



**NOTA TÉCNICA Nº 153**

**Solicitante:** Juiz (a) Dr. Dr. Francisco Eduardo  
Fontenele Batista

**Número do processo:** 015586714.2018.8.06.0001

**Data:** 04/09/2018

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

**SUMÁRIO**

<b>TÓPICO</b>	<b>Pág</b>
1. Tema -----	
2. Considerações teóricas-----	
3. Eficácia do medicamento e evidências científicas-----	
4. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	
5. Sobre o registro na ANVISA -----	
6. Sobre a incorporação pela CONITEC -----	
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	
8. Custo da medicação-----	
9. Esclarecimentos -----	
10. Conclusões-----	
11. Referências-----	



## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema

Trata-se de pedido de avaliação a respeito do uso do medicamento OMALIZUMAB ( XOLAIR ) para paciente de 87 anos de idade portadora de urticária crônica espontânea

Medicamentos solicitados: OMALIZUMAB ( XOLAIR )

### 2) Considerações teóricas

A urticária crônica espontânea (UCE) é a forma mais frequente das urticárias crônicas (UC) e ocasiona um grande impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes e seus familiares. A urticária crônica é caracterizada pela ocorrência de urticas e/ou angioedema por um período igual ou maior que 6 semanas. A patogênese da UC é complexa e não está totalmente esclarecida.

As urticas são pápulas e/ou placas que aparecem de forma súbita e se caracterizam pela coloração clara ou avermelhada, de tamanhos variados, quase sempre circundadas por um eritema reflexo, associadas a intenso prurido ou, algumas vezes, sensação de ardência. Essas lesões têm natureza transitória e a pele retoma seu aspecto normal geralmente dentro de 1 a 24 horas. O angioedema se apresenta como um edema localizado, bastante pronunciado, repentino, não uniforme, acompanhado ou não de eritema. O edema tem origem na derme profunda ou tecido subcutâneo/submucoso e pode estar associado a prurido ou dor local. Sua resolução se dá de forma mais lenta, podendo persistir por até 72 horas.

A ocorrência de UCE é menos comum na população pediátrica. Estudo realizado no Reino Unido revelou prevalência de 0,1-0,3% entre as crianças. Indivíduos de todas as idades podem desenvolver UCE, no entanto, o pico de



incidência ocorre entre 20 e 40 anos de idade. A prevalência de UCE é até duas vezes maior no sexo feminino.

A evolução natural da UC é imprevisível. Na UCE ocorre remissão espontânea com recidivas na maioria dos casos.

Na maioria dos casos, a história clínica completa e o exame físico são considerados suficientes para fazer o diagnóstico da UCE, a menos que a história sugira a necessidade de outros exames.

O tratamento é escalonado e baseado em anti histamínicos, corticoides por curtos períodos antileucotrienos, ciclosporina e omalizumabe, conforme texto e figura abaixo extraída do **BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema -2015**

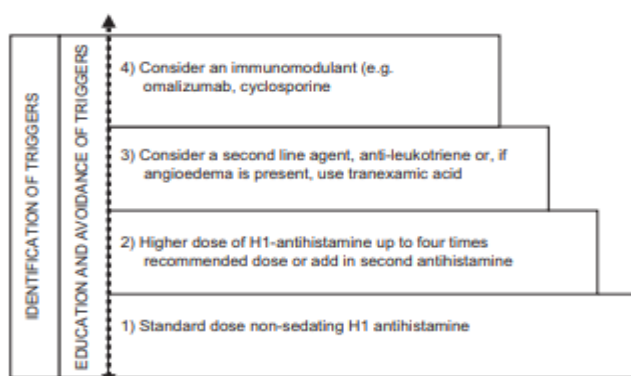


Fig. 2. General management plan for chronic urticaria (Adults and children). The starting point and the rate of progression between steps depend on clinical severity and response. Short course of corticosteroids (e.g. 1 mg/kg prednisolone twice a day, up to 40 mg total per day, for 3 days) may be used for severe exacerbations [74, 146], see also section on rescue medication. The treatment should be stepped down once control is achieved. Observations on the mechanism of antihistamine action [147] suggest that it is probably sensible to withdraw such therapy gradually, rather than stopping it abruptly.

O último guideline realizado por várias sociedades para o diagnóstico e manejo da urticária espontânea crônica (CSU) traz as seguintes alternativas para o tratamento:



**TJCE**  
Tribunal de Justiça  
do Estado do Ceará



**NAT-JUS**  
Núcleo de Apoio  
Técnico ao Judiciário

**Table 9.** Alternative treatment options. Although evidence from publications is low, clinical experience indicates that they may be useful in certain contexts, Interventions are listed in alphabetical order by frequency of use rather than efficacy.

<i>Widely used</i>		
<b>Intervention</b>	<b>Substance (class)</b>	<b>Indication</b>
Antidepressant	Doxepin*	CSU
Diet	Pseudoallergen-free diet**	CSU
H <sub>2</sub> -antihistamine	Ranitidine	CSU
Immunosuppressive	Methotrexate	CSU +/- DPU***

	Mycophenolate mofetil	Autoimmune CSU
Leukotriene receptor antagonist	Montelukast	CSU, DPU
Sulphones	Dapsone,	CSU +/- DPU
	Sulphasalazine	CSU +/- DPU
<i>Infrequently used</i>		
Anabolic steroid	Danazol	Cholinergic urticaria
Anticoagulant	Warfarin	CSU
Antifibrinolytic	Tranexamic acid	CSU with angioedema
Immunomodulator	IVIg	Autoimmune CSU
	Plasmapheresis	Autoimmune CSU
Miscellaneous	Autologous blood/serum	CSU
	Hydroxychloroquine	CSU
Phototherapy	Narrow-band UVB	Symptomatic dermatographism
Psychotherapy	Holistic medicine	CSU
<i>Rarely used</i>		
Anticoagulant	Heparin	CSU
Immunosuppressive	Cyclophosphamide	Autoimmune CSU
	Rituximab	Autoimmune CSU
Miscellaneous	Anakinra	DPU
	Anti-TNF-alpha	CSU +/- DPU
	Camostat mesilate	CSU
	Colchicine	CSU
	Miltefosine	CSU
	Mirtazepine	CSU
	PUVA	CSU
<i>Very rarely used</i>		
Immunosuppressive	Tacrolimus	CSU
Miscellaneous	Vitamin D	CSU
	Interferon alpha	CSU

Legend:

\* has also H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub>-antihistaminergic properties

\*\* does include low histamine diet as pseudoallergen-free diet is also low in histamine

\*\*\* treatment can be considered especially if CSU and DPU are co-existent in a patient

Fonte: The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria



### 3) Eficácia do medicamento e evidências científicas

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE desenvolvido inicialmente para o tratamento da asma alérgica de difícil controle, que posteriormente mostrou-se útil também para o tratamento da urticária crônica autoimune. Estudos de prova de conceito, ensaios clínicos randomizados placebo-controlados, com alta qualidade de evidência, confirmaram a eficácia do omalizumabe no tratamento da urticária.

Ensaio clínico de fase II e III demonstraram a eficácia do omalizumabe em relação ao placebo em indivíduos que não respondiam a doses licenciadas de anti-histamínicos. Estes estudos também permitiram observar a eficácia com diferentes doses do medicamento, que variaram de 75 mg a 600 mg. Curiosamente, a melhor resposta ocorreu com a dose de 300 mg, que passou a ser definida como a melhor dose terapêutica<sup>53,55,56</sup>.

Uma vez definida a dose terapêutica ideal, o omalizumabe 300 mg foi comparado ao placebo para o tratamento da UCE refratária aos anti-histamínicos em altas doses. A resposta ao tratamento através do UAS 7 foi avaliada em 12 e 24 semanas, com significativa melhora clínica no grupo tratado com omalizumabe em relação ao placebo<sup>51</sup>. Finalmente, estudos não controlados de "vida real", onde pacientes com UCE refratária aos anti-histamínicos são tratados com omalizumabe em doses que variam de acordo com a disponibilidade, mostram resposta em mais de 80% dos casos, com remissão completa em 43% a 81% dos casos<sup>57-60</sup>.

Nos ensaios clínicos, o perfil de segurança foi semelhante ao placebo, não havendo diferença em relação à incidência de eventos adversos em geral. Dor de cabeça, artralgia e reação no local da injeção foram os sintomas significativamente mais prevalentes nos pacientes tratados com omalizumabe<sup>52,53,55</sup>. Nos estudos de vida real, não há relatos de eventos adversos graves.

O mecanismo de ação do omalizumabe na UCE está relacionado diretamente à fisiopatologia da doença, onde autoanticorpos do tipo IgG contra a IgE e/ou contra receptores de alta afinidade para IgE ativam os mastócitos, levando à liberação de mediadores e desencadeando os sintomas. Da mesma forma, a ativação dos mastócitos pode ocorrer pela ligação de anticorpos IgE contra autoantígenos na sua



superfície. Assim, o omalizumabe atua bloqueando estas diferentes vias de ativação dos mastócitos, diminuindo a liberação de histamina e mediadores e, consequentemente, reduzindo os sintomas da urticária<sup>61</sup>.

Atualmente, os diferentes consensos para o diagnóstico e tratamento das urticárias recomendam o omalizumabe em seus algoritmos de tratamento como terceira ou quarta etapas de tratamento, juntamente com a ciclosporina, quando não há resposta ao uso de anti-histamínicos em doses elevadas. É importante ressaltar que as melhores evidências se referem ao omalizumabe no tratamento da UCE, embora a maior parte dos consensos apresente um algoritmo de tratamento que não exclui as urticárias induzidas.

No Brasil, o omalizumabe está indicado na dose de 300 mg a cada 4 semanas para o tratamento da UCE refratária aos anti-histamínicos em doses elevadas. O tratamento pode ser mantido por períodos prolongados, não havendo comprometimento da eficácia ou da segurança. Não é necessário nenhum exame laboratorial para o início do tratamento, nem mesmo a dosagem de IgE total, uma vez que a dose para a urticária é fixa, diferente do que observamos no tratamento da asma. Parasitoses não são contraindicação para o seu uso, mas recomenda-se tratar os indivíduos infectados. Anafilaxia relacionada ao tratamento com omalizumabe foi raramente observada em pacientes com asma (0,2%), mas não com urticária. De qualquer forma é recomendada a observação do paciente após a primeira aplicação por duas horas e nas subsequentes por no mínimo 30 minutos, período durante o qual o risco de anafilaxia é maior.

#### **4) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS**

Loratadina, prednisona, ranitidina que são constantes na lista de medicamentos do componente básico da assistência farmacêutica.

#### **5) Sobre o registro pela ANVISA.**

O medicamento é registrado na ANVISA sob número 1.00.068-5.

A bula registrada na ANVISA faz menção a faixa etária dos participantes dos ensaios clínicos randomizados que variou entre 12 e 75 anos de idade



#### 6) Sobre a incorporação pela CONITEC

Não existem até o momento recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) acerca do uso de omalizumabe para tratamento de urticária crônica espontânea.

#### 7) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

Não existe PCDT do Ministério da Saúde sobre urticária crônica espontânea.

#### 8) Custo da medicação

Seguem abaixo os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA (atualizada em 10/08/2018).

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	ICMS 0%			Custo médio estimado do tratamento mensal <sup>§</sup>	Custo médio estimado do tratamento semestral <sup>§</sup>
Apresentação	PF	PMC	PMVG <sup>#</sup>		
Xolair (novartis) 150 mg po liof inj ct fa vd inc + amp vd inc dil x 2 ml	R\$ 1.667,45	R\$ 2.305,15	R\$ 1.345,97	R\$ 2.691,94	R\$ 16.151,64
Xolair (novartis) 150 mg po liof inj ct fa vd inc (*)	R\$ 1.667,45	Na	R\$ 1.345,97	R\$ 2.691,94	R\$ 16.151,64
Xolair (novartis) 150 mg sol inj ct 1 ser preenc vd trans x 1 ml (*)	R\$ 1.667,45	Na	R\$ 1.345,97	R\$ 2.691,94	R\$ 16.151,64

*PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.*



*# Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF\* (1-CAP)]. O CAP (Resolução n.º 3, de 2 de março de 2011) é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado n.º 06/2017 o CAP é de 19,28%.*

*§O custo médio do tratamento mensal e semestral é estimado com base no PMVG.*

*(\*) Medicamentos em embalagens hospitalares e de uso restrito a hospitais e clínicas não podem ser comercializados pelo Preço Máximo ao Consumidor. Resolução no. 03 de 4/5/2009.*

## 9) Esclarecimentos

**a - Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora?**

**RESPOSTA:** Loratadina, prednisona, ranitidina, ciclosporina.

**b - O fármaco se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?**

**RESPOSTA:** O fármaco é eficiente para tratar urticária crônica espontânea, porém o estudo com pessoas mais idosas da literatura se limitou a 83 anos. A AUTORA TEM 87 ANOS. Não foram realizados estudos na faixa etária da autora.

**c - Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a promovente?**

**RESPOSTA:** Sim

**d - Em caso de resposta positiva ao quesito anterior, há registros quanto ao índice de cura?**

**RESPOSTA:** Não há cura, há melhora e os testes não foram realizados na faixa etária da paciente.

**e - Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contra-indicada para o caso da autora?**

**RESPOSTA:** Xolair® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer outro componente do produto.

**f - Existem outras drogas de efeitos similares? (há possibilidade de apresentar, em caso positivo, comparativo de preços?)**





**RESPOSTA:** Existem outras drogas usadas no tratamento como descritas na tabela 9. Para comparativo de preço seria necessário envio da receita com cálculo da dose.

**g - Referida droga é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?**

**RESPOSTA:** É registrada pela ANVISA e não está incorporada ao SUS

**h - O medicamento é produzido/fornecido por empresa sediada no País ou depende de importação?**

**RESPOSTA:** É fornecido pela empresa Novartis, sediada no país.

**i - Considerando a resposta ao quesito anterior, qual o prazo necessário para o fornecimento em situações análogas à do presente feito?**

**RESPOSTA:** Não há evidências que deva ser fornecido a paciente devido sua faixa etária elevada na qual não foram feitos testes de segurança.

**j - Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento ao presente caso?**

**RESPOSTA:** As observações já foram feitas ao longo das respostas das demais perguntas.

**k - Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.**

**RESPOSTA:** Não é imprescindível.

## 10) Conclusão

O medicamento XOLAIR não está incluso na lista de medicamentos fornecidos pelo SUS. No caso da urticária espontânea crônica ele é a última opção de tratamento e não foi testado em pacientes da faixa etária da autora. Existem alternativas disponíveis no SUS



## 11) Referências

1. .Ke X 1 , Kavati Um 2 , Wertz D 1 , Huang Q 1 , Wang L 1 , Willey VJ 1 , Stephenson JJ 1 , Ortiz B 2 , Paknis B 2 , Bernstein JA 3 , Beck LA. Real-World Characteristics and Treatment Patterns in Patients with Urticaria Initiating Omalizumab in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018 Jul; 24 (7): 598-606. doi: 10.18553 / jmcps.2018.24.7.598.
2. Solange Oliveira Rodrigues Valle, MD, PhD1; Antônio Abílio Motta, MD, PhD2; Claudia Soïdo Falcão do Amaral, MD, MSc3; Luis Felipe Chiaverini Ensina, MD, MSc4; Márcia Carvalho Mallozi, MD, PhD5; Maria das Graças de Melo Teixeira Spengler, MD6; Maria Fernanda Ferraro, MD, PhD7; Mário Cezar Pires, MD, PhD8; Maurício Martins, MD, MSc9; Nelson Guilherme Bastos Cordeiro, MD, MSc10; Alfeu Tavares França, MD, PhD11 What is new in chronic spontaneous urticaria? DOI: 10.5935/2318-5015.20160002
3. Nettis E, Cegolon L, Di Leo E, Canonica WG, Detoraki A; Italian OCUREL Study Group Omalizumab in elderly patients with chronic spontaneous urticaria: An Italian real-life experience. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Mar;120(3):318-323. doi: 10.1016/j.anai.2017.12.007.
4. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2017
5. Bula do profissional do medicamento XOLAIR disponível na ANVISA.
6. Zuberbier, T., Aberer, W., Asero, R., Abdul Latiff, A. H., Baker, D., ... Ballmer-Weber, B. (2018). The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*, 73(7), 1393–1414. doi:10.1111/all.13397
7. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema - 2015. Disponível em:  
[https://www.allergyresolutions.co.uk/ketchup/uploads/2013/10/guideline\\_urt\\_ang.pdf](https://www.allergyresolutions.co.uk/ketchup/uploads/2013/10/guideline_urt_ang.pdf)