

**NOTA TÉCNICA DE MEDICAMENTO
10/06/20201**

Omalizumabe (Xolair®) para tratamento de urticária crônica espontânea

A nota técnica contém a análise farmacêutica (I) e a análise baseada em evidência científica (II).

I. ANÁLISE FARMACÊUTICA

1. O medicamento está registrado na ANVISA? () Não (X) Sim

Registro MS nº 1.0068.0983.

2. Em caso de haver registro na ANVISA, quais são as indicações previstas na bula?

- Urticária Crônica Espontânea (UCE) - é indicado como terapia adicional para uso adulto e pediátrico (acima de 12 anos de idade) em pacientes com urticária crônica espontânea refratária ao tratamento com anti-histamínicos H1.
- Asma Alérgica.
- Rinossinusite Crônica com Pólipo Nasal (RSCcPN).

Data de publicação da bula profissional no sítio da ANVISA: 18/03/2021.

3. Ainda em caso de haver registro na ANVISA, a prescrição está de acordo com as indicações da bula? () Não (X) Sim

4. Existe medicamento genérico ou similar para o tratamento da enfermidade? Em caso positivo, qual(is)? (X) Não () Sim, _____

Trata-se de fabricante exclusivo: Xolair® (NOVARTIS BIOCIECIAS S.A).

5. O medicamento está incluído na Relação Municipal de Medicamentos (REMUME), Relação Estadual de Medicamentos (RESME) ou na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)? Se sim, qual(is)?

(X) Não () Sim, _____

6. Há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) ou Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT), no âmbito do SUS, para a doença que acomete o paciente? Em caso positivo, especificar qual é.

(X) Não () Sim, _____

7. Quais são os medicamentos disponibilizados pelo SUS para o tratamento da doença que acomete o paciente?

O SUS disponibiliza os medicamentos loratadina (anti-histamínico de 2ª geração não sedante), maleato de dexclorfeniramina (anti-histamínico de 1ª geração), prednisona (corticosteróide) e a prednisolona (corticosteróide) por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF).

No âmbito do SUS, os medicamentos disponíveis para o tratamento de doenças ou de agravos são aqueles padronizados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). As responsabilidades das instâncias gestoras do SUS (Federal, Estadual e Municipal), em relação aos medicamentos, estão definidas em 3 Componentes: Básico, Estratégico e Especializado (quadro 1).

Quadro 1 Componentes da Assistência Farmacêutica e responsabilidades das instâncias gestoras

	Componente Básico da AF (CBAF) PRC nº 2, de 28 de setembro de 2017, Capítulos I, II e III, Título III e PRC nº 6, de 28 de setembro de 2017, Capítulo I, Título V	Componente Estratégico da AF (CESAF)	Componente Especializado da AF (CEAF) PRC nº 2, de 28 de setembro de 2017, Capítulos I, II, III e IV, Título IV e PRC nº 6, de 28 de setembro de 2017, capítulo II, Título V
Finalidade	Medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em Saúde Ex.: Hipertensão, Diabetes	Medicamentos para tratamento de doenças de perfil endêmico Ex.: Tuberculose, Hanseníase, AIDS	Medicamentos para tratamento de doenças e agravos menos prevalentes e com alto impacto financeiro Ex.: Artrite Reumatoide, Alzheimer, Esclerose Múltipla, Hepatites B e C
Financiamento	Federal - R\$5,58/hab/ano* Estadual – R\$2,36/hab/ano* Municipal – R\$2,36/hab/ano*	Federal	Federal: Grupos 1A e 1B Estadual: Grupo 2 Municipal: Grupo 3
Gerenciamento	Federal: aquisição e distribuição aos Estados de medicamentos contraceptivos e insumos do Programa Saúde da Mulher e de Insulinas Humanas NPH e Regular Estadual: recebimento, armazenamento e distribuição aos municípios dos produtos adquiridos pelo Ministério da Saúde Municipal: aquisição dos medicamentos do elenco do CBAF; recebimento, armazenamento, distribuição e dispensação de todos os medicamentos aos usuários - quer sejam aqueles adquiridos pelo município quer sejam os adquiridos pelo Ministério da Saúde	Federal: aquisição e distribuição aos Estados Estadual: recebimento, armazenamento e distribuição aos municípios Municipal: recebimento, armazenamento e dispensação aos usuários	Federal: aquisição e distribuição aos Estados dos medicamentos do Grupo 1A e financiamento do Grupo 1B Estadual: aquisição dos medicamentos dos Grupos 1B e 2; armazenamento, distribuição e dispensação aos usuários dos medicamentos dos grupos 1A, 1B e 2 Municipal: aquisição, recebimento, armazenamento e dispensação aos usuários dos medicamentos do Grupo 3 (previstos no CBAF). Os medicamentos dos demais grupos (1 e 2) podem ser dispensados pelos municípios, conforme pactuação regional.
Locais de acesso	Municipal: Unidades Básicas de Saúde	Municipal: Unidades Básicas de Saúde	Estadual: Farmácias das Regionais de Saúde para medicamentos dos grupos 1A, 1B e 2 Municipal: Unidades Básicas de Saúde para medicamentos do Grupo 3

Sobre a política de incorporação de medicamentos no SUS

Com relação aos medicamentos não contemplados pelos Componentes da Assistência Farmacêutica salientamos que a legislação regente da matéria, a Lei nº 12.401/2011, no seu artigo 19Q, estabelece que “a incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS”.

O Decreto nº7.508/2011, no artigo 26, dispõe que “o Ministério da Saúde é o órgão competente para dispor sobre a RENAME e os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em âmbito nacional, observadas as diretrizes pactuadas pela CIT”.

Portanto, é competência do Ministério da Saúde atualizar a RENAME e os PCDT, inserir ou padronizar medicamentos no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, os quais, obrigatoriamente devem ser fornecidos de acordo com os critérios estabelecidos pelo mesmo.

8. O medicamento postulado foi submetido à análise da CONITEC? Em caso positivo, qual foi o parecer daquele órgão?

(X) Não () Sim, _____

Observação: houve solicitação de avaliação para asma grave (em 2012) e asma alérgica grave (em 2015) com decisão de não incorporação. Foi incorporado ao SUS para asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a um beta-2 agonista de longa ação (Portaria SCTIE/MS nº 64/2019 – Publicada em 30/12/2019).

9. Qual o preço máximo do medicamento estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)?

Apresentação	PF (ICMS 18%)	PMVG (*) (ICMS 18%)	PMC
XOLAIR (NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A) 150 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1 ML (**) (Xolair® 150 mg/mL solução injetável – Embalagem contendo 1 seringa preenchida contendo 1 mL de solução injetável)	R\$ 2.338,73	R\$ 1.835,20	NC

Listas atualizadas em 07/06/2021.

Nota: PF = preço de fábrica com alíquota de ICMS para o Paraná. PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo com alíquota de ICMS para o Paraná. PMC = Preço Máximo ao Consumidor. NC = não consta na lista CMED.

() Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF* (1-CAP)]. O CAP, regulamentado pela Resolução nº.3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado 6/2013 ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.*

*(**) Medicamentos em embalagens hospitalares e de uso restrito a hospitais e clínicas não podem ser comercializados pelo Preço Máximo ao Consumidor. Resolução no. 03 de 4/5/2009.*

De acordo com a prescrição médica de 09/11/2020 deverão ser utilizadas duas ampolas subcutâneas uma vez ao mês. Não foi mencionada a duração do tratamento.

Se considerado o valor do preço fábrica (PF) da lista CMED, o custo mensal poderá ser de R\$ 4.677,46 e o custo anual poderá ser de até R\$ 56.129,52.

10. Outras informações relevantes, a critério do órgão consultado.

No Reino Unido, o NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) em seu guia para o manejo de doenças de pele (2021), cita para o manejo da urticária os medicamentos cetirizina e omalizumabe.

O omalizumabe é recomendado como uma opção de terapia adicional, para o tratamento de urticária espontânea crônica grave em adultos e jovens com 12 anos ou

mais, sob algumas condições: não ter obtido resposta ao tratamento padrão com anti-histamínicos e antagonistas do receptor de leucotrieno; interrupção na quarta dose ou antes caso não haja resposta clínica; que seja interrompido ao final de um ciclo de tratamento (seis doses) se houver resposta clínica (o tratamento é reiniciado somente se a condição recidivar); ser administrado sob a gestão de um especialista em dermatologia, imunologia ou alergia e se o fabricante fornecer o desconto acordado. O condicionamento do uso se deve ao fato de que o Reino Unido tem estabelecido na prática clínica que se ofereça aos pacientes outras alternativas como anti-histamínicos H2 e antagonistas de receptor de leucotrieno, como segunda linha de tratamento, caso não tenha ocorrido resposta satisfatória com anti-histamínicos H1 (primeira linha). Se caso ainda não houver resposta, a recomendação é de que se utilize um imunossupressor como a ciclosporina, que ocasiona efeitos adversos mais pronunciados do que o omalizumabe (NICE, 2015). Devido a restrições financeiras o omalizumabe está atualmente disponível apenas para pacientes na Inglaterra, cuja condição não responde à ciclosporina. Importante salientar que o Reino Unido possui sistema de saúde mundialmente reconhecido como modelo de eficiência e o NICE tem papel determinante neste sucesso.

No Brasil, o “Guia prático da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para o diagnóstico e tratamento das urticárias baseado em diretrizes internacionais” recomenda como primeira linha de tratamento os anti-histamínicos não-sedantes de segunda geração, como segunda linha de tratamento os mesmos anti-histamínicos, mas em doses altas (*“sugere-se aumentar a dose do anti-histamínico de segunda geração para até quatro vezes nos pacientes com urticária crônica que não respondem aos anti-histamínicos de segunda geração na dose padrão descrita em bula”*). Como terceira linha de tratamento sugere-se adicionar o omalizumabe ao tratamento dos pacientes que não respondem a altas doses de anti-histamínicos de segunda geração. A ciclosporina A é sugerida como quarta linha de tratamento, porém citam que não há estudos comparando a eficácia desta com o omalizumabe¹. Em relação aos corticóides a recomendação é de que não sejam utilizados corticosteroides sistêmicos por longo prazo no tratamento da urticária crônica (ENSINA et al, 2019).

II. ANÁLISE DE ESPECIALISTA EM SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Médicos e Farmacêuticos com formação em SBE

Quais as evidências sobre o impacto da tecnologia (descrever quais os estudos – Medicina Baseada em Evidências – e referência bibliográfica), seus níveis de evidência e grau de recomendação de acordo com os estudos utilizados?

Com o objetivo de averiguar a melhor evidência científica para o caso em questão foi realizada por meio do PubMed, em 10/06/2021, uma busca de ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises sobre a eficácia do omalizumabe no tratamento de urticária crônica, em pacientes adultos. Citamos aqui as revisões sistemáticas mais recentes, que congregam as informações de todos os ensaios clínicos realizados até o momento:

¹ “É importante notar que não existem estudos comparativos diretos que avaliem a eficácia da ciclosporina em relação ao omalizumabe, mas uma análise retrospectiva de pacientes tratados com uma ou outra droga demonstrou que a ciclosporina é menos eficiente no controle dos sintomas da UCE. Por esta razão, mas principalmente devido ao risco potencial de efeitos adversos graves, recomenda-se que a ciclosporina seja indicada apenas aos pacientes que não respondem ao tratamento com o Omalizumabe”

- a) **Revisão sistemática de *guidelines* da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI):** Esta revisão sistemática avaliou dez ensaios clínicos randomizados (ECR) incluindo 1.620 indivíduos com idades entre 12 e 75 anos tratados com omalizumabe por 16 a 40 semanas. Os ECR compararam o Omalizumabe com placebo ou com medicamentos padrão de tratamento. Os resultados demonstraram que o omalizumabe 150 mg não resultou em melhora clinicamente significativa (*evidência de alta certeza*) no desfecho clínico medido pelo escore de atividade da urticária (UAS)⁷ [(diferença média (MD) -5; IC de 95% -7,75 a -2,25)] e pelo escore de gravidade da coceira (ISS)⁷ (MD -2,15; IC 95% -3,2 a -1,1). Também não melhorou (*evidência de certeza moderada*) a qualidade de vida (Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI); MD -2,01; IC 95% -3,22 a -0,81) e diminuiu (*certeza moderada*) o uso de medicação de resgate (MD -1,68; IC 95% -2,95 a -0,4). Na dose de 300 mg o omalizumabe resultou em melhorias clinicamente significativas (*evidência de certeza moderada*) do UAS⁷ (MD -11,05; 95% CI -12,87 a -9,24), do ISS⁷ (MD -4,45; 95% CI -5,39 a -3,51) e da qualidade de vida (*evidência de alta certeza*) (DLQI; MD -4,03; IC 95% -5,56 a -2,5). Diminuiu com evidência de certeza moderada o uso de medicação de resgate (MD -2,04; IC 95% -3,19 a -0,88) e eventos adversos graves relacionados ao medicamento (RR 0,77; IC 95% 0,20 a 2,91). Os autores citam que todos os estudos foram financiados por duas empresas farmacêuticas, que relataram resultados de efeito positivo, o que pode levantar a preocupação de um potencial viés de patrocínio (Agache et al, 2020).
- b) **Revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais:** foram incluídos 67 estudos observacionais sobre a eficácia do omalizumabe no mundo real. A terapia com omalizumabe demonstrou melhora média de 25,6 pontos ($P < .001$; 15 estudos e 294 pacientes) no Índice de Atividade de Urticária Semanal *versus* melhora de 14,9 a 22,1 pontos relatada em ensaios clínicos. Para o *Urticaria Activity Score* (UAS) demonstrou melhora de 4,7 pontos ($P < .001$; 10 estudos e 1158 pacientes). Teve taxa de resposta completa de 72,2%, taxa de resposta parcial de 17,8% e taxa média de eventos adversos de 4,0% (*vs* 2,9% -8,0% relatados em ensaios clínicos). Entretanto, os autores ressaltam algumas limitações na interpretação dos resultados principalmente devido a variabilidade metodológica (população, dose, duração de tratamento, outros medicamentos utilizados, desfechos clínicos analisados) dos estudos incluídos, maior do que a variabilidade que ocorre nas revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados. No entanto consideram que a medida significativa da estatística “heterogeneidade” não prejudicou os principais achados, porém deve-se atentar para a variabilidade que pode ocorrer na prática clínica. Como outros medicamentos não foram relatados de forma consistente entre os estudos, a influência de medicamentos concomitantes sobre os resultados do mundo real permanece desconhecida (Tharp et al, 2019).
- c) **Revisão sistemática com meta-análise:** Foram incluídos nove ensaios clínicos na meta-análise, com 1.612 pacientes no grupo omalizumabe e 1.251 pacientes no grupo placebo. Não houve comparação do Omalizumabe com os medicamentos estabelecidos para a primeira e segunda linhas de tratamento. Em comparação com o placebo, o omalizumabe diminuiu, com significância estatística, a pontuação de coceira semanal após a terapia [diferença média ponderada de -3,94; Intervalo de confiança de 95% (CI), -4,64 a -3,24] e a pontuação de atividade da urticária ao longo de 7 dias (DMP de -9,51; 95% CI, -10,94 a -8,08). Não houve diferença significativa na incidência de eventos adversos (AE) [risco relativo 1,01; IC de 95%, 0,91-1,12]. No entanto, ensaios clínicos randomizados multicêntricos de alta qualidade com um

tamanho de amostra maior são necessários para confirmar a segurança do Omalizumabe (Jia e He, 2020).

A Medicina Baseada em Evidências (MBE) ou Saúde Baseada em Evidências (SBE) é considerada o elo entre a boa pesquisa científica e a prática clínica, porque considera provas científicas atuais, de boa validade interna e externa e, ferramentas da estatística, epidemiologia clínica, informática e metodologia científica para serem utilizadas na prática clínica.

O profissional que atua em sua prática clínica baseando-se nas melhores evidências disponíveis está claramente minimizando as possibilidades de ocorrência de resultados indesejáveis, associado a um menor desperdício de recursos, contribuindo para a melhoria da qualidade da assistência oferecida e disponibilizando tratamento mais correto e ético.

Para cada situação clínica existe uma classificação hierárquica das provas científicas, que parte dos estudos publicados com maior nível de evidência, as revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos controlados (nível 1A). A evidência decresce passando por resultados de ensaios clínicos randomizados individuais (nível 1B), estudos de coorte, estudos de caso-controle, relato de casos, até o menor nível de evidência, a opinião de especialistas (nível 5).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGACHE I, ROCHA C, PEREIRA A, SONG Y, ALONSO-COELLO P, SOLÀ I, BELTRAN J, POSSO M, AKDIS CA, AKDIS M, BROCKOW K, CHIVATO T, DEL GIACCO S, EIWEGGER T, EYERICH K, GIMÉNEZ-ARNAU A, GUTERMUTH J, GUTTMAN-YASSKY E, MAURER M, OGG G, ONG P, O'MAHONY L, SCHWARZE J, WERFEL T, CANELO-AYBAR C, PALOMARES O, JUTEL M. Efficacy and safety of treatment with omalizumab for chronic spontaneous urticaria: A systematic review for the EAACI Biologicals Guidelines. *Allergy*. 2021 Jan;76(1):59-70. doi: 10.1111/all.14547. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32767573.

BRASIL. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Tecnologias em avaliação. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em 09/06/2021.

ENSINA LF, VALLE SOR, CAMPOS RA, AGONDI R, CRIADO P, BEDRIKOW RB, et al. Guia prático da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para o diagnóstico e tratamento das urticárias baseado em diretrizes internacionais. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2019;3(4):382-392

JIA HX, HE YL. Efficacy and Safety of Omalizumab for Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Ther*. 2020 Sep/Oct;27(5):e455-e467. doi: 10.1097/MJT.0000000000000912. PMID: 32427616.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Omalizumab for previously treated chronic spontaneous urticaria. Technology appraisal guidance. 2015. Disponível em: [nice.org.uk/guidance/ta339](https://www.nice.org.uk/guidance/ta339). Acesso em: 10/06/2021.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Managing skin conditions. 2021. Disponível em: [https://pathways.nice.org.uk/pathways/skin-conditions#path=view%3A/pathways/skin-](https://pathways.nice.org.uk/pathways/skin-conditions#path=view%3A/pathways/skin-conditions)

conditions/managing-skin-conditions.xml&content=view-node%3Anodes-inflammatory-skin-conditions-and-reactions-including-urticaria. Acesso em: 10/06/2021.

THARP MD, BERNSTEIN JA, KAVATI A, ORTIZ B, MACDONALD K, DENHAERYNCK K, ABRAHAM I, LEE CS. Benefits and Harms of Omalizumab Treatment in Adolescent and Adult Patients With Chronic Idiopathic (Spontaneous) Urticaria: A Meta-analysis of "Real-world" Evidence. JAMA Dermatol. 2019 Jan 1;155(1):29-38. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3447. PMID: 30427977; PMCID: PMC6439579.

TJCE. Tribunal de Justiça do Ceará. NOTA TÉCNICA NÚMERO 337 – Omalizumabe e bilastina. 2018. Disponível em: <https://www.tjce.jus.br/wp-content/uploads/2019/12/omalizumabe-xolair-e-bilastinaalektos-para-tratamento-de-urticaria-cronica-espontanea.pdf>. Acesso em: 10/06/2021.

XOLAIR®. Omalizumabe. solução injetável 150 mg/mL e 75 mg/0,5mL. Bula de medicamento. Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça. Importado por: Novartis Biociências S.A. São Paulo - SP. 2021.

Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste) - Indicação de Medicamentos e Evidência Científica

Declaramos não possuir conflitos de interesse