

Data: 07/02/2017

NT – 03/2017

Solicitante: Juiz Carlos José Cordeiro

2ª Vara Cível da Comarca de Uberlândia

Número do processo: 5001645-73.2017.8.13.0702 (PJe)

Autor: L.L.A.R.

Ré: UNIMED Uberlândia

| | |
|---------------------|----------|
| Medicamento | x |
| Material | |
| Procedimento | |
| Cobertura | |

TEMA:

Sumário

| | |
|--|---|
| 1.Demanda | 2 |
| 2.Contexto | 3 |
| 3.Pergunta estruturada | 4 |
| 4. Descrição da tecnologia solicitada | 4 |
| 5. Revisão da literatura..... | 4 |
| 6. Disponibilidade na ANS/SUS..... | 7 |
| O medicamento não é disponibilizado pelo SUS..... | 7 |
| A CONITEC avaliou o medicamento em 2012 para asma grave e não recomendou sua incorporação para esta finalidade. | 7 |
| O medicamento não tem cobertura obrigatória pela ANS. | 7 |
| 7. Recomendação | 7 |
| Referências | 8 |

1.Demanda


Uberlândia, 03 de fevereiro de 2017

Ofício nº : 0057/2017
Autos : 5001645-73.2017.8.13.0702 (PJe)
Ação : Procedimento Comum
Partes :
Unimed Uberlândia - Coop Reg Trabalho Médico

Ilmo(a). Senhor(a),

Pelo presente, extraído dos autos acima citados, encaminho a V. Sa. cópia da decisão proferida por este juízo, bem como da petição inicial, para SOLICITAR informações técnicas ao NATS, acerca da efetividade do medicamento "OMALIZUMAB (XOLAIR), a ser aplicado na forma de 2 amplas a cada 30dias em ambiente hospitalar ou clínica com médico responsável. Anexo.

Atenciosamente,


Marília Caixeta Peres Oliveira
Escrivã Judicial
Assino por ordem este magistrado

RELATÓRIO MÉDICO

90' 2+

A paciente [] está em acompanhamento sob meus cuidados por quadro de urticária crônica espontânea que iniciou em outubro de 2016. A mesma vem utilizando bilastina 20mg 4X/dia, sem controle dos sintomas, que melhoram parcialmente apenas com o uso de prednisona.

A urticária que não é bem controlada provoca redução significativa na qualidade de vida do paciente, com prejuízo ao sono e às atividades sociais e profissionais, principalmente por causa do prurido intenso e alterações na pele. Além disso, o uso frequente de corticosteróides pode levar a uma série de efeitos colaterais potencialmente graves, colocando em risco a saúde da paciente.

A *World Allergy Organization* (WAO) (Allergy 2014 DOI: 10.1111/all.12313) recomenda um algoritmo para o tratamento das urticárias crônicas. Esse algoritmo envolve o uso de drogas imunossupressoras (ex. ciclosporina) e/ou a anti-IgE (omalizumab) para o tratamento dos pacientes que não apresentam controle dos sintomas com anti-histamínicos em doses altas, como é o caso da paciente. A desvantagem do uso da ciclosporina nestes casos, se refere ao potencial de efeitos colaterais importantes, principalmente relacionado a doenças renais e infecciosas. O omalizumab, por sua vez, é uma droga que apresenta um bom perfil de segurança, e que já demonstrou eficácia no controle da urticária em diversos estudos, sendo a única medicação além dos anti-histamínicos licenciada para o uso na urticária crônica espontânea.

Dessa maneira, recomendo o tratamento com omalizumab para a paciente, visando um controle mais adequado da urticária sem a necessidade de usar corticosteróides ou nenhum outro medicamento imunossupressor, e com um risco mínimo de efeitos adversos. A dose inicialmente a ser utilizada será de 300mg 1x/mês, devendo ser continuada por tempo indeterminado, e deverá ser suspensa caso não seja alcançado o benefício esperado.



Luis Felipe Chiaverini Ensina – CRM 86.759

Dr. Luis Felipe C. Ensina
Alergia e Imunologia
CRM-SP 86758 / ROE 25413

2.Contexto

A urticária é uma doença que acomete 15 a 25% dos indivíduos da população em geral, em algum momento da vida. Estima-se também que 0,1% da população examinada em consultas dermatológicas apresente urticária. Entre os pacientes com urticária, 50% apresentarão a doença por pelo menos um ano e 20% além de 20 anos. Definimos urticária crônica (UC) como aquela que aparece pelo menos quatro vezes por semana, em um período não inferior a seis semanas. Embora a urticária seja comum em qualquer idade, observamos que a urticária aguda (UA) é mais freqüente em crianças e adultos jovens, enquanto que a UC ocorre, em geral, na meia idade.

Quando a urticária ocorre associada ao angioedema o prognóstico é pior, predispondo 75% destes pacientes a apresentar este quadro por um período superior a cinco anos.

Entre as UC pelo menos 70% terão causa indefinida após uma investigação detalhada, ou seja, serão classificadas como urticárias crônicas idiopáticas (UCI). A incidência da UCI é desconhecida,

porém estima-se uma variação de 0,1% a 3% na população em geral, sendo mais comum nas mulheres, numa proporção de duas mulheres para cada homem².

3. Pergunta estruturada

Paciente: com urticária crônica espontânea

Intervenção: Omalizumabe (Xolair®)

Comparação: demais opções terapêuticas com anti-histamínicos e outras drogas.

Desfecho: melhor controle clínico, melhor qualidade de vida.

4. Descrição da tecnologia solicitada

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante anti-imunoglobulina E (anti-IgE), que age impedindo a ligação da IgE com o receptor de alta afinidade (FcεRI) nos mastócitos e basófilos. Mais de 95% da molécula de omalizumabe é constituída de um suporte IgG1 humana. Ele se liga a IgE livre circulante, e essa ligação omalizumabe-IgE forma complexos imunes que não se ligam diretamente aos receptores celulares. Esses complexos pequenos são eliminados pelo sistema retículo-endotelial e incapazes de ativar o sistema do complemento, portanto, não estão associados a doenças relacionadas com imunocomplexos (tipo III da classificação de Gell e Coombs). O anticorpo reconhece somente a IgE, independentemente da sua especificidade ao alérgeno. A diminuição das concentrações de IgE resultante de sua ação é de 90 a 99%. Até o momento, não foram observadas diferenças clínicas importantes na farmacocinética em relação à idade, sexo ou raça.

Registro ANVISA > 100680983 – Vencimento em 10/2019^a

5. Revisão da literatura

^a http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/rconsulta_produto_internet.asp
Acesso em 09/05/2016

| Base de dados | Estratégia de busca | Artigos encontrados | Artigos selecionados |
|--|--------------------------|---------------------|----------------------|
| <i>uptodate</i> | omalizumab | 1 | 1 |
| Dynamed | omalizumab | 1 | 1 |
| PubMed | Omalizumab AND urticaria | 319 | 5 |
| <i>National Institute for Health and Care Excellence do Reino Unido (NICE)</i> | Omalizumab | 1 | 1 |
| <i>Conitec</i> | 1 | 1 | 1 |

Zao e col publicaram revisão sistemática recente ¹ de ensaios clínicos randomizados placebo controlados para verificar a eficácia e segurança do omalizumabe para o tratamento de urticária crônica. Foram incluídos sete ensaios clínicos com 1.312 pacientes. A dose de omalizumabe variou de 75-600 mg a cada 4 semanas. Os efeitos do omalizumabe foram dose dependentes, com forte redução semanal do prurido, comparado com grupo placebo, observado com 300 mg. As taxas de resposta completa foram significativamente maiores no grupo omalizumabe (RR 4,55; p< 0,00001). A metanálise mostrou alto grau de evidência para eficácia e segurança do omalizumabe no tratamento de pacientes com urticária crônica na dose de 300 mg a cada 4 semanas.

Lopez e col realizaram revisão sistemática e identificaram quatro revisões sistemáticas, incluindo cinco ensaios clínicos randomizados. As evidências foram combinadas seguindo a abordagem GRADE. Concluiu-se que omalizumabe reduziu os sintomas e melhorou a qualidade de vida em pacientes com urticária espontânea crônica.²

Urgert publicou revisão sistemática recente que avaliou a qualidade da evidência sobre os efeitos do omalizumabe como tratamento em pacientes com CSU. Foram incluídos cinco ensaios clínicos randomizados (n=1.116). Todos os ensaios clínicos foram julgados como tendo um baixo risco de viés. Houve uma melhora estatisticamente significativa nas medidas de atividade da doença e qualidade de vida após o tratamento com omalizumabe, quando comparado com placebo. A resposta completa e resposta parcial foram mais frequentes após o tratamento com omalizumabe [razão de risco (RR) 6,44, 95% CI 3,95 -10,49 e RR 4,08, 95% CI 2,98-5,60, respectivamente]. Não houve diferença na proporção de participantes que relataram eventos adversos entre os grupos de tratamento omalizumabe e placebo (RR 1,05 com 95%IC de 0,96-1,16). Havia evidência de alta qualidade para apoiar a eficácia e a segurança do omalizumabe 300mg por mês para o tratamento da CSU até 6 meses.³

Maurer e col. publicaram estudo fase III, randomizado, duplo cego, multicêntrico que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança do omalizumabe em pacientes com urticária crônica moderada/grave que permaneceram sintomáticos apesar do uso de anti-histamínicos nas doses usuais. Foram randomizados 323 pacientes para receber três injeções sub-cutâneas a cada quatro semanas nas doses de 75 mg, 150 mg ou 300 mg ou placebo, seguido de um período de 16 semanas de observação. O desfecho primário de eficácia foi a alteração a partir da linha de base sobre a melhora do prurido em termos de gravidade (variando de 0 até 21, com os mais altos escores indicando maior gravidade). No início do estudo o escore era de aproximadamente 14 em todos os grupos. Com 12 semanas a alteração média da melhora do prurido foi de $-5,1 \pm 5,6$ no grupo placebo, $-5,9 \pm 6,5$ no grupo de 75 mg ($p=0,46$), $-8,1 \pm 6,4$ no grupo 150 mg ($p=0,001$) e $-9,8 \pm 6,0$ no grupo de 300 mg ($p<0,001$). A maioria dos resultados secundários pré-especificados na semana 12 mostrou efeitos dose-dependentes semelhantes. A frequência de efeitos adversos foi semelhante entre os grupos. O estudo concluiu que o omalizumabe diminui os sintomas da urticária crônica em pacientes que se mantêm sintomáticos apesar do uso de anti-histamínicos.⁴

ASTERIA I⁵ é um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado que avaliou a eficácia e a segurança de omalizumabe sub-cutâneo como terapia adjuvante durante 24 semanas em pacientes com urticária crônica idiopática espontânea, que permaneceram sintomáticos apesar do tratamento com anti-histamínicos em doses usuais. Os pacientes tinham entre 12 e 75 anos e foram randomizados (1:1:1:1) para receber omalizumabe nas doses 75 mg, 150 mg, 300 mg ou placebo a cada 4 semanas durante 24 semanas com seguimento de 16 semanas. O desfecho primário foi a alteração do escore de prurido semanal (ISS) a partir da linha de base com 12 semanas. O grupo omalizumabe de 300mg foi o grupo que apresentou redução significativa do ISS semanal ($P < 0,0001$) e com maiores porcentagens de pacientes com controle dos sintomas.

A revista *point of care* Dynamed⁶ recomenda a adição do uso de omalizumabe sub-cutâneo ao anti-histamínico, na dose entre 150-300 mg a cada 4 semanas como opção após persistência dos sintomas depois de 4 semanas de tratamento (Recomendação forte com elevado nível de evidência).⁷

A NICE recomendou o uso de omalizumabe em paciente acima de 12 anos com urticária crônica grave, que não respondeu a outros tratamentos.⁸

A Revista Internacional Prescrire (sem conflitos de interesse) considera os ensaios clínicos que estudaram omalizumabe na urticária crônica muito curtos em termos de tempo de seguimento e com amostras muito pequenas para determinar o risco de eventos adversos graves como câncer, anafilaxia e doenças cardiovasculares. Além de não ter sido comparado com corticosteroide (medicamento utilizado em casos de não resposta ao uso dos anti-histamínicos habituais)⁹

● **Omalizumab has only modest and transient symptomatic efficacy when an antihistamine is ineffective. Its adverse effects can be severe, and its safety during long-term use is uncertain. Omalizumab is not better than a corticosteroid.**



Patients with chronic spontaneous urticaria have permanent or recurrent pruritic lesions that last at least 6 weeks, with no identified cause. Angioedema occurs in 40% of patients, especially on the face, lips, extremities and genitalia. Prevalence is highest in women aged between 30 and 50 years (1).

Rev Prescrire March 2015; 35 (377): 174-175

6. Disponibilidade na ANS/SUS

O medicamento não é disponibilizado pelo SUS.

A CONITEC avaliou o medicamento em 2012 para asma grave e não recomendou sua incorporação para esta finalidade.

O medicamento não tem cobertura obrigatória pela ANS.

7. Recomendação

Há indicação à luz da evidência científica com ressalvas para uso do omalizumabe no tratamento de pacientes com quadro de urticária crônica espontânea idiopática, que não responderam ao uso de anti-histamínicos.

Importante salientar que os estudos que pesquisaram sobre a eficácia do omalizumabe, apresentaram tempo de acompanhamento de no máximo 24 semanas, e há descrição de efeitos colaterais importantes em longo prazo (trombocitopenia, efeitos cardíacos, aumento da frequência de infecções).

Portanto o NATS recomenda o uso do omalizumabe por um período de no máximo 24 semanas.

Referências

1. Zhao Z-T, Ji C-M, Yu W-J, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. March 2016. doi:10.1016/j.jaci.2015.12.1342.
2. López M, Navajas-Galimany L. What are the effects of omalizumab in refractory chronic spontaneous urticaria? *Medwave*. 2015;15 Suppl 3:e6346. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26731420>.
3. 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):404-415. doi:10.1111/bjd.13845.
4. Maurer M, Rosén K, Hsieh H-J, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368(10):924-935. doi:10.1056/NEJMoa1215372.
5. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2015;135(1):67-75. doi:10.1038/jid.2014.306.
6. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 115276, Urticaria; [updated 2015 Jul 01. 2016].
7. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868-887. doi:10.1111/all.12313.
8. NICE. Omalizumab for previously treated chronic spontaneous urticaria | Guidance and guidelines | NICE.
9. Prescrire R. Omalizumabe (Xolair) and chronic spontaneous urticaria. *Prescrire Int*. 2015;35(377):174-175.

Anexo 1 – Pirâmide das evidências



Pirâmide da evidência. Fonte: adaptado de Chiappelli et al