

Nota Técnica 22046

Data de criação: 24/11/2020 08:25:21

Data de conclusão: 24/11/2020 08:35:16

Paciente

Idade:

21 anos

Sexo:

Masculino

Cidade:

Pelotas/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

2ª Vara Federal de Pelotas

Diagnóstico

Diagnóstico:

Prurigo de Besnier.

CID:

L20.0 - Prurigo de Besnier

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

Laudo Médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

DUPILUMABE

Via de administração:

SUBCUTÂNEA

Posologia:

Dupilumabe 300mg/2mL injetável. Aplicar 300 mg, via subcutânea, a cada duas semanas, contínuo.

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 para tratamento sistêmico (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:

DUPILUMABE

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:

DUPILUMABE

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), cegados, 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), na porcentagem da área de superfície corporal acometida (BSA, do inglês Body Surface Area) (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, $P < 0,83$)(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:

Favorável

Conclusão:

Os estudos de eficácia e segurança da utilização de dupilumabe como terapia sistêmica em pacientes com dermatite atópica (DA) demonstram benefício clinicamente relevante para a tecnologia pleiteada na condição em tela, com relativamente poucos efeitos adversos.

Cabe ressaltar que a parte autora apresentou toxicidade e refratariedade às alternativas terapêuticas, respaldadas pela literatura médica, disponibilizadas no SUS. Ademais, o autor é um jovem de 21 anos, portador de cardiopatia congênita complexa e em uso prévio do medicamento pleiteado apresentou melhora quase completa dos sintomas da DA, com imediato bem estar clínico e psicológico.

Apesar do medicamento pleiteado apresentar um custo excessivo e não termos encontrado análises econômicas para a realidade brasileira, é razoável ponderar que, com os valores praticados no Brasil para o medicamento e considerando a gravidade da doença do paciente, a custo-efetividade do tratamento seja menor do que o limite máximo desejado de três vezes o nosso PIB per capita, que em 2019 foi de R\$34.533,00. Por fim, considera-se justificada a demanda pleiteada em detrimento às alternativas terapêuticas disponíveis na rede pública e

condição clínica do caso em tela.

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 04 de outubro de 2020]. Disponível em: <http://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.](https://www.cadth.ca/dupilumab-0) 2020. [acesso em 04 de outubro 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 em 2015 de dermatite atópica grave (DAG) de difícil controle, com eczema (vermelhidão, calor e edema) em mais de 80% da superfície corporal, principalmente em face, tronco e membros, acrescido de prurido intenso, crônico e persistente. Conforme dados acostados aos autos, a doença é grave e incapacitante, seja pelo prurido crônico, que leva à privação do sono e lesões ao coçar, como pela alteração na aparência, causando desconforto ao jovem em relação a sua própria imagem. Já foi submetido a tratamento para DAG com as alternativas disponíveis no SUS, como cremes hidratantes e cremes a base de corticoides. Devido ao agravamento da doença fez uso de ciclosporina, sendo esta descontinuada devido a dano renal e metotrexato, que não apresentou redução dos sintomas. Posteriormente, fez uso de dez doses do medicamento pleiteado, proveniente de doação do laboratório Sanofi, as quais já terminaram no final do mês de julho de 2020. Apresentou resposta quase completa da remissão dos sintomas da dermatite atópica grave, com imediato bem estar clínico e psicológico. Conforme dados complementares, o demandante é portador de cardiopatia congênita complexa, corrigida cirurgicamente com implante de marcapasso definitivo e uso de medicação antiarrítmica. O autor também é acometido de epilepsia desde os oito anos de idade, com uso de anticonvulsivantes desde então. Ainda, apresenta ansiedade e faz uso de sertralina e clonazepam.

A dermatite atópica (DA) é uma doença de pele crônica, pruriginosa (que produz coceira), que acomete principalmente crianças, mas também pode aparecer na fase adulta. As apresentações variam desde lesões pequenas e eventuais, mais frequentes, 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, onde até 8% dos pacientes acometidos com DA apresentam a doença de forma grave através da avaliação global do paciente (PGA, do inglês Patient Global Assessment). 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 sintomas graves, as diretrizes europeias recomendam tratamento com ciclosporina, seguido de curso rápido de glicocorticosteroides orais, dupilumabe, metotrexato, azatioprina e micofenolato de mofetil (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).