



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica N° 39 /2012

Brasília, outubro de 2012.

Princípio Ativo: omalizumabe.

Nome Comercial¹: Xolair®

Sumário

1. O que é o omalizumabe?.....	2
2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?	2
3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?	2
4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?	3
5. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS tem algum posicionamento a respeito do medicamento desta Nota Técnica?.....	4
6. Quais foram os alertas sanitários emitidos para o omalizumabe?	6
7. Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já analisaram e não asseguraram a dispensação pública do medicamento?.....	6
8. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?	7
9. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?	7

A presente Nota Técnica foi elaborada por médicos e farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde e possui caráter informativo, não se constituindo em Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica. A Nota apresenta a política pública oferecida pelo Sistema Único de Saúde - SUS e tem por objetivos subsidiar a defesa da União em juízo e tornar mais acessível, aos

¹ Saliente-se que:

- Receituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.

- Receituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.

- Receituário com nome do fármaco (DCB ou DCI): pode-se dispensar qualquer medicamento das três categorias: Referência, Similar e Genérico.

Nesse sentido, a fim de minimizar o custo das ações judiciais envolvendo medicamentos intercambiáveis, é de salutar importância a observância de possível alteração de prescrição médica.

Fontes: Portaria n° 3.916 de 30 de outubro de 1998; RDC N° 84 de 19 de março de 2002; Resolução RDC N° 134/2003 e Resolução RDC N° 133/2003; Resolução RDC N° 51, DE 15 DE AGOSTO DE 2007. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

operadores jurídicos em geral, informações de cunho técnico e científico, disponibilizadas em documentos oficiais produzidos pelos órgãos competentes do SUS e/ou outras agências internacionais, sem substituí-los.

1. O que é o omalizumabe?

O omalizumabe é a substância ativa do medicamento com o nome comercial acima exposto. O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado derivado de DNA recombinante que se liga seletivamente à imunoglobulina E (IgE). Omalizumabe liga-se à IgE e evita a sua ligação ao receptor FcεR1 de alta afinidade, reduzindo assim a quantidade de IgE livre que está disponível para desencadear a cascata alérgica.

Sua forma de apresentação é em frasco de 150mg e solvente para preparação de uma solução injetável.

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?

Sim, possui registro. Os usos aprovados pela ANVISA são:

1. Tratamento em pacientes com seis ou mais anos de idade com asma alérgica persistente moderada a grave cujos sintomas são inadequadamente controlados com corticosteróides inalatórios.

CASO o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização desse medicamento para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Consoante informações na página eletrônica da ANVISA ², o medicamento **possui** preço registrado na CMED^{3,4}.

² ANVISA. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>.

³ ANVISA. Disponível

em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/tut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q6B8pFm8AQ7qaEBAdziPIwgiCDyeMz388IPTdUvyl0wyDlxVAOA7-yfGA!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos+-+comercializacao+-+pos+-+uso/regulacao+de+mercado/assunto+de+interesse/mercado+de+medicamentos/listas+de+precos+de+medicamentos+03. Acesso em 14/05/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?

Estudo realizado por Walker et al., 2011 apresenta um resumo do relatório de revisão de evidências sobre a eficácia clínica e custo-efetividade do omalizumabe para o tratamento da asma persistente grave em crianças de 6-11 anos, com base na apresentação de provas da Novartis Pharmaceutical UK Ltd para o Instituto Nacional de Saúde e Excelência clínica (NICE). Como resultado, a terapia com omalizumabe foi associada com uma redução estatisticamente significativa na taxa de exacerbações clinicamente significativas, **mas a redução da taxa de exacerbações clinicamente graves não foi estatisticamente significativa.**

Os resultados do modelo econômico indicaram que o omalizumabe, adicionado à terapia padrão (corticoides inalados mais agonistas beta de longa duração) em comparação com a terapia padrão sozinha, não se mostrou custo-efetiva, tanto na população em geral ou de um subgrupo de pacientes hospitalizados. A orientação dada NICE é que o omalizumabe não é recomendado para o tratamento da asma alérgica grave persistente em crianças de 6-11 anos.⁵

Em um outro estudo, foram observadas neoplasias malignas em 20 dos 4.127 (0,5%) indivíduos tratados com omalizumabe em comparação com 5 indivíduos de 2236 (0,2%) com placebo, no controle da asma e outras doenças alérgicas. Um possível aumento no risco de câncer ainda não pode ser descartado, a exposição a longo prazo com omalizumabe precisa ser estudada principalmente em pacientes que tem risco de desenvolver câncer. Também foram relatados casos de anafilaxia.⁶ Além disso, o tratamento com omalizumabe é inconveniente, pois exige uso de injeções subcutâneas e possui um custo elevado.⁷

Uma revisão sistemática realizada por Bahadori et al., 2010 avaliou o custo-efetividade do tratamento da asma e relatou que a terapia de manutenção com corticosteróides inalados é muito rentável. Em pacientes asmáticos não controlados com corticosteróides, a combinação de um corticosteróides / agonista beta-2 representa um tratamento seguro e custo-efetivo. A estratégia simplificada usando budesonida* e formoterol* para manutenção e alívio também foi encontrada para ser tão custo-efetiva como o salmeterol / fluticasona além de salbutamol*.⁸

O risco-benefício do omalizumabe é negativo, dessa forma a utilização dos tratamentos padrões é mais garantida para o paciente.⁹

⁴ ANVISA. Disponível em: <
http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/Lista_conformidade_020512.pdf?MOD=AJPERES>.
Acesso em: 14/05/2012.

*Medicamento disponível no SUS.

⁵ Walker S, Burch J, McKenna C, Wright K, Griffin S, Woolacott N. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma in children aged 6-11 years. Health Technol Assess. 2011 May;15 Suppl 1:13-21.

⁶ Consenso Latinoamericano sobre el Asma de Difícil Control. Actualización 2008 7. Drugs of Today 2008. Vol. XX, Supl. X

⁷ Prescrire Editorial Staff "Omalizumab: a second look in severe persistent asthma: new adverse effects." [Prescrire Int.](#) 2011

⁸ Bahadori K; Quon BS; Doyle-Waters MM; Marra C; Fitzgerald JM. A systematic review of economic evaluations of therapy in asthma. [J Asthma Allergy](#); 3: 33-42, 2010.

⁹ Prescrire Editorial Staff "Omalizumab: a second look in severe persistent asthma: new adverse effects." [Prescrire Int.](#) 2011 Apr;20(115):90-2.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

5. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS tem algum posicionamento a respeito do medicamento desta Nota Técnica?

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC-SUS¹⁰ é um órgão criado pela Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011, que alterou a Lei 8.080 de 19 de setembro de 1990, e regulamentado pelo Decreto Presidencial nº 7.646 de 21 de Dezembro de 2011, tendo por finalidade assessorar o Ministério da Saúde no processo de incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

A CONITEC/MS é um órgão federal novo, criado pela Lei nº 12.401/2011 e regulamentado pelo Decreto Presidencial nº 7.646 de 21 de Dezembro de 2011, substituindo a antiga CITEC/MS, regida, ao tempo de sua existência, pela revogada Portaria nº 2.587, de 30 de outubro de 2008.

A CONITEC-SUS, quando desempenhando a atribuição de analisar tecnologias de saúde, deverá levar em conta, necessariamente, os seguintes aspectos: as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo de incorporação, **bem assim** a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível.

Dispõe a Lei nº 12.401/2011 que a incorporação, a exclusão e a alteração a que se refere o art. 19-Q serão efetuadas mediante a instauração de processo administrativo, a ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contados da data do protocolo do pedido, admitindo-se a prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

Nesse sentido, quando submetido à CONITEC-SUS um processo de análise de incorporação de tecnologia, esse órgão dispõe de 180 dias para analisá-lo, contados

¹⁰ Lei 12.401 de 28 de abril de 2011:

Art. 19-Q. 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. § 1º A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, cuja composição e regimento são definidos em regulamento, contará com a participação de 1 (um) representante indicado pelo Conselho Nacional de Saúde e de 1 (um) representante, especialista na área, indicado pelo Conselho Federal de Medicina. § 2º O relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS levará em consideração, necessariamente: I - as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso; II - a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível.”



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

da data do protocolo do pedido, podendo prorrogar por mais 90 dias a análise, caso as circunstâncias do caso exigirem.¹¹

O medicamento desta Nota Técnica já foi analisado pela CONITEC-SUS, que recomenda **por NÃO INCOPORAR A REFERIDA TECNOLOGIA NO ÂMBITO DO SUS**, nos termos dos documentos em anexo.

Assim, consoante ao recomendado pela CONITEC em relação a solicitação de incorporação do medicamento omalizumabe para o tratamento da asma alérgica grave não controlada, passa-se a expor os motivos principais asseverados para **NÃO INCOPORAR A REFERIDA TECNOLOGIA NO ÂMBITO DO SUS**:

“Os membros da CONITEC presentes na 8ª reunião do dia 06/09/2012 apreciaram a proposta de incorporação do omalizumabe para o tratamento da asma grave.

As referências disponíveis até o momento mostram que o omalizumabe reduz a taxa de exacerbações quando adicionado à terapia padrão, em relação ao placebo ou terapia padrão isolada, em pacientes com asma moderada a grave, porém no caso de casos de asma grave que é a indicação proposta, os benefícios não têm significância estatística. Os estudos disponíveis foram de no máximo 1 ano (52 semanas) de duração, portanto, é necessário que se estabeleça o perfil de segurança de omalizumabe em um período maior de tempo, principalmente devido ao risco das reações adversas raras, mas graves, de anafilaxia e neoplasias. Além disso, é necessário observar a necessidade de administração das doses do medicamento sob supervisão médica, devido ao risco de anafilaxia, e se isso influenciaria a adesão do paciente ao tratamento.

Em relação ao uso do medicamento em crianças, a adesão ao tratamento pode ser comprometida devido à forma de administração do medicamento pela via subcutânea. Todos os estudos disponíveis de omalizumabe incluíram somente pacientes que demonstraram sensibilidade nos testes cutâneos a pelo menos um aero-alérgenos perene e apresentaram níveis elevados de IgE sérica. Além disso, para estabelecimento da dose ideal de omalizumabe, há necessidade de realização de dosagem de IgE sérica. Portanto, o custo desses testes teriam que ser adicionados ao custo de tratamento de um paciente com omalizumabe.

Assim, os membros da CONITEC presentes, decidiram, por unanimidade, pela não incorporação do medicamento omalizumabe para Asma Grave.”¹²

“10. DECISÃO

¹¹ Lei 12.401 de 28 de abril de 2011:

Art. 19-R. A incorporação, a exclusão e a alteração a que se refere o art. 19-Q serão efetuadas mediante a instauração de processo administrativo, a ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

¹² Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Omalizumabe para o tratamento da asma grave. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. CONITEC - 25 Agosto de 2012. Disponível em < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Relatorio_CP_Omalizumabe_asma.pdf >. Acesso em 10/10/2012.



**Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

PORTARIA SCTIE-MS N.º 14, de 2 de abril de 2013.

Torna pública a decisão de não incorporar o medicamento omalizumabe para o tratamento de asma grave no Sistema Único de Saúde (SUS).

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado o medicamento omalizumabe para o tratamento de asma grave no Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:

http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 63, de 3 de abril de 2013, pág. 49.
“13

6. Quais foram os alertas sanitários emitidos para o omalizumabe?

Foi solicitado pelo FDA que um alerta sobre possível causa de anafilaxia fosse adicionado na rotulagem. O alerta inclui a possibilidade de desenvolver anafilaxia após qualquer dose do omalizumabe.¹⁴

Também será avaliado pelo FDA o risco de possíveis eventos cardiovasculares e cerebrovasculares. O omalizumabe sugere um aumento desproporcional das doenças cardíaca isquêmica, arritmias, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, distúrbio cerebrovascular, eventos embólicos e trombóticos em comparação ao grupo controle de pacientes no qual não recebem medicamento.¹⁵

7. Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já analisaram e não asseguraram a dispensação pública do medicamento?

¹³ Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Omalizumabe_asma_Final.pdf >. Acesso em 29/05/2013.

¹⁴ FDA News. U.S. Food and Drug Administration, 21 February 2007 (www.fda.gov).

¹⁵ Safety Information, US FDA, 16 July 2009(www.fda.gov).



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Para a análise dessa questão, foi considerado o País Canadá que possui sistema público de saúde semelhante ao do Brasil, ou seja, universal, e que **NÃO RECOMENDA** a incorporação Omalizumabe- Xolair® em seus sistemas públicos de saúde.¹⁶

Ensaio clínico controlado, duplo-cego e randomizados, relataram não haver significância estatística em exacerbações de asma grave nas hospitalizações e emergências no uso do medicamento, além disso, acreditam que o omalizumabe não é custo-efetivo. O tratamento geralmente recomendado para pacientes com asma persistente, consiste em esteroides inalatórios e agonistas beta-2.¹²

8. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?

Os efeitos indesejáveis observados mais frequentemente em adultos e adolescentes com 12 anos de idade ou mais, foram: reações no local de injeção, incluindo dor, inchaço, eritema e prurido, cefaleia, reações alérgicas de tipo I locais ou sistêmicas, incluindo **anafilaxia e choque anafilático**, utilização de omalizumabe, após início do tratamento. A IgE pode estar envolvida na resposta imunológica a algumas infecções helmínticas. Um estudo, controlado por placebo, mostrou que pacientes com alto risco crônico de infecções helmínticas têm uma taxa de infecção ligeiramente aumentada com o omalizumabe, embora o decurso, gravidade e resposta ao tratamento da infecção não tenham sido alterados. Deve ser garantido cuidado a pacientes com alto risco de infecção helmíntica.¹⁷

9. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?

Esse medicamento não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

O SUS oferece os medicamentos **dipropionato de beclometasona, fosfato sódico de prednisolona, prednisona, hidrocortisona, budesonida (corticoides); brometo de ipratrópio; sulfato de salbutamol (broncodilatador agonista beta2), o insumo cloreto de sódio solução nasal 0,9%, e o fitoterápico guaco (*Mikania glomerata*)** por meio do **Componente Básico da Assistência Farmacêutica**, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Segundo tal norma, editada em consenso com todos os Estados e Municípios, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, sendo que os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos desse Componente, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pactuação nas respectivas CIB.

¹⁶ CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies. Omalizumab. Disponível em: <http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Xolair_March7-06.pdf> Acesso em: 09/11/2011.

¹⁷ EMA. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_information/human/000606/WC500057298.pdf>. Acesso em 14/06/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Para **Asma (CID10: J45.0, J45.1, J45.8)**, o SUS oferece tratamento medicamentoso por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, o qual busca prover a integralidade de tratamento no âmbito do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da doença **Asma** está regulamentado por meio da **PORTARIA Nº 1.317, DE 25 DE NOVEMBRO DE 2013**, onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamentos da enfermidade.¹⁸

Segundo tais normas, editadas em consenso por todos os entes políticos da federação, cabe às Secretarias Estaduais de Saúde - SES programar o quantitativo de todos os medicamentos que fazem parte desse Componente e:

À União cabe **financiar, adquirir e distribuir aos Estados** os medicamentos do Grupo 1A. Por sua vez, aos Estados cabe dispensar os medicamentos do Grupo 1A à população.

À União cabe **financiar** os medicamentos do Grupo 1B, cabendo às SES adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 1B.

Aos Estados cabe **financiar, adquirir e dispensar** à população os medicamentos do Grupo 2.

Aos Municípios cabe financiar, conjuntamente com a União e Estados, adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 3, os quais estão inseridos no Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

Os medicamentos disponibilizados são: **budesonida** (corticoides), **fenoterol**, **formoterol** (agonista beta2), a associação de **formoterol + budesonida**, e **salmeterol** que pertencem ao Grupo 2 cujo financiamento, aquisição e dispensação destes medicamentos à população é de responsabilidade das Secretarias de Estado da Saúde – SES.

¹⁸ Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_asma_2013.pdf>. Acesso em 28/11/2013.