

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juíza de Direito Dra. Rosana Silveira Paixão

PROCESSO Nº.: 50140780420218130433

CÂMARA/VARA: 2ª Vara Empresarial e de Fazenda Pública

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: V. S. O.

IDADE: 65 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento OMALIZUMABE (XOLAIR) 150 mg, na quantidade de 02 (duas) ampolas por mês, devendo ser aplicadas as 2 ampolas via subcutânea a cada 4 semanas, precisando o paciente ser monitorado 2 horas após o uso da mesma.

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10: L 50.1, I 10.0

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Tratamento de URTICÁRIA E ANGIOEDEMA CRÔNICOS REFRATÁRIOS E HIPERTENSÃO ESSENCIAL

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 57.532

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2021.0002409

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Requisite-se ao NAT-JUS informações técnicas prévias acerca do medicamento objeto da presente demanda (OMALIZUMABE (XOLAIR) 150 mg, na quantidade de 02 (duas) ampolas por mês, devendo ser aplicadas as 2 ampolas via subcutânea a cada 4 semanas, precisando o paciente ser monitorado 2 horas após o uso da mesma), assinando o prazo de 48 (quarenta e oito) horas.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme relatório médico, datado de 03/05/2021, trata-se de VSO, **65 anos, em tratamento particular, com diagnóstico de urticária crônica espontânea e hipertensão essencial. Quadro de urticária e angioedema iniciado em 2016, recidivado em 2019 e agora com piora importante. Apresenta várias lesões, dificuldade de dormir, trabalhar e na vida**

social. Sem resposta a dose quadruplicada de anti-histamínico (loratadine e prometazina). Não fez uso de corticoterapia que podem levar a efeitos colaterais indesejados e graves. Necessita de omalizumabe, 300mg/mês por 2 anos, para controle/remissão das lesões e melhora importante da qualidade de vida.

A urticária crônica (UC) é uma condição frequente causada por mastócitos, na qual o paciente apresenta aparecimento de urticária (máculas-pápulas eritematosas), angioedema ou ambos, durante um período superior a 6 semanas. Pode ser classificada em dois tipos de acordo com os fatores precipitantes se conhecidos é a UC indutível ou desconhecidos UC espontâneo (UCE). A forma indutível possui diferentes agentes desencadeantes, que definem os seus vários subtipos (urticária ao frio, calor, pressão, solar, aquagénica, colinérgica, de contacto, angioedema vibratório e dermatografismo sintomático). Independentemente da classificação, a UCE é incapacitante, prejudica a qualidade de vida e afeta o desempenho no trabalho e na escola. Tem diagnóstico diferencial com condições médicas em que pústulas e/ou angioedema podem ocorrer, como anafilaxia, síndromes auto-inflamatórias, vasculite urticária ou angioedema mediada por bradicinina, angioedema hereditário. O espectro de manifestações clínicas da UCE é muito amplo e sua evolução natural imprevisível.

Clinicamente se manifesta como pápulas e/ou placas que aparecem de forma súbita de coloração clara ou avermelhada, tamanhos variados, quase sempre circundadas por um eritema reflexo, associadas a intenso prurido ou, algumas vezes, sensação de ardência. As lesões costumam apresentar aumento de temperatura local. Essas lesões têm natureza transitória e a pele retoma ao seu aspecto normal geralmente dentro de 1 a 24 horas. O angioedema é um edema localizado, de origem na derme profunda ou tecido subcutâneo/submucoso, que geralmente afeta a mucosa e pele mais fina, preferencialmente da junção mucocutânea incluindo pálpebras e

lábios, **pronunciado, repentino, não uniforme, acompanhado ou não de eritema**. O angioedema **em geral é mais doloroso do que eritematoso e/ou pruriginoso**. Sua resolução se dá de forma mais lenta, podendo persistir por até 72 horas. O angioedema acompanha as lesões de urticária em cerca de 40-50% dos casos. Na suspeita de obstrução das vias aéreas associada, caracterizada por inchaço e dor na garganta, náuseas, vômitos e hipotensão arterial, recomenda-se tratamento adequado de emergência, diminuindo o risco de consequências mais graves. **Na UCE ocorre remissão espontânea com recidivas na maioria dos casos**. Poucos estudos epidemiológicos avaliaram a duração dos sintomas.

A fisiopatologia da UCE ainda não é bem conhecida, porém é sabido que o mastócito é a célula mais importante na fisiopatologia da urticária e do angioedema. Por mecanismos imunológicos e não imunológicos ela degranula liberando substâncias pró-inflamatórias e inflamatórias, tais como histamina, prostaglandinas e leucotrienos que atuam junto as arteríolas e vênulas terminais. Ocorre o aumento abrupto e maciço da permeabilidade local dos capilares cutâneos e vênulas pós-capilares levando ao edema central da pápula e ao angioedema; a vasodilatação das vênulas pós-capilares pela histamina com eritema e o reflexo axônico gerando o eritema circundante.

O diagnóstico da UCE objetiva excluir diagnósticos diferenciais, avaliar a atividade, o impacto e o controle da doença e identificar fatores desencadeantes de exacerbação ou, quando indicado, quaisquer causas subjacentes, sendo **essencialmente clínico**. **Anamnese minuciosa e exame físico detalhado** são importantes para **descartar** outros quadros urticariformes, **encontrar** um eventual agente desencadeante e **avaliar** participação de **fatores agravantes**. **Avaliação basal da atividade da doença com questionários** Weekly Urticaria Activity Score (**UAS**) e o (**UAS 7**), **de qualidade de vida (QV)**, qualidade de vida para o angioedema (**AE-QoL**) e **de controle da doença** Urticaria Control Test (**UCT**) são **indispensáveis para orientar as decisões de tratamento**, fornecendo

melhores informações sobre a carga da doença do paciente bem como possibilitando facilitar, melhorar e padronizar a documentação da UCE. **A investigação laboratorial recomendada de rotina é feita com o hemograma, VHS e proteína C-reativa.** Outros exames devem ser solicitados apenas se a anamnese, exame físico, ou os exames de rotina indicarem.

O tratamento da UCE objetiva o controle dos sintomas e a melhor qualidade de vida do paciente. Tem sido sugerida uma **dupla abordagem** sendo a primeira a **tentativa de identificar e eliminar possíveis fatores desencadeantes ou induzir sua tolerância**, e a segunda representada pelo **tratamento farmacológico para prevenir a liberação de mediadores de mastócitos e seus efeitos.** **Porém o controle da UCE não é fácil** em função da dificuldade da identificação da etiologia da doença e pela fraca resposta terapêutica em grande parte dos pacientes. **É consenso que numa primeira linha, devem ser utilizados de modo contínuo até a resolução da UC, anti-histamínicos H1 (anti-H1) de segunda geração nas doses aprovadas.** Essas drogas são responsáveis pela redução da duração da crise, tamanho das placas de urticária, eritema, e principalmente do prurido. **Os anti-H1 de primeira geração** (prometazina, difenidramina, cetotifeno e clorfenamina) **já não são recomendados, devido aos seus efeitos adversos.** **Os de segunda geração** (cetirizina, desloratadina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, ebastina, rupatadina e **bilastina**) **apresentam potência elevada e maior meia-vida**, podendo ser administrados uma ou duas vezes ao dia, com **maior perfil de segurança e embora não sejam livres de efeitos adversos**, apresentam **menos efeitos anticolinérgicos e sedantes** por não atravessarem a barreira hematoencefálica. Dada a grande variabilidade na resposta individual a anti-H1 de segunda geração, **caso o controle sintomático não seja alcançado com seu uso, os doentes podem beneficiar da substituição por outro anti-H1 de segunda geração.** Na falha dessa primeira opção, o que ocorre em quase 50% dos casos, **como segunda linha, poder-se-á**

aumentar a dose usada até quatro vezes a aprovada, podendo ser trocado até 3 vezes de anti-H1 e mantido o tratamento por até 4 semanas, antes de avançar para terapêuticas de terceira linha. Ainda assim, até um terço dos pacientes permanecem sintomáticos, sem controle adequado dos sintomas. Embora os estudos sejam concordantes em demonstrar a eficácia do aumento das doses dos anti-H1 de segunda geração com alto nível de evidência e com ótimo perfil de segurança em pacientes com UCE, esses medicamentos não são licenciados oficialmente para tal aumento. Em caso de necessidade de avançar para uma terceira linha há duas opções consensuais: omalizumabe e ciclosporina.

O omalizumabe é a única opção de terceira linha com autorização de introdução no mercado para a UCE a partir dos 12 anos de idade. 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 UC autoimune, conforme em estudos de prova de conceito, ECR. Demonstrou ser muito eficaz e seguro no tratamento de UC e também previne o desenvolvimento de angioedema, melhorando acentuadamente a qualidade de vida. Se mostra adequado para tratamento a longo prazo e trata eficazmente a recidiva após a descontinuação. Apresenta boa resposta para tratamento da UCE em mais de 80% dos casos, com remissão completa em 43% a 81% dos casos, com bom perfil de segurança. Atualmente, os consensos 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-H1 em doses elevadas. Conforme a Consenso Brasileiro, está indicado na dose de 300 mg, a cada 4 semanas para UC refratária aos anti-H1 em doses elevada e pode ser mantido por longos períodos, sem comprometimento da sua eficácia ou segurança. O consenso internacional recomendam sempre tentar o omalizumabe antes da ciclosporina. O Omalizumabe teve recentemente sua incorporação ao

SUS recomendada para para o tratamento de asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a um beta-2 agonista de longa ação

A ciclosporina A também tem um efeito direto moderado na liberação do mediador de mastócitos, sendo considerada droga de terceira linha no tratamento da UCE, indicada apenas na doença grave refratária a qualquer dose de anti-H1 e omalizumabe, apresentando recomendação fraca na UCE refratária às terapêuticas convencionais. Seu uso na UCE é off-label, e além de não ser licenciado para urticária tem perfil superior de efeitos adversos em relação as outras drogas. No entanto, tem uma relação risco/benefício muito melhor em comparação com o uso crônico de esteróides. Recomenda-se não ultrapassar 8 a 12 meses de uso ininterrupto, mas há situações em que se deve continuar. **Os principais possíveis eventos adversos são hipertensão arterial e nefrotoxicidade.**

Os glicocorticoides têm seu uso prolongado não recomendado por vários consensos na UCE, pelo entendimento de que os riscos, na maioria das vezes, superam os benefícios, existindo forte recomendação contra seu uso fora das clínicas especializadas. Entretanto, como exercem ações anti-inflamatórias e imunossupressoras na urticária, reduzindo o número e a resposta imune dos linfócitos, com predomínio na imunidade humoral, **em determinadas situações de exacerbações não responsivas aos anti-H1 de segunda geração, um curso rápido de corticosteroide, não ultrapassando a dose de 60 mg/dia, pode ser necessário em curtos ciclos de 3 a 10 dias.**

No Sistema Único de Saúde (**SUS**), as alternativas de terapêutica para o tratamento das doenças são disponibilizadas pelos **Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica.** Esses componentes são regulamentados pela Portaria GM/MS no 1.555 e 1.554, de 30 de julho de 2013 e respondem pela primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema, assim como pela garantia às limitações de

fragmentação do acesso, financiamento e fragilidades no elenco de medicamentos, através de pactuação entre os entes federados. Portanto a União, Estados e Municípios gestores do SUS, têm a responsabilidade, competência e legitimidade para orientar e organizar as políticas públicas de saúde, pautadas pelos princípios da universalidade, integralidade e equidade. Conseqüentemente, a incorporação de tecnologia ou medicamento no SUS é padronizada mediante análises técnico-científicas a partir das melhores evidências disponíveis e associada a estudos de impacto financeiro para o Sistema. Esse processo é fundamental para a disponibilização de medicamentos eficazes, seguros, com relação custo-benefício adequada e que proporcione a formação, proteção e recuperação da saúde da população, estabelecidos pelo artigo 196 da Constituição Brasileira. Assim os medicamentos disponíveis no SUS estão incluídos na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) e representam os medicamentos considerados essenciais pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a partir de estudos científicos e estatísticos que comprovam sua eficácia no tratamento de grande percentual de pessoas acometidas por uma determinada doença. Portanto, estes os medicamentos devem ser de escolha como alternativa ao se iniciar um tratamento médico podendo ser usados como:

Alternativa farmacêutica: medicamentos com mesmo princípio ativo, não necessariamente na mesma dosagem, natureza química (éster, sal, base) ou forma farmacêutica, mas que oferecem a mesma atividade terapêutica.

Alternativa terapêutica, medicamentos que contêm diferentes princípios ativos, indicados para o mesmo objetivo terapêutico ou clínico, mesma indicação e, almejando o mesmo efeito terapêutico.

No caso da UCE não existe no SUS PCDT, entretanto os medicamentos de alternativa terapêutica dessa condição, **anti-H1, corticóides e a ciclosporina encontram-se disponíveis para diversas condições por meio dos Componentes Básico e Especializados da**

Assistência Farmacêutica.

Conclusão: conforme relatório, trata-se de **paciente não vinculada ao SUS, em tratamento particular, de 65 anos com UCE e AE, além de hipertensão arterial. Quadro iniciado em 2016, recidivado em 2019 e agora com piora importante.** Apresenta **várias lesões, dificuldade de dormir, trabalhar e na vida social. Sem resposta a dose quadruplicada de anti-histamínico. Não fez uso de corticoterapia, já que pode levar a efeitos colaterais indesejados e graves. Necessita de Omalizumabe 300mg/mês por 2 anos, para melhora clínica e da qualidade de vida.**

A **UCE** é condição frequente **causada por mastócitos**, caracterizada por **urticária e/ou angioedema, durante um período superior a 6 semanas. É incapacitante, prejudica a qualidade de vida e afeta o desempenho no trabalho e na escola. Seu tratamento objetiva o controle dos sintomas e a melhor qualidade de vida do paciente, porém não é fácil.** Tem sido sugerida **dupla abordagem no seu manejo: identificar e eliminar possíveis fatores desencadeantes ou induzir sua tolerância, e tratamento farmacológico para prevenir a liberação de mediadores de mastócitos e seus efeitos.**

De acordo com **diretrizes internacionais o tratamento padrão é uso dos anti-H1 de segunda geração, como primeira linha e o otimização da dose até 4 vezes a dose padrão do anti-H1 como opção de segunda linha.** Se os sintomas **não desaparecem após duas a quatro semanas, apesar da adesão adequada ao tratamento, deve-se lançar mão de tratamentos como a Ciclosporina e o Omalizumabe.**

O **omalizumabe**, anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE, é a **única opção de terceira linha com autorização de introdução no mercado para a UCE a partir dos 12 anos de idade. Está incorporado 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. É recomendado pelos consensos como terceira ou quarta etapas de tratamento, juntamente com a ciclosporina, na ausência de resposta a doses elevadas de anti-H1 antecedendo a ciclosporina.

No SUS não existe PCDT que contemple a UCE, entretanto os medicamentos de alternativa terapêutica dessa condição, anti-H1, corticóides e a ciclosporina encontram-se disponíveis para diversas condições por meio dos Componentes Básico e Especializados da Assistência Farmacêutica, os quais o paciente ainda não fez uso.

IV – REFERÊNCIAS:

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, Bernstein JA, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Buense Bedrikow R, Canonica GW, Igreja MK, Craig T, Danilycheva IV, Dressler C, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, hebert J, Esconder M, kaplan A, Kapp A, katelaris CH, Kocatürk E, Kulthanan K, Larenas-Linnemann D Leslie TA, Magerl M, Mathelier-Fusade P, Meshkova RY, metz M, Nast A, Nettis E, Oude Elberink H, Rosumeck S, Saini SS, Sanchez-Borges M, Scmid-Grendelmeier P, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Vestergaard C, Wedi B, Werner RN, Zhao Z, Maurrer M. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. **Allergy**. 2018;73:1393–414. Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.13397>.
2. Costa C, Gonçalo M em nome do GPEU – Grupo Português de Estudos de Urticária. Abordagem Diagnóstica e Terapêutica da Urticária Crónica Espontânea: Recomendações em Portugal. **Acta Med Port**. 2016;29(11): 763-81. Disponível em: <https://revista.spdv.com.pt/index.php/spdv/article/download/670/454/>.
3. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, Meng L, Pharm M, Hawro T, Wei JF, Maurer M. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. **J Allergy Clin Immunol**. 2016; 137(6): 1742-50. Disponível em: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(16\)00295-5/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(16)00295-5/pdf).

4. Urgert MC, van den Elzen MT, Knulst AC, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ. Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and GRADE assessment. **Br J Dermatol.** 2015;173(2):404-15. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891046>.
5. Berard F, Ferrier Le Bouedec MC, Bouillet L, Reguiat Z, Barbaud A, Cambazard F, Milpied B, Pelvet B, Kasujee I, Gharbi H, Lacour JP. Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria nonresponsive to H1-antihistamine treatment: results of the phase IV open-label SUNRISE study. **BJD.** 2019; 180:56-66. Disponível em: file:///C:/Users/f0206128/Downloads/B-rard_et_al-2019-British_Journal_of_Dermatology.pdf.
6. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Relatório de recomendação nº 499 Dezembro/2019. 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. Brasília, 2019. 110p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Omalizumabe_asma_grave_499_2019_FINAL.pdf.

V – DATA:

09/09/2021

NATJUS - TJMG