

Data: 19/04/2013

Nota Técnica 51/2013

Solicitante:

Dr. Almir Prudente dos Santos
Juiz de Direito – Vara Única Cachoeira de Minas – MG

Número do processo: 0097.13.000479-5

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

TEMA: Omalizumabe no tratamento da asma grave.

Sumário

1. RESUMO EXECUTIVO	3
1.1. <i>CONTEXTUALIZAÇÃO</i>	3
1.2. <i>CONSIDERAÇÕES</i>	3
1.3. <i>CONCLUSÃO</i>	3
<i>ANÁLISE CLÍNICA DA SOLICITAÇÃO</i>	4
2. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1. <i>BASE DE DADOS CONSULTADA</i>	4
2.2. <i>PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA</i>	4
2.3. <i>Contextualização(1)</i>	4
2.4. <i>DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA(2)</i>	4
2.4.1. <i>INDICAÇÕES DE BULA</i>	5
2.4.2. <i>MECANISMO DE AÇÃO</i>	5
2.4.3. <i>ESQUEMA TERAPÊUTICO PRECONIZADO</i>	5
2.4.4. <i>PREÇO (CMED) – ATUALIZADA EM 22/11/2012(3)</i>	6
3. SIMULAÇÃO DE CUSTOS	6
4. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA (1,4,5).....	6
5. CONSIDERAÇÕES	9
6. CONCLUSÃO	9
7. REFERÊNCIAS.....	10

INFORMAÇÕES ENCAMINHADAS

Afirma que é portador de Asma Grave persistente de difícil controle (CID J45). Tendo início na infância, a doença evoluiu com piora progressiva, manifestando chiado torácico, dispneia aos mínimos esforços, interferindo profundamente em sua qualidade de vida, além de colocar sua vida em risco quando dos episódios de intenso broncoespasmo, necessitando de internação.

Informa, ainda, que, segundo relatório médico, as crises são contínuas, sendo que a doença não mais responde satisfatoriamente às medicações prescritas. Necessita, para uso contínuo e por tempo indeterminado, do seguinte medicamento: Xolair® (Omalizumabe).

Diz que não possui condições de adquirir o remédio tendo em vista seu alto custo.

Por fim, afirma que requereu o fornecimento de tal medicamento ao SUS, junto à Secretaria Estadual de Saúde sendo o requerimento indeferido, ao argumento de que a referida medicação não está contemplada no programa de medicamentos de alto custo do Ministério da Saúde.

1. RESUMO EXECUTIVO

1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO

A asma é uma das condições crônicas mais comuns que afeta tanto crianças quanto adultos, sendo um problema mundial de saúde e acometendo cerca de 300 milhões de indivíduos. Estima-se que, no Brasil, existam aproximadamente 20 milhões de asmáticos. Em 2011 foram registradas pelo DATASUS 160 mil hospitalizações em todas as idades, dado que colocou a asma como a quarta causa de internações.

1.2. CONSIDERAÇÕES

- Os efeitos da função renal ou hepática sobre a farmacocinética de omalizumabe não foram estudados, portanto pacientes portadores de disfunção renal ou hepática devem ser cuidadosamente monitorados. Foi informado que o paciente tem valor de creatinina de 1,21 sugerindo disfunção renal leve a moderada.
- Estudos que avaliaram a segurança do omalizumabe sugeriram risco de reações adversas graves como anafilaxia, neoplasias e eventos trombóticos.
- 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). Estes dados não foram fornecidos pelo requerente.
- Pacientes cujo nível basal de IgE ou peso corpóreo em kg estiverem fora dos limites da tabela de dose não devem receber omalizumabe. Estes dados não foram fornecidos pelo requerente.

1.3. CONCLUSÃO

O omalizumabe não é disponibilizado pelo SUS.

Atualmente, não há evidências suficientes na literatura de que o uso do medicamento omalizumabe resulte em benefício ao paciente portador de ASMA grave sobretudo em pacientes em que o nível sérico basal de imunoglobulina E (IgE) não foi medido.

ANÁLISE CLÍNICA DA SOLICITAÇÃO

2. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA

2.1. BASE DE DADOS CONSULTADA

Up to date e busca manual.

2.2. PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA

P – Paciente portador de ASMA grave

I – Omalizumabe (Xolair®)

C – Medicamentos fornecidos pelo SUS.

O – Eficácia e segurança.

2.3. CONTEXTUALIZAÇÃO(1)

Asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, na qual muitas células e elementos celulares têm participação. A inflamação crônica está associada à hiperresponsividade das vias aéreas, que leva a episódios recorrentes de sibilos, dispneia, opressão torácica e tosse, particularmente à noite ou no início da manhã. Esses episódios são uma consequência da obstrução ao fluxo aéreo intrapulmonar generalizada e variável, reversível espontaneamente ou com tratamento.

A asma é uma das condições crônicas mais comuns que afeta tanto crianças quanto adultos, sendo um problema mundial. Estima-se que, no Brasil, existam aproximadamente 20 milhões de asmáticos. Em 2011 foram registradas pelo DATASUS 160 mil hospitalizações em todas as idades, dado que colocou a asma como a quarta causa de internações.

2.4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA(2)

- Nome completo: Xolair®
- Princípio Ativo: Omalizumabe
- Fabricante: Novartis
- Apresentação: 150 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC + AMP VD INC DIL X 2 ML.

2.4.1. INDICAÇÕES DE BULA

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 (CI).

2.4.2. MECANISMO DE AÇÃO

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado derivado de DNA recombinante que se liga seletivamente à imunoglobulina E (IgE). O anticorpo é uma IgG1 kappa que contém regiões de estrutura humana com regiões determinantes complementares de um anticorpo murino humanizado que se liga à IgE.

2.4.3. ESQUEMA TERAPÊUTICO PRECONIZADO

A dose e frequência apropriadas de Xolair® 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 nestas medidas, 75 a 600 mg de Xolair® 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 (ver tabelas 2 e 3), não devem receber Xolair®.

Tabela 1 - ADMINISTRAÇÃO A CADA 4 SEMANAS. Doses de Xolair® (mg por dose) administradas por injeção subcutânea a cada 4 semanas

Nível de IgE basal (UI/mL)	Peso corpóreo (kg)									
	> 20–25	> 25–30	> 30–40	> 40–50	> 50–60	> 60–70	> 70–80	> 80–90	> 90–125	> 125–150
≥ 30–100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
> 100–200	150	150	150	300	300	300	300	300		
> 200–300	150	150	225	300	300					
> 300–400	225	225	300			Administração a cada duas semanas: Veja Tabela 3				
> 400–500	225	300								
> 500–600	300	300								
> 600–700	300									

Tabela 2 - ADMINISTRAÇÃO A CADA 2 SEMANAS. Doses de Xolair® (mg por dose) administradas por injeção subcutânea a cada 2 semanas

Nível de IgE basal (UI/mL)	Peso corpóreo (kg)										
	> 20-25	> 25-30	> 30-40	> 40-50	> 50-60	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150	
> 30-100	Administração a cada 4 semanas: veja Tabela 2										
> 100-200											
> 200-300						225	225	225	300	375	
> 300-400				225	225	225	300	300	450	525	
> 400-500			225	225	300	300	375	375	525	600	
> 500-600			225	300	300	375	450	450	600		
> 600-700		225	225	300	375	450	450	525			
> 700-800	225	225	300	375	450	450	525	600			
> 800-900	225	225	300	375	450	525	600				
> 900-1000	225	300	375	450	525	600					
> 1000-1100	225	300	375	450	600	NÃO ADMINISTRAR – não há dados disponíveis para recomendação de dose					
> 1100-1200	300	300	450	525	600						
> 1200-1300	300	375	450	525							
> 1300-	300	375	525	600							

2.4.4. PREÇO (CMED) – ATUALIZADA EM 22/11/2012(3)

Secretaria Executiva – CMED

150 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC + AMP VD INC DIL X 2 ML **R\$1.603,50**

Trata-se de medicamento em embalagens hospitalares e de uso restrito a hospitais e clínicas

3. SIMULAÇÃO DE CUSTOS

Levando-se em consideração a dose prescrita de 1 ampola a cada 4 semanas.

Custo de 4 semanas de tratamento = R\$ 1.603,50

4. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA (1,4,5)

A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT (2012), em sua diretriz atual sobre o manejo da asma, baseada na última diretriz da Iniciativa Global para Asma (Global Initiative for Asthma – GINA), divide o tratamento em cinco etapas. Cada paciente deve ser alocado em uma dessas etapas de acordo com seu tratamento atual e seu nível de controle e o tratamento é

ajustado num ciclo contínuo de acordo com as mudanças nos estados de controle da asma, vide tabela 3

Tabela 3 - Manejo da ASMA baseado no nível de controle

NÍVEL DO CONTROLE		AÇÃO		
CONTROLADA		Manter o tratamento e identificar a menor dose para manter o controle		
PARCIALMENTE CONTROLADA		Considerar aumentar a dose para atingir o controle		
NÃO CONTROLADA		Aumentar etapas até conseguir controle		
EXACERBAÇÃO		Tratar como exacerbação		
ETAPAS DO TRATAMENTO*				
ETAPA 1	ETAPA 2	ETAPA 3	ETAPA 4	ETAPA 5
EDUCAÇÃO E CONTROLE AMBIENTAL				
BD de curta ação por demanda		BD de curta ação por demanda		
Opções de medicamentos controladores para as etapas 2 a 5 ^b	Selecione uma das opções abaixo	Selecione uma das opções abaixo	Selecione uma das opções abaixo	Adicionar um ou mais em relação à etapa 4
	<i>Dose baixa de CI</i> Antileucotrienos	<i>Dose baixa de CI + LABA</i> Dose média ou alta de CI Dose baixa de CI + teofilina de liberação lenta	<i>Dose moderada ou alta de CI + LABA</i> Dose moderada ou alta de CI + LABA + antileucotrienos Dose moderada ou alta de CI + LABA + teofilina de liberação lenta	Corticoide oral na dose mais baixa possível Tratamento com anti-IgE

BD: broncodilatador; CI: corticoide inalatório; e LABA: *long-acting beta agonist* (β_2 -agonista de ação prolongada). *Os apêndices I e II discriminam a equipotência de medicamentos e de medicações controladoras; os medicamentos de resgate são comentados na Parte 5. ^bAs opções preferenciais para as etapas 2, 3 e 4 estão evidenciadas em negrito e itálico.

De acordo com a Portaria SAS/MS nº 709, de 17 de dezembro de 2010, que definiu o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento da ASMA no Brasil, a base do tratamento medicamentoso da asma persistente, em consonância com o conhecimento atual da fisiopatologia, é o uso continuado de medicamentos com ação anti-inflamatória, também chamados controladores, sendo corticosteroides inalatórios os principais deles. Aos controladores se associam medicamentos de alívio, com efeito broncodilatador. A via inalatória é sempre preferida, para o que se faz necessário o treinamento dos pacientes quanto à utilização correta de dispositivos inalatórios. Nas crises moderadas e graves, além de broncodilatador de curta ação, recomenda-se um curso de corticoterapia oral para a obtenção do estado de controle e seguimento da terapêutica anti-inflamatória com corticosteroide inalatório. Em relação ao tratamento de manutenção, esta mesma portaria estabelece que pacientes com asma grave frequentemente necessitam de cursos de corticoterapia sistêmica e, em muitos casos, a adição de corticosteroide oral se

faz necessária para obtenção de melhor controle. Corticosteroides por via oral, usados por curto período, podem também ser efetivos no tratamento de crises de rinite alérgica com intenso bloqueio nasal. Os corticoides sistêmicos mais usados são prednisona e prednisolona, os quais apresentam meia-vida intermediária e menor potencial para efeitos adversos.

Uma das opções terapêuticas de manutenção listadas na tabela 3 é o tratamento com medicamentos anti-IgE. Atualmente o único medicamento anti-IgE disponível no Brasil é o omalizumabe. O tratamento com este medicamento não está contemplado no protocolo estabelecido pela Portaria SAS/MS nº 709. Em 2012 a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS (CONITEC) avaliou a incorporação do omalizumabe ao arsenal terapêutico do SUS. Entre outras questões observou-se que os estudos disponíveis até o momento apresentam no máximo 1 ano (52 semanas) de duração. Portanto, seria necessário que se estabeleça o perfil de segurança de omalizumabe em um período maior de tempo, principalmente devido ao risco das reações adversas graves observadas como anafilaxia, neoplasias e eventos trombóticos.

Dados pós-comercialização mostraram uma prevalência de 0,2% de anafilaxia com o uso do omalizumabe. Os casos de reação anafilática foram relatados não apenas logo após a administração da primeira dose de omalizumabe, mas também após um ano de administração regular do medicamento. Por este motivo julgou-se necessário avaliar a necessidade de administração das doses do medicamento sob supervisão médica.

Nos estudos disponíveis até o momento, uma maior incidência de neoplasias foi descrita com o uso do omalizumabe (0,5%) em relação ao grupo controle (0,2%). Tipos de tumores variados foram observados, incluindo tumor de mama, próstata, melanoma, tumores cutâneos não melanocíticos e tumor de parótidas. Na maior parte dos estudos, os pacientes receberam o medicamento por até um ano. As consequências do uso prolongado ou em população com maior risco de doença maligna (idosos, fumantes) não está estabelecida.

Estudos que avaliaram a segurança do omalizumabe mostraram um risco aumentado de ocorrência de eventos trombóticos arteriais – ETAs (acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, infarto do miocárdio, angina instável e morte cardiovascular), em relação ao grupo controle.

Após avaliação da literatura disponível, os membros da CONITEC concluíram que no caso de casos de asma grave, que é a indicação proposta deste processo, os benefícios não sugeridos pelo uso do omalizumabe não mostraram significância estatística.

Por motivos listados acima, a CONITEC decidiu, por unanimidade, pela não incorporação do medicamento omalizumabe ao arsenal terapêutico do SUS para o tratamento da asma grave.

5. CONSIDERAÇÕES

- Os efeitos da função renal ou hepática sobre a farmacocinética de omalizumabe não foram estudados. Foi informado que o paciente tem valor de creatinina de 1,21 sugerindo disfunção renal leve a moderada.
- Estudos que avaliaram a segurança do omalizumabe sugeriram risco de reações adversas graves como anafilaxia, neoplasias e eventos trombóticos.
- 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). Estes dados não foram fornecidos pelo requerente.
- Pacientes cujo nível basal de IgE ou peso corpóreo em kg estiverem fora dos limites da tabela de dose não devem receber omalizumabe. Estes dados não foram fornecidos pelo requerente.

6. CONCLUSÃO

O omalizumabe não é disponibilizado pelo SUS.

Atualmente, não há evidências suficientes na literatura de que o uso do medicamento omalizumabe resulte em benefício ao paciente portador de ASMA grave sobretudo em pacientes em que o nível sérico basal de imunoglobulina E (IgE) não foi medido.

7. REFERÊNCIAS

1. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da ASMA. 2012; Available from:
http://www.sbpt.org.br/downloads/arquivos/COM_ASMA/SBPT_DIRETRIZES_MANEJO_ASMA_SBPT_2012.pdf
2. Bula Omalizumabe. Available from:
<http://www.portal.novartis.com.br/UPLOAD/lmgConteudos/1815.pdf>
3. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED Secretaria Executiva [Internet]. 2012. Available from:
http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/Lista_conformidade_200711.pdf?MOD=AJPERES
4. Omalizumabe para o tratamento da ASMA grave, Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS CONITEC. 2012; Available from:
http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Relatorio_CP_Omalizumabe_asma.pdf
5. Portaria SAS MS 709. 2010; Available from:
http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_asma.pdf