

Nota Técnica 75416

Data de conclusão: 09/05/2022 17:30:03

Paciente

Idade: 28 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 75416

CID: L50.1 - Urticária idiopática

Diagnóstico: Urticária idiopática

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico, laudo de exames complementares.

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: uso subcutâneo e contínuo de dupilumabe 300mg. Aplicar dose inicial de 600mg (2 ampolas de 300mg cada), seguido por doses a cada 2 semanas de 300mg, por 6 meses inicialmente (a continuação do tratamento será definida a partir de nova reavaliação médica após 6 meses).

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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: para tratamento da dermatite atópica, estão disponíveis corticosteróides tópicos e sistêmicos, metotrexato, ciclosporina e azatioprina. Para tratamento de asma, o SUS disponibiliza beclometasona, budesonida, fenoterol, formoterol, formoterol + budesonida, salbutamol, salmeterol e prednisona. Para casos selecionados, também estão disponíveis omalizumabe e mepolizumabe, conforme critérios do PCDT [\(8\)](#).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DUPILUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 6.229,90

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) (9). 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 (9). 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 dupilumabe do que no 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; proporção de cerca de 15% de pacientes com melhora nos grupos placebo, e de cerca de 50% de pacientes com melhora nos grupos intervenção). 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 (10). Para isso, foram incluídos seis ensaios clínicos randomizados, cegados, envolvendo 2.447 pacientes (9,11–15). 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 de dupilumabe no tratamento da asma, o principal estudo a ser considerado é o ensaio clínico randomizado QUEST (16), no qual 1.902 pacientes com 12 anos de idade ou mais com asma não controlada foram randomizados em uma proporção de 2:2:1:1 para receber dupilumabe subcutâneo na dose de 200 ou 300 mg a cada 2 semanas ou placebos de mesmo volume por 52 semanas. O desfecho coprimário do estudo foi a taxa anualizada de exacerbações graves e a alteração da linha de base no volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) em 12 semanas. Houve uma redução de $47,7\%$ (IC95% de $33,8\%$ a $58,7\%$, $p < 0,0001$) na taxa de exacerbações graves no grupo dupilumab em comparação com placebo, e houve um aumento no VEF1 às 12 semanas quando o dupilumab foi comparado com o placebo (diferença média $0,20$ litro, IC 95% $0,11$ a $0,28$, $p < 0,0001$).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução nas lesões de DA, bem como no prurido associado às lesões, com impacto positivo na qualidade de vida quando comparado a placebo. Redução das exacerbações da asma e melhora do VEF1 quando comparado com placebo.

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

Conclusão

Tecnologia: DUPILUMABE

Conclusão Justificada: Não 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 para as condições apresentadas pelo paciente, e compreende-se a busca por fármaco que possa abordar simultaneamente as duas condições descritas (DA e asma).

Entretanto, o medicamento apresenta um custo excessivo; apesar de não termos encontrado análises econômicas para a realidade brasileira, se considerarmos os estudos previamente descritos para realidades de países de renda mais elevada que o Brasil, vemos que o mesmo só recebeu recomendação de uso nos sistemas públicos após redução de preço, e somente para populações específicas que tenham esgotado outras opções terapêuticas. Assim, é razoável ponderar que, em um país de média renda, como o Brasil, esse tratamento não seja custo-efetivo com os valores atualmente praticados e para o cenário em tela, em que existem alternativas terapêuticas disponíveis no SUS ainda não tentadas pela parte autora para ambas as condições descritas.

De fato, como ponto fundamental para a conclusão desfavorável, cabe ressaltar que não existem elementos no processo que comprovem que o paciente tenha esgotado todas as alternativas terapêuticas, respaldadas pela literatura médica, que podem ser disponibilizadas

pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o que seria fundamental antes de considerar alternativa de alto custo e de perfil de custo-efetividade provavelmente não adequado para realidade brasileira.

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: \[https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-severe-refractory-atopic-dermatitis-eczema-in-adults?search=Dupilumab&source=search_result&selectedTitle=2~42&usage_type=default&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-severe-refractory-atopic-dermatitis-eczema-in-adults?search=Dupilumab&source=search_result&selectedTitle=2~42&usage_type=default&display_rank=1\)](#)
 5. [William L Weston, William Howe. Treatment of atopic dermatitis \(eczema\). \[Internet\]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2021. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-severe-refractory-atopic-dermatitis-eczema-in-adults?search=Dupilumab&source=search_result&selectedTitle=2~42&usage_type=default&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-severe-refractory-atopic-dermatitis-eczema-in-adults?search=Dupilumab&source=search_result&selectedTitle=2~42&usage_type=default&display_rank=1\)](#)
 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. [Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. 2021 Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20210830_PCDT_Aasma_PT14.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20210830_PCDT_Aasma_PT14.pdf\)](#)
 9. [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.](#)
 10. [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.](#)
 11. [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.](#)
 12. [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.](#)
 13. [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.](#)
 14. [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.](#)

15. [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.](#)

16. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, Busse WW, Ford L, Sher L, FitzGerald JM, Katelaris C, Tohda Y, Zhang B, Staudinger H, Pirozzi G, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Khan A, Chao J, Martincova R, Graham NMH, Hamilton JD, Swanson BN, Stahl N, Yancopoulos GD, Teper A. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2486-2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092. Epub 2018 May 21. PMID: 29782217.

17. [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>](#)

18. [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>](#)

19. [National Institute for Health and Care Excellence](#) Dupilumab for treating severe asthma with type 2 inflammation. Technology appraisal guidance [TA751]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta751>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico, a paciente apresenta diagnóstico de dermatite atópica, atualmente com doença ativa, com SCORAD (Score de gravidade na Dermatite Atópica) de 62. O laudo descreve que a paciente está em acompanhamento com o médico prescritor desde outubro de 2021, e que a mesma relata já ter tentado tratamentos tópicos (incluindo cremes hidratantes, corticoterapia tópica, e inibidores da calcineurina) e corticoides orais, sem melhora sustentada do quadro e com diversos efeitos colaterais adversos do uso contínuo e crônico de corticoides. Ainda, a paciente apresenta também diagnóstico de asma alérgica eosinofílica grave, em uso de doses altas de formoterol e budesonida. Nesse contexto, pleiteia o uso da medicação dupilumabe para tratamento de ambas as patologias.

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).

A asma é definida e diagnosticada mediante a combinação de critérios clínicos e funcionais, obtidos por anamnese, exame físico e exames de função pulmonar (espirometria) (1). De acordo com o relatório GINA, de 2019, a prevalência mundial de asma varia de 1 a 18%, representando mais de 330 milhões de pessoas afetadas. Destes, estima-se que 5 a 10% dos casos sejam de asma grave (2). No Brasil, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) conduzida em 2013, estimou a prevalência de diagnóstico médico de asma na população adulta brasileira em 4,4% (3).

O objetivo do tratamento da asma é a melhora da qualidade de vida, obtida pelo controle dos sintomas e melhora ou estabilização da função pulmonar (8). O tratamento da asma deve ser individualizado, de acordo com o controle e gravidade da doença, preferências do paciente e medicamentos disponíveis. Os medicamentos para o tratamento da asma podem ser divididos em medicamentos controladores e medicamentos de alívio ou resgate. Os controladores são a base do tratamento da asma persistente e possuem atividade anti-inflamatória. Além do corticóide inalatório (CI), os corticoides orais (CO), os beta-agonistas de longa duração (LABA) e o imunobiológico anti-IgE também são considerados medicamentos controladores. Os medicamentos de alívio são aqueles usados de acordo com a necessidade do paciente, atuando rapidamente no alívio dos sintomas e na reversão da broncoconstrição, sendo os beta-agonistas inalatórios de curta duração (SABA) os principais representantes desta classe. Em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, o tratamento da asma é organizado em cinco etapas, com adição sequencial de medicamentos conforme necessário para controle dos sintomas (8).