NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NatJus

NOTA TÉCNICA

DEMANDA OMALIZUMABE / URTICÁRIA CRÔNICA ESPONTÂNEA REFRATÁRIA AO TRATAMENTO COM ANTI-HISTAMÍNICOS EM DOSES QUADRUPLICADAS

PROCESSO: 0707405-54.2022.8.07.0018

Vara/ Serventia: 5ª Vara da Fazenda Pública e Saúde Pública do DF

ABREVIATURAS:

PF: Preço Fábrica ou Preço Fabricante

PMC: Preço Máximo ao consumidor

UCE: urticária crônica espontânea

CCP: ciclosporina

OZB: omalizumabe

1. PACIENTE

1.1. Nome:

M. C. N.

1.2. Data de nascimento:

29/09/1985.

1.3. Sexo:

Feminino.

1.4. Diagnóstico:

Urticária crônica espontânea (CID10: L50).

1.5. Meios confirmatórios do diagnóstico já realizados:

Não foram anexados ao processo resultados de exames complementares.

1.6. Resumo da história clínica:

Segundo relatórios emitidos em 30/05/2022 e 06/06/2022 pela Dra. Daniela Farah Teixeira Raeder – CRM/DF 18174 (ID 127649090), a Sra. M. C. N., 36 anos, apresenta urticária crônica espontânea (CID10: L50) desde 2021. Descreve que a enfermidade da Requerente se encontra não controlada no momento (índice de atividades UAS 7 pontuando 50), apesar de tratamento com anti-histamínicos em dose quadruplicada e montelucaste.

Diante das informações supracitadas, a médica assistente solicita para a Requerente o medicamento omalizumabe, fármaco não padronizado pelo SUS no tratamento da urticária crônica espontânea.

Em um dos relatórios anexados ao processo (ID 127649090 - Pág. 1), médica assistente descreve que "*segundo algoritmo de tratamento da urticária crônica espontânea proposto por consenso internacional, não há outra medicação disponível no SUS que possa substituir o omalizumabe, já que a ciclosporina só estaria indicada se a paciente não responder ao tratamento com omalizumabe*".

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1. Tipo da Tecnologia:

Medicamento.

2.2. Princípio Ativo:

Omalizumabe.

2.3. Via de administração:

Via subcutânea.

2.4. Posologia:

Segundo relatório médico anexado ao processo (ID 127649090 - Pág. 5), a Requerente deverá utilizar por tempo indeterminado 300mg do omalizumabe, uma vez por mês.

2.5. Registro na ANVISA?

Sim.

2.6. Situação do registro (ativo/inativo/desconhecido):

Ativo.

2.7. Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim.

2.8. Oncológico?

Não.

2.9. Previsto em PCDT do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não.

2.10. O medicamento, procedimento ou produto está disponível no SUS?

O omalizumabe não é padronizado no SUS para o tratamento da urticária crônica espontânea.

2.11. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Anti-histamínicos.

2.12. Em caso de medicamento, descrever se existe genérico ou similar:

Não existe genérico ou similar.

2.13. Custo da tecnologia (DF - ICMS17%):

Denominação genérica	Laboratório	Marca comercial	Apresentação	PF
Omalizumabe	Novartis	Xolair	1 seringa preenchida contendo 150mg.	R$ 2.562,17
Ciclosporina	Novartis	Sandimmun	1 caixa contendo 50 cápsulas de 100mg	R$ 694,08 (PMC) Preço por cada comprimido: R$ 13,88

*PF: Preço Fábrica; PMC: Preço Máximo ao Consumidor

Custo anual do tratamento (estimado pelo PF):

o Preço Fábrica ou Preço Fabricante (PF) é o preço a ser praticado pelas empresas fabricantes, importadoras ou distribuidoras. O PF é o preço máximo permitido para venda às farmácias, drogarias e para entes da Administração Pública. O Preço Máximo ao Consumidor (PMC) é o preço a ser praticado pelo comércio varejista de medicamentos, ou seja, farmácias e drogarias, tendo em vista que este contempla tanto a margem de lucro como os impostos inerentes a esses tipos de comércio. Medicamentos em embalagens hospitalares e de uso restrito a hospitais e clínicas não podem ser comercializados pelo Preço Máximo ao Consumidor.

Segundo relatório médico anexado ao processo (ID 127649090 - Pág. 5), a Requerente deverá utilizar omalizumabe 300mg, por tempo indeterminado, uma vez por mês. Assim, estima-se o custo anual do tratamento demandado em R$ 61.492,08.

Ressalta-se que a ciclosporina, medicação apontada pelos principais consensos médicos como uma opção terapêutica no tratamento de formas graves e refratárias de urticária crônica espontânea, é utilizada usualmente na dose de 3mg/kg/dia. Assim, um paciente de 65kg necessitaria utilizar 200mg de ciclosporina diariamente. Nesse contexto, o custo anual do tratamento com a ciclosporina é estimado em R$ 9.993,60 (60 comprimidos de 100mg por mês, 720 comprimidos de 100mg em um ano).

2.14. Fonte de custo da tecnologia:

Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED. Tabela publicada em 06/05/2022, contendo o PF e o PMC de medicamentos por princípio ativo, encontra-se disponível no portal da ANVISA.

3. EVIDÊNCIAS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TECNOLOGIA

3.1. Sobre a urticária crônica espontânea (UCE):

A UCE é uma doença comum, afetando até 1% dos adultos em algum momento de suas vidas, de provável natureza autoimune (sua etiologia e fisiopatologia ainda são incertas). Caracteriza-se pelo surgimento de lesões cutâneas do tipo urticária (placas elevadas avermelhadas) bastante pruriginosas que duram individualmente até 24h. Cada lesão desaparece espontaneamente, porém novas lesões surgem em outras localizações. O indivíduo com UCE apresenta urticária, na maioria dos dias, por um período maior que 6 semanas, não sendo

identificada associação com alérgenos ambientais. Ela também pode causar, além das lesões cutâneas, o angioedema, que é um aumento súbito de volume de lábios, bochechas, pálpebras ou de extremidades.

A UCE tende a ser uma doença autolimitada, com a maioria dos casos melhorando espontaneamente em 2 a 5 anos. Embora raramente evolua com complicações graves e potencialmente letais, pode comprometer significativamente a qualidade de vida dos indivíduos por ela acometidos, pois, além do efeito estético das lesões cutâneas, há muito prurido a elas associado.

3.2. Sobre os instrumentos de avaliação do UCE quanto a sua atividade e resposta ao tratamento:

A principal ferramenta para avaliar a atividade de doença na UCE é o escore UAS7. Ele é baseado na avaliação de seus principais sinais (urticária) e sintomas (prurido) surgidos nos últimos 7 dias, que são documentados pelo paciente. Seus valores variam de 0 a 42, sendo que valores mais altos indicam maiores níveis de atividade de doença (maior número de lesões urticariformes e mais prurido).

3.3. Sobre o tratamento da UCE:

Apesar de não ser uma doença alérgica verdadeira, a base do tratamento da UCE é o uso de antialérgicos do tipo anti-histamínicos (bloqueadores H1) de segunda geração. Estes inicialmente devem ser usados em doses padrão continuamente. Se houver falha, pode-se tentar aumentar a sua posologia para até 4 vezes a dose padrão. Nos casos em que a UCE não responde a essas medidas, pode-se tentar a associação de anti-histamínicos de primeira com os de segunda geração ou associar drogas antileucotrienos (montelucaste, por exemplo) aos antialérgicos (evidência fraca). Se mesmo assim a doença permanecer ativa, ela deve ser considerada refratária, e, nesses casos, as duas principais opções terapêuticas são a ciclosporina e o omalizumabe.

3.4. Sobre o uso da ciclosporina (CCP) no tratamento da UCE:

A ciclosporina é um imunossupressor da classe dos inibidores da calcineurina que se mostrou eficaz no tratamento da UCE, podendo ter efeito rápido e induzir remissão prolongada após sua suspensão. Vena *et al*, em ensaio clínico duplo-cego, placebo-controlado, comparou a CCP *versus* placebo no tratamento da UCE, tendo mostrado redução estatisticamente significativa nos escores de sintomas nos pacientes tratados com CCP em relação àqueles que usaram placebo[1]. Revisão sistemática e metanálise publicada em 2018, na qual foram incluídos 18 estudos (909 participantes), entre eles dois estudos randomizados e controlados, mostrou que pacientes com UCE tratados com doses baixas a moderadas de CCP apresentaram taxas de resposta nas semanas de tratamento 4, 8 e 12 de 54%, 66% e 73%, respectivamente[2]. O que limita o uso da CCP são seus potenciais efeitos colaterais, entre eles hipertensão, insuficiência renal e hipercalemia. No entanto, tais efeitos adversos são menos comuns com as doses de CCP usadas no tratamento da UCE, que, em geral, são menores que as utilizadas para as outras indicações da CCP.

3.5. Sobre o omalizumabe (OZB) no tratamento da UCE:

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal que bloqueia a imunoglobulina E (IgE), substância produzida pelo sistema imunológico e envolvida em reações alérgicas e na UCE. Vários estudos mostraram eficácia e segurança dessa medicação no tratamento da UCE, com um perfil de efeitos colaterais muito seguro. Kaplan *et al*, em ensaio clínico fase III, mostrou superioridade do OZB em relação ao placebo no tratamento de pacientes com UCE que não haviam respondido previamente ao tratamento padrão com anti-histamínicos, sem diferenças em relação à taxa de efeitos colaterais[3]. Zhao *et al*, em metanálise publicada em 2016 que incluiu 7 ensaios clínicos randomizados e controlados,

mostrou que os pacientes tratados com o OZB tiveram redução significativa dos escores de prurido e coceira comparados com o grupo que recebeu placebo, com taxas de efeitos colaterais similares nos dois grupos[4].

3.6. Recomendações das sociedades médicas de dermatologia e alergia:

O consenso da *World Allergy Organization* para o tratamento da UCE, publicado em 2018, recomenda os seguintes passos no seu tratamento medicamentoso[5]:

1ª linha: Anti-histamínicos de segunda geração em dose padrão.

2ª linha: Aumento na dose dos anti-histamínicos de segunda geração até 4 vezes a dose padrão.

3ª linha: Omalizumabe.

4ª linha: Ciclosporina.

O *guideline* americano, publicado no ano de 2014, recomenda os seguintes passos no tratamento medicamentoso da UCE[6]:

1ª linha: Anti-histamínicos de segunda geração em dose padrão.

2ª linha: Aumento na dose dos anti-histamínicos de segunda geração até 4 vezes a dose padrão, com ou sem a adição de outras terapias (anti-histamínicos bloqueadores H2, antileucotrienos ou anti-histamínicos bloqueadores H1 de primeira geração à noite).

3ª linha: Uso de potentes anti-histamínicos de primeira geração.

4ª linha: Omalizumabe ou Ciclosporina.

4. <u>BENEFÍCIO/EFEITO/RESULTADO ESPERADO DA TECNOLOGIA</u>

Reduzir intensidade e frequência de surgimento das lesões urticariformes.

5. RECOMENDAÇÕES DA COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS DO SUS (CONITEC)

Não existe manifestação da CONITEC sobre o uso do omalizumabe no tratamento da UCE.

6. CONCLUSÕES

Diante da documentação anexada ao processo e da literatura médica disponível sobre o tratamento da UCE, este NATJUS tece os seguintes comentários sobre a demanda:

a) A Requerente, por ter UCE refratária aos tratamentos de primeira e de segunda linha (dose quadruplicada de anti-histamínicos de segunda geração), pode se beneficiar com o uso do omalizumabe ou da ciclosporina. Nenhum desses medicamentos é padronizado no SUS para o tratamento dessa enfermidade. Há evidências científicas de que ambos podem trazer benefícios aos portadores de UCE, reduzindo as lesões cutâneas e o prurido, e melhorando assim a qualidade de vida dos pacientes acometidos (vide itens 3.3, 3.4 e 3.5);

b) Embora não haja indicação em bula para o uso da ciclosporina no tratamento da UCE, seu uso nessa enfermidade encontra amplo respaldo na literatura e nos consensos médicos (vide itens 3.4 e 3.6);

c) O omalizumabe apresenta um perfil de segurança e de efeitos colaterais considerado melhor que o da ciclosporina. No entanto, ele apresenta um custo bem superior a esta (vide item 2.13);

d) A última diretriz internacional para o tratamento da UCE recomenda que o omalizumabe e a ciclosporina sejam utilizados como opções de 3ª e de 4ª linha, respectivamente, no tratamento dessa enfermidade. A recomendação nessa

ordem levou em consideração o fato de o omalizumabe ter um melhor perfil de efeitos colaterais que a ciclosporina. Ademais, o uso da ciclosporina na UCE é "*off label*". Tal recomendação não levou em consideração questões de custo para a sociedade[6];

e) Em demandas similares à tratada pela presente nota, a SES/DF recentemente declarou que a ciclosporina, assim como o omalizumabe, não é padronizada no SUS para o tratamento da UCE (vide processos 0709044-44.2021.8.07.0018 e 0701645-61.2021.8.07.0018).

Diante das informações supracitadas, este NATJUS considera a demanda pelo omalizumabe como **JUSTIFICADA COM RESSALVAS**.

6.2. Há evidências científicas?

Sim.

6.3. Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM:

A Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) nº 1.4511 traz a definição de urgência e emergência[7]:

"*Define-se por URGÊNCIA a ocorrência imprevista de agravo à saúde com ou sem risco potencial de vida, cujo portador necessita de assistência médica imediata.*

Define-se por EMERGÊNCIA a constatação médica de condições de agravo à saúde que impliquem em risco iminente de vida ou sofrimento intenso, exigindo, portanto, tratamento médico imediato".

Assim, de acordo com a definição do CFM, não se pode considerar o caso analisado por esta nota técnica como uma urgência ou emergência médica.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Vena et al. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.J Am Acad Dermatol. 2006;55(4):705.*
2. *Kulthanan et al. Cyclosporine for Chronic Spontaneous Urticaria: A Meta-Analysis and Systematic Review.J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(2):586*
3. *Kaplan et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy.J Allergy Clin Immunol. 2013;132(1):101.*
4. *Zhao et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials.J Allergy Clin Immunol. 2016;137(6):1742.*
5. *Zuberbier et al. Allergy. 2018 Jul;73(7):1393-1414. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria.*
6. *Bernstein et al.The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. J Allergy Clin Immunol. 2014;133:1270-7Mena et al. Urgência e Emergência: os conceitos frente às normas administrativas e legais e suas implicações na clínica médica. Saúde, Ética & Justiça. 2017;22(2):81-94.*
7. *Mena et al. Urgência e Emergência: os conceitos frente às normas administrativas e legais e suas implicações na clínica médica. Saúde, Ética & Justiça. 2017;22(2):81-94.*

NATJUS RESPONSÁVEL: NATJUS/TJDFT

BSB, 12/07/2022