

Relatório de **recomendação**

Nº 777

M E D I C A M E N T O

Outubro/2022

Inclusão de nova apresentação de omalizumabe (150 mg/mL) solução injetável em seringa preenchida para tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA)

2022 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO-GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (CGATS)

Stéfani Sousa Borges

Análise qualitativa da Consulta Pública

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS (CITEC/DGITS/SCTIE/MS)

Melina Sampaio de Ramos Barros

Coordenação

Priscila Gebrim Louly (CGGTS/DGITS/SCTIE/MS)

Joslaine de Oliveira Nunes (CGGTS/DGITS/SCTIE/MS)

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado (DGITIS/SCTIE/MS)

Vania Cristina Canuto dos Santos (DGITIS/SCTIE/MS)

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AValiação DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação

de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

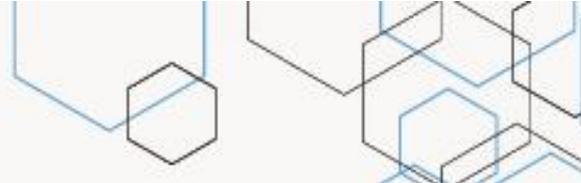
A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec deve obedecer ao rito disposto no Decreto nº 7.646/2011 e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, descrito no tópico acima. Os processos elegíveis devem ser baseados nos estudos apresentados no Quadro 1, que são avaliados criticamente.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010



SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	6
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	6
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	7
4.	A DOENÇA.....	8
5.	TRATAMENTO.....	9
5.1	Ficha técnica da tecnologia	9
6.	JUSTIFICATIVA DA DEMANDA.....	11
7.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	12
8.	CONSULTA PÚBLICA.....	12
8.1	Contribuições de experiência ou opinião.....	13
8.2	Contribuições técnico-científicas.....	18
9.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	21
10.	DECISÃO	22
11.	REFERÊNCIAS	23

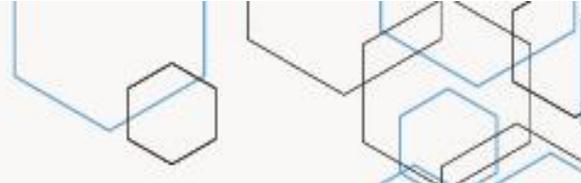


1. APRESENTAÇÃO

Algumas propostas de incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS) são avaliadas pela Conitec de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública e/ou audiência pública. São propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação de uso de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso. Todas essas demandas envolvem tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e estão relacionadas à elaboração ou revisão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Desse modo, este relatório se refere à avaliação de omalizumabe (150 mg/mL) solução injetável em seringa preenchida para tratamento de asma, conforme disposto no PCDT desta doença. Trata-se de demanda da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE), do Ministério da Saúde (MS), após recebimento de ofício encaminhado pela fabricante do medicamento, Novartis Biociências SA, contendo informações a respeito da nova forma farmacêutica, dentre outras considerações.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesses com a matéria.



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: omalizumabe, na apresentação de 150 mg/mL solução injetável em seringa preenchida

Indicação: Tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA).

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS)

Contexto: A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores que se caracteriza por aumento da responsividade dessas vias a diferentes estímulos, com consequente obstrução ao fluxo aéreo, de forma recorrente e reversível. A OMS estima que cerca de 235 milhões de pessoas sofrem de asma. No Brasil, a asma foi a 3ª causa de internação hospitalar pelo SUS em 2008, com cerca de 300.000 hospitalizações naquele ano. Em 2013, ocorreram 129.728 internações e 2.047 mortes. Já em 2018, o número de internações foi de aproximadamente 87.000. De acordo com o PCDT de asma, do Ministério da Saúde, o omalizumabe é uma terapia inespecífica anti-IgE indicada exclusivamente para adultos e crianças com pelo menos 6 anos de idade com asma alérgica, moderada a grave (etapas IV e V), cujos sintomas são inadequadamente controlados apesar do uso de corticoide inalatório associado a um beta-2 agonista de longa ação.

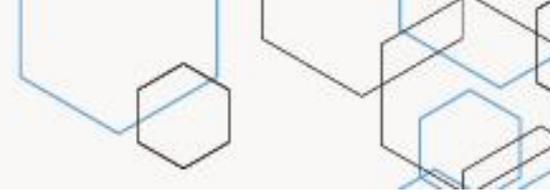
Justificativa da demanda: atualmente consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) e no PCDT de asma apenas omalizumabe em pó liofilizado para solução injetável de 150mg. Entretanto, de acordo com a fabricante do medicamento, estima-se que a partir de setembro de 2022, a produção mundial do pó liofilizado para solução injetável seja descontinuada e, sendo assim, a partir de dezembro de 2022 somente a apresentação em solução injetável em seringa preenchida estará disponível no Brasil. Esta, por sua vez, demonstrou ser bioequivalente à formulação liofilizada em termos de exposição sistêmica, apresentando propriedades farmacocinéticas similares à formulação liofilizada. Não há alteração no preço e na posologia do omalizumabe entre as formulações. Desta forma, há necessidade da inclusão da nova apresentação de omalizumabe na RENAME e compulsória atualização do PCDT de asma.

Recomendação preliminar: Os membros do Plenário, presentes na 111ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 03 de agosto de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à inclusão da nova apresentação de omalizumabe (150 mg/mL) solução injetável em seringa preenchida, ao SUS, para tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA). A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

Consulta pública: Foram recebidas 14 contribuições, sendo nove pelo formulário de experiência e opinião e cinco pelo formulário técnico-científico. Os nove respondentes do formulário de experiência e opinião apresentaram-se favoráveis à recomendação inicial da Conitec. Os participantes mencionaram a facilidade de administração do omalizumabe em seringa preenchida, a melhora na qualidade de vida e a necessidade de incorporação dessa apresentação do medicamento no SUS. Os benefícios desse formato de administração foram mencionados como uma facilidade do medicamento. No formulário para contribuições técnico-científicas quatro não apresentaram argumentação técnica sobre as evidências, mas argumentação de cunho pessoal acerca do uso da tecnologia, três foram positivas à incorporação. A contribuição enviada pela empresa fabricante do omalizumabe teceu comentários sobre as justificativas científicas e sobre o impacto orçamentário apresentadas na apreciação inicial da matéria, reforçando que não haverá ônus ao Ministério da Saúde na incorporação da nova apresentação de omalizumabe.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Plenário presentes na 113ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 06 de outubro de 2022, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação da nova apresentação de omalizumabe (150 mg/mL) solução injetável em seringa preenchida, ao SUS, para tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA). Não foram adicionadas evidências, durante a Consulta Pública, que alterassem a recomendação preliminar da Comissão. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 774/2022.

Decisão: Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a nova apresentação de omalizumabe (150 mg/mL), solução injetável em seringa preenchida, para tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2- agonista de longa ação (LABA), conforme a Portaria nº 143, publicada no Diário Oficial da União nº 214, seção1, página 92, em 11 de novembro de 2022.



4. A DOENÇA

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores que se caracteriza, clinicamente, por aumento da responsividade dessas vias a diferentes estímulos, com consequente obstrução ao fluxo aéreo, de forma recorrente e, tipicamente, reversível (1).

A OMS estima que cerca de 235 milhões de pessoas sofrem de asma (2,3). A prevalência é variável, sendo maior em países desenvolvidos e menor em países em desenvolvimento (4). Acredita-se que a prevalência nos países em desenvolvimento esteja subestimada em decorrência a alguns fatores, como a dificuldade de acesso aos serviços de saúde e a baixa disponibilidade de medicamentos para asma. No entanto, percebe-se que esse cenário está se alterando, com uma prevalência reduzindo ou permanecendo estável nos países mais ricos e aumentando rapidamente nos países em desenvolvimento (5).

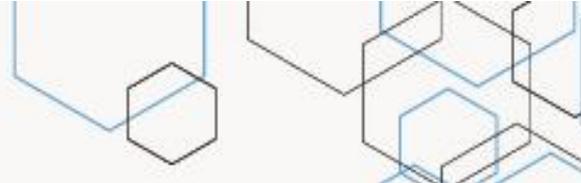
De 2008 a 2013, o número de óbitos e hospitalizações por asma no Brasil diminuiu 10% e 36%, respectivamente. No entanto, a taxa de mortalidade hospitalar aumentou em aproximadamente 25% (6). Conforme dados do DATASUS, a asma foi a 3ª causa de internação hospitalar pelo SUS em 2008, com cerca de 300.000 hospitalizações naquele ano. Em 2013, ocorreram 129.728 internações e 2.047 mortes. Já em 2018, o número de internações foi de aproximadamente 87.000 (7-9).

São cinco fenótipos mais comuns: asma alérgica, não alérgica, de início tardio, com limitação do fluxo de ar e com obesidade. Enquanto a gravidade é subdividida de acordo com a necessidade terapêutica para controle dos sintomas e exacerbações (10):

a) asma leve (Etapas I e II): controlada com o uso de corticoide inalatório (CI) + formoterol de demanda em dispositivo inalatório único ou CI + beta 2-agonistas inalatórios de curta duração (SABA) de demanda ou CI em dose baixa de manutenção + SABA de demanda;

b) asma moderada (Etapa III): controlada com CI em dose baixa + formoterol de manutenção e resgate em dispositivo inalatório único ou CI em dose baixa + beta 2- agonistas de longa duração (LABA) de manutenção + SABA de resgate;

c) asma grave (Etapas IV e V): controlada com dose média/alta de CI (em geral equivalente a 1.600 mcg de budesonida) associada em um mesmo dispositivo com LABA + outro controlador (por exemplo, antagonista muscarínico de longa duração (LAMA) disponível no SUS ou antileucotrieno, não disponível no SUS) ou corticoterapia oral para manter a doença controlada ou que, apesar desse tratamento, permanece não controlada.



5. TRATAMENTO

O controle da asma compreende dois aspectos distintos: o controle das limitações clínicas atuais e a redução de riscos futuros. O primeiro compreende o mínimo de sintomas durante o dia, a ausência de sintomas à noite, a necessidade reduzida de medicamentos de alívio dos sintomas e a ausência de limitação das atividades físicas. Já o segundo contempla as exacerbações, a perda acelerada da função pulmonar e os efeitos adversos do tratamento. Com base nesses parâmetros, a asma pode ser classificada em controlada, parcialmente controlada e não controlada, cuja avaliação, em geral, é feita em relação às últimas quatro semanas (10).

De acordo com o PCDT de asma (1), do Ministério da Saúde, o omalizumabe é uma terapia inespecífica anti-IgE indicada exclusivamente para adultos e crianças com pelo menos 6 anos de idade com asma alérgica, moderada a grave (etapas IV e V), cujos sintomas são inadequadamente controlados apesar do uso de corticoide inalatório associado a um beta-2 agonista de longa ação.

A dose e frequência para administração de omalizumabe são determinadas pelo nível sérico basal de IgE (UI/mL), medido antes do início do tratamento, e pelo peso corpóreo (kg). Antes da dose inicial, os pacientes devem ter seu nível de IgE determinado por qualquer dosagem sérica de IgE total para determinação da dose. Com base nessas medidas, 75 a 600 mg (1 a 4 injeções) devem ser necessários em cada administração. São necessários, no mínimo, doze semanas de tratamento para avaliar adequadamente se o paciente está respondendo ou não ao medicamento. É destinado a um tratamento de longa duração e a suspensão geralmente resulta em retorno a elevados níveis de IgE livre e sintomas associados. As doses devem ser ajustadas por mudanças significantes no peso corpóreo. O medicamento deve ser administrado com suporte para o tratamento de reações anafiláticas imediatas. Já pacientes sem relatos de anafilaxia podem autoadministrar omalizumabe ou receber administração por um cuidador a partir da quarta dose, respeitando a orientação médica. Pacientes cujo nível basal de IgE ou peso corpóreo em kg estiverem fora dos limites da tabela de dose não devem receber o medicamento (1). As tabelas de dose podem ser consultadas no PCDT de asma, disponível no sítio eletrônico da Conitec².

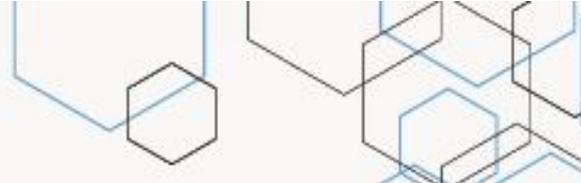
5.1 Ficha técnica da tecnologia

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	omalizumabe
Nome comercial	Xolair®

² Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20210830_PCDT_Aasma_PT14.pdf

Apresentação	150 mg de pó para solução injetável. Embalagem contendo 1 frasco-ampola + 1 ampola diluente
Detentor do registro	Novartis Biociência S.A.
Fabricante	Novartis Biociência S.A.
Indicação aprovada na Anvisa	Omalizumabe é uma imunoterapia inespecífica anti-IgE indicado para adultos e crianças (acima de 6 anos de idade) com asma alérgica persistente, moderada a grave, cujos sintomas são inadequadamente controlados com corticoides inalatórios (CI). Também é indicado como terapia adicional para uso adulto e pediátrico (acima de 12 anos de idade) em pacientes com urticária crônica espontânea refratária ao tratamento com antihistamínicos H1.
Indicação proposta	Tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa duração (LABA).
Posologia e Forma de Administração	Apenas para administração subcutânea. Não deve ser administrado por via intravenosa ou intramuscular. A dose e frequência apropriadas de omalizumabe são determinadas pelo nível sérico basal de imunoglobulina E (IgE) (UI/mL), medido antes do início do tratamento, e pelo peso corpóreo (kg). Antes da dose inicial, pacientes devem ter seu nível de IgE determinado por qualquer dosagem sérica de IgE total para determinação da dose. Com base nessas medidas, 75 a 600 mg de omalizumabe em 1 a 4 injeções devem ser necessários para cada administração. Pacientes cujo nível basal de IgE ou peso corpóreo em kg estiverem fora dos limites da tabela de dose, não devem receber omalizumabe. São necessários, no mínimo, doze semanas de tratamento para avaliar adequadamente se o paciente está respondendo ou não ao omalizumabe. Omalizumabe é destinado a um tratamento de longa duração e a descontinuação geralmente resulta em retorno a elevados níveis de IgE livre e sintomas associados. As doses devem ser ajustadas por mudanças significantes no peso corpóreo.
Contraindicações	Pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer outro componente do produto. Contraindicado para menores de 6 anos de idade.
Precauções	Não é indicado para o tratamento de exacerbações agudas de asma, broncoespasmo agudo ou mal asmático. Não foi estudado em pacientes com síndrome de hiperimunoglobulina, aspergilose broncopulmonar alérgica ou para prevenir reações anafiláticas, incluindo aquelas provocadas por alergia alimentar, dermatite atópica ou rinite alérgica. Não é indicado para o tratamento dessas condições. A terapia com omalizumabe não foi estudada em pacientes com doenças autoimunes, condições mediadas por imunocomplexos ou insuficiência renal ou hepática preexistente. Deve-se ter cuidado ao administrar omalizumabe nessas populações de pacientes. A descontinuação abrupta de corticosteroides inalatórios ou sistêmicos após o início da terapia com omalizumabe na asma alérgica ou RSCcPN não é recomendada. A redução dos corticosteroides deve ser realizada sob supervisão direta de um médico e pode ser necessária gradualmente.
Eventos adversos	Reações alérgicas locais ou sistêmicas do tipo I, incluindo anafilaxia e choque anafilático, podem ocorrer quando se toma omalizumabe, mesmo após um longo período de tratamento. Os pacientes em uso do omalizumabe devem ser informados que se apresentarem tontura, fadiga, síncope ou sonolência, não devem dirigir ou operar máquinas.



6. JUSTIFICATIVA DA DEMANDA

A Portaria SCTIE/MS nº 64, de 30 de dezembro de 2019, tornou pública a decisão de incorporar o omalizumabe para o tratamento de asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a um beta-2 agonista de longa ação, no SUS. Destaca-se que, à época, a única forma farmacêutica disponível para comercialização no Brasil, era o pó liofilizado para solução injetável (150mg) em frasco-ampola. Naquela ocasião, informou-se que a partir de 2020, uma nova forma farmacêutica seria comercializada, a solução injetável em seringa preenchida (150 mg/mL), o que de fato aconteceu naquele mesmo ano.

Em 24 de agosto de 2021, foi publicada atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para asma, aprovado pela Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 14, o qual preconizou o uso de omalizumabe. Conforme o item 4 do referido PCDT, que descreve os critérios de inclusão, o omalizumabe está restrito a pacientes com pelo menos 6 anos de idade, peso entre 20 e 150 kg e IgE total sérica entre 30-1.500 UI/mL e com asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a um beta-2 agonista de longa ação, de acordo com as tabelas de dose.

Atualmente, apenas omalizumabe em pó para solução injetável de 150mg consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), sendo esta disponibilizada por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, no SUS. A aprovação da nova apresentação farmacêutica de omalizumabe como solução injetável em seringa preenchida (150 mg/mL), junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), se deu em 13 de março de 2017³, tendo sido a respectiva bula publicada em 16 de setembro de 2020⁴.

De acordo com a fabricante, estima-se que a partir de setembro de 2022, a produção mundial do pó liofilizado para solução injetável seja descontinuada e, sendo assim, a partir de dezembro de 2022 somente a apresentação em solução injetável em seringa preenchida estará disponível no Brasil⁵. Desta forma, há necessidade da inclusão da nova apresentação de omalizumabe na RENAME e compulsória atualização do PCDT de asma.

Cabe mencionar que a nova apresentação de omalizumabe em solução injetável demonstrou ser bioequivalente à formulação liofilizada em termos de exposição sistêmica, apresentando propriedades farmacocinéticas similares à formulação liofilizada, além de alcançar redução semelhante da IgE livre no soro. Em geral, o equilíbrio de risco/benefício da nova formulação (solução injetável) é tão favorável quanto o da formulação liofilizada, com benefícios adicionais esperados em termos de tolerabilidade e facilidade de administração. Para subsidiar estas informações a fabricante disponibilizou resultados de estudos biofarmacêuticos, dois deles ainda não publicados (11-16).

³ Data da publicação no Diário Oficial da União (nº 49, Suplemento, página 16). Já o deferimento do processo ou da petição foi publicado no site da Anvisa em 13 de fevereiro de 2017.

⁴ Consulta ao Bulário Eletrônico da Anvisa, disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>

⁵ Informado pela Novartis em Ofício S/N encaminhado à SCTIE, em 06 de julho de 2022.

Em relação aos aspectos econômicos, a embalagem contendo solução injetável de 150mg seringa preenchida com 1ml possui o mesmo preço referente à apresentação de 150mg de pó liofilizado estéril, em frasco-ampola, conforme a Lista de Preços de Medicamentos da Câmara de Regulação de Preços de Medicamentos (CMED) da ANVISA, atualizada em 11 de julho de 2022.

Enfim, como não há alteração no preço e na posologia do omalizumabe entre as formulações, não é esperada alteração no cenário econômico, já avaliado pela Conitec. A inclusão da nova apresentação do medicamento em seringa preenchida, no PCDT de asma, não implicará em incrementos adicionais para o SUS.

7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário, presentes na 111ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 03 de agosto de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à inclusão da nova apresentação de omalizumabe (150 mg/mL) solução injetável em seringa preenchida, ao SUS, para tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA).

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

8. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 55/2022 foi realizada entre os dias 31/08/2022 e 09/09/2022. Foram recebidas 14 contribuições, sendo cinco pelo formulário para contribuições técnico-científicas e nove pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do

participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

8.1 Contribuições de experiência ou opinião

Na análise qualitativa dos dados das contribuições de experiência e opinião da CP nº 55/2022, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática. O tratamento dos dados e a operacionalização da análise foram feitos com o auxílio do *Software* de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

Síntese dos Resultados

A Consulta Pública nº 55, aberta de 31 de agosto a 9 de setembro de 2022, contou com 9 contribuições de experiência e opinião. Todas as contribuições foram realizadas por pessoa física, com a participação dos seguintes segmentos da sociedade: seis profissionais de saúde, dois pacientes e um familiar, amigo ou cuidador de paciente. Em sua maioria, as contribuições foram enviadas por pessoas do sexo feminino, brancas, com idade entre 40 e 59 anos e oriundas da região Sudeste do país (Tabela 1).

Tabela 1. Caracterização geral dos respondentes do formulário de experiência e opinião.

	Características	Número	Total
Sexo	Feminino	7	9
	Masculino	2	
Faixa etária	25 a 39 anos	1	8
	40 a 59 anos	6	
	60 anos ou mais	1	
Cor ou etnia	Branco	5	9
	Amarelo	3	
	Pardo	1	
	Preto	-	
	Indígena	-	
Regiões brasileiras	Sul	3	8
	Sudeste	4	
	Centro-oeste	1	
	Norte	-	
	Nordeste	-	

Fonte: Conitec, com base nas contribuições da CP nº 55 de 2022.

Todos os participantes manifestaram-se favoráveis à incorporação do omalizumabe (150 mg/mL) solução injetável em seringa preenchida para tratamento de asma alérgica grave não controlada, apesar do uso de corticoide inalatório associado a um LABA. Desse modo, os respondentes concordaram com a recomendação preliminar da Conitec.

A análise da consulta de experiência e opinião está organizada em três dimensões temáticas centrais presentes na estrutura das questões do formulário, quais sejam: 1) opiniões sobre a incorporação da tecnologia avaliada; 2) experiência com o medicamento avaliado e 3) experiência com outras tecnologias para o tratamento da mesma condição de saúde.

Em relação à primeira dimensão temática, todos os respondentes apresentaram argumentos favoráveis à incorporação do omalizumabe. Os argumentos mais frequentes, organizados em escala hierárquica, foram: 1) a facilidade da administração do omalizumabe em seringa preenchida, com destaque para os ganhos em termos de segurança na aplicação; 2) melhora na qualidade de vida dos pacientes, com o controle da doença e 3) a necessidade de disponibilização no SUS.

Quadro 2. Trechos ilustrativos de contribuições acerca das opiniões acerca da incorporação do omalizumabe solução injetável em seringa preenchida no SUS.

Dimensão temática: opinião sobre a incorporação do medicamento	Trechos ilustrativos
Facilidade de administração	“Concordo com a incorporação da nova apresentação de omalizumabe, pois facilita a aplicação para o paciente! Não precisa diluir e é muito mais segura por estar na apresentação de seringa preenchida” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
Melhora na qualidade de vida	“O omalizumabe é uma excelente droga para asma grave alérgica, pode reduzir exacerbações e necessidade de corticoide sistêmico, melhorar a função pulmonar e a qualidade de vida” (Profissional de saúde)
Acesso pelo SUS	“Sou enfermeira e asmática. Todo tipo de tratamento para asma deve estar disponível no SUS. Quanto mais opções, melhor, [pois] a doença pode não responder aos tratamentos já incorporados” (Profissional de saúde)

Fonte: Conitec, com base nas contribuições da CP nº 55 de 2022.

A maioria dos respondentes tem experiência com o medicamento avaliado, entre eles estão seis profissionais de saúde, um paciente e um cuidador ou responsável. Apenas um participante não teve experiência com o omalizumabe em seringa preenchida. Com respeito às menções sobre os efeitos positivos e facilidades com o medicamento (Quadro 3), destacou-se a facilidade de administração em relação à segurança na aplicação, praticidade e manuseio. Foi mencionado, em menor escala, o controle da doença e a redução do uso de corticoides. A maioria dos respondentes sinalizou que não identifica nenhum efeito negativo e/ou dificuldade do omalizumabe em seringa preenchida. Dois participantes comentaram possuir dificuldades com o medicamento na sua apresentação em pó liofilizado, uma vez que possui difícil manejo.

Quadro 3. Trechos ilustrativos de contribuições acerca das facilidades acerca da experiência com o omalizumabe solução injetável em seringa preenchida.

Dimensão temática: experiência com o omalizumabe em seringa preenchida	Trechos ilustrativos
Administração	<p>“A preparação do medicamento biológico exige um profissional preparado e treinado. Leva tempo para sua preparação e, dependendo de como é preparado, pode incorrer em eventos adversos até mesmo grave ou ineficácia do medicamento. Por isso, a seringa pronta será de extremo benefício e segurança” (Profissional de saúde)</p> <p>“Já tive a experiência com a seringa preenchida com omalizumabe pronta para aplicação no serviço privado, onde se ressalta o tempo economizado; não há necessidade de equipamentos para o seu manuseio e; principalmente, segurança da dose aplicada e a assepsia [...] seguramente só tem aspectos positivos no que se refere à praticidade, farmacoeconomia, adesão e segurança” (Profissional de saúde)</p>

Fonte: Conitec, com base nas contribuições da CP nº 55 de 2022.

A última dimensão temática refere-se à experiência dos participantes com outras tecnologias para o tratamento de asma alérgica grave. Os respondentes relataram o uso de medicamentos e classes de medicamentos, com maior destaque para o mepolizumabe, seguido por corticoides e antialérgicos (Figura 1).

Figura 1. Nuvem de palavras baseada na frequência de outras tecnologias para o tratamento de asma alérgica grava que os participantes da CP nº 55 tiveram experiência.



Fonte: Conitec, com base nas contribuições da CP nº 55 de 2022.

A experiência com outros medicamentos foi descrita a partir dos efeitos positivos e negativos. Em relação aos efeitos positivos, destacaram-se: 1) a fácil de administração do mepolizumabe e outros imunobiológicos que já são apresentados na versão de seringa preenchida, 2) o controle da doença em relação ao mepolizumabe e ao dupilumabe. Por sua vez, entre os efeitos negativos de outros medicamentos apareceram, na mesma frequência, efeitos adversos, curta duração dos efeitos positivos e dificuldade de acesso.

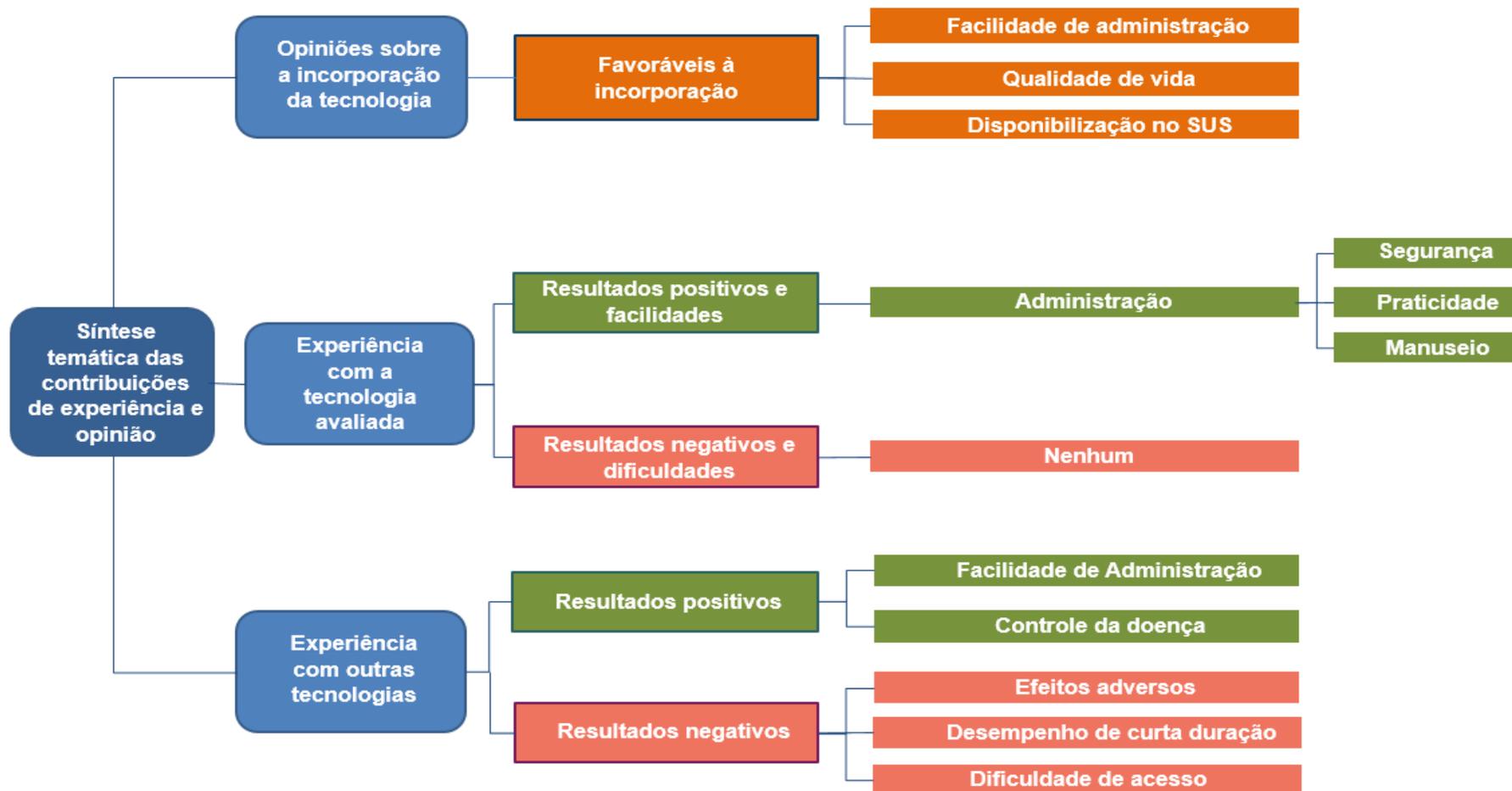
Quadro 4. Trechos ilustrativos de contribuições acerca da experiência com outras tecnologias.

Dimensão temática: experiência com outras tecnologias		Trechos ilustrativos das contribuições
Efeitos positivos	Administração	Imunobiológicos em seringa preenchida: “O manuseio é mínimo, o que garante a dose correta e a aplicação segura de maneira asséptica” (Profissional de saúde)
	Controle da doença	Mepolizumabe: “Mais tempo longe do pronto socorro e sem crises tão violentas” (Paciente)
Efeitos negativos	Efeitos adversos	Mepolizumabe: “Reações adversas, febre, náuseas e dor no corpo” (Paciente)
	Curta duração	Corticoides, broncodilatadores, antialérgicos: “Curta duração do efeito” (Profissional de saúde)
	Dificuldade de acesso	Dupilumabe: “A falta de acesso dos medicamentos no SUS ou ruptura no abastecimento” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Fonte: Conitec, com base nas contribuições da CP nº 55 de 2022.

As contribuições do formulário de experiência e opinião coadunam com a recomendação inicial da Conitec. De modo geral, os respondentes enfatizaram as facilidades da apresentação do omalizumabe em seringa preenchida em relação à administração, que traz benefícios em termos de segurança, manuseio e praticidade. A Figura 2 apresenta uma síntese temática da codificação e categorização das respostas ao formulário de experiência e opinião.

Figura 2. Síntese temática das contribuições de experiência e opinião.



Fonte: Conitec, com base nas contribuições da CP nº 55/2022

8.2 Contribuições técnico-científicas

No total, quatro (80%) concordaram com a recomendação inicial da Conitec, favorável à inclusão da nova apresentação de omalizumabe (150 mg/mL) solução injetável em seringa preenchida, ao SUS, e uma (20%) discordou.

Das cinco contribuições de cunho técnico-científico recebidas, quatro não apresentaram argumentação técnica sobre as evidências, mas argumentação de cunho pessoal acerca do uso da tecnologia, três foram positivas à incorporação:

“Necessário inclusão, dessa forma de medicamento ao SUS, visto que será nova forma de aplicação, lembrando a grande necessidade de pacientes asmáticos terem seus tratamentos disponíveis, podendo gerar qualidade de vida.” – Paciente

“Asma grave alérgica é uma doença rara, mas o custo desses pacientes é muito elevado. A incorporação de seringa preenchida facilita o acesso desse medicamento já incorporado pela CONITEC e aumenta a chance de controle da doença nesses pacientes.” – Profissional da saúde

“O uso da seringa pré-preenchida com omalizumabe traz benefícios tanto para o paciente quanto para os profissionais de saúde envolvidos no tratamento desses pacientes. O uso do pó para solução requer um preparo da medicação que leva de 15 a 20 minutos ou mais, em alguns casos.” – Profissional da saúde

A contribuição contrária à deliberação preliminar da Conitec argumentou:

“Produto of label e com isso pode trazer algum risco ao paciente.” – Interessado no tema

Sobre este comentário, cabe ressaltar que a nova apresentação de omalizumabe (150 mg/mL) solução injetável em seringa preenchida tem indicação de uso aprovada pela Anvisa e trata-se de uma imunoterapia inespecífica anti-IgE para tratamento de adultos e crianças acima de 6 anos de idade com asma alérgica persistente, moderada a grave, cujos sintomas são inadequadamente controlados com corticoides inalatórios (CI). Além disso, outra apresentação de omalizumabe foi oportunamente avaliada no âmbito da Conitec em 2019, quando foi recomendada sua incorporação ao SUS para o tratamento de asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a um beta-2 agonista de longa ação (SCTIE/MS nº 64/2019 – Publicada em 30/12/2019). A nova apresentação em avaliação por esta Comissão demonstrou ser bioequivalente à formulação liofilizada, já disponibilizada no SUS, portanto, não se trata de um medicamento para uso *off-label*. A eficácia, efetividade e segurança da tecnologia são reconhecidas pela avaliação prévia desta tecnologia em saúde.

Uma contribuição, enviada pela empresa fabricante do omalizumabe, teceu os seguintes comentários sobre as justificativas científicas e sobre o impacto orçamentário apresentadas na apreciação inicial da matéria, via formulário de contribuição:

“A Novartis concorda com a recomendação preliminar da CONITEC. A produção mundial do omalizumabe em pó liofilizado para solução injetável será descontinuada, desta forma, faz-se necessária a inclusão da nova apresentação de solução injetável em seringa preenchida (PFS) de omalizumabe.”

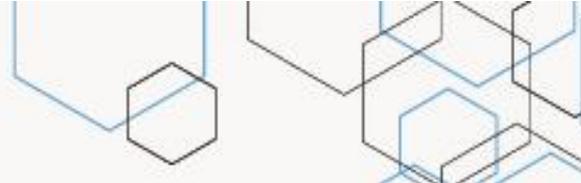
“A nova formulação líquida em seringa preenchida (PFS) de omalizumabe (Xolair®) demonstra ser bioequivalente à formulação liofilizada em termos de exposição sistêmica ao omalizumabe (Xolair®) total, apresentando propriedades farmacocinéticas similares à formulação liofilizada.”

“A inclusão da nova apresentação em seringa preenchida, no PCDT de asma, não implicará em incrementos adicionais para o SUS.”

Por meio de ofício encaminhado por anexo na contribuição da CP, demais esclarecimentos foram acrescentados pela empresa, sobre disponibilidade, impacto orçamentário e evidências clínicas:

“... a produção mundial do omalizumabe em pó liofilizado para solução injetável será descontinuada e a Novartis seguirá os ritos e prazos regulatórios descritos na RDC 18/2014 que “Dispõe sobre a comunicação à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA dos casos de descontinuação temporária e definitiva de fabricação ou importação de medicamentos, reativação de fabricação ou importação de medicamentos, e dá outras providências.” Desta forma, faz-se necessária a inclusão da nova apresentação de solução injetável em seringa preenchida (PFS) de omalizumabe na RENAME, bem como a atualização do PCDT de asma, para que não ocorra a ruptura do tratamento dos pacientes.”

“Em relação aos aspectos econômicos, a embalagem contendo solução injetável de 150mg seringa preenchida com 1ml possui o mesmo preço referente à apresentação de 150mg de pó liofilizado estéril, em frasco-ampola, conforme a Lista de Preços de Medicamentos da Câmara de Regulação de Preços de Medicamentos (CMED) da ANVISA, atualizada em 02/06/2022. Sendo assim, como não há alteração no preço e na posologia do omalizumabe entre as formulações, não é esperada alteração no cenário econômico, já avaliado pela CONITEC. Portanto, a inclusão da nova apresentação do medicamento em seringa



preenchida, no PCDT de asma, não implicará em incrementos adicionais para o SUS.”

“[...] apresentação de omalizumabe (Xolair® 150mg) em seringa preenchida (PFS), facilita a administração correta do medicamento e oferece uma maior segurança na administração do medicamento, evitando assim desperdícios para o sistema de saúde.”

“O Estudo C23036 de segurança e imunogenicidade demonstrou que a formulação líquida de omalizumabe (Xolair®) foi segura e bem tolerada, bem como semelhante com o perfil de segurança e tolerabilidade estabelecido da formulação liofilizada de omalizumabe (Xolair®). Nenhum novo sinal de segurança foi detectado nos Estudos C21011, A2204E12, A22043 e C23036. Dados de segurança dos Estudos PROSE4 e ICATA5, conduzidos em pacientes jovens a partir de 6 anos de idade, não revelou qualquer novo achado de segurança para qualquer uma das formulações. Em geral, os achados de segurança, nos Estudos PROSE e ICATA foram semelhantes. Concluindo, o perfil de segurança global de omalizumabe (Xolair®), quando administrado na forma de solução e seringa preenchida, foi bastante similar ao da formulação liofilizada.”

Perfil dos participantes

Na tabela 1, a seguir, são apresentadas as características dos participantes que contribuíram por meio do formulário técnico-científico.

Tabela 2. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 55.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	4 (80)
Paciente	1
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0
Profissional de saúde	2
Interessado no tema	1
Pessoa jurídica	1 (20)
Empresa	0
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1
Instituição de ensino	0
Instituição de saúde	0
Secretaria Estadual de Saúde	0
Sociedade médica	0
Grupos/associação/organização de pacientes	0
Outra	0

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	3 (60)
Masculino	2 (40)
Cor ou Etnia	
Amarelo	1 (20)
Branco	3 (60)
Indígena	0 (0)
Pardo	1 (20)
Preto	0 (0)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0)
18 a 24 anos	0 (0)
25 a 39 anos	1 (20)
40 a 59 anos	2 (40)
60 anos ou mais	2 (40)
Regiões brasileiras	
Norte	0 (0)
Nordeste	1 (20)
Sul	0 (0)
Sudeste	4 (80)
Centro-oeste	0 (0)
País estrangeiro	0 (0)

9. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Plenário presentes na 113ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 06 de outubro de 2022, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação da nova apresentação de omalizumabe (150 mg/mL) solução injetável em seringa preenchida, ao SUS, para tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA). Não foram adicionadas evidências, durante a Consulta Pública, que alterassem a recomendação preliminar da Comissão. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 774/2022.

10. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 143, DE 10 DE NOVEMBRO DE 2022

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a nova apresentação de omalizumabe (150 mg/mL), solução injetável em seringa preenchida, para tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2- agonista de longa ação (LABA).

Ref.: 25000.096106/2022-45, 0030066383.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a nova apresentação de omalizumabe (150 mg/mL), solução injetável em seringa preenchida, para tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta2-agonista de longa ação (LABA).

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC, sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

11. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Asma. Portaria Conjunta nº 14, de 24 agosto de 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20210830_PCDT_Aasma_PT14.pdf.
2. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Asma. 2017. Disponível em: < <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/asthma>> Acesso em: 11/07/2019
3. GLOBAL INICIATIVE FOR ASTHMA. GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION (GINA). 2019. Disponível em: www.ginasthma.com.
4. TO, T. et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. BMC Public Health, v.12, 8p., 2012.
5. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. Lancet. 2018;391(10122):783-800
6. Cardoso TA, Roncada C, Silva ERD, 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.
7. Tisiologia SBdPe. IV Diretrizes Brasileiras no Manejo da Asma. J Bras Pneumol. 2006;32:S447.
8. Tisiologia SBdPe. Diretrizes para o Manejo da Asma. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2012;38.
9. Brasil MdSd. DATASUS. www.datasus.gov.br2010.
10. R. C. In vitro allergy diagnosis tests. In: Akdis C e Agache I. (Eds) Global Atlas of Allergy. EAACI. Zurich: EAACI. 2014. p. 166-7.
11. Estudo completo não publicado C2101: An open-label, randomized, single-dose, three parallel group study of subcutaneously dosed lyophilized, aged and non-aged liquid omalizumab (final market formulation in pre-filled safety syringes) to determine bioequivalence and pharmacodynamics in subjects with elevated IgE.
12. Riviere GJ, Yeh C, Reynolds CV et al (2011). Bioequivalence of a Novel Omalizumab Solution for Injection Compared with the Standard Lyophilized Powder Formulation. Estudo A2204. J Bioequiv Availab. 3(6): 144-150.
13. Estudo completo não publicado A2204E1. Extension to the open-label, randomized, two-parallel group study to determine the pharmacokinetics and pharmacodynamics of proposed end-of-shelf-life liquid Xolair® following a single subcutaneous administration of Xolair® in subjects with elevated IgE.
14. Somerville L, Bardelas J, Viegas A, et al (2014)] Immunogenicity and safety of omalizumab in pre-filled syringes in patients with allergic (IgE-mediated) asthma. Estudo C2303. Curr Med Res Opin; 30(1): 59-66.
15. Teach S, Gill MA, Togias A, et al. (2015). Pre-seasonal treatment with either omalizumab or inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. Estudo PROSE. J Allergy Clin Immunol.; 136(6): 1476–1485.
16. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al (2011)] Randomized Trial of Omalizumab (Anti-IgE) for Asthma in Inner-City Children. Estudo ICATA. N Engl J Med; 364:1005-1.

