

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: Ilma Desembargadora Dr Monica Libânio Rocha Bretas

PROCESSO Nº.: 10000204785828003

CÂMARA/VARA: 11ª Camara Civil

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: T. D. B. C.

IDADE: 59 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento/ Procedimento. Medicamento
OMALIZUMAB

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10: L 50.1

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Urticária crônica espontânea (ou idiopática)

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 50.127

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0003441

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

parecer técnico sobre o caso dos autos, em especial, informações sobre a utilidade/adequação do medicamento OMALIZUMAB para o tratamento de Urticaria Crônica Espontânea (ou idiopática) CID L501, conforme indicado no Relatório Médico de ordem nº 10.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme documentos médicos, datados de 04/05/2020, 05/05/2020, 14/04/2021, trata-se de TDBC **23 anos**, em **tratamento com alergista**, devido a **urticária crônica espontânea**. Em **janeiro/2020** agravou os sintomas apresentando **placas eritematosas pruriginosas difusas no corpo**, sem resposta a **anti histamínicos de segunda geração** (bilastina, hidroxizine, levocetirizina) e **corticóides** (prednisona). **Cursou com ansiedade generalizada**, **prejuízo da qualidade de vida**, sendo iniciado **tratamento psiquiátrico**. **Revisão clinica em maio/2020** demonstrou **Score UAS7=332 e DLQI=30 em maio/2020** a despeito da **terapia otimizada**. Iniciado com **Omalizumabe (Xolair) mensal em agosto/2020**,

com melhora clínica gradual e controle da urticária, sendo possível suspender o anti-histamínico de 2ª geração levocetirizina. Por dificuldade do convênio teve dose de janeiro/2021 não fornecida com fornecimento posterior no mês subsequente. **Necessita de omalizumabe, 300mg por tempo indeterminado e contínuo, para controle mais adequado da doença, sem a necessidade de usar corticoide ou nenhum outro imunossupressor, e com o mínimo de efeitos adversos.**

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). Independente da classificação, **a UCE é incapacitante, prejudica a qualidade de vida e afeta o desempenho laboral e escolar.** 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 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, estando disponível para esta condição, por meio do **por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.** O omalizumabe **foi considerado custo-efetivo para os sistemas de saúde britânico, holandês, francês e turco, e para o sistema de saúde suplementar brasileiro, porém promove aumento de custos para esses sistemas. Estudos de avaliação econômica para avaliar sua incorporação ao SUS são necessários.**

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.

Conclusão: conforme relatório, trata-se de paciente de **23 anos**, em tratamento com alergista, devido a **UCE**. Em janeiro/2020 agravou os sintomas apresentando placas eritematosas pruriginosas difusas no corpo, sem resposta a anti histamínicos de segunda geração (bilastina, hidroxizine, levocetirizina) e **corticóides** (prednisona). Coursou com **ansiedade generalizada**, prejuízo da qualidade de vida, sendo iniciado tratamento psiquiátrico. Revisão clínica em maio/2020 demonstrou **Score UAS7=332 e DLQI=30** em maio/2020 a despeito da terapia otimizada. Iniciado com **Omalizumabe (Xolair)** mensal em agosto/2020, com melhora clínica gradual e controle da urticária, sendo possível suspender o anti histamínico de 2ª geração levocetirizina. Por dificuldade do convenio teve dose de janeiro/2021 não fornecida com fornecimento posterior no mês subsequente. **Necessita de omalizumabe, 300mg** por tempo indeterminado e contínuo, para controle mais adequado da doença, sem a necessidade de usar corticoide ou nenhum outro imunossupressor, e com o mínimo de efeitos adversos.

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 a otimização da dose até 4 vezes a dose padrão do anti-H1 como opção de segunda linha, etapas realizadas no tratamento da paciente. 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. Considerada eficaz e segura para promover controle sintomático de UCE moderada a severa. 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 como no caso, antecedendo a ciclosporina. É considerado custo-efetivo para os sistemas de saúde britânico, holandês, francês e turco, e de saúde suplementar brasileiro, porém promove aumento de custos para esses sistemas.

Diante do demonstrado a requisição, trata de medicamento, eficaz e seguro no tratamento da UCE, refratária ao tratamento com anti histamínicos de 2ª geração em altas doses, que é recomendado à condição da doença desta paciente de acordo com a literatura, e que, inclusive é reconhecimento pelo sistema de saúde suplementar brasileiro, como custo-efetivo. Conforme o relatório médico, inclusive convênio já reconheceu a necessidade do tratamento e a paciente foi contemplada com a medicação em questão. Assim, esta solicitação não de tratar de uma requisição que requeira avaliação de indicação, imprescindibilidade, substituição ou não pelo NATJUS de um tratamento. Trata-se de questão estritamente relacionada à gestão da assistência a saúde que foge à finalidade do NATJUS – TJMG.

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, Schmid-Grendelmeier P, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Vestergaard C, Wedi B, Werner RN, Zhao Z, Maurer 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 Crônica 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. Argolo PN, Gehlen B, Mousinho-Fernandes M, Kalil J, Motta AA, Agondi RC. Uso do omalizumabe na urticária crônica espontânea: o que fazer após 6 meses? **Arq Asma Alerg Imunol**. 2020;4(2):157-164. Disponível em:

http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=1080.

7. Barbosa AM, Araújo FM, Vieira L. Eficácia, segurança e custo-efetividade do omalizumabe para urticária crônica espontânea em pacientes maiores de 12 anos refratários aos anti-histamínicos: revisão rápida de evidências. **Rev Cient Esc Saúde Goiás**. 2019;5(2):64-82. Disponível em: https://www.saude.go.gov.br/images/imagens_migradas/upload/arquivos/2019-08/artigo_revisao_omalizumabe-para-urticaria-cronica-espontane_revisao-rapida-de-evidencias2.pdf.

8. 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:

01/05/2023

NATJUS - TJMG