



NOTA TÉCNICA Nº 168

Solicitante: Juíza Dra. Joriza Magalhães

Pinheiro da 09ª Vara da Fazenda Pública da

Comarca de Fortaleza

Número do processo:

016458075.2018.8.06.0001

Data: 10/10/2018

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	02
1. Considerações teóricas-----	2-3
2. Eficácia do medicamento-----	3-4
3. Evidências científicas-----	4-8
4. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	08
5. Sobre a liberação na ANVISA-----	08
6. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	8-9
7. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	09
8. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	09
9. Custo da medicação-----	10
10. Conclusões-----	10-13
11. Referências-----	14-15

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se da paciente T.L.P.S.Gurgel, brasileira, casada, economista, residente em Fortaleza-CE com diagnóstico (CID 10:L50=Urticária) de urticária crônica espontânea, asma e rinite alérgicas sendo solicitado o uso de Xolair® (omalizumabe) 02 (duas) ampolas (300mg) de uso SC mensalmente.

1) Considerações teóricas

Segundo relatório médico a paciente apresenta urticária crônica espontânea grave refratária ao tratamento com uso de fexofenadina (medicamento anti-histamínico) em dose 4x (180mg de 6-6h) além do uso de corticóide sistêmico frequente com efeitos colaterais e diminuição da qualidade de vida. É também portadora de diabetes mellitus e hipertensão arterial segundo relatório médico anexo, porém não há dados objetivos de questionários sobre qualidade de vida como *chronic urticaria quality of life questionnaire* (CU-Q2ol) nem sobre os valores da glicemia, HbA1c, nem como sobre aferição da PA e possíveis lesões em órgão alvo.

Há uma recomendação médica quanto ao uso de omalizumabe 300mg por via SC(subcutânea) mensalmente por um ano para o controle da doença.

A urticária crônica tem tradicionalmente sido definida como irritação cutânea caracterizada por lesões avermelhadas e levemente inchadas, como vergões, que aparecem na pele e que coçam muito com duração de mais de 6 semanas. Embora raramente a urticária crônica seja ameaçadora à vida de uma pessoa ela pode levar a constrangimentos e ter um impacto significativo na qualidade de vida.



Segundo Roberta F. J. Criado *et al* em artigo de revisão de 2005 a urticária constitui uma das dermatoses mais freqüentes: 15% a 20% da população têm pelo menos um episódio agudo da doença em sua vida. Hoje a tendência é defini-la como síndrome que tem em comum o aparecimento da lesão elementar (Urtica). É classificada segundo a evolução em aguda (duração menor que seis semanas) ou crônica (além de seis semanas). O tratamento da urticária pode compreender medidas não farmacológicas e intervenções medicamentosas, as quais são agrupadas em tratamentos de primeira (anti-histamínicos), segunda (corticosteróides e anti-leucotrienos) e terceira linha (medicamentos imunomoduladores).

2) Eficácia do medicamento

Xolair® (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 corticosteroides inalatórios. Xolair® tem demonstrado uma diminuição na incidência de exacerbações de asma nestes pacientes. Segurança e eficácia não foram estabelecidas em outras condições alérgicas segundo bula da ANVISA.

Segundo *Allen Kaplan* em artigo publicado no *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* de 2014 o omalizumabe tem eficácia considerável em estudos de fase 2 e fase 3, nos quais mais de 900 pacientes foram estudados. Uma taxa de resposta de 65% é vista em pacientes resistentes a anti-histamínicos, assim como a bloqueadores da histamina2 e antagonistas de leucotrienos, e 40% dos pacientes estão completamente livres da urticária, desde que a terapia continue. Além disso, eventos adversos graves não foram observados. Apenas a ciclosporina pode corresponder a essa taxa de resposta (excluindo esteróides), mas o perfil de efeitos adversos (pressão arterial e função renal) é substancial em comparação. Estudos em dupla ocultação, controlados por placebo, de



outros agentes frequentemente listados como alternativas são inexistentes (ou seja, se a sua taxa de sucesso excede a resposta do placebo de 25% -30% é incerta). O mecanismo pelo qual o omalizumabe funciona na Urticária Crônica não é claro, porque a taxa de resposta não está relacionada ao perfil autoimune e pode ocorrer rapidamente (ou seja, dentro de alguns dias).

3) Evidências científicas

Marcus Maurer e cols em artigo **Omalizumab para o Tratamento da Urticária Crônica Idiopática ou Espontânea** publicado no NEJM em 2013 relata um estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, em que se avaliou a eficácia e segurança do omalizumabe em pacientes com urticária idiopática crônica, moderada a grave que permaneceu sintomática apesar da terapêutica anti-histamínica H1 (doses autorizadas). Foram randomizados 323 pacientes para receber três injeções subcutâneas, espaçadas de 4 semanas, de omalizumabe nas doses de 75 mg, 150 mg ou 300 mg ou placebo, seguidas de um período de observação de 16 semanas. O desfecho primário de eficácia foi a mudança em relação ao valor basal em um escore de gravidade de coceira semanal (variando de 0 a 21, com escores mais altos indicando prurido mais grave). Em conclusão, durante as 12 semanas iniciais do estudo, o omalizumabe em doses de 150 mg e 300 mg melhorou significativamente os resultados, conforme relatado por pacientes com urticária idiopática crônica, que permaneceram sintomáticos apesar do uso de doses aprovadas de anti-histamínicos H1. O número de pacientes que foram tratados foi muito pequeno para tirar conclusões definitivas de segurança, mas os eventos adversos graves foram mais comuns no grupo tratado com a dose mais alta de omalizumab. Os autores ressaltam que mais trabalhos científicos são necessários antes que o papel exato do omalizumabe no tratamento da urticariografia crônica idiopática ou espontânea possa ser definido.



A **Sociedade Britânica de Alergia e Imunologia Clínica (BSACI)** recomenda em suas diretrizes sobre o tratamento da urticária a identificação da causa e dos “gatilhos”, medidas educativas e evitar os “disparos” ou “gatilhos” ou seja, afastar quando possível, daquilo que provoque alergia, além dos seguintes passos:

- 1) Anti-histamínico H1 não sedativo de dose padrão
- 2) Maior dose de anti-histamínico H1 até quatro vezes dose recomendada ou adicionar um segundo anti-histamínico
- 3) Considerar um agente de segunda linha, anti-leucotrieno ou, se angioedema está presente, usar ácido tranexâmico
- 4) Considerar um imunomodulador (e.x. omalizumabe, ciclosporina)

Nos casos de urticária crônica e angioedema, resistentes à altas doses de anti-histamínicos, **não há terapia de segunda linha recomendada**, mas as opções de tratamento nos casos refratários podem ser consideradas dependendo dos sintomas clínicos apresentados, fatores de gatilho específicos e patologia subjacente:

Farmacoterapia de segunda linha:

Omalizumab

Grau de recomendação A

Usado para urticária crônica sem resposta com anti-histamínicos de dose mais alta

Antagonistas do receptor de leucotrieno (montelukast1, zafirlukast)

Grau de Recomendação B1

Mais eficaz em combinação com anti-histamínicos, Urticária auto-imune; urticária crônica com desafio positivo para alimentos, aditivos alimentares ou aspirina; urticária de pressão retardada.

Ácido Tranexâmico

Grau de Recomendação D

Mostrou frequência reduzida de ataques de angioedema.



Ciclosporina

Grau de recomendação B

Imunossupressora, isto é, requer monitorização da pressão arterial, função renal e níveis séricos, se indicado, efeitos colaterais significativos.

Micofenolato Mofetil

Grau de recomendação D

Usado para urticária crônica falhou com anti-histamínicos de dose mais alta.

Tacrolimus

Grau de Recomendação D

O valor da urticária crônica severa dependente de **esteróides** necessita de mais estudos controlados randomizados.

A Academia Européia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI), Secção de Dermatologia, GA2LEN, o Fórum Europeu de Dermatologia (EDF) e a Organização Mundial de Alergia (WAO), com a participação de delegados de 21 sociedades nacionais europeias e internacionais publicou uma Diretriz incluindo um algoritmo de tratamento para urticária:

- **Primeira linha:**
Anti-histamínicos modernos de segunda geração
Se os sintomas persistirem após 2 semanas
- **Segunda linha:**
Aumentar a dose de até quatro vezes de anti-histamínicos modernos de segunda geração
Se os sintomas persistirem após 1 a 4 semanas adicionais
- **Terceira linha:**
Adicione à segunda linha: **Omalizumabe** ou Ciclosporina A ou Montelukaste



Curto curso (max 10 dias) de corticosteróides também pode ser usado em todos os momentos se as exacerbações exigirem isso.

A Diretriz recomenda uma tentativa de **omalizumabe** como terapia adicional aos modernos anti-histamínicos H1 de segunda geração como **terceira linha no algoritmo de tratamento da urticária** (forte recomendação / alto nível de evidência).

Em revisão recente (2017) da **Diretriz pela Seção de Dermatologia da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI)**, da **Rede Global de Alergia e Asma Europeia (GA²LEN)**, do **Fórum Europeu de Dermatologia (EDF)** e da **Organização Mundial de Alergia (WAO)** recomenda-se que o tratamento atualizado da urticária seja feito em 4 linhas (etapas) de tratamento:

- 1ª e 2ª LINHAS: anti-histamínicos de 2ª geração, com doses que variam de acordo com a intensidade do quadro e experiência do médico assistente - eles bloqueiam a ação da histamina e, conseqüentemente, melhoram os sintomas;
- 3ª LINHA: omalizumabe, um anticorpo monoclonal anti-IgE, que ao bloquear os auto-anticorpos impede a liberação de histamina;
- 4ª LINHA: ciclosporina, um imunossupressor que diminui a resposta imunológica e a hiperreatividade cutânea que existe na urticária.

Abordagens a considerar quando os anti-histamínicos falham:

(A)

Omalizumab, Ciclosporina

(B)

Dapsona, Hidroxicloroquina, Sulfassalazina, Colchicina, Metotrexato, GamaGlobulina intravenosa, Plasmaferese

(C)

Corticosteróide, Antagonistas do receptor H2, Antagonistas de leucotrieno



Obs:

A: recomendado; Se "A" falhar, considere B; C: não recomendado.

A falha de anti-histamínicos, omalizumabe e ciclosporina pode não deixar opção além daqueles listados como "B" ou uso de corticosteróide crônico de baixa dose com as condições descritas no texto.

4) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O SUS disponibiliza corticóides, medicamentos antihistamínicos (Dexclorfeniramina, maleato 0,4mg/mL solução oral frasco 120mL ,Dexclorfeniramina, maleato 2mg comprimido ,Loratadina 10mg comprimido ,Loratadina 1mg/mL xarope frasco 100mL ,Prometazina, cloridrato 25mg/mL solução injetável IM ampola 2mL) e ciclosporina para o tratamento da urticária(alergia). O SUS disponibiliza também dapsona,sulfasalazina e hidroxicloroquina;assim como tacrolimo e metotrexate.

5) Sobre a liberação pela ANVISA

O medicamento Xolair® possui registro ANVISA nº 1006809830048

6) Sobre a incorporação pela CONITEC

Não existe até o momento recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre o uso de omalizumabe para tratamento de urticária crônica espontânea. Não há também protocolo clínico do MS sobre o uso do omalizumabe na urticária crônica. No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma do MS de 2013 o omalizumabe foi avaliado e **não** aprovado pela CONITEC. A portaria número 28 de 06 de julho de 2016 tornou pública a decisão de **não** incorporar o omalizumabe para o tratamento da asma alérgica grave não controlada com uso de média ou



alta dose de corticóide inalatório associado a um beta-2-agonista de longa ação no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

7) Do fornecimento da medicação pelo SUS

O medicamento omalizumabe(Xolair®) não consta na RENAME nem é disponível pelo SUS.

8) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

Existem Diretrizes da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina sobre Diagnóstico e Tratamento da Urticária da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia de 2001 que aborda o uso de doxepina (antidepressivo tricíclico) ou anti-H2 ou corticosteroides além de manter anti-histamínicos e outras drogas na menor dose que mantenha o controle dos sintomas do paciente. Não há recomendação sobre o uso de omalizumabe.

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

9) Custo da medicação



Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento
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
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					

10) Conclusões

A) Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso?

O SUS disponibiliza corticóides, medicamentos antihistamínicos (Dexclorfeniramina, maleato 0,4mg/mL solução oral frasco 120mL ,Dexclorfeniramina, maleato 2mg comprimido ,Loratadina 10mg comprimido ,Loratadina 1mg/mL xarope frasco 100mL ,Prometazina, cloridrato 25mg/mL solução injetável IM ampola 2mL) e ciclosporina para o tratamento da urticária.



B) O fármaco requerido nesta ação 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?

Diretrizes científicas recomendam uma tentativa de **omalizumabe** como terapia adicional aos modernos anti-histamínicos H1 de segunda geração como **terceira linha no algoritmo de tratamento da urticária** (forte recomendação / alto nível de evidência).

C) Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da mo-
léstia que acomete a parte requerente?

Sim, vide(tópico 04) estudo *de Marcus Maurer e cols*, **Omalizumab para o Tratamento da Urticária Crônica Idiopática ou Espontânea** publicado no *New England Journal of Medicine*, em 2013. Três estudos de fase 3 totalizando mais de 900 pacientes revelaram uma taxa de resposta de 60%-70%, uma taxa de resposta completa de cerca de 40% e doses efetivas de 150 ou 300 mg por injeção sem considerar o peso corporal ou o nível de IgE.

D) Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou a me-
dicação é contra-indicada para o caso do autor?

Há um risco de reações adversas raras, mas graves, de anafilaxia, AVC, infarto, arritmias cardíacas e neoplasias. Além disso, há necessidade de administração das doses do medicamento sob supervisão médica em ambiente hospitalar, devido ao risco de anafilaxia. Omalizumab só deve ser administrado por um médico ou profissional de saúde, que seja treinado no reconhecimento e tratamento de anafilaxia, e só deve ser ad-



ministrado em um ambiente onde os medicamentos e equipamentos apropriados estejam disponíveis para responder a um episódio de anafilaxia.

E) Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora, com exceção de anti-histamínicos ou corticóide?

Em casos refratários há recomendação de diretrizes científicas do uso das seguintes drogas: Omalizumabe, Antagonistas do receptor de leucotrieno(montelukast,zafirlukast),Ácido Tranexâmico,Ciclosporina, Micoferonolato Mofetil, Tacrolimo, Dapsona, Hidroxicloroquina, Sulfassalazina, Colchicina, Metotrexato, GamaGlobulina intravenosa, Plasmaferese.

F) A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?

O medicamento omalizumabe(Xolair®) é aprovado pela ANVISA (omalizumabe) como 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 corticosteroides inalatórios. Xolair® tem demonstrado uma diminuição na incidência de exacerbações de asma nestes pacientes. **Segurança e eficácia não foram estabelecidas em outras condições alérgicas segundo bula da ANVISA.** O medicamento omalizumabe **não** está incorporado ao SUS.

G) Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?



O medicamento omalizumabe (XOLAIR®) não faz parte da RENAME 2017 (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais) nem é medicamento fornecido pelo SUS. Há uma decisão de **não** incorporação do medicamento omalizumabe no SUS para o tratamento da asma alérgica grave segundo relatório 219 da CONITEC, SCTIE/MS número 28, de 08/07/2016. No caso da urticária espontânea crônica ele é uma opção de tratamento porém existem alternativas disponíveis no SUS.

H) 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?

O medicamento não é imprescindível

Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

Existem outras alternativas medicamentosas disponíveis no setor público que podem ser utilizadas como segunda, terceira e quarta linhas frente à gravidade e persistência dos sintomas além do uso de anti-histamínicos e corticosteróides: Montelukaste, Ciclosporina, Metotrexato, Imunoglobulina IV, Hidroxicloroquina, Cochicina, Dapsona, Sulfassalazina.

11) Referências

Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Gimenez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan



A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier-Fusade P, Metz M, Nast A, Saini SS, Sanchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Simons FER, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ, Maurer M. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; DOI: 10.1111/all.12313.

Norman G, Faria R, Paton F, Llewellyn A, Fox D, Palmer S, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013;17(52).

The ENFUMOSA Study Group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 470–477.

Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 13;1:CD003559.

R. J. Powell et al. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clinical & Experimental Allergy*, 45 : 547–565. 2015

Marcus Maurer e cols. Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic or Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.



Criado RFJ, Criado PR, Aun WT. Diagnóstico e Tratamento da Urticária. Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia. Projeto Diretrizes Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 30 de Julho de 2001

Roberta F. J. Criado, Juliano C. Philippi, Roberta S. Franco, João F. de Mello. Urticárias. Artigo de Revisão. Rev. Bras. Alerg. Imunopatol. 2005; 28(6):273-283.

Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update. Allergy. 2018 Jan 15.

Kaplan AP. Therapy of chronic urticaria: a simple, modern approach. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014 May;112(5):419-25.

Omalizumabe para o tratamento da asma alérgica grave. Relatório de recomendação. CONITEC. Julho/2016.