

Nota Técnica 90564

Data de conclusão: 17/08/2022 17:26:12

Paciente

Idade: 61 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Bagé/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo Federal da 1ª Vara Federal de Bagé

Tecnologia 90564

CID: L28.1 - Prurigo nodular

Diagnóstico: Prurigo nodular

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

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 300mg sol. injetável, dose inicial de 600mg SC e após 300mg SC de 15 em 15 dias, uso contínuo

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: tratamentos tópicos e corticóides orais

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DUPILUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 6.908,33

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DUPILUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: DUPILUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O dupilumabe é um anticorpo monoclonal IgG4 recombinante humano que inibe a sinalização da interleucina-4 (IL-4) e interleucina-13 (IL-13), reduzindo então a liberação de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e imunoglobulina E (5).

Inexistem estudos clínicos comparados que tenham avaliado o uso de dupilumabe para condição em tela. Está disponível revisão sistemática de estudos observacionais, que agregou dados de 45 pacientes de 11 estudos (6). Nesta revisão, o desfecho principal considerado foi a mudança nos resultados de escala numérica de avaliação de prurido (0 sendo “sem coceira” a 10 sendo “pior coceira imaginável”). O escore pré-dupilumabe médio foi de 8,58 (desvio padrão/DP 1,89), e o escore pós-dupilumabe foi de 1,78 (DP 2,29). Um total de 37 dos 45 pacientes (82,22%) teve, pelo menos, 50% de melhora, sendo que 22 (48,88%) apresentaram resolução completa dos sintomas. O tempo médio para a primeira melhora foi de 10,15 (DP 10,56) semanas, enquanto o tempo para a melhora final foi de 19,28 (DP 13,71) semanas.

Cabe destacar que não se trata de estudo comparado, e portanto essa análise é sujeita a diversos vieses. No entanto, em comparação ao quadro de difícil resolução de casos com longa duração, como a maioria dos incluídos na revisão, tratam-se de resultados promissores.

A dermatite atópica (DA) pode ser condição associada a prurigo nodular, e, para essa, estão disponíveis mais dados sobre o uso de dupilumabe. A sua eficácia foi evidenciada, inicialmente, em dois ensaios clínicos randomizados (SOLO 1 e SOLO 2), de fase III, duplo-cegos, controlados por placebo (7). Esses e outros quatro estudos foram incluídos em revisão sistemática com metanálise avaliando eficácia e segurança de dupilumabe em comparação ao placebo no tratamento de DA, totalizando dados para 2.447 pacientes (8). A análise agrupada revelou melhorias significativas na pontuação do EASI (do inglês, Eczema Area Severity Index, escala de avaliação da doença) (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; $P < 0,001$); nas pontuações da escala de classificação numérica de prurido (SMD -0,81, IC95% -0,96 a -0,66); e nas 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; $P < 0,83$) que uso de placebo.

O dupilumabe é produzido pela empresa Sanofi Medley Farmacêutica Ltda sob o nome comercial Dupixent® na forma farmacêutica de seringa preenchida de 300 mg/2mL. Após consulta à tabela da CMED em maio de 2022 e considerando a prescrição anexa ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de uso.

Não encontramos estudos de custo-efetividade para o uso de dupilumabe na condição em questão. Visando expandir a discussão, comentamos análises realizadas para uso da medicação na dermatite atópica.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico recomenda o dupilumabe para tratamento de DA moderada a grave em pacientes sem resposta a, pelo menos, uma outra terapia sistêmica (ciclosporina, metotrexato, azatioprina e

micofenolato mofetil) ou nas situações de contraindicações ou não tolerabilidade a estas alternativas terapêuticas (9). O uso é condicionado à interrupção do fornecimento na 16ª semana de tratamento se a DA não responder adequadamente (redução de 50% na pontuação do Índice de Área e Gravidade do Eczema ou EASI 50 ao início do tratamento e, pelo menos, uma redução de quatro pontos do início do tratamento no Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia ou DLQI). Nessas condições propostas para recomendação, o dupilumabe mostrou-se custo-efetivo quando associado a corticosteroides tópicos em comparação com os melhores cuidados de suporte com variação da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) entre £ 27.410 e £ 28.495 por QALY ganho, valor elevado mas dentro do limiar considerado favorável à incorporação naquele sistema de saúde para condições em que existe uma “demanda não atendida” (unmet need).

O painel da Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canadá também exige que para serem elegíveis à terapia com dupilumabe os pacientes devem ter realizado tentativa prévia de tratamento com fototerapia, metotrexato e ciclosporina, com documentação da falha terapêutica ou da intolerância a cada uma dessas opções (10). O painel reconheceu o benefício do uso do dupilumabe para a condição, mas além das condicionantes acima expostas, condicionou a incorporação do fármaco à redução de preço. A RCEI para dupilumabe mais tratamento padrão versus tratamento padrão apenas (terapia tópica) foi estimada em \$ 133.000 por QALY ganho, considerando a população elegível de acordo com os critérios para concessão do tratamento, quando considerado o preço inicialmente submetido pela empresa fabricante.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: especificamente no tratamento de prurigo nodular, evidência de baixa qualidade sugere controle dos sintomas.

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

Conclusão

Tecnologia: DUPILUMABE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: As publicações atualmente disponíveis que justifiquem uso de dupilumabe no tratamento de prurigo nodular constituem baixa qualidade de evidência, porém tratam-se de resultados de alta magnitude de efeito. Cabe ressaltar que, em parte, por tratar-se de doença rara, espera-se menor disponibilidade de estudos clínicos comparados para o tratamento da doença. De fato, mesmo o tratamento atualmente disponível no SUS, e já utilizado pela paciente, não foi avaliado por ensaios clínicos randomizados.

Não estão disponíveis análises econômicas para realidade brasileira, mas trata-se de medicamento de custo elevado. Considerando o resultado de análises econômicas realizadas para outro cenário clínico, em países de maior renda que o Brasil, é razoável supor que a terapia apresente perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira. Quando considerado o uso da medicação em dermatite atópica, agências de avaliação de tecnologia de outros países apenas recomendaram o uso de dupilumabe após negociação de preço e depois de esgotadas outras opções de terapias sistêmicas além de corticoterapia; no caso em tela, o paciente fez uso de metotrexato e azatioprina, tendo apresentado eventos com essa última, possivelmente contraindicando nova tentativa de uso de imunossupressor sistêmico não corticóide.

Assim, conclusão favorável encontra lastro nos seguintes fatores:

1. a gravidade da condição apresentada, que se prolonga há anos sem resolução adequada dos sintomas;
2. há uso prévio de diversas opções terapêuticas, sem sucesso clínico significativo e com incidência de eventos adversos importantes; e
3. há adequado acompanhamento clínico por especialistas, com histórico bem documentado de tentativas prévias de tratamento e da evolução do quadro.

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:

- Uso de escores objetivos de avaliação da doença e se possível de documentação fotográfica da extensão das lesões antes do início do tratamento;
- Reavaliação após quatro meses de uso, e manutenção da terapia apenas se houver evidência de melhora da sintomatologia, avaliada o mais objetivamente possível através dos escores e da documentação acima mencionada;
- Se houver melhora clínica, interrupção após estabilização do quadro (sugere-se considerar como marco temporal para reavaliação seis meses de uso) para determinar se há manutenção da remissão sem uso do fármaco.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Kalman Watsky. Prurigo nodularis, in UpToDate. This topic last updated: May 12, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/prurigo-nodularis>
2. Morgan CL, Thomas M, Ständer S, Jabbar-Lopez ZK, Piketty C, Gabriel S, Currie CJ, Puelles J. Epidemiology of prurigo nodularis in England: a retrospective database analysis. Br J Dermatol. 2022 Jan 26. doi: 10.1111/bjd.21032. Epub ahead of print. PMID: 35083742.
3. Huang AH, Canner JK, Khanna R, Kang S, Kwatra SG. Real-World Prevalence of Prurigo Nodularis and Burden of Associated Diseases. J Invest Dermatol. 2020 Feb;140(2):480-483.e4. doi: 10.1016/j.jid.2019.07.697. Epub 2019 Aug 15. PMID: 31421126.
4. Ständer S, Augustin M, Berger T, Elmariah S, Korman NJ, Weisshaar E, Yosipovitch G. Prevalence of prurigo nodularis in the United States of America: A retrospective database analysis. JAAD Int. 2020 Dec 1;2:28-30. doi: 10.1016/j.jdin.2020.10.009. PMID: 34409350; PMCID: PMC8362303.

5. D'Ippolito D, Pisano M. Dupilumab (Dupixent): An Interleukin-4 Receptor Antagonist for Atopic Dermatitis. P T. 2018;43(9):532-535. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6110636/>
6. Husein-ElAhmed H, Steinhoff M. Dupilumab in prurigo nodularis: a systematic review of current evidence and analysis of predictive factors to response. J Dermatolog Treat. 2020 Dec 3:1-7. doi: 10.1080/09546634.2020.1853024. Epub ahead of print. PMID: 33200955.
7. 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.
8. 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.
9. 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>
10. 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: Segundo laudos médicos anexados ao processo, trata-se de paciente com dermatite alérgica e prurigo nodular, comprovado por biópsia, em atendimento desde 2019 em serviço especializado. Há descrição de uso prévio de metotrexato (sem resposta da doença) e azatioprina (resposta parcial, mas suspensa por leucopenia e anemia), e atualmente em uso de corticóide sistêmico, além de sertralina, também sem resposta adequada. Em informações complementares (Evento 21, ATESTMED2) há detalhada descrição do acompanhamento realizado, da cronologia das terapêuticas utilizadas previamente, e da investigação realizada buscando outras doenças sistêmicas que pudessem explicar o quadro, sem resultados adequados. Frente ao exposto, foi prescrito uso de dupilumabe, tecnologia pleiteada em processo.

O prurigo nodular (PN) é um distúrbio cutâneo crônico incomum que afeta principalmente adultos mais velhos, sendo caracterizado por nódulos pruriginosos simetricamente distribuídos. A incidência e prevalência exatas do PN não são conhecidas; estudo recente inglês estimou prevalência de 32,7 por 100.000 habitantes (intervalo de confiança de 95% de 31,5 a 34,0) (2), enquanto nos Estados Unidos a prevalência foi estimada como sendo de 72 casos a cada 100.000 pessoas (3) ou como estando entre 36,7 a 43,9 por 100.000 habitantes (4).

Tipicamente apresenta-se com nódulos firmes, em forma de cúpula e pruriginosos que variam

em tamanho de alguns milímetros a vários centímetros, distribuídos simetricamente nas superfícies extensoras dos braços e pernas e no tronco; a parte superior das costas, abdome e sacro também podem estar envolvidos. O prurido é sempre intenso e angustiante; pode ser paroxístico, esporádico ou contínuo, e é agravado pelo calor, sudorese ou irritação da roupa. Em muitos casos, a causa do prurido é desconhecida. Em alguns pacientes, uma condição cutânea pruriginosa coexistente (por exemplo, dermatite atópica) pode ser a causa inicial do prurido (1).

A patogênese exata do PN não é conhecida; hipóteses sobre sua causa incluem aumento do número de fibras nervosas na derme papilar, neuropatia cutânea de pequenas fibras, e alterações no funcionamento de citocinas. O tratamento é difícil e requer uma abordagem multifacetada, envolvendo a educação do paciente para adotar medidas gerais para reduzir a irritação e a coceira da pele, o tratamento sintomático do prurido, e terapias tópicas ou sistêmicas destinadas a interromper o ciclo coceira-lesão e a reduzir as lesões cutâneas (1).

Para pacientes com doença disseminada e para aqueles com doença que não responde a corticosteroides tópicos ou intralesionais, pode ser usada fototerapia ultravioleta B de banda estreita (NBUVB). Anti-histamínicos orais, antidepressivos tricíclicos como doxepina ou amitriptilina, e ainda gabapentina ou pregabalina podem ser administrados como tratamento adjuvante para controlar o prurido. Se os tratamentos de primeira linha não forem bem-sucedidos, medicamentos imunossupressores podem ser usados para controlar os sintomas; esses tratamentos estão associados a uma potencial toxicidade significativa e sua eficácia em pacientes com PN não está bem estabelecida. Em vários relatos, o dupilumabe, um inibidor do receptor de interleucina (IL) 4 aprovado para o tratamento da dermatite atópica em adultos e adolescentes, foi eficaz na redução do prurido e na resolução das lesões cutâneas (1).