

Omalizumabe no tratamento da urticária crônica espontânea: análise de custo-efetividade e impacto orçamentário

Omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria: cost-effectiveness analysis and budgetary impact

Luis Felipe Ensina¹, Flavio Sano², Edina Koga Silva³, Norma de Paula Motta Rubini⁴, Dirceu Solé⁵

RESUMO

Objetivos: Determinar a relação custo-efetividade da adição do omalizumabe (Oma) no tratamento da urticária crônica espontânea (UCE) refratária aos tratamentos convencionais, bem como o impacto orçamentário no contexto da saúde suplementar (SS) no Brasil. **Métodos:** Na análise econômica, utilizou-se o modelo de Markov baseado no *Urticaria Activity Score for 7 days* (UAS7), considerando-se os desfechos clínicos: anos de vida salvos com doença controlada (UAS7 = 0 ou UAS7 ≤ 6), e anos de vida ajustados à qualidade (QALY). Três razões de custo-efetividade incremental (RCEI) foram calculadas. O impacto orçamentário foi calculado com base em dados da SS, população elegível e o horizonte de 5 anos. **Resultados:** As RCEI calculadas para o desfecho anos de vida salvos com doença controlada nos horizontes de 3 e 5 anos foram R\$ 108.935,42 e R\$ 166.977,29, respectivamente. O impacto orçamentário, do primeiro ao quinto ano, da incorporação do Oma à SS para o tratamento de pacientes com UCE refratária variou entre R\$ 65 milhões e R\$ 157 milhões, que equivaleria a R\$ 1,38/assistido no primeiro ano incorporação. Sendo assim, ao analisar os custos adicionais por desfecho adicional salvo, nota-se que a RCEI também se mostrou menor que três vezes o PIB *per capita* no Brasil, podendo-se dizer que o tratamento com Oma é custo-efetivo em comparação ao tratamento atual também neste desfecho. **Conclusão:** A análise econômica demonstrou que o tratamento com Oma da UCE refratária ao tratamento com antihistamínicos H1 em doses elevadas é custo-efetivo no cenário nacional, e a sua incorporação na SS é viável.

Descritores: Urticária crônica espontânea, omalizumabe, antihistaminico H1, custo-efetividade, QALY.

ABSTRACT

Objectives: To determine the cost-effectiveness of adding omalizumab (Oma) to the treatment of chronic spontaneous urticaria (CSU) refractory to conventional treatments, as well as its budgetary impact in the context of private health insurance (PHI) in Brazil. **Methods:** In the economic analysis, the Markov model based on the *Urticaria Activity Score over 7 days* (UAS7) was used considering the following clinical outcomes: life years saved with controlled disease (UAS7 = 0 or UAS7 ≤ 6) and quality-adjusted life years (QALYs). Three incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) were calculated. The budgetary impact was calculated using PHI data, eligible population, and 5-year horizon. **Results:** The estimated ICERs for life years saved with controlled disease in 3- and 5-year horizons were R\$ 108,935.42 and R\$ 166,977.29, respectively. The budgetary impact from the first to the fifth year of the incorporation of Oma into PHI for the treatment of patients with refractory CSU ranged from R\$ 65 million to R\$ 157 million, equivalent to R\$ 1.38/assisted patient in the first year of incorporation. When additional costs were analyzed per additional outcome saved, ICER was shown to be less than three times the GDP per capita in Brazil. Thus, Oma is cost-effective compared to the current treatment in this outcome as well. **Conclusion:** The economic analysis demonstrated that treatment with Oma of CSU refractory to the treatment with H1 antihistamines in high doses is cost-effective in the Brazilian setting and its incorporation into the PHI system is feasible.

Keywords: Chronic spontaneous urticaria, omalizumab, H1 antihistamines, cost-effectiveness, QALY.

1. Doutor em Ciências e Pesquisador Associado à Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, Escola Paulista de Medicina-Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP) - São Paulo, SP, Brasil.
2. Doutor em Ciências, Chefe do Setor de Pediatria do Hospital Nipo Brasileiro - São Paulo, SP, Brasil.
3. Professora Associada da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências; EPM-UNIFESP e Pesquisadora do Centro Cochrane do Brasil - São Paulo, SP, Brasil.
4. Professora Titular de Alergia e Imunologia da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), RJ, Brasil.
5. Professor Titular da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, EPM-UNIFESP - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 08/03/2019, aceito em: 18/03/2019.

Arq Asma Alerg Imunol. 2019;3(1):51-63.

Introdução

A urticária crônica espontânea (UCE), segundo estudos epidemiológicos internacionais, tem prevalência variável entre 0,5% e 1%, incidência de 0,10 a 1,5 por 100.000 habitantes e predomina em pacientes adultos do sexo feminino^{1,2}. Tem impacto significativo sobre a qualidade de vida, comprometendo a saúde mental, o sono, as atividades profissionais, de lazer e as com familiares³.

As recomendações atuais no manejo da UCE objetivam controlar totalmente os sintomas da forma mais segura possível. Os anti-histamínicos H1 de segunda geração (não sedantes) são a primeira linha de tratamento e podem ter a sua dosagem aumentada em até quatro vezes a dose habitual. Nos casos refratários aos anti-histamínicos, a primeira opção terapêutica é o anticorpo monoclonal anti-IgE – omalizumabe (Oma)⁴. O advento do Oma para o tratamento da UCE representou grande avanço no seu manejo, possibilitando o controle eficaz da doença, com maior segurança⁵⁻¹⁰. Entretanto, o alto custo do Oma é fator limitante para o seu uso na prática clínica em nosso país. Assim, são necessários esforços para a incorporação do Oma no tratamento de pacientes com UCE refratária aos anti-histamínicos no Sistema Único de Saúde (SUS) e na Saúde Suplementar (SS). Temos, então, o desafio de viabilizar esta incorporação de forma criteriosa em um cenário de recursos finitos.

Há um conflito crescente entre a necessidade de incorporação de novas tecnologias na atenção à saúde e a necessidade de adequar o uso de novas tecnologias a recursos financeiros limitados. A incorporação de tecnologias da saúde de alto custo na saúde pública e suplementar implica na necessidade de análises econômicas que avaliem não somente a custo-efetividade, mas também o impacto orçamentário em diferentes cenários. Análises econômicas constituem instrumentos úteis para a tomada de decisão dos gestores de sistemas de saúde e são utilizadas em diversos países, tais como Canadá, Inglaterra e Austrália. No Brasil, estas ferramentas de apoio também são empregadas pelos gestores, tanto na Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), quanto pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)¹¹.

Considerando a importância do emprego do Oma no tratamento da UCE e a ausência de estudos nacionais de sua avaliação econômica no cenário nacional, conduzimos o presente estudo com o objetivo de

avaliar a relação custo-efetividade da sua adição no tratamento da UCE refratária ao tratamento convencional, bem como o impacto orçamentário no contexto da SS no Brasil.

Método

População-alvo

Para a avaliação da relação custo-efetividade do Oma como terapêutica adicional no tratamento de pacientes com UCE refratária ao tratamento convencional, foram avaliados indivíduos maiores de 12 anos⁴. Considerando-se que pode ocorrer remissão dos sintomas entre 5 e 10 anos após o início do tratamento bem sucedido, foi analisado o horizonte de tempo de 10 anos^{5,6}. Adotou-se a perspectiva do Sistema de SS do Brasil.

Comparadores

Foram comparados os tratamentos: Oma adicionado ao tratamento convencional (SoC) com anti-histamínico H1 em dose padrão (Oma+SoC) e o tratamento convencional com anti-histamínico H1 em doses altas (SoC*). Este foi considerado o comparador padrão por ser a alternativa mais utilizada na prática clínica como conduta anterior à associação de outra droga⁷. Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos a partir do segundo ano da análise.

Desfechos considerados

Os desfechos de saúde considerados para análise foram: anos de vida com $UAS7 \leq 6$ e *Quality-adjusted Life Years* (QALY) salvos. Os pacientes com $UAS7 \leq 6$ são aqueles com a doença adequadamente controlada, seguindo o modelo econômico de Oma em UCE⁷. O QALY é uma medida genérica do ônus da doença, incluindo tanto a qualidade quanto a quantidade de vida vivida, usado na avaliação econômica para obter-se a relação custo-benefício das intervenções médicas⁸. Um QALY equivale a um ano em perfeita saúde⁸.

Os desfechos econômicos computados foram custos médicos diretos, incluindo os utilizados diretamente para o tratamento do paciente: custos de medicamentos, hospitalizações por complicações da doença, além de procedimentos relacionados a tais eventos. Os custos indiretos e custos não médicos diretos não foram incluídos na análise.

Estrutura do modelo

Para a estimativa dos custos e desfechos dos tratamentos foi elaborado um modelo de Markov⁹ com ciclos semestrais, e a cada 6 meses foram consideradas transições dos pacientes entre os estados de saúde, conforme representado na Figura 1.

Cinco principais estados de transição foram considerados: paciente com UCE cujo escore UAS7 é igual ou superior a 16 pontos; paciente com UCE com resposta ao tratamento ($UAS7 \leq 6$); paciente com UCE com resposta completa ($UAS7 = 0$); paciente sem resposta ao tratamento ($UAS7 > 6$); e morte.

Dados de eficácia clínica

A distribuição dos pacientes ao longo dos diferentes estados de saúde foi baseada nos dados de metanálise ainda não publicada, e que reuniu vários estudos¹⁰⁻¹⁶. Os resultados foram apresentados para os primeiros três meses e houve extrapolação para viabilizar a análise até completar cinco anos. Os riscos relativos para os estados de saúde $UAS7 = 0$ e $UAS7 \leq 6$ foram convertidos em percentuais. Resposta ao tratamento ($UAS7 \leq 6$) Oma+SoC (55,75%) vs. SoC* (15,19%) – Risco relativo [RR] = 3,85; Intervalo de confiança de 95% [IC95%] = 3,85 a 5,10; $p < 0,001$) e Resposta completa ($UAS7 = 0$) Oma+Soc (26,44%) vs. SoC* (4,07%) – RR = 6,01 (IC95% = 3,29 a 10,98; $p < 0,001$). Tais probabilidades

foram convertidas para probabilidades semestrais, utilizadas no modelo econômico.

Os eventos adversos em ambos os tratamentos não foram considerados na análise, uma vez que correspondem a eventos que são abordados em âmbito ambulatorial, e desse modo, não haveria impacto ou relevância no modelo.

Dados de qualidade de vida

Na avaliação da qualidade de vida foram avaliados os dados de *utilities* (serviços públicos) para pacientes de acordo com os estados de saúde considerados no modelo (Tabela 1) e serviram de base para o principal desfecho da análise, o QALY. Estes dados foram obtidos a partir de dados coletados¹⁷.

Tabela 1

Dados de *utilities* considerados na análise

Estado de saúde	Utility
Pacientes com resposta completa ($UAS7 = 0$)	0,897
Pacientes com resposta ($UAS7 \leq 6$)	0,859
Pacientes sem resposta ($UAS7 > 6$)	0,712

UAS7: *Urticaria Activity Score* (escore de atividade da urticária em 7 dias).

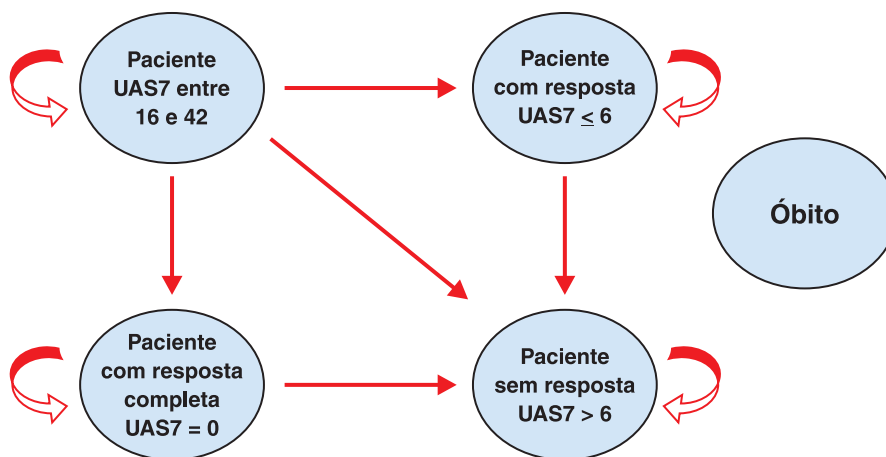


Figura 1
Estrutura do modelo de Markov

Dados de mortalidade

A taxa de mortalidade aplicada no modelo foi a por causas gerais em homens e mulheres no Brasil, e média de idade de acordo com a população dos estudos de Oma de 43 anos, segundo os dados do IBGE 2018¹⁸.

Uso de recursos e custos

Entre os recursos de saúde foram computados: custos associados ao tratamento medicamentoso, realização de procedimentos e tratamento das complicações da UCE. A estimativa de custo de Oma foi baseada no esquema de doses recomendadas em bula para o tratamento da UCE, o que equivale a 300 mg (duas injeções por aplicação) a cada quatro semanas. O custo unitário de Oma adotado foi de R\$ 2.033,47 por frasco de 150 mg. Tal dado foi obtido a partir da tabela de preços da CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos), considerando o Preço Fábrica com ICMS de 18% (CMED 2018)¹⁹. Assumiu-se, ainda, o custo da aplicação do medicamento, equivalente ao procedimento “Terapia imunobiológica subcutânea (por sessão) ambula-

torial” constante na tabela CBHPM (Classificação Hierarquizada de Procedimentos Médicos; R\$ 99,72 por aplicação)²⁰.

O custo do SoC sob a perspectiva do Sistema de SS é equivalente a zero, por se tratar de terapia oral não oncológica, não há obrigatoriedade de cobertura por parte dos planos de saúde no Brasil.

Para a estimativa dos gastos com uso de recursos no Sistema de SS foi considerado o resultado obtido em estudo de impacto da doença sob a perspectiva de pacientes brasileiros²¹, determinando também a prevalência da UCE no Brasil, além do impacto da doença na qualidade de vida e uso de recursos no sistema de saúde de pacientes adultos (Tabela 2).

Resultados do caso base

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Esta é definida, para duas alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pelo medicamento em análise dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado pelo mesmo.

Tabela 2

Estimativa de custos de outros recursos em saúde por estado de saúde

Estado de saúde	Item	Média anual por paciente	Custo por unidade (R\$) ^a	Custo por ciclo (6 meses)	Fonte ^b
Paciente sem resposta (UAS > 6)	– Consultas em geral	12,3	91,65	563,65	Balp 2017 ²¹
	– Infusão: custo	12,3	99,72	613,28	Balp 2017 ²¹
	– Visitas de emergência	1,8	91,65	82,49	Balp 2017 ²¹
	– Hospitalizações	0,5	408,00 ^c	102,00	Balp 2017 ²¹
	Total			1.361,41	
Paciente com resposta (UAS7 ≤ 6)	Consultas em geral	4	91,65	183,30	Premissa
Paciente com resposta completa (UAS7 = 0)	Consultas em geral	1	91,65	45,83	Premissa

^a Baseado na Tabela CBHPM 2016.

^b Uso de recursos dos pacientes com urticária crônica sem resposta (UAS7 > 6) foi baseado no estudo de Balp (2017)²¹; para os pacientes com resposta (UAS7 ≤ 6), foram assumidas 4 consultas ao ano; e para os pacientes com resposta completa (UAS7 = 0) considerou-se apenas uma consulta por ano, como acompanhamento médico dos pacientes.

^c PROHASA 2016²².

Análise de sensibilidade univariada

A fim de mensurar as incertezas envolvidas nos resultados da presente análise e a identificação das variáveis que mais afetam este modelo, foi realizada uma análise de sensibilidade univariada. Análises de sensibilidade univariadas consideram variações de um único parâmetro por vez, mantendo os demais parâmetros constantes. Os parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada e seus respectivos valores no cenário base estão na Tabela 3.

Adicionalmente, foi desenvolvida análise para projetar o impacto financeiro estimado para o Sistema de SS com a incorporação do Oma para tratamento de pacientes com UCE, refratários ao tratamento padrão. O impacto orçamentário foi estimado pela comparação do cenário atual (sem Oma) *versus* cenário pós incorporação de Oma (com Oma).

População elegível

A população elegível ao tratamento com Oma no Sistema de SS foi calculada projetando-se o tamanho da população acima de 12 anos coberta. Esta projeção foi realizada considerando-se a projeção de crescimento da população brasileira realizada pelo

IBGE (2018)¹⁸ e aplicando a taxa de cobertura da SS de 24,4% obtida a partir da base de dados da ANS em maio de 2018²³. Adicionalmente, considerou-se que 0,21% desta população tem urticária crônica diagnosticada e tratada²¹. De acordo com a literatura, aproximadamente 33% dos pacientes são refratários ao tratamento convencional¹ e 49,4% dos casos correspondem à forma moderada a grave da doença (UAS7 \geq 16)²⁴. O cálculo da população elegível está detalhado na Tabela 4.

Distribuição de pacientes

Dentre os indivíduos com UCE elegíveis ao tratamento com Oma, o modelo assume que a proporção de pacientes utilizando este medicamento seja crescente, ao longo dos cinco anos, variando de 10% no primeiro ano após a incorporação, até 50%, como apresentado na Tabela 5.

Custos de tratamento

Os custos de tratamento e de acompanhamento foram obtidos do modelo de custo-efetividade como apresentado na Tabela 6.

Tabela 3

Parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada

Parâmetros avaliados	Cenário base	Mínimo	Máximo	Premissa
Custo de omalizumabe	R\$ 2.033,47	1.830,12	– ^a	Desconto de 10% sobre PF18%
Custo anual de monitoramento por paciente sintomático (UAS7 > 6)	R\$ 1.496,27	– ^b	2.111,81	Balp 2017 ^c
Tempo de tratamento com omalizumabe	2,5 anos	2 anos	3 anos	Premissa (+/- 0,5)
% de pacientes com doença controlada (UAS7 \leq 6)	82%	74%	90%	Premissa (+/- 8%)
Horizonte temporal	10 anos	5 anos	15 anos	Premissa

^a Considerou-se que o PF18% adotado no caso base é o preço máximo praticado, portanto, foram avaliados apenas percentuais de desconto sobre este parâmetro.

^b Conforme discutido com especialistas brasileiros no tratamento da UCE, acredita-se que o valor usado no caso base esteja subestimado, uma vez que, por exemplo, o custo com exames laboratoriais não foi levantado no estudo de Balp (2017)²¹, sendo, portanto, desnecessária a avaliação de um valor menor ao do caso base.

^c Total de consultas médicas (13,1), visitas de emergência (4,6) e hospitalizações (1,2).

PF18% = preço fábrica com ICMS 18%.

Assim como no modelo de custo-efetividade, pacientes sem resposta interrompem a terapia com Oma e subsequentemente voltam a tomar terapia convencional ao longo do horizonte temporal. Já os pacientes com resposta continuam a terapia com Oma até completar 2,5 anos de tratamento.

Resultados

A Tabela 7 apresenta os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI).

De acordo com os resultados, observa-se que o procedimento utilizando Oma proporcionou benefícios

Tabela 4

Estimativa da população elegível ao tratamento com omalizumabe

Ano de tratamento	2020	2021	2022	2023	2024
População maiores de 12 anos (IBGE, 2018) ¹⁵	175.757.224	177.053.640	178.307.688	179.515.943	180.678.103
Prevalência de UCE no Brasil (Balp, 2017) ²¹	0,21%	0,21%	0,21%	0,21%	0,21%
Não respondedores ao SoC (Maurer, 2011) ¹	33%	33%	33%	33%	33%
Casos de UCE moderada a grave (Maurer, 2017) ²⁴	49,4%	49,4%	49,4%	49,4%	49,4%
Pacientes atendidos no privado (ANS, 2018) ²³	24,4%	24,4%	24,4%	24,4%	24,4%
Total de pacientes elegíveis	14.681	14.790	14.894	14.995	15.092

Tabela 5

Estimativa da penetração de omalizumabe em 5 anos

	2020	2021	2022	2023	2024
Cenário sem omalizumabe					
Omalizumabe	0	0	0	0	0
Terapia convencional	14.681	14.790	14.894	14.995	15.092
Cenário com omalizumabe					
Pacientes tratados com omalizumabe (%)	10%	20%	30%	40%	50%
Pacientes tratados com omalizumabe (N)	1.468	2.958	4.468	5.998	7.546
<i>Respondedores</i>	1.207	2.431	3.672	4.930	6.202
<i>Não respondedores</i>	261	527	796	1.068	1.344
Pacientes tratados com terapia convencional (%)	90%	80%	70%	60%	50%
Pacientes tratados com terapia convencional (N)	13.213	11.832	10.426	8.997	7.546

adicionais tanto em termos de anos de vida com $UAS7 \leq 6$ como em QALY, durante o horizonte de tempo de 10 anos.

A Tabela 8 apresenta os impactos dos cenários propostos na análise de sensibilidade univariada, sobre os resultados de RCEI por QALY. A menor RCEI por QALY (R\$ 66.562,00) foi obtida no cenário com horizonte temporal de 15 anos, o que representou uma redução de 27% em relação ao

resultado de RCEI do caso base. Já a maior RCEI por QALY (R\$ 166.977,00) foi observada no cenário com horizonte temporal de 5 anos, representando um aumento de 83% com relação à RCEI do caso base. É importante salientar que, se considerado o limiar de custo-efetividade estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (intervenção custo-efetiva: $RCEI < 3 \times$ Produto Interno Bruto [PIB] *per capita*/QALY ganho; 1 PIB *per capita* 2017: R\$ 31.587,00), a adição

Tabela 6

Resumo dos custos anuais utilizados no modelo

Descrição	Custo anual	Premissas
Monitoramento de pacientes sem resposta ao tratamento ($UAS7 > 6$)	R\$ 1.496,27	Taxa de consultas, visitas de emergência e de hospitalizações: Balp, 2017 ²¹ Valoração: CBHPM 2016 ²⁰
Monitoramento de pacientes com resposta ao tratamento com omalizumabe ($UAS \leq 6$)	R\$ 278,15	Custo médio anual ponderado, considerando que, dentre todos os pacientes com resposta à terapia com omalizumabe, 32% apresentam resposta completa ($UAS7 = 0$) e 68% apresentam resposta ($UAS7 > 0$ e ≤ 6), conforme modelo de custo-efetividade. Número de consultas por ano: mesma premissa do modelo de custo-efetividade. Valoração: CBPHM, 2016 ²⁰
Custo de omalizumabe	R\$ 49.999,92	Dose mensal: 300 mg (Bula de Xolair®) Preço de omalizumabe: PF18% Custo da aplicação: CBHPM, 2016 ²⁰
Custo da terapia convencional	R\$ 0	Terapias orais não têm cobertura obrigatória pelos planos de saúde

Tabela 7

Resultados do caso base

Desfechos	Omalizumabe + SoC	SoC	Incremental
Custo total	R\$ 106.827,74	R\$ 11.897,83	R\$ 94.929,91
Anos de vida com $UAS7 \leq 6$	6,535	0,000	6,535
RCEI por anos de vida com $UAS7 \leq 6$			R\$ 14.525,29
QALY	6,70	5,66	1,04
RCEI por QALY			R\$ 91.225,32

SoC = tratamento convencional, RCEI = Razão de custo-efetividade incremental, QALY = *Quality-Adjusted Life-Years*, $UAS7 =$ *Urticaria Activity Score* (escore de atividade da urticária em 7 dias).

de Oma foi custo-efetiva em todos os cenários, exceto em dois casos: quando variado o tempo de tratamento com Oma para 3 anos, e o horizonte temporal para 5 anos, conforme mostrado na Tabela 8.

Resultados de impacto orçamentário

De acordo com as premissas adotadas no modelo, estima-se um investimento de R\$ 65 milhões a R\$ 157 milhões, do primeiro ao quinto ano após a incorporação do Oma à SS para tratamento de pacientes com UCE refratária ao tratamento convencional. Considerando o total de beneficiários da SS de 47.341.036 (set/2018), o investimento médio por beneficiário seria equivalente a R\$ 1,38 no primeiro ano incorporação, como mostrado na Tabela 9.

Análise de sensibilidade

As incertezas sobre os resultados foram estimadas pela análise de sensibilidade univariada, onde os mesmos parâmetros testados na análise de custo-efetividade foram considerados, conforme apresentados anteriormente e resumidos novamente a seguir: Custo de Oma com desconto de 10% (R\$ 1.830,12); Custo

anual de monitoramento por paciente sintomático (UAS7 > 6): R\$ 2.111,81; Tempo de tratamento com Oma: 2 e 3 anos; Taxa de resposta ao tratamento com Oma (% pacientes com UAS7 ≤ 6): 74% a 90%.

Os resultados da análise de sensibilidade são resumidos na Tabela 10. Todos os cenários apontam para um incremento no orçamento do Sistema de SS, que pode variar de R\$ 59 milhões a R\$ 68 milhões no primeiro ano da incorporação de Oma, respectivamente, no cenário em que se considera desconto de 10% sobre o valor de aquisição de Oma e no cenário com aumento da taxa de resposta ao Oma (90%).

Discussão

Foram objetivos deste estudo avaliar a relação custo-efetividade e o impacto orçamentário do Oma como tratamento aditivo em pacientes com UCE refratária ao tratamento convencional. O modelo econômico aqui empregado permitiu realizar uma avaliação sobre as estratégias medicamentosas para o tratamento da UCE no cenário do Sistema de SS no Brasil. Avaliou-se o custo adicional proporcionado pelo uso do Oma em comparação ao tratamento conven-

Tabela 8

Resultados da análise de sensibilidade

Parâmetros variados	Custo incremental	QALY incremental	RCEI	% versus RCEI caso base
Caso base	R\$ 94.929,91	1,04	R\$ 91.225,32	–
Custo de omalizumabe (10% de desconto)	R\$ 84.887,08	1,04	R\$ 81.574,52	Redução de 11%
Custo anual de monitoramento por paciente sintomático (R\$ 2.111,81)	R\$ 90.907,08	1,04	R\$ 87.359,59	Redução de 4%
Tempo de tratamento com omalizumabe (2 anos)	R\$ 76.459,39	1,04	R\$ 73.475,70	Redução de 19%
Tempo de tratamento com omalizumabe (3 anos)	R\$ 113.359,05	1,04	R\$ 108.935,42	Aumento de 19%
% de pacientes com doença controlada (Valor mínimo: 74%)	R\$ 87.961,60	0,94	R\$ 93.884,39	Aumento de 2,9%
% de pacientes com doença controlada (Valor mínimo: 90%)	R\$ 101.574,93	1,14	R\$ 89.140,67	Redução de 2,3%
Horizonte temporal (5 anos)	R\$ 98.383,32	0,59	R\$ 166.977,29	Aumento de 83%
Horizonte temporal (15 anos)	R\$ 92.284,17	1,39	R\$ 66.561,77	Redução de 27%

Tabela 9

Resultados do impacto orçamentário (caso base)

	2020 (R\$)	2021 (R\$)	2022 (R\$)	2023 (R\$)	2024 (R\$)
Cenário sem omalizumabe					
Omalizumabe	–	–	–	–	–
Terapia convencional	21.967.049	22.129.081	22.285.819	22.436.833	22.582.086
Total	21.967.049	22.129.081	22.285.819	22.436.833	22.582.086
Cenário com omalizumabe					
Omalizumabe	67.596.205	129.652.795	162.395.008	165.328.396	168.147.833
Respondedores	60.668.153	122.231.305	154.479.318	156.918.569	159.244.167
Não respondedores	6.928.052	7.421.490	7.915.689	8.409.827	8.903.666
Terapia convencional	19.770.344	17.703.265	15.600.073	13.462.100	11.291.043
Total	87.366.549	147.356.060	177.995.081	178.790.496	179.438.876
Impacto orçamentário					
<i>versus</i> cenário sem omalizumabe	65.399.500	125.226.978	155.709.262	156.353.663	156.856.790
<i>versus</i> ano anterior	65.399.500	59.827.478	30.482.284	644.401	503.127
total por beneficiário	1,38	2,65	3,29	3,30	3,31

cional (dose elevada de anti-histamínico), aferindo-se o ganho clínico esperado, em termos de anos de vida salvos e QALY salvo.

O Oma tem se mostrado um tratamento promissor para a UCE, reduzindo principalmente os escores UAS7 que estão associados aos sinais e sintomas mais prevalentes e de maior impacto da doença, que resultam em melhor qualidade de vida dos pacientes^{1,10-16,24}. Tendo como base os resultados dos estudos clínicos avaliados e levando-se em consideração a qualidade da evidência disponível até o presente momento, o Oma mostra-se adequado em termos de efetividade e segurança para o tratamento da UCE refratária ao tratamento convencional^{1,10-16,24}.

O método aqui empregado foi utilizado em outros estudos que avaliaram o custo-efetividade do Oma no tratamento da UCE refratária a doses elevadas de anti-histamínicos, o modelo de Markov²⁵⁻²⁷.

Considerando-se que o cenário de avaliação era o Brasil, os dados empregados no modelo de análise foram extraídos de estudo de Balp et al.²¹. Esse estu-

do retrospectivo considerou dados de 2011²⁸, 2012²⁹ e 2015³⁰ obtidos a partir da Pesquisa Nacional de Saúde e Bem-Estar (*Kantar's Health National Health and Wellness Survey - Brazil*) e incluiu 36.000 participantes. É uma base de dados que contém acervo internacional importante de informações relatadas pelos próprios pacientes no setor da saúde e inclui mais de 165 condições clínicas²¹. O estudo avaliou dois grupos de pacientes, identificados como tendo UCE (127 pacientes tratados), e grupo controle (508 pacientes que nunca haviam sofrido com sintomas de UCE). Dados referentes aos números de consultas realizadas, bem como o tipo de atendimento recebido foram determinados em ambos os grupos. O modelo assumiu que esses dados, ao início do tratamento, eram iguais para ambos os grupos de pacientes com UCE. No entanto, a diferença entre o uso de recursos se relacionou diretamente com os escores UAS²⁶. No caso do custo com a administração do Oma, assumiu-se custo semelhante ao procedimento “Terapia imunobiológica subcutânea (por sessão) ambulatorial” constante na tabela da CBHPM²⁰.

Tabela 10

Resultados do impacto orçamentário (análise de sensibilidade)

	2020 (R\$)	2021 (R\$)	2022 (R\$)	2023 (R\$)	2024 (R\$)
Desconto de 10% sobre o preço de omalizumabe (R\$ 1.830,12)					
Cenário sem omalizumabe	21.967.049	22.129.081	22.285.819	22.436.833	22.582.086
Cenário com omalizumabe	80.839.652	134.844.017	162.360.167	162.943.190	163.391.184
Impacto	58.872.603	112.714.935	140.074.348	140.506.357	140.809.098
Incremento vs. ano anterior	58.872.603	53.842.332	27.359.413	432.010	302.741
Total por beneficiário	1,24	2,38	2,96	2,97	2,97
Aumento do custo de monitoramento dos pacientes sintomáticos (UAS7 > 6): R\$ 2.111,81					
Cenário sem omalizumabe	31.003.949	31.232.639	31.453.856	31.666.995	31.872.002
Cenário com omalizumabe	95.660.706	154.963.175	184.902.555	184.986.149	184.911.101
Impacto	64.656.757	123.730.536	153.448.699	153.319.155	153.039.099
Incremento vs. ano anterior	64.656.757	59.073.778	29.718.164	-129.544	-280.056
Total por beneficiário	1,37	2,61	3,24	3,24	3,23
Redução do tempo de tratamento com omalizumabe: 2 anos					
Cenário sem omalizumabe	21.967.049	22.129.081	22.285.819	22.436.833	22.582.086
Cenário com omalizumabe	87.366.549	147.356.060	147.828.820	148.179.211	148.404.384
Impacto	65.399.500	125.226.978	125.543.001	125.742.378	125.822.298
Incremento vs. ano anterior	65.399.500	59.827.478	316.022	199.377	79.920
Total por beneficiário	1,38	2,65	2,65	2,66	2,66
Aumento do tempo de tratamento com omalizumabe: 3 anos					
Cenário sem omalizumabe	21.967.049	22.129.081	22.285.819	22.436.833	22.582.086
Cenário com omalizumabe	87.366.549	147.356.060	208.161.342	209.401.780	210.473.368
Impacto	65.399.500	125.226.978	185.875.523	186.964.947	187.891.282
Incremento vs. ano anterior	65.399.500	59.827.478	60.648.545	1.089.424	926.335
Total por beneficiário	1,38	2,65	3,93	3,95	3,97
Redução da taxa de resposta ao omalizumabe (% pacientes com UAS7 ≤ 6): 74%					
Cenário sem omalizumabe	21.967.049	22.129.081	22.285.819	22.436.833	22.582.086
Cenário com omalizumabe	84.507.032	138.588.859	166.241.717	167.021.299	167.665.033
Impacto	62.539.984	116.459.778	143.955.898	144.584.466	145.082.948
Incremento vs. ano anterior	62.539.984	53.919.794	27.496.120	628.568	498.482
Total por beneficiário	1,32	2,46	3,04	3,05	3,06
Aumento da taxa de resposta ao omalizumabe (% pacientes com UAS7 ≤ 6): 90%					
Cenário sem omalizumabe	21.967.049	22.129.081	22.285.819	22.436.833	22.582.086
Cenário com omalizumabe	90.093.390	155.716.479	189.203.112	190.013.625	190.666.435
Impacto	68.126.341	133.587.398	166.917.293	167.576.792	168.084.349
Incremento vs. ano anterior	68.126.341	65.461.057	33.329.895	659.499	507.558
Total por beneficiário	1,44	2,82	3,53	3,54	3,55

UAS7 = *Urticaria Activity Score* (escore de atividade da urticária em 7 dias).

Quando comparado ao tratamento convencional isolado, o Oma mostrou ser uma alternativa melhor e de maior custo em relação ao seu comparador, considerando as premissas adotadas no nosso modelo econômico. Os resultados do caso base e a maioria dos cenários avaliados na análise de sensibilidade geraram resultados custo-efetivos, cujas RCEI foram inferiores a três vezes o PIB *per capita* do Brasil.

De acordo com estudos de impacto da doença em pacientes com UCE, certamente outros desfechos são importantes para serem considerados em análises econômicas como esta, principalmente levando-se em conta a perspectiva da sociedade, que incluem taxas de absenteísmo no trabalho ou no estudo, prejudicando a produtividade, além de afetar aspectos psicológicos e bem-estar geral²¹. No entanto, dada a perspectiva adotada no modelo, os custos indiretos e custos não-médicos diretos não foram incluídos na análise.

Além disso, os eventos adversos em ambos os grupos de tratamento não foram considerados na análise, uma vez que correspondem a eventos que são abordados em âmbito ambulatorial, e desse modo, não haveria impacto ou relevância no modelo.

Dados sugerem que pacientes que apresentam UCE grave também apresentam comorbidades como depressão, ansiedade e problemas com o sono. Tais pacientes também possuem hábitos distintos que podem gerar outras morbidades adicionais, como maiores índices de obesidade e tabagismo em pacientes com UAS7 > 28²¹. Uma vez que tais elementos não puderam ser incluídos no modelo, é possível prever que os gastos, principalmente no grupo do tratamento convencional, estão subestimados. Assim, RCEI ainda menores podem ser esperadas em cenários de maior detalhamento, se caso dados adequados fossem disponíveis.

Resultados semelhantes foram observados por outros autores em localidades diferentes. Estudo comparativo entre Oma e ciclosporina em pacientes holandeses com UCE refratária a tratamento convencional empregou também o modelo de Markov. As variáveis contabilizadas foram semelhantes às empregadas no presente estudo. O Oma mostrou-se mais efetivo que a ciclosporina com custo incremental de € 51.052, QALY incremental de 11,3 e RCEI de € 4.510 por QALY ganho. Comparado ao tratamento convencional (quatro vezes a dose de anti-histamínico) o custo incremental do Oma foi € 161.342, o QALY incremental 9,2 e a RCEI € 17.502 por QALY ganho). Assim, concluem os autores ser o Oma custo-

efetivo em comparação à ciclosporina e o tratamento convencional²⁵.

Em estudo posterior, com a mesma base de dados e pacientes e complementando com outros dados a re-análise confirmou os resultados anteriormente observados e verificou-se ter havido custo pela perda de produtividade resultante de RCEI de € 85.310 por QALY²⁷. Resultados similares foram observados em pacientes do Reino Unido com UCE²⁶.

Já a partir da análise de impacto orçamentário, estimou-se o investimento necessário para viabilizar a inclusão do procedimento com Oma no Sistema de SS do Brasil para o tratamento da UCE. De acordo com os resultados, estima-se que seja necessário um investimento de aproximadamente R\$ 65 milhões no primeiro ano da incorporação, o que equivale a um incremento de R\$ 1,38 por beneficiário atualmente que tenha plano de saúde no Brasil.

A contribuição dos modelos econômicos baseados em dados de custos e padrões de tratamento da prática médica local é auxiliar os formuladores de políticas de saúde e gestor de saúde na tarefa de estimar o impacto do uso do Oma no tratamento da UCE refratária ao tratamento convencional e avaliar a viabilidade da sua incorporação.

A incorporação do Oma como alternativa terapêutica para pacientes com UCE refratária aos tratamentos convencionais está sendo aprovada por vários sistemas de Saúde. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda o uso de Oma no Reino Unido como terapia adicional ao tratamento da UCE grave em pacientes maiores do que 12 anos e que não respondem ao tratamento com anti-histamínicos H1 e anti-leucotrienos³¹.

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) incorporou o omalizumabe no sistema de saúde canadense em 2017. O *Canadian Drug Expert Committee* listou o tratamento para adultos e adolescentes com UCE que permanecem sintomáticos moderados a severos, apesar do tratamento com anti-histamínicos H1³². O *Pharmaceutical Benefits Scheme of Australia* (PBS), sistema de saúde da Austrália, também incorporou o Oma no tratamento da UCE refratária a partir de 2017³³.

De acordo com as premissas adotadas no modelo, estima-se um investimento de R\$ 65 milhões a R\$ 157 milhões, do primeiro ao quinto ano após a incorporação do Oma à SS para tratamento de pacientes com UCE refratária ao tratamento convencional. Considerando o total de beneficiários da SS

de 47.341.036 (set/2018), o investimento médio por beneficiário seria equivalente a R\$ 1,38 no primeiro ano incorporação, como mostrado na Tabela 9.

Entre nós, a CONITEC no SUS não disponibiliza o Oma para o tratamento da UCE refratária ao tratamento habitual, e não há Protocolo Clínico e Diretrizes de Tratamento (PCDT) da UCE no SUS até o presente momento.

A análise econômica sobre o uso de Oma no tratamento de pacientes com UCE refratários ao tratamento convencional é custo-efetivo sob a perspectiva do Sistema de SS (RCEI = R\$ 91.225,32/QALY), baseado no limiar de custo-efetividade estabelecido pela OMS. A análise de sensibilidade univariada confirma o custo-efetividade de Oma em quase todos os cenários avaliados. De acordo com os resultados da análise de impacto orçamentário, estima-se que seja necessário um investimento de aproximadamente R\$ 65 milhões no primeiro ano da incorporação. Os cenários avaliados na análise de sensibilidade, confirmaram os resultados de incremento no orçamento decorrente da inclusão do procedimento em questão, variando de R\$ 59 milhões a R\$ 68 milhões no primeiro ano.

Em conclusão, tendo como base os resultados dos estudos clínicos avaliados e levando-se em consideração a qualidade de evidências disponíveis, o Oma mostra-se adequado em termos de eficácia e segurança para o tratamento da UCE refratária ao tratamento habitual^{10-16,34,35}, custo-efetivo e com impacto orçamentário que possibilita a incorporação desta nova tecnologia.

Referências

- Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy*. 2011;66(3):317-30.
- Lapi F, Cassano N, Pegoraro V, Cataldo N, Heiman F, Cricelli I, et al. Epidemiology of chronic urticaria: results from a Nationwide, population-based study in Italy. *Br J Dermatol*. 2016;174:996-1004.
- Dias GA, Pires GV, Valle SO, Dortas SD Júnior, Levy S, França AT, et al. Impact of chronic urticaria on the quality of life of patients followed up at a university hospital. *An Bras Dermatol*. 2016;91:754-9.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-414.
- Beltrani VS. An overview of chronic urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002;23(2):147-69.
- Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*. 2004;59(8):869-73.
- Graham J, McBride D, Stull D, Halliday A, Alexopoulos ST, Balp MM, et al. Cost Utility of Omalizumab Compared with Standard of Care for the Treatment Of Chronic Spontaneous Urticaria. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(8):815-27.
- National Institute for Health and Care Excellence. Judging whether public health interventions offer value for money. September 2013. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/advice/lgb10>. Acessado em: 20 de abril de 2018.
- Sato RC, Zouain DM. Modelos de Markov aplicados à saúde. *Einstein*. 2010;8(3 Pt 1):376-9.
- Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):567.
- Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Carvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:101-9.
- Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368:924-35.
- Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bulbul Baskan E, Bradley MS, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2015;135:925.
- Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, Sieder C, Bräutigam M, Carvin J, et al. Effect of omalizumab on angioedema in H1-antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria patients: results from X-ACT, a randomized controlled trial. *Allergy*. 2016;71(8):1135-44.
- Hide M, Park HS, Igarashi A, Ye YM, Kim TB, Yagami A, et al. Efficacy and safety of omalizumab in Japanese and Korean patients with refractory chronic spontaneous urticaria. *J Dermatol Sci*. 2017;87(1):70-8.
- Metz M, Staubach P, Bauer A, Brehler R, Gericke J, Ashton-Chess J, et al. Omalizumab normalizes levels of high affinity immunoglobulin E receptor-positive skin mast cells in patients with chronic spontaneous urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2014;134:S30-8.
- Hawe E, McBride D, Balp M-M, Tian H, Halliday A, Stull DE. EQ-5D utilities in chronic spontaneous/idiopathic urticaria. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(5):521-7.
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Síntese de indicadores sociais 2015. <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao> Acessado em: 20 de abril de 2018.
- CMED - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Anvisa 2018. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>. Acessado em: 10 de abril de 2018.
- CBHPM - Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos 2016. Custos dos procedimentos sob a perspectiva da Saúde Suplementar. Disponível em: <http://amb.org.br/formulario-cbhpmpessoa-juridica-fisica/>. Acessado em: 10 de abril de 2018.
- Balp MM, Lopes da Silva N, Vietri J, Tian H, Ensina LF. The Burden of Chronic Urticaria from Brazilian Patients' Perspective. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(4):535-45.
- PROHASA - Programa de Estudos Avançados em Administração Hospitalar e Sistemas de Saúde 2016. Custo médio de internação por causas gerais. Disponível em: http://www.hc.fm.usp.br/index.php?option=com_content&view=article&id=446:proahs-a-indicadores&catid=20:conteudo Acessado em: 10 de abril de 2018.

23. ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar. Usuários do Sistema de Saúde Suplementar. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor> Acessado em: 10 de abril de 2018.
24. Maurer M, Staubach P, Raap U, Richter-Huhn G, Bauer A, Oppel EM, et al. H1-antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: it's worse than we thought - first results of the multicentre real-life AWARE study. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(5):684-92.
25. Kanters TA, Gertsen K, Hakkaart L. Cost-effectiveness of Omalizumab in Chronic spontaneous urticaria in The Netherlands. *Value Health*. 2015;18(7):A423.
26. Graham J, McBride D, Stull D, Halliday A, Alexopoulos ST, Balp MM, et al. Cost Utility of Omalizumab Compared with Standard of Care for the Treatment Of Chronic Spontaneous Urticaria. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(8):815-27.
27. Kanters TA, Thio HB, Hakkaart L. Cost-effectiveness of omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol*. 2018 Feb 24. doi: 10.1111/bjd.16476. [Epub ahead of print].
28. Kantar Health's National Health and Wellness Survey (NHWS)- Patient-Reported Outcomes in Brazil. 2011. Disponível em: <http://www.evidencias.com.br/en/portfolio/national-health-and-wellness-survey/> . Acessado em: abril de 2018.
29. Kantar Health's National Health and Wellness Survey (NHWS) - Patient-Reported Outcomes in Brazil. 2012. Disponível em: <http://www.evidencias.com.br/en/pdf/portfolio/d22eef1434bee01e6a7f85cb8542783.pdf>. Acessado em: abril de 2018.
30. Kantar Health's National Health and Wellness Survey (NHWS) - National Health and Wellness Survey Patient-reported outcomes in Brazil. 2015. Disponível em: <http://www.kantarhealth.com/docs/datasheets/kh-national-health-and-wellness-survey-brazil>. Acessado em: abril de 2018.
31. NICE - National Institute for Health and Care Excellence in UK 2015. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta339/resources/omalizumab-for-previously-treated-chronic-spontaneous-urticaria-pdf-82602555773893>. Acessado em: 21 de abril de 2018.
32. CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Disponível em: <http://www.inahta.org/members/cadth/>. Acessado em: 18 de abril de 2018.
33. PBS - Pharmaceutical Benefits Scheme of Australia 2017. Disponível em: <https://www.humanservices.gov.au/organisations/health-professionals/enablers/severe-chronic-spontaneous-urticaria> . Acessado em: 21 de abril de 2018.
34. Finlay AY, Kaplan AP, Beck LA, Antonova EN, Balp MM, Zazzali J, et al. Omalizumab substantially improves dermatology-related quality of life in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(10):1715-21.
35. Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, Sieder C, Bräutigam M, Maurer M, et al. Omalizumab rapidly improves angioedema-related quality of life in adult patients with chronic spontaneous urticaria: X-ACT study data. *Allergy*. 2018;73(3):576-84.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Dirceu Solé
E-mail: alergiaimunologiareumatologia@unifesp.br