Nota Técnica 50239

Data de conclusão: 14/10/2021 16:53:14

Paciente

Idade: 10 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Cachoeirinha/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 5064033-67.2021.4.04.7100

Tecnologia 50239

CID: L20.9 - Dermatite atópica, não especificada

Diagnóstico: Dermatite atópica, não especificada

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudos médicos.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: DUPILUMABE

Via de administração: SC

Posologia: Dupilumabe 300 mg; dose de ataque de 600 mg seguida por dose de manutenção de 300 mg a cada 4 semanas.

Uso contínuo? Não informado

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: DUPILUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Corticosteróides tópicos e sistêmicos. Não há alternativa terapêutica equivalente ao dupilimumabe em termos de classe farmacológica e alvo terapêutico

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DUPILUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 6.273,41

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DUPILUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

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) (8). Ambas desempenham papel essencial na origem dos sinais e sintomas de DA.

A eficácia do dupilumabe foi evidenciada, inicialmente, em dois ensaios clínicos randomizados (SOLO 1 e SOLO 2), de fase III, duplo-cegos, controlados por placebo e com desenho idêntico, patrocinados pela indústria desenvolvedora do fármaco (8). Neles, foram incluídos 1.379 participantes adultos com diagnóstico de DA moderada a grave refratária a tratamento tópico. Os participantes foram 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. Na semana 16, a proporção de pacientes que obtiveram uma pontuação de 0 ou 1 no escore global de avaliação (IGA, do inglês Investigator's Global Assessment, escala de 0 a 4 para avaliar a severidade da doença) e uma redução de dois pontos ou mais da pontuação inicial do IGA foi significativamente maior nos pacientes recebendo dupilumab 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, a 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. Em contrapartida, reações no local da injeção e conjuntivite foram mais frequentes nos grupos de dupilumabe do que nos grupos de placebo.

Metanálise avaliou a eficácia e segurança de dupilumabe em comparação ao placebo no tratamento de DA (9). Para isso, foram incluídos seis ensaios clínicos randomizados, cegados, envolvendo 2.447 pacientes (8,10–14). A análise agrupada revelou melhorias significativas na pontuação do EASI (do inglês, Eczema Area Severity Index) (diferença padronizada das médias de –0,89 com intervalo de confiança de 95% de -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, IC95% –0,90 a –0,75; P<0,001), pontuações da escala de classificação numérica de prurido (Numerical Rating Scale) (SMD –0,81, IC95% –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 (risco relativo de 3,82, IC95% 3,23 a 4,51; P< 0,001) e apresentou uma incidência semelhante de eventos adversos (RR 1,0, IC95%: 0,96 a 1,04; P<0,83).

Quanto ao uso do tratamento pleiteado em crianças, destacamos ensaio clínico de fase III que avaliou o uso do dupilumabe em crianças de 6 a 11 anos com diagnóstico de dermatite atópica há, pelo menos, 1 ano e não controlada com uso de corticoterapia nos últimos seis meses.

Foram considerados dois grupos de tratamento, um que recebeu a dose de ataque de 600 mg, seguida por dose de manutenção de 300 mg a cada quatro semanas e outro que recebeu dose de ataque e manutenção ajustada por peso, versus placebo. Os 367 pacientes que participaram do estudo apresentavam SCORAD médio aferido em 75 pontos e DLQI médio aferido em 16, e apresentaram redução média de 65,3% na pontuação do SCORAD e 11% naquela do DLQI quando em uso associado de dupilumabe e corticosteróide tópico por 16 semanas. Também foi observada redução média de 69,7% da área e da gravidade dos eczemas. Após análise dos grupos de tratamento, os autores sugerem que a dose ótima para crianças com até 30 Kg é de 300 mg, e naquelas com 30 Kg ou mais, 200 mg. Quanto aos eventos adversos, estes foram experimentados por 60% dos pacientes incluídos no estudo, mas apenas 3% apresentaram eventos adversos graves, incluindo infecções cutâneas e por herpes; contudo, os autores destacam que os pacientes que as experimentaram apresentavam, também, outras doenças inflamatórias enquanto comorbidades (15).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Redução acentuada nas lesões de DA, bem como no prurido associado às lesões, com impacto positivo na qualidade de vida quando comparado a placebo.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: DUPILUMABE

Conclusão Justificada: 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, com relativamente poucos efeitos adversos.
Entretanto, o medicamento apresenta um custo excessivo e apesar de não termos encontrado análises econômicas para a realidade brasileira, considerando o resultado de análises econômicas realizadas em países de maior renda que o Brasil, é razoável supor que a terapia apresente perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira.
Contudo, a conclusão favorável encontra lastro no fato de a parte autora já ter experimentado diversos tratamentos, esgotando aqueles disponíveis na rede pública, e na gravidade da condição apresentada, que se arrasta há 3 anos sem melhora acentuada, conferindo importante prejuízo ao desenvolvimento da parte autora, que ainda é uma criança.
Por fim, reconhecendo que, em um país de média renda, como o Brasil, esse tratamento pode não ser custo-efetivo com os valores atualmente praticados, recomendamos reavaliação após quatro meses de uso, e manutenção da terapia apenas se houver evidência de melhora da sintomatologia, avaliada através de escore validado, com impacto na qualidade de vida.

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. In WB Saunders; 2012. p. S3–5.
2. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson E, et al. Epidemiology of

atopic dermatitis in adults: results from an international survey. Allergy. 2018;73(6):1284–93.
3. Solé D, Camelo-Nunes I, Wandalsen G, Mallozi M, Naspitz CK. 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(6):367–76.
4. Timothy Berger. Evaluation and management of severe refractory atopic dermatitis (eczema) in adults. [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-severe-refractory-atopic-dermatitis-eczema-in-adults?search=Dupilumab&source=search_result&selectedTitle=2~42&usage_type=default&display_rank=1
5. William L Weston, William Howe. Treatment of atopic dermatitis (eczema). [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-severe-refractory-atopic-dermatitis-eczema-in-adults?search=Dupilumab&source=search_result&selectedTitle=2~42&usage_type=default&display_rank=1
6. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(6):850–78.
7. Aoki V, Lorenzini D, Orfali RL, Zaniboni MC, Oliveira ZNP de, Rivitti-Machado MC, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis-Brazilian Society of Dermatology. An Bras Dermatol. 2019;94:67–75.
8. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. N Engl J Med. 2016;375(24):2335–48.
9. Wang F-P, Tang X-J, Wei C-Q, Xu L-R, Mao H, Luo F-M. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. J Dermatol Sci. 2018;90(2):190–8.
10. Worm M, Simpson EL, Thaçi D, Bissonnette R, Lacour J-P, Beissert S, et al. Efficacy and safety of multiple dupilumab dose regimens after initial successful treatment in patients with atopic dermatitis: a randomized clinical trial. JAMA Dermatol. 2020;156(2):131–43.
11. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2017;389(10086):2287–303.
12. Blauvelt A, Rosmarin D, Bieber T, Simpson E, Bagel J, Worm M, et al. Improvement of atopic dermatitis with dupilumab occurs equally well across different anatomical regions: data from phase III clinical trials. Br J Dermatol. 2019;181(1):196.
13. Paller AS, Bansal A, Simpson EL, Boguniewicz M, Blauvelt A, Siegfried EC, et al. Clinically meaningful responses to dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: post-hoc analyses from a randomized clinical trial. Am J Clin Dermatol. 2020;21(1):119–31.
14. Wollenberg A, Beck L, Blauvelt A, Simpson E, Chen Z, Chen Q, et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). Br J Dermatol. 2020;182(5):1120–35.
15. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, Gooderham M, Beck LA, Boguniewicz M, Sher L, Weisman J, O'Malley JT, Patel N, Hardin M, Graham NMH, Ruddy M, Sun X, Davis JD, Kamal MA, Khokhar FA, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Beazley B, Bansal A, Shumel B. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. J Am Acad Dermatol. 2020 Nov;83(5):1282-1293. doi:

10.1016/j.jaad.2020.06.054. Epub 2020 Jun 20. Erratum in: J Am Acad Dermatol. 2021 Jan;84(1):230. PMID: 32574587.
16. National Institute for Health and Care Excellence. Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis. [Internet]. NICE. 2018. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/chapter/3-Committee-discussion#cost-effectiveness-estimate
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis. [Internet]. CADTH. 2018. Disponível em: https://www.cadth.ca/dupilumab-0

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo de médica assistente, o caso em tela, hoje com 8 anos de idade, teve diagnóstico de dermatite atópica aos 3 anos, identificada quando apresentou rinite alérgica/atopia refratária ao tratamento medicamentoso e testes cutâneos e laboratoriais positivos para ácaros; à época iniciou imunoterapia específica, também conhecida como “vacinas antialérgicas". Aos 5 anos manifestou alergia ao epitélio de animais, sinalizando agravamento da condição mesmo em uso de imunoterapia específica, levando à interrupção da mesma, e iniciando tentativa de tratamento com antiinflamatórios e antibióticos, aos quais apresentou reações adversas (dipirona, ácido acetilsalicílico, coxibes e amoxicilina). Hoje, apresenta SCORAD aferido em 82 pontos e DLQI em 22, indicando dermatite atópica grave e com grande impacto negativo na qualidade de vida. Faz uso de tratamento tópico e sistêmico com corticosteróides, porém segue com eczema na pele (em imagens anexadas ao processo, observa-se eczema em mais de 80% da superfície corporal), referindo sangue no lençol ao acordar, diariamente, coceira e dificuldades com o uso de vestuário ou qualquer outro contato direto às lesões, limitando sua vida diária. Frente ao quadro, solicita acesso ao tratamento com dupilumabe visando a diminuição dos sintomas da condição.
Cabe constar que a histórica clínica anexa ao processo está muito bem documentada, com informações detalhando intervenções, sua temporalidade, e seus resultados clínicos, demonstrando que houve tentativas amplas de uso das outras alternativas disponíveis no sistema público.
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 (1). 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. 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) (2). Na população brasileira, a prevalência de DA foi de 8,2% em crianças e 5,0% em adolescentes (3).
O tratamento visa a redução do prurido e o controle das lesões (4,5). Os tratamentos tópicos mais amplamente usados são os corticosteróides. Enquanto que, 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 (6). Nessa linha, 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 (7).