

Nota Técnica 98935

Data de conclusão: 05/10/2022 13:41:03

Paciente

Idade: 64 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Vacaria/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 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 98935

CID: J32.9 - Sinusite crônica não especificada

Diagnóstico: Sinusite crônica não especificada; Pólipo nasal

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, 1 ampola (300mg), subcutâneo, sob supervisão médica, a cada 14 dias.

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: corticoesteróides inalatórios e sistêmicos, broncodilatadores inalatórios de curta e longa ação, antiinflamatórios não esteroidais, cirurgia. 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: -

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: O dupilumabe é um anticorpo monoclonal IgG4 recombinante humano que inibe a sinalização da interleucina-4 (IL-4) e interleucina-13 (IL-13). Ambas estão envolvidas na inflamação do tipo 2, na síntese da Imunoglobulina E, ativação de eosinófilos, secreção de muco e outras alterações das vias aéreas superiores, intimamente relacionadas aos sintomas da rinossinusite crônica eosinofílica (5).

São dois os estudos de fase 3 randomizados, duplo-cego, multicêntricos, controlados por placebo que avaliaram a eficácia e a segurança do dupilumabe como tratamento à rinossinusite crônica eosinofílica grave, com polipose de difícil controle: SINUS-24 e SINUS-52 (6). No primeiro, 276 pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para receber, por 24 semanas, dupilumabe 300 mg ou placebo a cada duas semanas. No segundo, que incluiu os indivíduos do primeiro, adicionados de novos participantes, 448 pacientes foram randomizados na mesma proporção para receber, por 52 semanas, dupilumabe 300 mg ou placebo a cada duas semanas por 24 semanas e, após, a cada quatro semanas, por 28 semanas. Os pacientes elegíveis tinham 18 anos ou mais com pólipos nasais bilaterais e sintomas de rinossinusite crônica, apesar da terapia com corticosteróide nasal, e que haviam recebido corticosteróides sistêmicos nos dois anos anteriores ou tivessem sido submetidos a tratamento cirúrgico.

Os desfechos co-primários de ambos os estudos foram a alteração endoscópica dos pólipos, quantificada por um escore que variou de 0 a 8, e severidade da congestão nasal autorreferida, cuja escala variou de 0 a 3. Ambos os desfechos mostraram benefício no uso do dupilumabe tanto quando avaliadas as primeiras 24 semanas [redução média (RM) de 2,06 pontos no escore de avaliação dos pólipos, variando entre redução de 2,43 a 1,69 ($P<0,001$) e RM de 0,89 pontos na escala de congestão, variando entre redução de 1,07 e 0,71 ($P<0,001$)] como quando avaliado às 52 semanas [RM de 1,80 pontos para pólipos, variando de 2,10 a 1,51 ($P<0,001$) e de 0,87 pontos, variando de 1,03 a 1,51 ($P<0,001$), para congestão nasal].

Em uma análise agrupada pré-especificada, a proporção de pacientes que receberam tratamento com corticosteróides sistêmicos ou que foram efetivamente submetidos à cirurgia nasossinusal durante o período de tratamento foi significativamente menor no grupo dupilumabe do que no grupo de placebo, com HR de 0,24 (IC95% 0,16 a 0,35).

Um estudo “de vida real” conduzido no Canadá e publicado em abril de 2022 buscou avaliar a efetividade de dupilumabe num cenário de uso clínico, comparando os resultados com aqueles encontrados nos ensaios clínicos previamente conduzidos. Oitenta e cinco pacientes que haviam sido submetidos a cirurgia sinusal prévia e que haviam sido tratados com esteróides tópicos foram considerados candidatos à terapia com dupilumabe, e um total de 53 iniciou tratamento (demais não obtiveram aprovação de seu seguro saúde). A pontuação média do SNOT-22 no início do estudo foi de 60,56 (DP 21,63). Após 16 semanas de tratamento, a pontuação média do SNOT-22 diminuiu 37 pontos para 23,36; às 28 semanas, o SNOT-22 médio foi de 23,47. Após 1 ano, a pontuação média do SNOT-22 foi de 14,37. Como conclusão, os autores descrevem que os pacientes tratados com dupilumabe para RSCcPN em clínica terciária de rinologia apresentaram melhora substancial dos sintomas clínicos,

semelhante à observada em ensaios clínicos randomizados anteriores (7).

O dupilumabe é comercializado, no Brasil, pela farmacêutica Sanofi-Aventis, sob o nome comercial Dupixent®, disponível na forma farmacêutica de solução injetável nas concentrações de 150, 175 e 300 mg. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, em setembro de 2022, e com os dados de prescrição juntados ao processo foi elaborada a tabela acima estimando o custo do tratamento para um ano de tratamento.

Não foram encontradas análises econômicas para a perspectiva do sistema brasileiro. Agências de avaliação de tecnologias da Inglaterra (NICE) e do Canadá (CADTH) não avaliaram dupilumabe especificamente no contexto de rinosinusite crônica ou polipose nasal. Análises econômicas conduzidas para outros cenários clínicos, como dermatite atópica e asma, em geral determinaram critérios específicos de uso e por vezes necessidade de redução de preço do fármaco para que atingisse limiares de custo efetividade favoráveis ao seu uso (8,9,10,11). No entanto, há importante limitação na extrapolação dessas análises para o cenário em questão, visto que diferentes impactos na qualidade de vida dos pacientes podem resultar em razões de custo-efetividade incrementais bastante distintas.

Estudo de custo-utilidade conduzido por Scangas e colaboradores (12) avaliou a custo-utilidade de dupilumabe versus cirurgia endoscópica nasossinusal para rinosinusite crônica com pólipos nasais, utilizando modelagem de Markov, utilizando como base para dados de efetividade os resultados dos estudos SINUS-24 e SINUS-52 e resultados de metanálises previamente conduzidas sobre cirurgia endoscópica. Nessa análise, que considerou custos a partir da perspectiva do sistema americano, cirurgia endoscópica nasossinusal foi mais efetiva e menos custosa que o uso do fármaco.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora da congestão nasal, redução da frequência de uso de corticoesteróides sistêmicos, e melhora da qualidade de vida dos pacientes em uso de dupilumabe para o tratamento da rinosinusite crônica.

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

Conclusão

Tecnologia: DUPILUMABE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: A evidência disponível mostra melhora da congestão nasal, da frequência de uso de corticoesteróides sistêmicos e da qualidade de vida dos pacientes em uso de dupilumabe para o tratamento da rinosinusite crônica. No entanto, trata-se de fármaco de custo elevado, e cujas avaliações econômicas em outros contextos clínicos, em países de renda média mais alta que o Brasil, têm decidido por incorporação ao sistema, porém com condições de uso e por vezes com desconto comercial.

Ponto central para decisão favorável no caso em tela é que, pelos dados anexados ao processo, há evidência de que estão esgotadas as demais opções terapêuticas disponíveis no sistema público. Sendo a rinosinusite crônica uma condição com alta impacto na qualidade de vida, e uma vez que não se pode tecer afirmações sobre seu perfil de custo efetividade no contexto em tela, por não estarem disponíveis análises econômicas para o contexto clínico específico, julgamos razoável parecer favorável que permita teste terapêutico. Sendo um fármaco de custo elevado, recomendamos reavaliação após seis 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. Diretrizes Brasileiras de Rinossinusites / Brazilian Guidelines on Rhinosinusitis Rev. bras. otorrinolaringol;74(2,supl):6-59, 2008.
2. Hamilos DL et al. Chronic rhinosinusitis: Clinical manifestations, pathophysiology, and diagnosis. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2020.
3. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. Clin Otolaryngol. 2009; 34: 447-454
4. Folkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reltsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhynology. 2020, Suppl 29; 1-464.
5. Laboratório Sanofi. Dupixent. Bula do Profissional.
6. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Lancet 2019;394:1638-50.
7. Kilty SJ, Lasso A. Canadian real-world study of access and clinical results using dupilumab for chronic rhinosinusitis with polyps. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2022 Apr 25;51(1):17. doi: 10.1186/s40463-022-00570-0. PMID: 35468866; PMCID: PMC9036753.
8. CADTH common drug review. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. CADTH. Dupilumab for atopic dermatitis. 2020. Disponível em: <https://www.cadth.ca/dupilumab-0>.
9. CADTH common drug review. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. CADTH. Dupilumab for Asthma. 2020. Disponível em: <https://cadth.ca/dupilumab-1>.
10. Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis. Technology appraisal guidance [TA534] NICE. 2018. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/>
11. Dupilumab for treating severe asthma with type 2 inflammation. Technology appraisal guidance [TA751]. NICE. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10276>.
12. Scangas, George A et al. "Cost Utility Analysis of Dupilumab Versus Endoscopic Sinus

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico, corroborado por exames complementares anexados ao processo, o paciente tem diagnóstico de rinossinusite crônica grave com polipose nasal, em acompanhamento com otorrinolaringologista e com alergologista-imunologista. Neste ano evoluiu com piora do quadro nasal, sem resolução com uso de corticóides tópicos nasais, ciclos de corticóide oral, ou anti histamínicos, e com necessidade de uso repetido de antibióticos para tratar descompensações infecciosas. Já realizou cirurgia de polipectomia no passado. Laudo não informa escore objetivo de doença, mas descreve “sintomas graves e péssima qualidade de vida, com limitações no dia a dia”. Foi realizada investigação laboratorial, e hemograma revelou presença de eosinofilia (735 eosinófilos por mm³). Também o anatomopatológico da cirurgia revelou intenso infiltrado eosinofílico nos pólipos removidos.

Cabe constar que a histórica clínica anexa ao processo está bem descrita, com informações detalhando intervenções, sua temporalidade, e seus resultados clínicos, demonstrando que houve tentativas amplas de uso das alternativas disponíveis no sistema público.

Segundo as Diretrizes Brasileiras de Rinossinusites (1), a patologia é caracterizada pela inflamação da mucosa do nariz e seios paranasais, constituindo-se em uma das afecções mais prevalentes das vias aéreas superiores, com um custo financeiro elevado para a sociedade. A rinossinusite crônica (RSC) é definida como aquela que tem duração maior que 12 semanas, enquanto que a rinossinusite recorrente (RSR) se caracteriza por quatro ou mais episódios de rinossinusite aguda no intervalo de um ano, com resolução completa dos sintomas entre eles; ainda, há a rinossinusite crônica com períodos de agudização (RSCA), que tem duração de mais de 12 semanas com sintomas leves e períodos de intensificação. Ao contrário da rinossinusite aguda, que geralmente é causada por infecção, a rinossinusite crônica geralmente tem causas mais complicadas e elusivas. As infecções podem certamente contribuir ou agravar a rinossinusite crônica, mas as pessoas com a condição crônica geralmente apresentam inflamação de longa data que não pode ser explicada apenas pela infecção (2). A condição tem impacto na qualidade de vida dos pacientes afetados, com reduções diretamente relacionadas à presença e magnitude dos sintomas (1). A RSC pode apresentar-se com polipose (RSCcPN); os mecanismos inflamatórios da rinossinusite crônica com pólipos e inflamação eosinofílica são diversos, e ainda não inteiramente compreendidos (1,2).

O tratamento da doença é diverso, e inclui uso de antibióticos, corticosteróides tópicos e orais, além de outros fármacos sintomáticos como antihistamínicos, descongestionantes e mucolíticos, e ainda medidas como lavagem nasal frequente e cirurgia. A EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020) recomenda o tratamento com biológicos aos pacientes que apresentam ao menos três dos cinco seguintes critérios: (i) evidência de inflamação do tipo 2, como eosinofilia tecidual igual ou superior a 10 hpf ou eosinofilia sistêmica igual ou superior a 250 ou identificação de IgE igual ou superior a 100; (ii) necessidade de uso de dois ou mais ciclos de corticosteróides sistêmicos em um ano, ou uso prolongado, por mais de três meses; (iii) escore de qualidade de vida aferido pelo SNOT-22 (22 item Sinonasal Outcome Test) (3) como igual ou superior a 40; (iv) anosmia (perda do

olfato) e (v) uso regular de corticoesteróides inalatórios para o controle da asma (4).