

Nota Técnica 21117

Data de criação: 12/11/2020 11:28:57

Data de conclusão: 12/11/2020 11:33:14

Paciente

Idade:

44 anos

Sexo:

Masculino

Cidade:

Porto Alegre/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

2ª Vara Federal de Porto Alegre

Diagnóstico

Diagnóstico:

Dermatite atópica, não especificada.

CID:

L20.9 - Dermatite atópica, não especificada

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Laudo Médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

DUPIUMABE

Via de administração:

SUBCUTÂNEA

Posologia:

Dupilumabe 300mg/2mL uso contínuo. Aplicar 600 mg, via subcutânea, na 1ª aplicação. Após, aplicar 300 mg, via subcutânea, a cada duas semanas.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

DUPIUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

As opções disponíveis no SUS (metotrexato, ciclosporina e azatioprina) já foram utilizadas, exceto azatioprina.

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA. O medicamento proposto, na seção de Custos da Tecnologia, trata-se de Biossimilar.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

DUPIUMABE

Laboratório:

SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA.

Marca Comercial:

Dupixent®

Apresentação:

DUPIUMABE 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

6.024,41

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

DUPIUMABE

Dose Diária Recomendada:

VER POSOLOGIA*

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

DUPIUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Dupilumabe é um anticorpo monoclonal IgG4 recombinante humano que inibe a sinalização da interleucina-4 (IL-4) e interleucina-13 (IL-13), as quais desempenham um papel na origem dos sinais e sintomas de dermatite atópica. O dupilumabe inibe a sinalização da IL-4 através do receptor de Tipo I e a sinalização da IL-4 e da IL-13 através do receptor de Tipo II. A IL-4 e a IL-13 são citocinas essenciais de tipo 2 envolvidas na doença atópica(6).

Uma metanálise foi conduzida com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de dupilumabe vs. placebo no tratamento de DA. Foram incluídos seis ensaios clínicos randomizados (ECRs), cegos, envolvendo 2.447 pacientes. A análise agrupada revelou melhorias significativas na pontuação do EASI (do inglês, Eczema Area Severity Index) (Diferença padronizada das médias [SMD] = -0,89, IC 95%: -1,0 a -0,78, P< 0,001), porcentagem da área de superfície corporal (Body Surface Area - BSA) (SMD = -0,83, IC 95%: -0,90 a -0,75, P<0,001), pontuações da escala de classificação numérica de prurido (Numerical Rating Scale - NRS) (SMD = -0,81, IC de 95%: -0,96 a -0,66) e pontuações do Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) (SMD = -0,78, IC95% : -0,89 a -0,66, P<0,001). O tratamento com dupilumabe também foi associado a um aumento significativo na proporção de pacientes que alcançaram a resposta no escore global de avaliação (IGA, do inglês Investigator's Global Assessment - escala de 0 a 4 para avaliar a severidade da doença) (RR = 3,82; IC de 95%: 3,23 a 4,51, P< 0,001) e uma incidência semelhante de eventos adversos (RR = 1,0; IC de 95%

: 0,96 a 1,04, $P < 0,001$)(7).

Em dois ECR (SOLO 1 e SOLO 2), de fase III, duplo-cegos, controlados com placebo e desenho idêntico, foi avaliado a eficácia e segurança de dupilumabe. Foram incluídos 1.379 pacientes adultos com DA moderada a grave que não estavam controlados com tratamento tópico, randomizados em uma proporção de 1:1:1 para receber, por 16 semanas, dupilumabe subcutâneo (300 mg) ou placebo semanalmente ou a mesma dose de dupilumabe a cada duas semanas alternando com placebo. De acordo com os resultados, na semana 16, a proporção de pacientes que tiveram uma pontuação de 0 ou 1 no escore global de avaliação (IGA) e uma redução de dois pontos ou mais da pontuação inicial do IGA foi significativamente maior nos pacientes recebendo dupilumabe do que o grupo placebo. No estudo SOLO 1, esse efeito ocorreu em 85 pacientes (38%) que receberam dupilumabe a cada duas semanas e em 83 (37%) que receberam dupilumabe semanalmente, em comparação com 23 (10%) que receberam placebo ($P < 0,001$ para ambas as comparações com placebo). Semelhante aos resultados do SOLO 1, no SOLO 2 atingiram o desfecho 84 pacientes (36%) e 87 (36%) vs. 20 (8%) que receberam placebo ($P < 0,001$ para ambas as comparações). Além disso, nos dois ensaios, uma melhora até a semana 16 de pelo menos 75% no escore de gravidade do eczema (EASI) foi significativamente maior no grupo de pacientes que receberam cada regime de dupilumabe do que em pacientes que receberam placebo ($P < 0,001$ para todas as comparações). O dupilumabe também foi associado a melhora em outros desfechos clínicos, incluindo redução do prurido e sintomas de ansiedade ou depressão e melhora na qualidade de vida. As reações no local da injeção e conjuntivite foram mais frequentes nos grupos de dupilumab do que nos grupos de placebo (8).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

Os estudos de eficácia e segurança da utilização de dupilumabe como terapia sistêmica em pacientes com DA demonstram benefício clinicamente relevante para a tecnologia pleiteada na condição em tela.

Entretanto, o medicamento apresenta um custo excessivo e apesar de não termos encontrado análises econômicas para a realidade brasileira, se considerarmos os estudos previamente descritos para realidades de diferentes países, podemos observar que os valores da razão incremental de custo-efetividade estão sempre muito além do limite máximo desejado de três vezes o nosso PIB per capita, que em 2019 foi de R\$34.533,00 (9,10). É razoável ponderar que, em um país de média renda, como o Brasil, esse tratamento não seja custo-efetivo com os valores atualmente praticados. Cabe ressaltar que o paciente ainda não esgotou todas as alternativas terapêuticas, respaldadas pela literatura médica, que podem ser disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Há evidências científicas?

Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?

Não

Referências bibliográficas:

1. Eichenfield LF, Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, Simpson EL. Atopic dermatitis: epidemiology and pathogenesis update. *Semin Cutan Med Surg.* 2012;31(3 Suppl):S3-5.
2. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy.* 2018;73:1284-1293.
3. S Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC, Naspitz CK; Brazilian ISAAC Group. Prevalence of atopic eczema and related symptoms in Brazilian schoolchildren: results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 3. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16:367-76.
4. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. Guidelines. *JEADV.* 2018; 32:657-682.
5. Aoki V, Lorenzini D, Orfali RL et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis – Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol.* 2019;94(2 Suppl 1):S67-75.
6. Laboratório Sanofi. Dupixent. Bula do Profissional.
7. Wang FP, Tang XJ, Wei CQ et al. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dermatological Science.* 2018; 90:190–198
8. Simpson EL, Thomas Bieber MD, Guttman-Yassky E et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2017;375(24):2335-48.
9. Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis. Technology appraisal guidance [TA534] NICE. 2018. [acesso em 26 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/chapter/3-Committee-discussion#cost-effectiveness-estimate>
10. CADTH common drug review. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. [CADTH. 2020.](https://www.cadth.ca/dupilumab-0) [acesso em 26 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/dupilumab-0>

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

A parte autora apresenta laudo médico afirmando o diagnóstico de dermatite atópica grave desde a infância, com escore de gravidade maior que 50 (SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis >50). O paciente fez inúmeros tratamentos tópicos e sistêmicos, entre eles, prednisona oral, metotrexato e ciclosporina. Participa como voluntário de pesquisa clínica relacionada a patologia, na qual está fazendo uso do medicamento baricitinibe, sem melhora do quadro clínico. Atualmente apresenta piora do quadro com infecção cutânea, correndo o risco de internações hospitalares. O demandante também é acometido de crises convulsivas-tônico-clônicas generalizadas e tetraparesia espástica desde a infância. Faz uso contínuo dos medicamentos quetiapina, sertralina e fenobarbital.

A dermatite atópica (DA) é uma doença de pele crônica, inflamatória, pruriginosa (coceira), que acomete principalmente crianças, mas também pode aparecer na fase adulta. As apresentações variam desde lesões pequenas e eventuais até a quadros extensos, graves, com grande limitação funcional e complicações infecciosas. É mediada por fatores genéticos, ambientais e psicológicos, e requer manejo terapêutico que contemple os diversos aspectos de sua complexa etiopatogenia (1). É uma das doenças mais comuns na infância, e sua prevalência atinge até 20% em bebês e 4,9% em adultos na Europa, América do Norte e Japão. Na população brasileira, prevalência de DA foi de 8,2% em crianças e 5,0% em adolescentes (2,3).

O tratamento visa a redução do prurido e controle das lesões. Os tratamentos tópicos mais amplamente usados são os corticosteróides e como terapia sistêmica para pacientes com SCORAD>50, as diretrizes europeias recomendam tratamento com ciclosporina, seguido de curso rápido de glicocorticosteroides orais, dupilumabe, metotrexato, azatioprina e micofenolato de mofetil, sendo as três últimas opções terapêuticas de uso off-label para DA (4). Semelhante, o consenso da Sociedade Brasileira de Dermatologia sobre manejo terapêutico da DA recomenda o tratamento sistêmico com ciclosporina, metotrexato, dupilumabe e outros agentes imunossupressores após esgotadas as tentativas de tratamento tópico(5).