

A Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) por meio do Comitê de Pneumologia, fundamentada nas evidências disponíveis na literatura médica atual, manifesta-se contrária às afirmativas contidas na recente publicação da **PORTARIA Nº 603, DE 21 DE JULHO DE 2014** (Altera a Portaria nº 1.317/SAS/MS, de 25 de novembro de 2013) publicada no Diário Oficial da União onde, de início, encontra-se a seguinte afirmação: “*De imediato, ressalta-se que o omalizumabe foi avaliado e não aprovado pela Comissão Nacional de Tecnologias do SUS (CONITEC)*”. O racional do posicionamento contrário da SBP encontra-se detalhado imediatamente após breve introdução sobre asma grave e sua heterogeneidade.

É bem conhecido, que a despeito do progresso na compreensão da fisiopatologia da asma e do avanço nas estratégias de tratamento para obter o controle da doença, existe ainda um percentual substancial de pacientes que permanece com a doença não controlada<sup>1</sup>. As principais causas da falta de controle da asma estão relacionadas à pobre aderência e/ou dificuldade no acesso ao tratamento e/ou comorbidades não diagnosticadas e tratadas e/ou subtratamento da asma e/ou erro diagnóstico e/ou exposição contínua à alérgenos, fumaça do cigarro e/ou agentes ocupacionais<sup>2,3</sup>. Contudo, existe uma parcela de pacientes, que a despeito do diagnóstico correto da asma, da aderência ao tratamento, da dose máxima de tratamento, do controle das comorbidades, da diminuição da exposição a agentes ambientais, a asma persiste não controlada e/ou os efeitos colaterais do tratamento são inaceitáveis. Esta minoria de asmáticos pertence ao grupo da asma grave a qual pode ou não ser prednisona dependente<sup>4</sup>. A asma grave por sua vez é uma doença heterogênea, cuja melhor caracterização tem sido feita pelo escarro induzido podendo ser eosinofílica ou neutrofílica cada uma das quais tem respostas terapêuticas diferenciadas<sup>3,5,6</sup>. A asma grave compromete menos do que 10% da população de asmáticos. No entanto é nesta população de asmáticos que a morbidade da asma é maior (perda acelerada da função pulmonar, exacerbações e internações frequentes e risco aumentado de morte) o que provoca intenso sofrimento pessoal e familiar e consumo de uma parcela importante dos recursos de saúde<sup>7,8</sup>.

A diretriz internacional da Iniciativa Global para o Controle da Asma (GINA) de 2014 recomenda a terapia anti-IgE como tratamento preferencial na etapa 5 para pacientes com asma alérgica grave não controlada com a terapia otimizada e considera o uso de corticoide oral em baixa dose como uma alternativa para obter o

controle<sup>9</sup>. Ou seja, na falha terapêutica de pacientes em uso de altas doses de corticoide inalado em associação com um broncodilatador de ação prolongada e outras terapias de controle (antagonista do receptor de leucotrienos, teofilinas, e broncodilatador de ação curta) associa-se o omalizumabe ao tratamento (Evidência A)<sup>10</sup>. A mudança visa à prevenção de risco futuro e eventos adversos devido ao uso em longo prazo de corticoide oral. A diretriz nacional da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma (SBPT, 2012)<sup>11</sup> recomenda o omalizumabe para o tratamento de pacientes com asma alérgica grave não controlada com terapia padrão. A etapa 5 de tratamento orienta a adição de corticoide oral e/ou terapia anti-IgE no caso de falha terapêutica da etapa 4.

**O Comitê de Pneumologia da SBP discorda do conteúdo e conclusão da PORTARIA Nº 603, de 21 de julho de 2014 pelos motivos abaixo discriminados:**

(1) - A **PORTARIA Nº 603, de 21 de julho de 2014** utiliza os princípios da Medicina Baseada em Evidências para justificar porque o omalizumabe foi avaliado e não aprovado pela CONITEC. Entretanto, a CONITEC ignorou que a definição de medicina baseada em evidências significa “integrar o melhor julgamento clínico à melhor evidência externa disponível a partir de uma revisão sistemática”<sup>12,13</sup>. Neste sentido, até onde é de nosso conhecimento, a CONITEC coletou evidências da literatura sem o assessoramento de profissionais qualificados e com experiência no manejo da asma grave (ETAPAS 4 e 5 do tratamento da asma). No Brasil e no mundo existem poucos centros especializados neste tipo de tratamento, que requer não apenas o diagnóstico acurado da asma, mas também do reconhecimento dos motivos para a falha de resposta ao tratamento tradicional, incluindo: (1) manejo da não aderência ao tratamento e suas causas, (2) adequação das doses do tratamento tradicional da asma visando o controle da doença, (3) identificação e adequado manejo de comorbidades que possam afetar a resposta ao tratamento da asma, (4) minimização da exposição a alérgenos domiciliares ou exposição no ambiente de trabalho, (4) remoção de medicamentos e hábitos que pioram a resposta ao tratamento<sup>3</sup>. Além disto, apontamos que evidências recentes<sup>10</sup> que dão suporte ao uso do omalizumabe como droga preferencial da quinta etapa do tratamento da asma [(*Global Initiative for Asthma 2014 (GINA)*)]<sup>9</sup> não foram utilizadas para fundamentar a decisão da CONITEC. Finalmente, sem o assessoramento de profissionais

habituaados ao manejo desta doença a revisão da CONITEC se assemelha a de muitos outros cuja mensagem carece do melhor julgamento clínico.

(2) – As referências contidas na **PORTARIA Nº 603, de 21 de julho de 2014** relativas à aprovação das diversas agências regulatórias internacionais são, no mínimo, confusas. Neste sentido é necessário esclarecer que a *European Medicine Agency* (EMA) desde 2009 recomenda a utilização do omalizumabe para pacientes com idade igual ou superior a seis anos portadores **de asma alérgica grave persistente** conforme demonstrado por: teste cutâneo positivo para aeroalérgenos, despertares noturnos e exacerbações frequentes a despeito de altas doses de corticoide inalado associado a um broncodilatador de ação prolongada<sup>14</sup>. O National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), no documento de abril de 2013<sup>15</sup>, recomenda o uso do omalizumabe como uma opção de tratamento para o tratamento da asma persistente alérgica **grave** com “add-on” para otimizar o tratamento padrão para asmáticos com idade de seis anos ou mais e que necessitam de cursos frequentes de corticóides (quatro ou mais no ano anterior). A U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso de omalizumabe em 2003<sup>16</sup> para o tratamento de pacientes com idade igual ou superior a 12 anos portadores de asma persistente moderada à grave que: (1) tiverem teste cutâneo positivo para aeroalérgenos ou RAST positivo para aeroalérgenos comuns e, (2) cujos sintomas de asma não estão bem controlados com o uso de corticoides inalados. No Canadá o omalizumabe está aprovado para uso em pacientes com idade igual ou superior a 12 anos portadores de asma persistente moderada a grave, que reagem a aeroalérgenos e cuja asma não está controlada com corticoides inalados, pelo menos desde 2006<sup>17</sup> sendo que nas províncias de Ontário e Vancouver esta medicação foi incluída no programa de saúde dos respectivos governos. Como se pode observar, exceto pela faixa etária, não existem discrepâncias entre as indicações, sendo que a mais atualizada (NICE) acompanha a evolução das definições ao longo dos anos.

(3) - A decisão da CONITEC apresentada na **PORTARIA Nº 603, de 21 de julho de 2014** também está fundamentada na revisão sistemática realizada por Nair e cols.<sup>18</sup>. Na **PORTARIA Nº 603, de 21 de julho de 2014** é mencionado que: “*Em revisão sistemática da Cochrane (Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 13;1:CD003559) de 25 ensaios clínicos randomizados e controlados*

*por placebo, envolvendo 6.382 pacientes com asma em diferentes estados de gravidade, o omalizumabe não apresentou efeitos significativos na redução das exacerbações da asma nos pacientes com asma mais grave, incluindo aqueles que necessitavam de terapia com corticosteroide oral. Nesse subgrupo de pacientes mais graves, não há dados disponíveis sobre os efeitos do omalizumabe na redução das hospitalizações relacionadas às exacerbações da asma.”*

A análise da revisão de Nair e cols.<sup>18</sup> apresentada no documento da CONITEC falha em mencionar que, os resultados referentes ao efeito do omalizumabe nas exacerbações dos *“pacientes com asma mais grave, incluindo aqueles que necessitavam de terapia com corticosteroide oral”* foi realizada usando apenas um estudo com 95 indivíduos. Portanto, é incorreto dar a entender que este resultado se derivou de 25 ensaios clínicos com 6.392 asmáticos. Além disto, houve um equívoco no documento da CONITEC ao considerar que asma grave é sinônimo de asma prednisona dependente. Por definição<sup>4</sup>, **asma grave** é aquela que requer tratamento que segundo as diretrizes atuais tais como a GINA<sup>9</sup> (e que a SBP endossa) definem como aquela que necessita medicamentos especificados nas etapas quatro ou cinco do manejo da asma ou seja: (1) doses elevadas de corticoide inalado em associação com um broncodilatador de ação prolongada e/ou antileucotrieno e/ou teofilina) por pelo menos um ano **ou que** necessitaram no ano anterior à avaliação, em  $\geq 50\%$  do tempo, corticoide oral. Esta definição está bem exemplificada em dois estudos recentes, sobre tratamento de asma grave não dependente de prednisona<sup>19</sup> e asma grave prednisona dependente<sup>20</sup>, publicados no *New England Journal of Medicine*. Nestes estudos foram envolvidos oito centros internacionais especializados em asma grave os quais foram capazes de recrutar 802 pacientes com **asma grave não dependentes de prednisona** e apenas 185 pacientes com **asma grave prednisona dependente**. Isto demonstra que a população de asmáticos graves que são dependentes de prednisona é pequena<sup>21,22</sup>.

Finalmente, insistimos que a conclusão de Nair e cols.<sup>18</sup> se traduzida literalmente é como segue “Os resultados dos ensaios clínicos mostraram que o omalizumabe é efetivo e seguro em pacientes com asma moderada a grave que permanecem não controladas apesar do uso de altas doses de corticoide inalado associado ou não a um beta agonista de ação prolongada. A evidência de benefício em pacientes dependentes de corticoide oral foi insuficiente. (*Data from the included trials have shown that omalizumab is both effective and safe in patients with moderate*

*to severe asthma that is uncontrolled on moderate to high doses of inhaled steroids with or without long-acting beta2-agonists. Insufficient evidence of benefit has been found in participants specifically with severe OCS dependent asthma*). Nair e cols.<sup>18</sup> ainda acrescentam que “O omalizumabe foi eficaz em reduzir as exacerbações e hospitalizações como terapia adjuvante em pacientes com asma moderada/grave para corticóides inalatórios e durante as fases de redução do corticoide nos ensaios clínicos sendo significativamente mais eficaz do que o placebo em permitir a redução ou retirada do corticoide inalado. Embora a análise de subgrupo sugira que os participantes em uso de corticoide oral obtivessem melhor controle da asma recebendo omalizumabe, ainda são necessários estudos prospectivos para determinar se o omalizumabe tem efeito poupador de prednisona”. Portanto, a interpretação da revisão publicada por Nair e cols.<sup>18</sup> e a afirmação do documento da CONITEC de que “as referências disponíveis até o momento mostram que os benefícios do omalizumabe não têm significância estatística no caso de asma grave” devem ser revistas e contextualizadas à luz da definição de asma grave<sup>4</sup> e de evidências mais recentes<sup>18,10</sup>.

(4) – Ainda é mencionado na **PORTARIA Nº 603, de 21 de julho de 2014** Recentemente (26 de setembro de 2014) que: *“Os estudos disponíveis foram de no máximo 1 ano (52 semanas) de duração, portanto é necessário que se estabeleça o perfil de segurança de omalizumabe em um período maior de tempo, principalmente devido ao risco das reações adversas raras, mas graves, de anafilaxia, AVC, infarto e arritmia cardíacos e neoplasias”*. Neste contexto, a FDA publicou recentemente os resultados de uma revisão feita por aquela agência sobre a segurança do omalizumabe durante um período de cinco anos<sup>16</sup>. A revisão estudou os resultados da análise combinada de 25 estudos randomizados, duplo-cegos, placebo controlados. De acordo com a FDA, embora os resultados tenham demonstrado ausência de efeitos colaterais do omalizumabe sobre coração e cérebro, a ocorrência de alguns episódios de isquemia cerebral transitória de rápida recuperação em indivíduos jovens recebendo omalizumabe determinou a cautela desta agência em sua recomendação. Desta forma a FDA esclarece que “os estudos de segurança sugerem um **risco levemente aumentado** de problemas envolvendo coração e vasculatura cerebral em pacientes recebendo omalizumabe quando comparados com aqueles não recebendo esta droga”. Como resultado, a FDA adicionou este achado à bula do

produto e aconselha que pacientes recebendo omalizumabe não interrompam o tratamento mas que discutam suas dúvidas com seus médicos. Finalmente, a FDA esclarece que estudos anteriores mostraram taxas levemente superiores de vários tipos de câncer em pacientes recebendo omalizumabe quando comparados com aqueles que não receberam este tratamento. A revisão atual da FDA, sobre segurança de omalizumabe encontrou diferenças na incidência de câncer entre pacientes recebendo omalizumabe ou placebo. Contudo, devido à limitação da duração dos estudos (cinco anos) a FDA não pode excluir um risco potencial de câncer com o uso de omalizumabe e acrescentou esta informação na seção de alertas e precauções da bula do produto. Portanto, os riscos do omalizumabe apresentados na **PORTARIA Nº 603, de 21 de julho de 2014** não foram confirmados em estudos mais recentes, restando no entanto a cautela no seu uso, particularmente no que concerne à possibilidade de reações anafiláticas<sup>23</sup>.

(5) – Ainda como sustentação da não aprovação do omalizumabe o documento da **PORTARIA Nº 603, de 21 de julho de 2014** refere que “as evidências de que o tratamento com omalizumabe reduz a necessidade de uso de corticosteroides orais são limitadas” referenciando a revisão de Norman e cols.<sup>24</sup>. Entretanto, estes autores reconhecem que devido ao pequeno número de participantes nesta condição, o poder da análise, neste quesito, foi limitado.

(6) – A falta de clareza de um marcador de resposta para o omalizumabe, citado como argumento adicional na **PORTARIA Nº 603, de 21 de julho de 2014** para fundamentar a não aprovação desta droga pela CONITEC, não é exclusivo do omalizumabe. Com exceção dos eosinófilos no escarro, que são marcadores de resposta aos corticoides<sup>5,21</sup> e à anti-interleucina 5<sup>22</sup>, as alternativas atuais mostram que os demais marcadores ainda estão longe de seu uso otimizado. Além disto, seria absolutamente antiético, privar um paciente portador de asma grave, de um tratamento alternativo que pode resultar em benefícios importantes ao paciente. Além disto, é bem reconhecido que se o tratamento com omalizumabe não se mostrar benéfico nos primeiros meses de tratamento, o mesmo deve ser suspenso. O documento ainda alega que no estudo ENFUMOSA<sup>25</sup> a IGE não esteve associada com asma grave. Esta interpretação é equivocada, uma vez que naquele estudo transversal, asmáticos graves tiveram um níveis menores de IgE do que aqueles com asma controlada e portanto

não foi preditor de asma grave. Embora o grupo ENFUMOSA seja constituído por pesquisadores de respeito, este foi o primeiro estudo multicêntrico que tentou descrever a asma grave. Desde então, os conceitos de asma grave mudaram, o estudo da asma grave passou a ser feito por fenótipos, endotipos e marcadores celulares e moleculares<sup>4</sup>.

7- Finalmente, a afirmativa “*A imunoterapia anti-IgE se baseia no fato de que a proporção de indivíduos asmáticos que são alérgicos é bastante alta e se reduz progressivamente com o avançar da idade*” contida na **PORTARIA Nº 603, de 21 de julho de 2014** é incorreta. O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que eventualmente pode ser utilizado em associação com a imunoterapia com o objetivo de aumentar a segurança deste procedimento<sup>25</sup>. Seu emprego baseia-se na fisiopatologia da asma<sup>26</sup> e não em uma possível diminuição dos níveis séricos de IgE com o envelhecimento.

**Enfim, baseada exclusivamente na análise da melhor evidência científica associada de conhecimento de especialistas em tratamento de asma grave, a SBP sugere que a PORTARIA Nº 603, DE 21 DE JULHO DE 2014 contém impropriedades que necessitam de revisão. Para tanto oferece além deste documento a possibilidade de uma colaboração mais próxima como Consultores e também como participantes da Elaboração de um Projeto de criação e implantação de Centros de Referência que norteiem adequadamente o tratamento deste pequeno porém altamente significativo grupo de pacientes, que geram um gasto astronômico de recursos da saúde e um sofrimento pessoal e familiar indescritíveis.**

Leonardo Araujo Pinto  
Coordenadora do Comitê de Pneumologia da SBP  
Departamento de Pediatria, Serviço de Pneumologia Pediátrica  
Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

## REFERÊNCIAS

1. 2011 National Health Interview Survey (NHIS) data: 2011 lifetime asthma, current asthma, asthma attacks among those with current asthma. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov/asthma/nhis/2011/data.htm>).
2. Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 2011; 66:910e917
3. McDonald VM, Vertigan AE, Gibson PG. How to set up a severe asthma service. *Respirology* 2011; 16: 900–911
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2013; 43: 343–373.
5. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J* 2006; 27: 483–94.
6. Simpson JL, Scott R, Boyle M et al. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology* 2006; 11: 54–61.
7. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 405–413.
8. Ministério da Saúde do Brasil. Departamento de Informática do SUS [homepage on the Internet]. Brasília: DATASUS [cited 2010 Sep 9]. Morbidade hospitalar do SUS – por local de internação – Brasil. <http://tabnet.datasus.gov.br>
9. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and prevention: Revised 2014. Disponível em: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2014\\_Aug12.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Aug12.pdf)
10. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs. placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011;139:28-35.
11. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma–2012. <http://www.sbpt.org.br>]
12. Sackett D. Evidence-based medicine. *Seminars in Perinatology* 1997 21(1): 3-5.

13. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice. *EBM* 2002;7:36-8
14. EMA/CHMP/137079/2014. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Xolair. International non-proprietary name: omalizumab. Disponível em: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/.../WC500164453.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/.../WC500164453.pdf)
15. National Institute for Health and Clinical Excellence Final appraisal determination – Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma. Issue date: April 2013. Disponível em: <http://www.nice.org.uk>
16. FDA Drug Safety Communication: FDA approves label changes for asthma drug Xolair (omalizumab), including describing slightly higher risk of heart and brain adverse events. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm414911.htm>
17. KR Chapman, A Cartier, J Hébert, RA McIvor, RR Schellenberg. The role of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma. *Can Respir J* 2006;13(Suppl B):1B-9B.
18. Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003559
19. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-207.
20. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97.
21. Pizzichini MM, Pizzichini E, Clelland L, Efthimiadis A, Pavord I, Dolovich J, Hargreave FE. Prednisone-dependent asthma: inflammatory indices in induced sputum. *Eur Respir J*. 1999 Jan;13(1):15-21.
22. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360:985-93.
23. Kim HL, Leigh R, Becker A. Omalizumab: Practical considerations regarding the risk of anaphylaxis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2010, 6:32
24. 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* 2013;17(52), disponível em [http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/data/assets/pdf\\_file/0011/93197/FullReporthta17520.pdf](http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/data/assets/pdf_file/0011/93197/FullReporthta17520.pdf)).
25. The ENFUMOSA Study Group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 470-477.

26. Casale TB, Stokes JR. Immunotherapy: what lies beyond. Review. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(3):612-9.
27. Holgate S. New strategies with anti-IgE in allergic diseases. *World Allergy Organ J.* 2014 Jul 29;7(1):17.