Duração (período da avaliação)	Admissão hospitalar	Atendimento ER	Visitas médicas não programadas
<b>APEX</b>	136	Baseline 12 meses Diferença do baseline	1,30/ano 0,51/ano p<0,001	1,52/ano 0,46/ano p<0,001	4,54/ano <sup>a</sup> 3,82 p<0,001
<b>eXpeRience</b>	876	Baseline 08 meses Diferença do baseline	6,2/ano 0,3/08 meses NR		
<b>PERSIST</b>	160	Baseline 120 semanas Diferença do baseline	64 (40,5%) 1/53 (1,9%) NR	22 (13,9%) 0/53 (0%) NR	NR NR NA
<b>PAX-LASER</b>	767	Baseline 08 meses Diferença do baseline	NR NR RR 0,40 (95% CI 0,28 a 0,58)		NR NR NA
<b>Korn 2009</b>	280	Baseline 06 meses Diferença do baseline	67 (23,9%) 12 (5%) p<0,001	238 (85%) 4,4/ano) 48 (19,9%) p<0,001	
<b>subgrupo OCS</b>	95	Baseline 06 meses Diferença do baseline	NR 0,1/ano -0,5/ano	NR NR NA	
<b>Cazzola 2010</b>	142	Baseline 12 meses Diferença do baseline	4,45/ano 1,23/ano NR	1,53/ano NR NR	
<b>Costello 2011</b>	93	Baseline 06 meses Diferença do baseline	2,4/06 meses 0,8/06 meses p<0,001	NR NR NA	NR NR NA
<b>Molimard 2008</b>	154	Baseline >05 meses Diferença do baseline	1,5/ano 1,2/ano NR	3,0/ano 1,1/ano NR	NR NR NR
<b>Britton 2011</b>	52	Baseline Média de 982 dias (variação de 112-3839) Diferença do baseline	165/02 anos 12 NR	164/02 anos 27 NR	474/02 anos 115 NR

NA: não aplicável; NR: não relatado; a Visitas ambulatoriais adicionais 6,00/ano.

O uso de medicação de resgate também indicou um número de evidências limitadas. Apenas 3 ensaios clínicos apresentaram benefícios estatisticamente significantes (Tabela 22), sendo em um deles foi observada perda de significância após correção para múltiplos testes.

**Tabela 22.** Uso de medicação de resgate, ensaio clínicos. Norman, 2013. (13)

	Desfecho reportado	Ponto no tempo (semanas)	Omalizumabe		Comparador		Efeito do tratamento
			n	Diferença	n	Diferença	
População de acordo com a licença							
INNOVATE	Média B2CA puffs/dia, mudança em relação ao <i>baseline</i>	28	179	-1,03	179	-0,79	p=0,409
	Número de dias livres de resgate, mudança em relação ao <i>baseline</i>	28	179	0,9	179	0,6	p=0,679
IA-04 subgrupo EU	Média de salbutamol puffs/dia durante 14 dias	52	102	3,91	40	5,33	p=0,008
Chanez 2010	Mediana (intervalo) de puffs B2CA, mudança em relação ao <i>baseline</i>	16	20	1,0 (-45 a 17)	11	0,0 (-22 a 4)	p=0,477
IA-05 EU	Média (SD) de resgate de puffs de B2CA med/dia em 24 semanas, mudança em relação ao <i>baseline</i>	24	367	-1,3	182	-1,0	p=0,047, mas NS após correção para teste múltiplo
Estudos adicionais							
Hanania 2011	Média de <i>puffs</i> de albuterol por dia, mudança em relação ao <i>baseline</i>	48	427	-1,58	421	-1,31	0,27 (IC 95% - 0,49 a -0,04)
SOLAR	Média de B2CA <i>puffs</i> /dia	28	28	1,8 (-1,0 em relação ao <i>baseline</i> da <i>baseline</i> )	181	2,4 (-0,4 em relação ao <i>baseline</i> )	NR (descrito como similar)
Bardelas 2012	Uso de B2CA dias/semana, em relação ao <i>baseline</i>	24	24	-1,74	135	-1,49	p=0,374
Ohta 2009	Média de <i>puffs</i> (medicação NR), em relação ao <i>baseline</i>	16	151	NR	164	NR	NS favorece omalizumabe

B2CA: beta agonistas de curta ação; NS: não significativo; NR: não relatado.

Ensaio clínicos controlados indicaram benefícios estatisticamente significantes para omalizumabe com relação ao VEF<sub>1</sub> como um percentual do valor previsto, apesar do benefício absoluto ser pequeno. Estudos observacionais forneceram evidência adicional acerca do benefício significativo de omalizumabe em promover melhora na função pulmonar em adultos com

asma severa não controlada. Para crianças, especificamente, não foram observados resultados estatisticamente significativos (Tabela 23 e Tabela 24).

**Tabela 23.** Volume expiratório forçado no primeiro segundo (valor previsto) de acordo com resultados dos ensaios clínicos. Norman, 2013. (13)

	Ponto no tempo (semanas)	Omalizumabe		Comparador		Efeito do tratamento
		n	VEF <sub>1</sub> (% previsto)	n	VEF <sub>1</sub> (% previsto)	
População de acordo com a licença						
INNOVATE	28	209	67,01	210	64,18	p=0,043
EXALT	32 <sup>a</sup>	271	68,1	133	63,7	p=0,007
IA-04 subgrupo EUP	52	115	71	49	60	p<0,01
Chanez 2010	16	20	2,6 <sup>a</sup> (mediana)	11	1,7 <sup>a</sup> (mediana)	p=0,312
Estudos adicionais						
SOLAR	28	209	NR	196	NR	p=0,065 <sup>b</sup>
Bardelas 2012	24	136	0,08 <sup>a</sup>	135	0,16 <sup>a</sup>	p=0,123
Hoshino 2012	16	14	73,5 mudança em relação ao <i>baseline</i> p<0,01	16	68,6 mudança em relação ao <i>baseline</i> p=NS	4,90 (IC 95% - 2,91 -12,71) <sup>c</sup>
Ohta 2009	16	158	NR	169	NR	NR
Busse 2011	60	208	92,6	211	91,7	0,92 (IC 95% - 0,81 -2,64)

a Mudança de baseline; b Adicionalmente, a diferença de tratamento foi também relatada em ml (=73ml favorecendo omalizumabe, p=0,032); c Calculado; d Melhorias no baseline em ml relatadas junto com diferença de tratamento (p=0,032) favorecendo omalizumabe; VEF<sub>1</sub>: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; NR: não relatado.

**Tabela 24.** Mudança no percentual previsto para o volume expiratório forçado no primeiro segundo de acordo com resultados dos estudos observacionais. Norman, 2013. (13)

	n baseline	n acompanhamento	Duração (ponto no tempo de avaliação)	Média % no baseline	Média % no acompanhamento	% de diferença em relação ao baseline
APEX	111	111	16 semanas	62,94	70,98	8,04; p<0,001
	32	32	≤12 meses	69,90	78,60	8,70; p=0,002
PERSIST	158	134	16 semanas	56,54	68,69	12,15; p<0,001
	158	NR	52 semanas	56,54	68,77	12,23; p<0,001
Costello 2011	61	61	6 meses	66,3 (19)	71,0 (21)	4,7; p=0,002
Randolph 2010	29	29	Média de 2,1 anos (mediana de 1,8 anos, de 6 meses a 6 anos)	76	NR	Sem melhora (valor p NR)
Tzortzaki 2012	60	60	04 anos	60,13 (18)	71,76 (17)	p<0,0001

## **Qualidade de vida**

Especialmente para a população adulta foram observados resultados estatisticamente significantes para a diferença média nos escores de AQLQ e EuroQol (EQ-5D) em relação ao *baseline*, e proporção de pacientes que melhoraram em  $\geq 0,5$  ponto,  $\geq 1$  e  $\geq 1,5$  pontos. O resultado  $\geq 0,5$  pontos foi definido como a diferença minimamente importante (Tabela 25).

Para os estudos observacionais, dados de qualidade de vida foram referidos em 7 trabalhos. Barnes *et al.*, 2013 (57) documentou uma média de aumento de  $\geq 2$  pontos no AQLQ na avaliação em 16 semanas. No estudo de Braunstahl *et al.*, 2011 (61) e Brusselle *et al.*, 2009 (62) 58,2% e 84,4% dos pacientes, respectivamente, relataram melhora de  $\geq 0,5$ . Para o segundo estudo ainda observou-se melhora na escala de utilidade do EQ-5D em 56,7% dos pacientes.

Para crianças, especificamente, foram observadas melhoras estatisticamente e clinicamente significativas nos escores do mini-AQLQ. (63)

## **Efeito poupador de esteroides**

Uma análise de subgrupo e 9 estudos observacionais incluídos na revisão de eficácia relataram dados referentes ao efeito poupador de esteroides de omalizumabe. Além destas, 10 publicações adicionais foram identificadas, sendo 3 (1 ensaio clínico de subgrupo (64) e 2 estudos observacionais (65,66) com informações referentes a esse desfecho.

Os dados do ensaio clínico adicional (Holgate *et al.*, 2004) (64) não foram descritos uma vez que referem-se a pacientes com asma controlada. De acordo com os resultados, observou-se evidência limitada nos ensaios clínicos acerca do efeito poupador de esteroides por omalizumabe. No único estudo que avaliou este desfecho, nas semanas 16 e 32, pacientes em uso de omalizumabe reduziram ou pararam o uso CO em duas vezes mais que o observado no braço comparador, com resultado estatisticamente significativo para semana 32 (diferença média: -6,70 mg/dia; IC 95%: -12,93 a -0,47 mg/dia).



**Tabela 25.** Dados dos ensaios clínicos referentes a qualidade de vida. Norman, 2013. (13)

	Momento avaliado (semanas)	Omalizumabe		Comparador		Diferença no tratamento	Omalizumabe	Comparador	Diferença no tratamento
		n	Mudança em relação ao <i>baseline</i>	n	Mudança em relação ao <i>baseline</i>		n (%) com aumento ≥ 0,5 ponto em relação ao <i>baseline</i>	n (%) com aumento ≥ 0,5 ponto em relação ao <i>baseline</i>	
População de acordo com a licença									
INNOVATE <sup>a</sup>	28	209	0,91	210	0,46	p<0,001	124 (61)	98 (48)	p=0,008
EXALT <sup>a</sup>									
-AQLQ	31	271	1,06 (IC 95% 0,88 a 1,24)	133	-0,07 (95% CI - 0,31 a 0,17)	p<0,001	165 (74)	25 (26)	p<0,001
-EQ-5D índice de utilidade		194	0,091 (IC 95% 0,051 a 0,132)	81	0,064 (IC 95% 0,008 a 0,121)	p=0,350			
-EQ-5D avaliação de saúde		194	9,3 (IC 95% 5,2 a 13,4)	80	-2,8 (IC 95% -8,5 a 3,0)	p<0,001			
IA-04 subgrupo EU	52	115	1,32	49	0,17	p<0,001	88 (77)	21 (42) <sup>b</sup>	p<0,001
IA-05 <sup>d</sup> subgrupo EU <sup>a</sup>	24	166	0,78	80	0,70	p=0,566	96 (62)	42 (58)	p=0,654
Estudos adicionais									
Hanania (2011)	48	427	1,15	423	0,92	0,29 (IC 95% 0,15 a 0,43)	NR	NR	NA
SOLAR	28	209	NR	196	NR	NA	164 (79)	134 (70)	RR: 1,15 (IC 95% 1,02 a 1,29) <sup>c</sup>
Hoshino (2012)	16	14	1,47 (p<0,001)	16	0,28 (p=NS)	NR	NR	NR	NA

a Dados do fabricante incluídos. b Discrepância entre os dados relatados por Niven *et al*,.2007 para o status de responder [71 (62%)] e dados do fabricante [88 (77%)] para omalizumabe; aparenta ser por causa da discrepância no momento do tempo (27 vs. 52 semanas); o comparador não foi relatado por Niven *et al*,.2007 .c Calculado. d AQLQ pediátrico (PAQLQ). RR: razão de risco.

Já os estudos observacionais avaliados sugerem que omalizumabe é eficaz em reduzir o uso de CO, incluindo populações pediátricas. Para esses estudos observou-se uma dose média de CO no *baseline* (quando relatado) que variou de 14,3 mg/dia (desvio padrão [DP]: 11,86) a 26,5 mg/dia (DP: 19,36) de prednisolona em subgrupos com manutenção de CO no *baseline*, e variações de 7,19 mg/dia (DP: 11,1) a 21,35 mg/dia para coortes com pacientes em uso e sem uso de CO no *baseline*. Para adultos em manutenção com CO, entre 49% e 65,6% apresentaram redução ou pararam de utilizar o medicamento durante a terapia com omalizumabe. Para crianças, os estudos avaliados indicaram redução na necessidade de CO após 16 semanas de tratamento com omalizumabe. As reduções nas doses médias foram de 14 mg (mediana de 20 mg [variação de 5-50 mg] a 5 mg [variação de 0-40 mg]).

Por fim, é importante ressaltar que esses estudos apresentam limitações referentes ao desenho e não foram observados dados após 12 meses, exceto em uma pequena análise.

## **Segurança**

Para avaliação da segurança, foram identificados 11 ensaios clínicos e 11 estudos observacionais. Uma nova busca identificou ainda 31 potenciais publicações adicionais aos estudos primários, das quais 10 foram incluídas na revisão. Além destes, 1 estudo adicional foi identificado pelo fabricante. De uma forma geral, altas taxas de incidência de EAs foram reportadas tanto para o grupo omalizumabe quanto para o grupo comparador, sendo os valores semelhantes entre os grupos, exceto para um ensaio clínico no qual foi referida uma redução estatisticamente significativa para EAS entre os pacientes tratados com omalizumabe (RR: 0,49 IC 95%: 0,26 a 0,94). Para crianças, especificamente, observou-se doença do soro com sintomas geralmente leves e altos níveis de circulação de imunocomplexos.

Para EAS específicos, destacou-se a importância de avaliar eventos como risco de desordens do sistema imune como anafilaxia, malignidades e eventos tromboembólicos arteriais como infarto do miocárdio e morte por evento cardiovascular. Para a taxa de mortalidade foram relatados dados em 5

publicações, com taxas geralmente baixas (<1%) e similar entre os grupos de tratamento. Anafilaxia foi geralmente referida como um evento raro e mais uma vez o risco estimado foi similar entre o grupo omalizumabe e o grupo comparador. Taxas numericamente altas foram observadas para malignidades entre os pacientes em uso de omalizumabe quando comparado ao grupo controle (0,50% *versus* 0,18%; RR: 2,85; IC 95%: 1,09 a 7,42), contudo, em outros estudos avaliados não foram observadas diferenças significativas.

As descontinuações em razão de EAs não foram frequentemente relatadas. No estudo de Corren *et al.*, 2009 (67) foi observada maior proporção estatisticamente significativa de pacientes que descontinuaram no grupo omalizumabe quando comparado ao grupo controle (RR: 1,94; IC 95%: 1,20 a 3,14). Por outro lado, no estudo de Ayres *et al.*, 2004 (50) não foram observadas diferenças significativas (RR: 8,23; IC 95%: 1,11 a 61,24).

Os dados de segurança extraídos dos estudos primários incluídos na revisão de eficácia, apresentaram sobreposição de população e dados, com alguns dos estudos incluídos especificamente para análise de segurança. Dessa forma, não foi feita nenhuma análise por *pool* e os dados foram descritos separadamente.

Para esses estudos, entre os ensaios clínicos, as taxas de EA e EAS foram, na maioria dos casos, similares entre os grupos. Para adultos e adolescentes observou-se resultado estatisticamente significativo para uma maior taxa entre indivíduos em uso de omalizumabe (RR: 1,25; IC 95%: 1,05 a 1,50 e RR: 1,14; IC 95%: 1,01 a 1,28). Para crianças, observou-se taxas de EAS significativamente maiores no grupo placebo (RR: 0,45; IC 95%: 0,24 a 0,85 e RR: 0,49; IC 95%: 0,26 a 0,94). Já entre os estudos observacionais avaliados, as taxas de EA e EAS variaram de 6,5% a 98,5% e 0% a 24,4%, respectivamente.

Anafilaxia, malignidades e eventos trombóticos foram raramente reportados. Seis ensaios clínicos descreveram dados referentes a mortalidade, e em 3 foram reportadas 6 mortes (1 no grupo omalizumabe e 5 no grupo

comparador; RR não significativo). Entre os observacionais, as taxas de mortalidade foram reportadas em 6 estudos, com um total de 13 mortes (taxas de mortalidade por todas as causas variaram de 0 a 2,5%). A análise de anafilaxia não apresentou resultados estatisticamente significativos, indicando que nenhum dos estudos apresentou poder para analisar a associação entre o uso de omalizumabe e esse desfecho.

Dados referentes a malignidade foram reportados em dois ensaios clínicos, sendo o desfecho observado em 6 pacientes (3 em cada grupo de tratamento). Para crianças, dentre os resultados selecionados, observou-se apenas um caso de malignidade no grupo placebo. Baixas taxas foram observadas nos estudos observacionais. Eventos trombóticos foram significativos apenas em estudos com crianças para o braço referente ao grupo placebo (RR: 0,08; IC 95%: 0,01 a 0,64).

Para outros EAs, os mais comumente reportados foram dor no local da injeção, infecções e infestações (incluindo infecções do trato respiratório), nasofaringite, sinusite, pirexia, cefaleia, influenza, tosse, bronquite e vômitos.

A descontinuação em razão de EAs foi similar entre os grupos de tratamento ou não foram observados resultados significativos. Entre os estudos observacionais as taxas variaram de 1% a 12% e de 0% a 7,2% entre os ensaios clínicos.

### **Corren, 2017 (46)**

Corren *et al.*, 2017 conduziram revisão sistemática com o objetivo de descrever a eficácia e a segurança do omalizumabe em ensaios clínicos randomizados utilizados pelo *Food and Drug Administration* nos EUA para registro e também estudos de mundo real baseados na prática clínica do atendimento a crianças com asma alérgica moderada a severa. Foram identificados em bases de dados de indexação de publicações científicas estudos com pacientes menores de 18 anos com asma, publicados entre Janeiro de 2003 e Outubro de 2016. Foram analisados os desfechos de taxa de exacerbação, índices de espirometria, alterações no uso de medicações para

asma, controle da asma, desfechos reportados pelos pacientes e utilização de recursos. Foram identificados 5 estudos de mundo real cujos resultados foram comparados com 3 ensaios clínicos randomizados de omalizumabe na população pediátrica. No geral, a taxa média anual de exacerbações foi significativamente menor após 6 meses a 2 anos de tratamento com omalizumabe tanto nos ECR quanto nos estudos de mundo real (Tabela 26). Em dois ECRs e 3 estudos de mundo real, o uso de CIS foi significativamente reduzido em pacientes utilizando omalizumabe (Tabela 27). Reduções similares foram vistas no uso de medicação de resgate nos dois tipos de estudo. Evidências de mundo real demonstraram melhoras relevantes no VEF1 (% previsto) em pacientes tratados com omalizumabe, bem como no nível de controle da asma após 1 ano (Tabela 28).

**Tabela 26.** Exacerbações da asma em crianças e adolescentes em uso de omalizumabe em Corren, 2017. (46)

Estudo	Grupo placebo ou <i>baseline</i> vs. omalizumabe ou <i>follow up</i>	p-valor	Ponto tempo (semanas)
<b>ECRs</b>			
<b>Milgrom <i>et al</i> 2001</b>	2,72 vs 0,42 por paciente	<0,001	28
<b>Lanier <i>et al</i> 2009</b>	0,64 vs 0,45 por paciente (redução de 31%)	0,007	24
<b>Lanier <i>et al</i> 2009</b>	1,36 vs 0,78 por paciente (redução de 43%)	<0,001	52
<b>Busse <i>et al</i> 2011</b>	48,8 vs 30,3% com ≥ 1 exacerbação	<0,001	48
<b>Estudos de mundo real</b>			
<b>Deschildre <i>et al</i> 2013</b>	4,4 por paciente (ano anterior) vs 1,2 (segundo ano de OMA)	<0,0001	52
<b>Deschildre <i>et al</i> 2015</b>	1,25 vs 0,22 por paciente	<0,0001	52-104
<b>Odajima <i>et al</i> 2015</b>	2,99 vs 0,92 por paciente-ano	<0,001	24
<b>Steiss <i>et al</i> 2012</b>	2-6 por paciente por ano (antes) vs 0,3 (após)	NR	52

ECR, ensaio clínico randomizado; OMA, omalizumabe; NR, não reportado.

**Tabela 27.** Uso de corticosteroides em crianças e adolescentes em uso de omalizumabe em Corren, 2017. (46)

Estudo	Medida de uso de CI	Grupo Placebo vs Grupo OMA, ou Período Pre-OMA vs Período de Seguimento	P
<b>RCTs</b>			
<b>Milgrom et al. 2001</b>	Modificação média na dose de CI, % ( <i>baseline</i> : 267µg/dia para placebo e 284 µg/dia para OMA)*	-66,7 vs -100%	0,001
	% pacientes com interrupção completa de corticoide	39 vs 55%	0,004
<b>Lanier et al., 2009</b>	Modificação na dose de CI, % (dose global no <i>baseline</i> de 515,1 µg/dia)#	2 vs -4%	0,053
<b>Busse et al., 2011</b>	Dose média diária, µg/dia*	771 mcg/dia vs 663 µg/dia Diferença de -109 µg/dia (14% redução na dose)	<0,0001
<b>Estudos de mundo real</b>			
<b>Campbell et al., 2008</b>	% pacientes com alta dose de CI	82 vs 44%	NR
		23% dos pacientes estavam aptos para passar de alta dose para media dose de CI	
<b>Brodie et al., 2012</b>	Dose mediana diária de OCS, mg/dia na análise de subgrupo para pacientes <12 anos	Anterior a OMA, 20 mg 16 semanas, 5 mg	<0,0001
<b>Deschildre et al., 2013</b>	Dose média diária de IC, µg/dia#	Anterior a OMA, 703 µg/dia Ao fim de 1 ano, 481 µg/dia	<0,0001 basal até 1 ano
<b>Deschildre et al., 2015</b>	% de pacientes com redução de ≥50% nas doses administradas de IC % de pacientes com interrupção completa de corticoide	Diferença de -212 µg/dia (30% de redução da dose)† Ao fim de 2 anos: 429,0 µg/dia Ao fim de 1 ano: 46,7% Ao fim de 2 anos: 63,0%	NR
		100% (6 de 6 pacientes em OCS de manutenção antes de OMA)	NR
<b>Odajima et al., 2015</b> <b>Odajima et al., 2017</b>	Dose média diária de IC, µg/dia# % pacientes com redução de dose ou descontinuidade em IC	Anterior a OMA: 469,7 µg/dia Semana 24: 455,3 µg/dia Ao fim do tratamento: 405,3 µg/dia Diferença de -64,5 µg/dia (13,2% de redução da dose)	NR
		Semana 24: 10,5% Ao fim do tratamento: 36,8%	NR

CI, corticoide inalatório; OMA omalizumabe; ECR, ensaio clínico randomizado; NR, não reportado; OCS, corticoide oral; \*equivalente beclometasona; #equivalente Fluticasona; †A publicação reporta uma redução de 212 g/dia, mas calculando-se a redução (703 - 481 g/dia) chega-se a 222 g/dia.

**Tabela 28.** Testes de função pulmonar em crianças e adolescentes em uso de omalizumabe em Corren, 2017. (46)

Estudo	Medida VEF1	Achados	P
<b>ECRs</b>			
<b>Milgrom et al 2001</b>	VEF1	Baseline: OMA vs Pbo: 1797,1 vs 1855,2 mL Semana 24: OMA vs Pbo: 1891,0 vs 1883,5 mL	NR
<b>Busse et al 2011</b>	% VEF1 previsto	Baseline: OMA vs Pbo: 92,9 ± 18,7% vs 92,2 ± 17,6% Semana 48: OMA vs Pbo: 92,6 ± 0,60% vs 91,7 ± 0,64% Diferença: OMA vs Pbo na semana 48: 0,92 (IC 95%, -0,81 a 2,64)	0,30
<b>Estudos de mundo real</b>			
<b>Brodlie et al 2012</b>	VEF1 em todos os pacientes VEF1 em pacientes <12 anos	Baseline: 2100 mL (mediana) Semana 16: 2250 mL (mediana) Baseline: 1800 mL (mediana) Semana 16, 2100 mL (mediana)	0,1 0,0058
<b>Odajima et al 2015</b> <b>Odajima et al 2017</b>	% VEF1 previsto	Baseline: 90,3 ± 19,3% Semana 24, 89,7 ± 23,1% Fim do tratamento: 89,2 ± 15,8% Baseline: 88% (IC 95%, 83,8-92,2%) 1 ano: 92,1%	NR
<b>Deschildre et al 2013</b> <b>Deschildre et al 2015</b>	% VEF1 previsto	Melhora média no ano 1: 4,9% (IC 95%, 0,69, 9,19%) 2 anos: 89,9% (IC 95%, 86,7-93,0%)	0,023 0,38
<b>Campbell et al 2008</b>	% VEF1 previsto	Antes OMA: 71% ± 15% vs depois OMA: 81% ± 15%	0,0004

ECR, ensaio clínico randomizado; VEF1, volume expiratório final em 1 segundo; Pbo, placebo; OMA, omalizumabe; NR, não reportado.

Foi observado ainda que o tratamento com a medicação reduz a utilização de recursos, incluindo menos hospitalizações, visitas à emergência e consultas médicas não agendadas. Dois ECRs (40,42) avaliaram estas variáveis e, em ambos, o tratamento com omalizumabe reduziram o número de dias de escola perdidos em 28 a 48 semanas de tratamento. No período de 28 semanas, o número de visitas médicas não agendadas em razão da asma foi significativamente menor em pacientes tratados com omalizumabe *versus* placebo (média 0,15 *versus* 5,35,  $p=0,001$ ). (40) De forma similar, a frequência de hospitalizações em 48 semanas foi significativamente menor no grupo do omalizumabe (1,5% *versus* 6,3%,  $p=0,02$ ). (42) Redução similar no uso de recursos foi observada em estudos observacionais. Por exemplo, durante 1 ano de tratamento com omalizumabe em pacientes com asma alérgica grave, a proporção de crianças que necessitaram hospitalização caiu de 44% (no ano antes do tratamento) para 6,7%. (68) No estudo de Odajima *et al.*, 2017 (69), o número médio de hospitalizações em razão da asma foi significativamente reduzido de 1,33 por paciente-ano para 0,29 por paciente-ano (redução de 78,2%,  $p<0,001$ ). Os autores destacam ainda que é importante atentar para o

fato de que a utilização de recursos antes do omalizumabe era maior nos estudos observacionais do que nos ECR, em razão provavelmente de uma população mais grave, assim como em diferenças potenciais nas práticas clínicas em cada contexto.

Os desfechos de segurança de ECRs, bem como de todos os 5 estudos de mundo real avaliados demonstraram que o omalizumabe é bem tolerado, de modo geral. Os autores citam uma metanálise anterior já incluída neste dossiê (39) que avaliou os mesmos 3 ECRs incluídos em Corren *et al.*, 2017 que indicou que a frequência de eventos adversos foi similar entre o grupo do omalizumabe e o grupo do placebo (76,3% *versus* 74,2%), assim como também a de eventos adversos sérios (5,2% e 5,6%, respectivamente). Não se observou aumento do risco de anafilaxia, urticária, reações de hipersensibilidade ou neoplasias malignas. Do mesmo modo, evidências de mundo real com omalizumabe confirmam esses achados de segurança e não identificaram informações novas ou inesperadas sobre eventos adversos. Por exemplo, em estudo francês (70) com 104 pacientes com asma alérgica grave, um ou mais eventos adversos no primeiro ano de tratamento foram observados em 45,2% da amostra, sendo o mais frequente dor no local da injeção (que levou à descontinuação do tratamento em um paciente). Eventos adversos sérios que resultaram em descontinuação do tratamento ocorreram em seis pacientes (urticária: n=1; anafilaxia: n=1; reações sistêmicas: n=4). No segundo ano de tratamento, omalizumabe foi descontinuado em 15 pacientes (dos 73 que permaneciam em seguimento), sendo 8 deles por eventos adversos (fadiga: n=6; reações locais: n=1; ganho de peso: n=1).

### **Estudos observacionais brasileiros com pacientes em uso de omalizumabe**

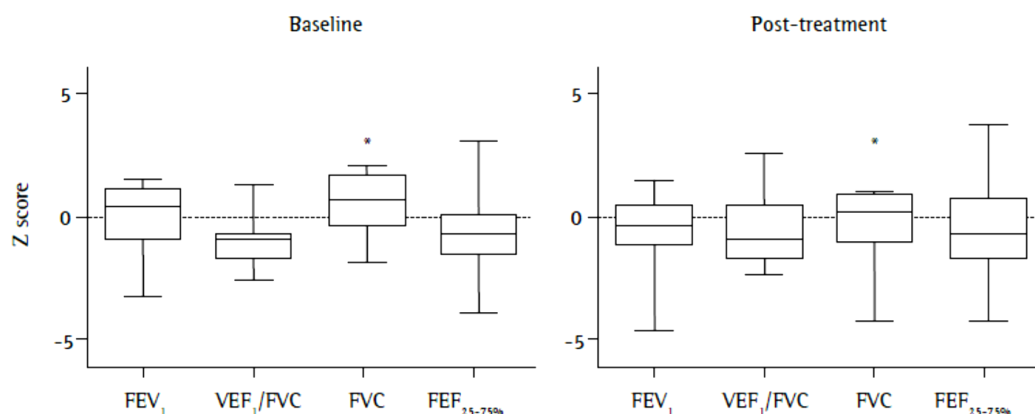
#### **Rodrigues, 2015 – Coorte retrospectiva com pacientes brasileiros em uso de omalizumabe (71)**

O estudo teve como objetivo descrever as características clínicas, a função pulmonar, achados radiológicos e células inflamatórias no escarro induzido em crianças e adolescentes com asma grave resistente à terapia



(AGRT) tratados em um centro de referência no sul do Brasil. Para tal, foram analisados retrospectivamente crianças e adolescentes (3-18 anos de idade) com AGRT não controlada tratada com altas doses de CI e B2LA. Os dados coletados prospectivamente sobre o controle da doença foram: função pulmonar; reatividade do teste cutâneo a alérgenos; perfil celular no escarro induzido; achados tomográficos de tórax; pH esofágico. Foram 21 pacientes estudados (média de idade  $9,2 \pm 2,98$  anos). Destes, 18 (86%) eram atópicos. A maioria tinha asma não controlada e função pulmonar basal quase normal. Em 4 e 7 deles, o escarro induzido tinha padrão eosinofílico e neutrofílico, respectivamente; o perfil celular inflamatório no escarro induzido foi alterado em 67% deles e a análise do escarro foi repetida. Do total de 21 pacientes analisados, 8 receberam tratamento com omalizumabe (anti-IgE), sendo que 7 deles (87,5%) apresentaram melhora significativa na qualidade de vida, bem como reduções significativas nos números de exacerbações e hospitalizações.

Com relação à função pulmonar, todos os pacientes apresentavam curvas de fluxo-volume dentro dos limites normais ou doença pulmonar obstrutiva. Essa variação foi encontrada nos mesmos pacientes à segunda espirometria, realizada aproximadamente 6 meses após a primeira, quando foram avaliadas curvas pré-broncodilatadoras. Entre as variáveis de função pulmonar, a CVF foi menor após a otimização do tratamento. Não houve diferença significativa entre as duas medidas em relação às variáveis mais próximas relacionadas à doença obstrutiva brônquica (Figura 10).



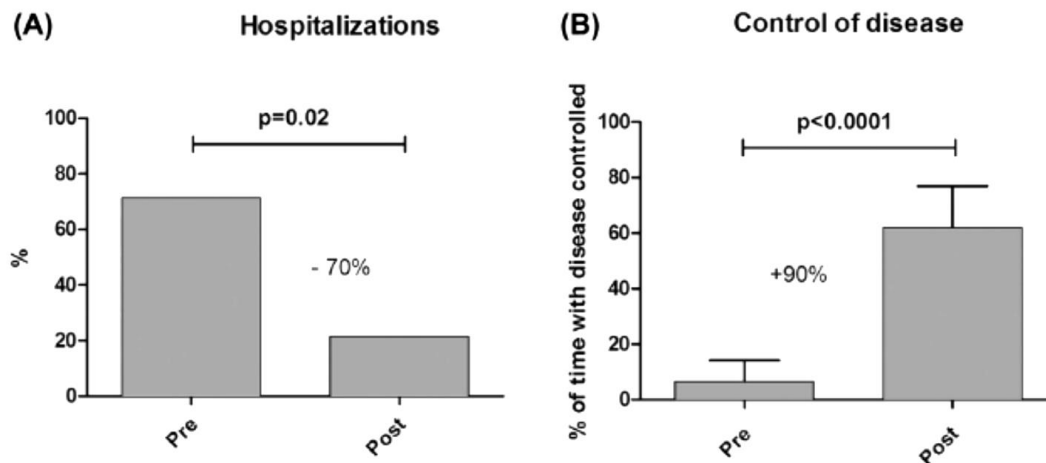
**Figura 10.** Função pulmonar em crianças e adolescentes com asma grave resistente à terapia (n = 21) no início e aos 6 meses após a otimização do tratamento (Rodrigues *et al* 2015) \*p = 0,015. (71)

### **Pitrez, 2017 - Coorte retrospectiva com pacientes brasileiros em uso de omalizumabe (72)**

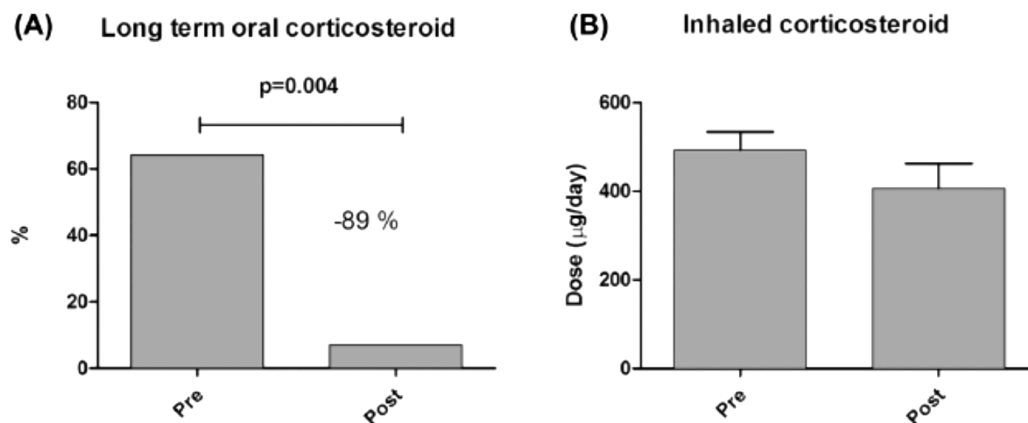
O objetivo do estudo foi relatar as primeiras experiências clínicas reais com o omalizumabe em crianças brasileiras com AGRT. Este foi um estudo retrospectivo utilizando bases de dados clínicos, sendo que foram incluídas crianças (6-18 anos) de um centro de referência diagnosticadas com AGRT. As crianças incluídas foram submetidas a pelo menos 6 meses de tratamento com omalizumabe e preencheram os seguintes critérios iniciais: 1) >6 anos de idade; 2) teste cutâneo positivo a pelo menos um aeroalérgeno; e 3) um nível sérico total de IgE entre 30 e 1500 UI/mL. As variáveis clínicas e de função pulmonar foram analisadas antes e após o tratamento. Quatorze crianças (média de idade: 11,9 anos; porcentagem do sexo feminino: 72%) foram incluídas no estudo. O tratamento com omalizumabe aumentou significativamente o controle da doença de acordo com um questionário padronizado administrado em cada visita ( $p < 0,0001$ ), reduziu as hospitalizações em 70% ( $p = 0,02$ ) dos pacientes e permitiu que 8/9 (89%) pacientes não tivessem mais necessidade contínua de corticosteroides orais ( $p = 0,004$ ).

A maioria das crianças (10/14, 72%) tinha sido hospitalizada com AGRT no ano anterior ao início da terapia com omalizumabe. As internações hospitalares foram significativamente reduzidas após o tratamento com omalizumabe (redução de 70%;  $p = 0,016$ ). A porcentagem de tempo com a doença controlada durante o acompanhamento clínico também melhorou mais de 90% após o tratamento com omalizumabe ( $p < 0,0001$ ) (Figura 11). Os COs foram descontinuados em 8/9 (89%;  $p = 0,008$ ) pacientes. Os pacientes que estavam sob terapia diária com COs receberam 5-10 mg/dia de prednisolona. Os oito pacientes que usaram esta terapia deixaram de usar COs de forma contínua antes de 6 semanas de terapia com omalizumabe. No entanto, a dose diária média de CI não foi significativamente reduzida após o tratamento com omalizumabe (pré: 492,8 µg/dia; pós: 407,1 µg/dia) (Figura 12). A função pulmonar não foi significativamente alterada pelo tratamento com omalizumabe para todas as variáveis analisadas ( $VEF_1$ ,  $VEF_1$ /capacidade vital forçada (CVF), CVF e fluxo expiratório forçado (FEF) 25-75%). Foram excluídos quatro pacientes da análise da função pulmonar, pois a espirometria basal mostrou

curvas de fluxo-volume inadequadas ou não reprodutíveis. Apenas um paciente, após uma boa resposta clínica inicial ao omalizumabe, apresentou novamente a doença não controlada grave após 9 meses de tratamento. Após uma reavaliação clínica completa, o omalizumabe foi descontinuado neste paciente pela equipe médica.



**Figura 11.** Impacto do omalizumabe nas internações hospitalares e no controle da doença em crianças com asma grave resistente à terapia (n = 14). Pitrez, 2017. (72)



**Figura 12.** Descontinuação de corticosteroides orais em longo prazo (n = 9) e alterações nas doses de corticosteroides inalatórios após o tratamento com omalizumabe em crianças com asma grave resistente à terapia (n = 14). Pitrez, 2017. (72)

### Serpa, 2014 – Coorte retrospectiva com pacientes brasileiros em uso de omalizumabe (73)

Este estudo avaliou parâmetros de resposta à terapia anti-IgE com omalizumabe em 24 pacientes com asma de difícil controle usando o

medicamento há pelo menos 32 semanas e considerados como respondedores à terapia. As variáveis avaliadas foram: pontuação do teste de controle de asma (ACT); presença de sintomas de asma; a frequência de uso de beta2-agonista de curta ação; as doses de CI e oral; percentual previsto do VEF<sub>1</sub>, em dois momentos, antes e com 16 e 32 semanas de tratamento.

A dose média de CI diminuiu ao longo das 32 semanas, 10 (40%) pacientes conseguiram reduzir a dose do medicamento, mas esta redução não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,0797$ ) (Tabela 29). Houve também diminuição de idas à emergência e de sintomas noturnos, como também uma redução da dose de CO, sendo inicialmente a dose média de 17,4 mg/dia e após 16 e 32 semanas 6,7 mg/dia e 4,4 mg/dia, respectivamente ( $p < 0,0001$ ). Houve aumento na média do VEF<sub>1</sub> (% do previsto), de 37,5% ao início do tratamento para 44,0% na 16ª semana ( $p = 0,007$ ). Ao longo do período estudado, a maioria dos pacientes conseguiu suspender o uso de CO, houve redução significativa da dose de CO até a 16ª semana, e que a partir deste momento, a redução não alcançou significância estatística (Tabela 29). No ACT foram obtidas as médias 12,4 para o momento inicial, 15,7 e 17,9 para a 16ª semana e 32ª semana respectivamente ( $p < 0,0001$ ). Entre o início do tratamento e a 16ª semana houve um aumento significativo na média do ACT (Tabela 29).

Houve melhoras nos critérios clínicos de controle da asma: inicialmente 22 pacientes apresentavam asma noturna; na 16ª semana eram 8; e na 32ª semana apenas 1 paciente persistiu com o sintoma. Como também com a variável sobre idas à emergência: iniciando com 19 pacientes que necessitavam ir à emergência durante as exacerbações; até a 16ª semana 6 foram à emergência; na 32ª semana apenas 1 tinha essa necessidade. A terapia anti-IgE foi eficaz na redução da necessidade de ida à emergência até a 16ª semana (Tabela 30).

Sobre as queixas de limitações para atividades diárias, no início do tratamento todos os pacientes tinham essa queixa, contudo na 16ª semana, 14 mantinham esta queixa, e na 32ª semana apenas 5 pacientes continuavam com queixas quanto a limitações para atividades do cotidianas.

**Tabela 29.** Análise descritiva das variáveis quantitativas medidas em cada momento do estudo Serpa, 2014. (73)

Variável	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão	p-valor ANOVA	Subgrupos de Turkey
TCA início	24	5	22	12,4	5,6	<0,0001	A
TCA 16ª semana	24	5	24	15,7	5,6		B
TCA 32ª semana	24	10	25	17,9	4,2		B
PFE início	23	21%	70%	46,1%	13,6	0,0182	-
PFE 16ª semana	24	18%	88%	50,2%	19,4		-
PFE 32ª semana	23	21%	91%	50,2%	19,1		-
VEF1 início	24	18%	72%	37,5%	14,4	0,007	A
VEF1 16ª semana	23	23%	73%	44,0%	16,9		B
BUD início	24	800	1.600	1.416	333	0,0797	-
BUD 16ª semana	24	800	1.600	1.333	347		-
BUD 32ª semana	24	800	1.600	1.250	334		-
CO início	9	2	40	17,4	11,1	0,0048	A
CO 16ª semana	9	0	20	6,6	8,2		B
CO 32ª semana	9	0	20	4,4	7,6		B

A: subgrupo do teste Tukey com as menores médias; B: subgrupo do teste Tukey para as maiores médias; TCA: Teste de controle da asma; PFE: Pico de fluxo expiratório; VEF1: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; BUD: Budesonida; CO: Corticoide oral.

No início da terapia 9 pacientes necessitavam usar CO, na 16ª semana 5 pacientes mantinham o uso, e na 32ª apenas 3. Ao final houve uma diminuição estatisticamente significativo do uso de CO, sugerindo que a terapia realizada contribuiu para redução do número de pacientes que utilizam esta medicação ao longo das 32ª semanas (

Tabela 30).

**Tabela 30.** Variáveis qualitativas nos momentos inicial, após 16 semanas, e após 32 semanas de tratamento com omalizumabe, combinados dois a dois. Serpa, 2014. (73)

Variável	Momento	Categoria	Momento		Kappa	Testes		
			Não	Sim		p-valor <sup>a</sup>	p-valor <sup>b</sup>	
Asma noturna	Inicial	Não	16ª semana		0,087	0,296	<0,0001	
			2	0				
		Sim	14	8				
			32ª semana					
	Inicial	Não	2	0	0,008	0,758	< 0,001	
			21	1				
		Sim	32ª semana					
			16ª semana	Não				16
	Sim	7	1					
	16ª semana	Inicial	Não	16ª semana		0,161	0,147	< 0,001
				5	0			
			Sim	13	6			

<b>Idas à Emergência</b>	Inicial	Não	<b>32ª semana</b>		0,023	0,6	< 0,001
		Sim	5	0			
	16ª semana	Não	<b>32ª semana</b>		-0,077	0,555	0,125
		Sim	17	1			
<b>Corticosteroide Oral</b>	Inicial	Não	<b>16ª semana</b>		0,61	0,001	0,125
		Sim	4	5			
	Inicial	Não	<b>32ª semana</b>		0,385	0,017	0,031
		Sim	15	0			
	16ª semana	Não	<b>32ª semana</b>		0,704	< 0,001	0,500
		Sim	6	3			
	16ª semana	Não	19	0	0,704	< 0,001	0,500
		Sim	2	3			

a p-valor do teste Kappa; b p-valor do teste McNemar.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia clínica, a segurança e a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de omalizumabe no tratamento de pacientes com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de dose média ou alta de CI associado a agente beta2 agonista de longa duração foram analisadas por revisão sistemática da literatura. Foram incluídos 11 estudos que avaliaram a eficácia e segurança da tecnologia, sendo 5 revisões sistemáticas (2 exclusivamente de ensaios clínicos randomizados (ECR) incluindo metanálise, 1 exclusivamente de estudos observacionais de mundo real também incluindo metanálise e 2 revisões sistemáticas sem metanálise incluindo tanto ECRs quanto estudos observacionais), 1 ensaio clínico randomizado (não contemplado nas revisões sistemáticas já incluídas) e 3 estudos observacionais brasileiros; além de 5 estudos econômicos, sendo 3 revisões sistemáticas de estudos de custo-efetividade e 2 análises de custo-efetividade brasileiras.

Omalizumabe é uma imunoterapia com atividade inespecífica anti-IgE indicada, no Brasil, para pacientes com asma alérgica moderada a grave acima de 6 anos de idade. As vantagens do uso da terapia adicional com omalizumabe foi exposta em ensaios clínicos e estudos observacionais robustos, compilados em revisões sistemáticas com e sem metanálise de alta qualidade, que demonstraram reduções significativas nas taxas de exacerbações quando comparado ao grupo controle, tanto em adultos, quanto adolescentes e crianças. O uso de omalizumabe também foi associado a redução no uso de

corticosteroide inalado, melhora do controle da asma e dos sintomas, e da QVRS em todas as faixas etárias avaliadas, tanto nas fases de corticosteroide estável quanto de redução de corticosteroide e fase de extensão de ensaios clínicos randomizados, quanto nas análises observacionais dos mais variados desenhos, em diversos contextos clínicos e países.

Deste modo, além da evidência de eficácia e segurança de omalizumabe no contexto de ensaios clínicos randomizados controlados por placebo, a efetividade também foi demonstrada em cenários de mundo real, nos quais o uso da terapia adicional com omalizumabe levou à redução das taxas de hospitalização, visitas à emergências e visitas não programadas ao especialista. Além disso, também foram observados resultados favoráveis para melhora nos escores de avaliação dos sintomas e avaliação global da efetividade do tratamento. Com relação ao perfil de segurança omalizumabe foi em geral bem tolerado, tanto nas observações de estudos de intervenção quanto nos estudos de não-intervenção pós-comercialização.

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.

## 5. REFERÊNCIAS

1. Cerci Neto A, Franco O, Filho F, Bueno T. Exemplos brasileiros de programas de controle de asma. *J Bras Pneumol*. 2008;34(2):103–6.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention - Updated 2018 [Internet]. 2018. p. 162. Available from: <http://www.ginasthma.org/>
3. Serra-Batlles J, Plaza V, Morejón E, Comella A, Brugués J. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J*. 1998;12(6):1322–6.
4. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria nº 1.317 de 2013: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. p. 6.
5. Ponte E, Franco RA, Souza-Machado A, Souza-Machado C, Cruz ÁA. Impacto de um programa para o controle da asma grave na utilização de recursos do Sistema Único de Saúde. *J Bras Pneumol*. 2007;33(1):15–9.
6. Silveira Graudenz G, Carneiro DP, De R, Vieira P, Graudenz G. Tendências da mortalidade da asma nas faixas etárias de 0 a 4 anos e 5 a 34 anos no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2017;43(1):24–31.
7. Forum of International Respiratory Societies. The Global Impact of Respiratory Disease. 2nd ed. Sheffield: European Respiratory Society; 2017. 43 p.
8. Thomson N, Chaudhuri R. Omalizumab: clinical use for the management of asthma. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2012;6:27–40.
9. Chatkin J, Blanco D, Scaglia N, Wagner M, Fritscher C. Impact of a low-cost and simple intervention in enhancing treatment adherence in a brazilian asthma sample. *J Asthma*. 2006;43:263–6.
10. Franco R, Santos AC, do Nascimento HF, Souza-Machado C, Ponte E, Souza-Machado A, et al. Cost-effectiveness analysis of a state funded programme for control of severe asthma. *BMC Public Health*. 2007;7:82.
11. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy*. 2004;59(5):469–78.
12. Bahadori K, Doyle-Waters M, Marra C, Lynd L, Alasaly K, Swiston J, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2009;9:24.
13. 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.



14. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2015 Emergency Department Summary Tables. 2015. p. 35.
15. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2010 Outpatient Department Summary Tables. 2010. p. 26.
16. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Nasпитz CK, ISAAC - Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr*. 2006;82(5):341–6.
17. Damasceno E, Costa-carvalho B, Solé D, Wandalsen G. Custos diretos e indiretos da asma: revisão de literatura. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2012;35(6):234–40.
18. Ministério da Saúde (Brasil). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: asma grave (beclometasona, budesonida, fenoterol, salbutamol, salmeterol). br; 2002.
19. IV Diretrizes brasileiras para manejo da asma. *J Bras Pneumol*. 2006;32(Suppl. 7):S447-74.
20. Normansell R, Walker S, Milan Stephen J, Walters EH, Nair P, Sj M, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;13(1):CD003559.
21. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention - Revised 2014. 2014.
22. Ramos-Cerqueira A, Crepaldi A. Qualidade de vida em doenças pulmonares crônicas: aspectos conceituais e metodológicos. *J Pneumol*. 2000;26(4):207–13.
23. Mancuso CA, Peterson MG, Charlson ME. Effects of depressive symptoms on health-related quality of life in asthma patients. *J Gen Intern Med*. 2000;15:301–10.
24. Ford E, Mannino D, Homa D, Gwynn C, Redd S, Moriarty D, et al. Self-reported asthma and health-related quality of life: findings from the behavioral risk factor surveillance system. *Chest*. 2003;123:119–27.
25. Opolski M, Wilson I. Asthma and depression: a pragmatic review of the literature and recommendations for future research. *Clin Pract Epidemiol Ment Heal*. 2005;1:18.
26. Hossny E, Caraballo L, Casale T, El-Gamal Y, Rosenwasser L. Severe asthma and quality of life. Vol. 10, *World Allergy Organization Journal*. 2017. p. 28.

27. Silva N, Carona C, Crespo C, Canavarro M. Quality of life in pediatric asthma patients and their parents: a meta-analysis on 20 years of research. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015;15(3):499–519.
28. Nurmagambetov T, Kuwahara R, Garbe P. The Economic Burden of Asthma in the United States, 2008–2013. *Ann Am Thorac Soc.* 2018 Mar;15(3):348–56.
29. Cardoso T de A, Roncada C, Silva ER da, Pinto LA, Jones MH, Stein RT, et al. The impact of asthma in Brazil: a longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. *J Bras Pneumol.* 2017;43(3):163–8.
30. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma. *J Bras Pneumol.* 2012;38(Suppl. 1):S1–46.
31. Storms WW. Unmet Needs in the Treatment of Allergic Asthma: Potential Role of Novel Biologic Therapies. *J Manag Care Pharm JMCP Novemb.* 2003;9(6):534–43.
32. Thomson NC, Chaudhuri R. Omalizumab: Clinical use for the management of asthma. *Clin Med Insights.* 2011;6(1):27–40.
33. 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.
34. Novartis Biociências S.A. Xolair (omalizumabe) [Bula]. 2015. p. 1–13.
35. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Omalizumabe para o tratamento da asma grave. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - Conitec - 25. Brasília; 2013.
36. Ruffin CG, Bush BE. Omalizumab : A recombinant humanized anti-IgE. *Am J Heal Pharm.* 2004;61(14):1449–60.
37. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE technology appraisal guidance 278 - Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma (review of technology appraisal guidance 133 and 201). 2013.
38. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
39. Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(6):551–6.

40. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, et al. Treatment of Childhood Asthma With Anti-Immunoglobulin E Antibody (Omalizumab). *Pediatrics*. 2001;108(2):e36–e36.
41. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1210–6.
42. Busse W, Morgan W, Gergen P, Mitchell H, Gern J, Liu A, et al. Randomized Trial of Omalizumab (Anti-IgE) for Asthma in Inner- City Children. *N Eng J Med*. 2011;364(11):1005–15.
43. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosén K, Chipps BE, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jul;140(1):162–169.e2.
44. Alhossan A, Lee CS, MacDonald K, Abraham I. “Real-life” Effectiveness Studies of Omalizumab in Adult Patients with Severe Allergic Asthma: Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1362–1370.e2.
45. Braunstahl G-J, Chlumský J, Peachey G, Chen C-W. Reduction in oral corticosteroid use in patients receiving omalizumab for allergic asthma in the real-world setting. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2013 Dec 4;9(1):47.
46. Corren J, Kavati A, Ortiz B, Colby JA, Ruiz K, Maiese BA, et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(4):250–63.
47. Bousquet J, Siergiejko Z, Świebocka E, Humbert M, Rabe K, Smith N, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011;66(10):671–8.
48. 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.
49. 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.
50. Ayres J, Higgins B, Chilvers E, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy*. 2004;59:701–8.

51. Hanania N, Alpan O, Hamilos D, Condemi J, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy. *Ann Intern Med.* 2011;154(9):573–82.
52. Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. A 26-Week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. *J Asthma.* 2012;49:144–52.
53. Vignola A, Humbert M, Bousquet J, Boulet L-P, Hedgecock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy.* 2004;59:709–17.
54. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration.* 2012;83(6):520–8.
55. Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto M. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology.* 2009;14:1156–65.
56. Chanez P, Contin-Bordes C, Garcia G, Verkindre C, Didier A, De Blay F, et al. Omalizumab-induced decrease of FcεRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respir Med.* 2010;104:1608–17.
57. Barnes N, Menzies-Gow A, Mansur AH, Spencer D, Percival F, Radwan A, et al. Effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a retrospective UK real-world study. *J asthma.* 2013;50(5):529–36.
58. Tzortzaki EG, Georgiou A, Kampas D, Lemessios M, Markatos M, Adamidi T, et al. Long-term omalizumab treatment in severe allergic asthma: the South-Eastern Mediterranean “real-life” experience. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012;25(1):77–82.
59. Britton M, Howes T, Boland A, Saralaya D, Hepburn D, Nordstrom M, et al. Real-life effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic (IgE-mediated) asthma: Pooled data from 3 UK centres. In: *European Respiratory Society Annual Conference.* 2011. p. P273.
60. Korn S, Thielen A, Seyfried S, Taube C, Kornmann O, Buhl R. Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. *Respir Med.* 2009;103(11):1725–31.
61. Braunstahl G-J, Leo J, Thirlwell J, Peachey G, Maykut R. Uncontrolled persistent allergic asthma in practice: eXpeRIence registry baseline characteristics. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:761–7.

62. Brusselle G, Michils A, Louis R, Dupont L, Van de Maele B, Delobbe A, et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med*. 2009;103(11):1633–42.
63. Brodlie M, McKean MC, Moss S, Spencer D a. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. *Arch Dis Child*. 2012;97(7):604–9.
64. Holgate ST, Chuchalin a. G, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:632–8.
65. Domingo C, Moreno A, José Amengual M, Montón C, Suárez D, Pomares X. Omalizumab in the management of oral corticosteroid-dependent IGE-mediated asthma patients. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(1):45–53.
66. Stukus D, Lang D. A retrospective evaluation of outcomes in asthmatic patients receiving omalizumab, including patients with IgE levels >700 IU/L. In: AAAAI 64th Annual Meeting. 2008. p. #157.
67. Corren J, Casale T, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:788–97.
68. Deschildre A, Marguet C, Salleron J, Pin I, Rittié JL, Derelle J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: A 1-year real life survey. *Eur Respir J*. 2013;42:1224–33.
69. Odajima H, Ebisawa M, Nagakura T, Fujisawa T, Akasawa A, Ito K, et al. Long-term safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab in children with severe uncontrolled asthma. *Allergol Int*. 2017 Jan;66(1):106–15.
70. Deschildre A, Marguet C, Langlois C, Pin I, Rittié J-L, Derelle J, et al. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma. *Eur Respir J*. 2015 Sep;46(3):856–9.
71. Rodrigues AM, Roncada C, Santos G, Heinzmann-Filho JP, Souza RG de, Vargas MHM, et al. Clinical characteristics of children and adolescents with severe therapy-resistant asthma in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2015 Aug;41(4):343–50.
72. Pitrez PM, de Souza RG, Roncada C, Heinzmann-Filho JP, Santos G, Pinto LA, et al. Impact of omalizumab in children from a middle-income country with severe therapy-resistant asthma: A real-life study. *Pediatr Pulmonol*. 2017 Nov;52(11):1408–13.
73. Serpa FS, Piana MP, Neto FB, Campinhos FL, Silveira MG de, Chiabai J, et al. Eficácia da terapia Anti-IgE no controle da asma. *Braz J Allergy Immunol*. 2015;2(4):147–53.

## ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<b><i>Cochrane Library</i></b>	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a>	LIVRE
<b>PubMed</b>	<a href="http://www.pubmed.gov">www.pubmed.gov</a>	LIVRE
<b>LILACS</b>	<a href="http://www.bireme.br">www.bireme.br</a>	LIVRE
<b>CRD</b>	<a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd">www.york.ac.uk/inst/crd</a>	LIVRE

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

## ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos ( <i>outcomes research</i> ); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

### ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (38)

**Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas da literatura (com ou sem metanálise).**

Parâmetros	Lai <i>et al</i> 2015 (33)
1. Um projeto foi definido a priori?	( ) Sim ( ) Não (X) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
4. O status de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	( ) Sim (X) Não (apenas incluídos) ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
7. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
8. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
9. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
10. Foram declarados os conflitos de interesses?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica



Parâmetros	Rodrigo <i>et al</i> 2015 (39)
1. Um projeto foi definido a priori?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
4. O status de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não (apenas incluídos) <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
7. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
8. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
9. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
10. Foram declarados os conflitos de interesses?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica

Parâmetros	Alhossan <i>et al</i> 2017 (44)
1. Um projeto foi definido a priori?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="radio"/> Não se aplica
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="radio"/> Não se aplica
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="radio"/> Não se aplica
4. O status de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="radio"/> Não se aplica
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não (apenas incluídos) <input type="radio"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="radio"/> Não se aplica
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="radio"/> Não se aplica
7. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="radio"/> Não se aplica
8. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="radio"/> Não se aplica
9. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="radio"/> Não se aplica
10. Foram declarados os conflitos de interesses?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="radio"/> Não se aplica

Parâmetros	Corren <i>et al</i> 2017 (46)
1. Um projeto foi definido a priori?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
4. O status de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não (apenas incluídos) <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
7. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
8. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
9. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
10. Foram declarados os conflitos de interesses?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica

Parâmetros	Norman <i>et al</i> 2013 (13)
1. Um projeto foi definido a priori?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
4. O status de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
7. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
8. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
9. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
10. Foram declarados os conflitos de interesses?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica

## Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	Ledford <i>et al</i> 2017 (43)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	( ) Sim ( ) Não (X) Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	13,6%
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica

ND: não disponível; Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> (100)

## Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte

Parâmetros		Serpa <i>et al</i> 2014 (73)	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
<b>SELECTION OF SUBJECTS</b>			
1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes ( ) Can't say (x)	No ( ) Does not apply ( )
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes ( )	No ( ) Does not apply (x)
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )
1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	0% (estudo retrospectivo)	
1.6	<b><u>Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.</u></b>	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
<b>ASSESSMENT</b>			
1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x)
1.10	The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)

1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
------	---	--------------------------	------------------------------

#### CONFOUNDING

1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
------	--	--------------------------	--------

#### STATISTICAL ANALYSIS

1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes ( )	No (x)
------	--	---------	--------

#### SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimize the risk of bias or confounding?	High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )
-----	--	--

2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Não são calculadas medidas de associações entre os eventos.
-----	--	---

2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (x)	No ( )
-----	--	---------	--------

2.4	<p><b>Notes.</b> Summarize the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.</p> <p>A dose média de CI diminuiu ao longo das 32 semanas. Houve também diminuição de idas à emergência e de sintomas noturnos, como também uma redução da dose de CO, sendo inicialmente a dose média de 17,4 mg e após 16 e 32 semanas 6,7 mg e 4,4 mg, respectivamente (<math>p &lt; 0,0001</math>). Houve aumento na média do VEF1 (% do previsto), de 37,5% no início do tratamento para 44,0% na 16ª semana (<math>p = 0,007</math>). Ao longo do período estudado, a maioria dos pacientes conseguiu suspender o uso de CO, houve uma redução significativa da dose de CO até a 16ª semana, e que a partir deste momento, a redução não alcançou significância estatística.</p>		
-----	---	--	--

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (101)

Parâmetros		Rodrigues <i>et al</i> 2015 (71)	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )

#### SELECTION OF SUBJECTS

1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes ( ) Can't say (x)	No ( ) Does not apply ( )
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes ( )	No ( ) Does not apply (x)
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )
1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	0% (estudo retrospectivo)	
1.6	<b><u>Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.</u></b>	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)

#### ASSESSMENT

1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x)
1.10	The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)

#### CONFOUNDING

1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
------	--	--------------------------	--------



STATISTICAL ANALYSIS		
1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes ( )      No (x)

## SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimize the risk of bias or confounding?	High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Não são calculadas medidas de associações entre os eventos.
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (x)      No ( )
2.4	<p><b>Notes.</b> summarize the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.</p> <p>No total 87,5% dos pacientes apresentaram melhora significativa na qualidade de vida, bem como reduções significativas nos números de exacerbações e hospitalizações. Com relação à função pulmonar, todos os pacientes apresentavam curvas de fluxo-volume dentro dos limites normais ou doença pulmonar obstrutiva.</p>	

Parâmetros		Pitrez <i>et al</i> 2017 (72)	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (x)      No ( ) Can't say ( )	

SELECTION OF SUBJECTS			
1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes ( )      No ( ) Can't say (x)	Does not apply ( )
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes ( )	No ( ) Does not apply (x)
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes (x)      No ( ) Can't say ( )	Does not apply ( )
1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	0% (estudo retrospectivo)	

1.6	<b><u>Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.</u></b>	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
-----	---	--------------------------	------------------------------

#### ASSESSMENT

1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x)
1.10	The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)

#### CONFOUNDING

1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
------	--	--------------------------	--------

#### STATISTICAL ANALYSIS

1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes ( )	No (x)
------	--	---------	--------

#### SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimize the risk of bias or confounding?	High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Não são calculadas medidas de associações entre os eventos.

2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (x)	No ( )
2.4	<p><b>Notes.</b> summarize the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.</p> <p>As internações hospitalares foram significativamente reduzidas após o tratamento com omalizumabe (redução de 70%; <math>p = 0,016</math>). A porcentagem de tempo com a doença controlada durante o acompanhamento clínico também melhorou mais de 90% após o tratamento com omalizumabe (<math>p &lt; 0,0001</math>).</p>		

## ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos. Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Abraham <i>et al</i>	2016	(103)	Mesmo escopo que Alhossan <i>et al</i> 2017, porém publicação anterior
2. Normansell <i>et al</i>	2014	(20)	Revisão sistemática que inclui estudos com população fora da pergunta PICO – pacientes com asma leve e/ou moderada ou asma não alérgica
3. Niebauer <i>et al</i>	2006	(104)	Revisão sistemática que inclui estudos com população fora da pergunta PICO – pacientes com asma alérgica estável
4. Bice <i>et al</i>	2014	(105)	Não é uma revisão sistemática
5. Burch <i>et al</i>	2012	(106)	Dossiê de avaliação de tecnologias em saúde
6. Caminati <i>et al</i>	2016	(107)	Apresenta apenas dados de taxa de descontinuação, sem outros desfechos clínicos
7. Chapman <i>et al</i>	2012	(108)	Não é uma revisão sistemática
8. Chapman <i>et al</i>	2006	(109)	Não é uma revisão sistemática
9. Chipps <i>et al</i>	2017	(110)	Não é uma revisão sistemática
10. Clark <i>et al</i>	2006	(111)	Não é uma revisão sistemática
11. Cockle <i>et al</i>	2016	(112)	Análise de comparação indireta
12. Davis <i>et al</i>	2004	(113)	Não é uma revisão sistemática
13. Harrison <i>et al</i>	2015	(114)	Não é uma revisão sistemática
14. Holgate <i>et al</i>	2001	(85)	Metanálise de estudos selecionados fora do âmbito de uma revisão sistemática
15. Israel <i>et al</i>	2017	(115)	Não é uma revisão sistemática
16. Jones <i>et al</i>	2009	(116)	Dossiê de avaliação de tecnologias em saúde, escopo similar a Norman <i>et al</i> 2013, porém publicação anterior

<b>17. Meteran <i>et al</i></b>	2017	(117)	Não é uma revisão sistemática
<b>18. Rodrigo <i>et al</i></b>	2011	(118)	Revisão sistemática que inclui estudos com população fora da pergunta PICO – pacientes com asma leve e/ou moderada ou asma não alérgica
<b>19. Strunk <i>et al</i></b>	2017	(119)	Não é uma revisão sistemática
<b>20. Walker <i>et al</i></b>	2004	(120)	Revisão sistemática que inclui estudos com população fora da pergunta PICO – pacientes com asma leve e/ou moderada ou asma não alérgica
<b>21. Walker <i>et al</i></b>	2006	(121)	Revisão sistemática que inclui estudos com população fora da pergunta PICO – pacientes com asma leve e/ou moderada ou asma não alérgica
<b>22. Wright <i>et al</i></b>	2016	(122)	Não é uma revisão sistemática
<b>23. Teach <i>et al</i></b>	2015	(123)	Indicação diferente daquela que é escopo deste dossiê