Nota Técnica 278299

Data de conclusão: 01/11/2024 14:12:00

Paciente

Idade: 17 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Novo Hamburgo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Novo Hamburgo

Tecnologia 278299

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: UPADACITINIBE HEMI-HIDRATADO

Via de administração: VO

Posologia: Upadacitinibe 15mg. Um comprimido por dia. Uso contínuo por 12 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: UPADACITINIBE HEMI-HIDRATADO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: estão disponíveis corticosteróides tópicos e sistêmicos. Em outubro de 2022 foi publicada a Portaria SCTIE/MS Nº 116 que incorpora a ciclosporina para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave no âmbito do SUS (9)

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: UPADACITINIBE HEMI-HIDRATADO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: UPADACITINIBE HEMI-HIDRATADO

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: UPADACITINIBE HEMI-HIDRATADO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O upadacitinibe é um medicamento imunossupressor que inibe de maneira reversível e seletiva a enzima Janus Quinase 1 (JAK1). Estas enzimas estão envolvidas na ativação de células imunológicas. Assim, sua inibição pode reduzir a resposta imunológica do indivíduo e, portanto, ter efeitos benéficos no tratamento de doenças autoimunes ou alérgicas (10).
A segurança e eficácia do upadacitinibe no tratamento da DA em adultos e adolescentes foi avaliada nos estudos Measure Up 1 e Measure Up 2 (11). Estes estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebos recrutaram pacientes adolescentes (12 a 17 anos) e adultos (18 a 75 anos) com dermatite atópica moderada a grave, escore EASI ?16. Os pacientes recebiam upadacitinibe 15mg, 30 mg ou placebo uma vez por dia por 16 semanas e o desfecho primário analisado foi a proporção de pacientes que alcançaram melhora de pelo menos 75% no escores EASI (“EASI-75”). Ao final de 16 semanas, no estudo Measure Up 1 69,6% (intervalo de confiança (IC) 95% 64,2% - 75,0%) dos pacientes recebendo upadacitinibe 15mg e 79,7% (IC95% 75,0% - 84,4%) daqueles que receberam upadacitinibe 30mg alcançaram o desfecho EASI-75, no grupo placebo o valor foi de 16,3% (IC95% 12,0% - 20,7%). No estudo Measure 2 o desfecho EASI-75 foi alcançado por 60,1% (IC95% 54,4% - 65,9%) dos que receberam 15mg diários, 72, 9% (IC95% 67,7% - 78,2%) dos que receberam 30mg e em 13,3% (IC95% 9,3% - 17,3%) no grupo placebo. Os principais eventos adversos relatados pelos usuários foram acne, infecções do trato respiratório superior e dor de cabeça. Outros eventos adversos como neutropenia também foram encontrados nos pacientes recebendo o medicamento.
Estudo de seguimento dos pacientes desses dois estudos aferiu manutenção de longo prazo da resposta com o uso continuado do medicamento. Na semana 52, uma melhora no EASY-75 foi alcançada por 82,0% (IC95% 77,0% a 86,9%) e 79,1% (IC95% 73,9% a 84,4%) dos pacientes que continuaram a dose de 15 mg e 84,9% (IC95% 80,3% a 89,5%) e 84,3% (IC95% 79,6% a 89,0%) dos pacientes que continuaram com a dose de 30 mg (para Measure Up 1 e Measure Up 2, respectivamente) (12). Um estudo observacional prospectivo analisando o uso de upadacitinibe em pacientes com DA (utilizado dentro de um programa italiano de uso compassivo) também identificou melhora sustentada: respostas EASI 75, EASI 90 e EASI 100 foram alcançadas em 87,6%, 69,1% e 44,3% dos pacientes na semana 48 do estudo. A resposta ao tratamento observada em pacientes tratados com 15 mg de upadacitinibe foi comparável àquela detectada em pacientes tratados com 30 mg de upadacitinibe, não revelando diferença estatística entre as duas subcoortes de pacientes (13).
Realizado em adultos (18 a 75 anos) e adolescentes (12 a 18 anos) com dermatite atópica moderada a grave, o estudo AD UP foi um estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado e duplo-cego que comparou o uso de upadacitinibe (15 ou 30mg) ou placebo em combinação ao uso de corticosteróides tópicos (14). O principal desfecho analisado foi também o escore EASI-75. Ao final de 16 semanas, a proporção de pacientes que atingiram EASI-75 foi significativamente maior no grupo upadacitinibe 15 mg mais corticosteróide tópico (194 [65%] de 300 pacientes) e no grupo upadacitinibe 30 mg mais corticosteroides tópicos (229 [77%] de 297 pacientes) do que o grupo placebo (80 [26%] de 304 paciente). Os eventos adversos mais

frequentes foram acne, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior e herpes oral.
Além dos estudos citados, um outro ensaio clínico comparou a eficácia e segurança do upadacitinibe frente ao dupilumabe no tratamento de pacientes com DA de moderada a grave com duração de 24 semanas (15). Os pacientes foram tratados com upadacitinibe 30mg via oral ou dupilumabe 300mg subcutâneo a cada duas semanas e o desfecho analisado foi a obtenção de melhora de pelo menos 75% no escore EASI na semana 16 do tratamento. Ao final do estudo, 71% dos pacientes recebendo upadacitinibe (IC95% 66,2% - 75,8%) e 61% dos pacientes recebendo dupilumabe (IC95% 55,9% - 66,2%) alcançaram EASI-75 (p = 0,006). O desfecho secundário EASI-100 foi alcançado por 27,9% (IC95% 23,2% - 32,6%) dos pacientes no grupo upadacitinibe e por 7,6% (IC95% 4,8 - 10,4%) no grupo dupilumabe (p<0,0001).
A melhora na qualidade de vida dos pacientes tratados com upadacitinibe foi avaliada em um estudo post hoc que utilizou dados dos pacientes de 3 ensaios clínicos (Measure Up 1, Measure Up 2 e AD UP) (16). No entanto, esse estudo não comparou dados dos grupos de randomização, e sim avaliou métricas de qualidade de vida de acordo com categorias de melhora no escore EASI. Este estudo concluiu que melhores respostas clínicas aferidas pelo escore EASI estão relacionadas a melhorias mais robustas em várias dimensões de qualidade de vida impactadas pela DA, incluindo coceira, dor na pele, sono, ansiedade, depressão e qualidade de vida.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
UPADACITINIBE HEMI-HIDRATADO	15 MG COM REV12 LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30		R$ 4.437,20	R$ 53.246,40

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O upadacitinibe é produzido pelo laboratório Abbvie, com o nome de Rinvoq®. Em consulta à tabela CMED em janeiro de 2024 e de acordo com prescrição juntada ao processo foi elaborada a tabela acima, considerando período de um ano de tratamento.
A Conitec não avaliou o uso do upadacitinibe para o tratamento da dermatite atópica; atualmente ele faz parte do PCDT da artrite reumatoide (17).
A agência canadense (CADTH) recomendou o reembolso do upadacitinibe para o tratamento da DA de adultos e adolescentes acima de 12 anos com DA refratária, moderada a grave, que são inelegíveis ou não responderam aos tratamentos tópicos, à fototerapia e à pelo menos um imunossupressor (metotrexato, ciclosporina, azatioprina ou micofenolato de mofetila), porém apenas se houver redução de preço do medicamento (18).
O comitê britânico (NICE) recomenda o uso de abrocitinibe e upadacitinibe no tratamento de DA moderada a grave que não responderam ao tratamento com pelo menos um

imunossupressor, desde que vinculado a acordo de preço com fornecedor (19). O comitê também impõe critérios para suspensão do tratamento se após 16 semanas de uso não houver resposta adequada - pelo menos 50% de redução no escore EASI e redução de pelo menos 4 pontos no DLQI (Dermatology Life Quality Index).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução dos sintomas da DA de forma sustentada com impacto positivo na qualidade de vida.

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

Conclusão

Tecnologia: UPADACITINIBE HEMI-HIDRATADO

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Os estudos de eficácia e segurança da utilização de upadacitinibe como terapia sistêmica em pacientes com dermatite atópica demonstram benefício clinicamente relevante para a tecnologia pleiteada na condição em tela, com relativamente poucos efeitos adversos.
Cabe considerar que o medicamento apresenta um custo elevado e que 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, incluindo corticoterapia, uso de pelo menos um medicamento imunossupressor e de ciclosporina, seguindo com um quadro considerado grave da doença.
Reconhecendo que esse tratamento pode estar no limite do que seria considerado uso razoável de recursos dentro do sistema nacional de saúde, recomendamos reavaliação após quatro meses de uso, e manutenção da terapia apenas se houver evidência de melhora da sintomatologia, avaliada através de escore objetivo 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. WB Saunders; 2012. p. S3–S5.
2. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson E, Margolis D, de Bruin?Weller M, Eckert L. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. Allergy. 2018;73:1284–1293.
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. Journal of investigational allergology & clinical immunology. 2006;16:367–376.
4. Timothy Berger. Evaluation and management of severe refractory atopic dermatitis (eczema) in adults. [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2021. Available from: 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. Available from: 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, Gieler U, Girolomoni G, Lau S, Muraro A. Consensus?based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2018;32:850–878.
7. Aoki V, Lorenzini D, Orfali RL, Zaniboni MC, Oliveira ZNP de, Rivitti-Machado MC, Takaoka R, Weber MB, Cestari T, Gontijo B. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis-Brazilian Society of Dermatology. Anais brasileiros de dermatologia. 2019;94:67–75.
8. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dermatite Atópica - versão preliminar [Internet]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/20230418_relatorio_de_recomendacao_pcdt_dermatite_atopica_cp_09.pdf.
9. Ministério da Saúde, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação:Ciclosporina oral para o tratamento de dermatite atópicamoderada a grave [Internet]. 2022. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221007_relatorio_ciclosporina_dermatite_secretaria_772_2022_final.pdf.
10. Parmentier JM, Voss J, Graff C, Schwartz A, Argiriadi M, Friedman M, Camp HS, Padley RJ, George JS, Hyland D, et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). BMC Rheumatology. 2018;2:23. doi: 10.1186/s41927-018-0031-x.
11. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, Thaçi D, Chu C-Y, Hong HC, Katoh N, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. The Lancet. 2021;397:2151–2168. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00588-2. Cited: in: : PMID: 34023008.
12. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, Chu C-Y, Hong HC, Katoh N, Calimlim BM, Thyssen JP, Chiou AS, Bissonnette R, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Follow-up Data From the Measure Up 1 and Measure Up 2 Randomized Clinical Trials. JAMA Dermatology. 2022;158:404–413. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0029.
13. Chiricozzi A, Ortoncelli M, Schena D, Gori N, Ferrucci SM, Babino G, Napolitano M, Fargnoli MC, Stingeni L, Rossi M, et al. Long-term Effectiveness and Safety of Upadacitinib for Atopic Dermatitis in a Real-world Setting: An Interim Analysis Through 48 Weeks of Observation. Am J Clin Dermatol. 2023; doi: 10.1007/s40257-023-00798-0. Cited: in: : PMID: 37322324.
14. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, Werfel T, Zeng J, Huang X, Hu X, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2021;397:2169–2181. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00589-4. Cited: in: : PMID: 34023009.
15. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S, Prajapati VH, Lio P, Hu X, Wu T, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2021;157:1047–1055. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3023. Cited: in: : PMID: 34347860.
16. Reich K, de Bruin-Weller MS, Deleuran M, Calimlim BM, Chen N, Hu X, Tenorio AR, Silverberg JI. Higher levels of response on clinical atopic dermatitis severity measures are

associated with meaningful improvements in patient-reported symptom and quality of life measures: Integrated analysis of three Upadacitinib phase 3 trials. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023; doi: 10.1111/jdv.18995. Cited: in: : PMID: 36840396.
17. Ministério da Saúde, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide e da Artrite Idiopática Juvenil-PORTARIA CONJUNTA No 16, DE 03 DE SETEMBRO DE 2021 [Internet]. 2019. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2021/portal-portaria-conjunta-no-16_pcdt_ar-e-aij_.pdf.
18. CADTH. Upadacitinib (Rinvoq). Canadian Journal of Health Technologies [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 10];2. doi: 10.51731/cjht.2022.370.
19. 1 Recommendations | Abrocitinib, tralokinumab or upadacitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2022 [cited 2023 Aug 17]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta814/chapter/1-Recommendations.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta quadro de dermatite atópica e acompanhamento desde 2020. Já utilizou os tratamentos preconizados em consensos nacionais como hidratantes específicos, anti-histamínicos (fexofenadina, loratadina, ebastina, hidroxizina, cetirizina), corticóides tópicos e sistêmicos (oral e injetável), também utilizou metotrexato e ciclosporina com relato de que não foram tolerados pela paciente e que foram associados a alterações hepáticas. A paciente possui baixa qualidade de vida, atualmente com escores CDLQI (escore da qualidade de vida de dermatologia infantil) de 10 (muitíssimo alto), SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) de 83, EASI (Eczema Score and Severity Index) de 68 e BSA de 75% do corpo. Também foi informado o uso de antibióticos e inibidores da calcineurina que também não tiveram resultado eficaz. Nesse contexto, pleiteia o medicamento upadacitinibe para o tratamento de dermatite atópica.
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).