

Nota Técnica 99501

Data de conclusão: 07/10/2022 15:49:58

Paciente

Idade: 30 anos

Sexo: Masculino

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: 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 99501

CID: L20 - Dermatite atópica

Diagnóstico: Dermatite atópica.

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 300 mg. Aplicar 2 seringas (600 mg) na 1a dose e após 1 seringa (300 mg) a cada 2 semanas, por via subcutânea.

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: estão disponíveis corticosteróides tópicos e sistêmicos.

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: -

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) [\(8\)](#). 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 3, 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 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.

Revisão sistemática com 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; $P < 0,83$).

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 setembro 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 para a realidade brasileira, apenas para a realidade de países de alta renda, como Reino Unido e Canadá.

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 [\(15\)](#). 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.

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. 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 [\(16\)](#). 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: redução 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: 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 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, se considerarmos os estudos previamente descritos para realidades de diferentes países, podemos observar que os valores da razão

incremental de custo-efetividade estão sempre muito além do limite máximo desejado de três vezes o nosso PIB per capita, que em 2019 foi de R\$ 34.533,00. É razoável ponderar que, em um país de média renda, como o Brasil, esse tratamento não seja custo-efetivo com os valores atualmente praticados.

Por fim, ponto fundamental para a conclusão desfavorável, cabe ressaltar que não existem elementos no processo que comprovem que o paciente ainda não utilizou alternativa terapêutica sistêmica respaldada pela literatura médica - tais como metotrexato, ciclosporina e azatioprina - o que seria fundamental antes de considerar alternativa de alto custo e de perfil de custo-efetividade provavelmente não adequado. O paciente em tela apresenta níveis baixos de imunoglobulinas M e G, fato que poderia ser atribuído ao uso prolongado de corticosteroides, e tal fato não constitui contraindicação absoluta para o uso de imunossuppressores, considerando que o paciente não apresenta síndrome de imunodeficiência.

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 Invest 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. [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. 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>
16. 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: Trata-se de paciente diagnosticado com dermatite atópica persistente grave diagnosticado em 2014. Faz uso de corticoides sistêmicos desde 2014, com alívio parcial dos sintomas. Apresenta níveis séricos baixos de IgM (31mg/dL) e IgG (675 mg/dL) - presumivelmente dosados em vigência de corticoterapia. Por este motivo, não foram iniciados tratamentos imunossupressores e está sendo pleiteado dupilumabe.

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 corticosteroides. 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 [\(7\)](#).