Nota Técnica 317573

Data de conclusão: 26/02/2025 14:26:33

Paciente

Idade: 71 anos

Sexo: Masculino

Cidade: São Leopoldo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 317573

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 300mg. Aplicar 2 seringas preenchidas no subcutâneo na semana 0. Após, aplicar uma seringa a cada 2 semanas. uso contínuo.

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, como acetato de hidrocortisona e dexametasona, e tratamento imunossupressor com ciclosporina.

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 desempenham papel essencial na origem dos sinais e sintomas de DA (7) .

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 (7). 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 em adultos (8). Para isso, foram incluídos seis ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, envolvendo 2.447 pacientes (7,9,10). 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).
Consenso da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), atualizado em 2023, considerando a aprovação de novas terapias sistêmicas direcionadas para a dermatite atópica (DA), revisou as evidências disponíveis, que indicaram o uso de dupilumabe e ciclospirina foram igualmente eficazes para pacientes adultos com DA por até 16 semanas de tratamento. Os especialistas da SBD recomendam o uso de dupilumabe para DA moderada a grave em adultos (acima de 18 anos) apenas aos refratários ao uso de agentes tópicos, fototerapia ou terapias sistêmicas convencionais, como o uso de ciclosporina (11).
De modo geral, as diretrizes clínicas internacionais recomendam o uso de ciclosporina em pacientes com dermatite atópica refratária ao tratamento tópico convencional ou como primeira linha de tratamento para pessoas com dermatite moderada a grave (12–14).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
DUPILUMABE	150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC + SISTEMA DE SEGURANÇA	26	R$7 .623,48	R$ 198.210,48

* 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 dupilumabe é comercializado na forma farmacêutica de solução injetável para uso subcutâneo na concentração de 150 mg/mL em seringa preenchida 2 mL. Após consulta à tabela da CMED, em abril de 2024, e considerando a prescrição solicitada no processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de 12 meses 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 ano de vida ajustado para qualidade (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 Canada? 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: O PCDT de Dermatite Atópica disponível no SUS recomenda para casos moderados e graves o uso de ciclosporina. Não há elementos no processo que comprovem que o paciente tenha realizado uso da alternativa terapêutica disponível, ou ainda que tenha tido falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina.
Apesar dos estudos de eficácia e segurança da utilização de dupilumabe como terapia sistêmica em pacientes com dermatite atópica demonstrarem benefício clinicamente relevante, 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 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 2023 foi de R$ 50.194,00. E? razoa?vel ponderar que, em um pai?s de me?dia renda, como o Brasil, esse tratamento na?o seja custo-efetivo com os valores atualmente praticados.

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. Em WB Saunders; 2012. p. S3–5.
2. 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.

3. Nacional I. PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS No 34, DE 20 DE DEZEMBRO DE 2023 - DOU - Imprensa Nacional [Internet]. [citado 10 de abril de 2024]. Disponível em: https://www.in.gov.br/web/dou
4. 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.
5. Timothy Berger. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2021. Evaluation and management of severe refractory atopic dermatitis (eczema) in adults. 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
6. William L Weston, William Howe. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2021. Treatment of atopic dermatitis (eczema). 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
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 FP, Tang XJ, Wei CQ, Xu LR, Mao H, Luo FM. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. J Dermatol Sci. 2018;90(2):190–8.
9. Worm M, Simpson EL, Thaçi D, Bissonnette R, Lacour JP, 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.
10. 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.
11. Orfali RL, Lorenzini D, Bressan A, Tanaka AA, Cerqueira AMMD, Hirayama ADS, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis ? Brazilian Society of Dermatology: an update on phototherapy and systemic therapy using e-Delphi technique. An Bras Dermatol. novembro de 2023;98(6):814–36.
12. Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyarom R, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. Asian Pac J Allergy Immunol [Internet]. 2021 [citado 19 de abril de 2024]; Disponível em: https://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2021/09/4_AP-010221-1050-No-Supplement.pdf
13. Wollemberg et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;
14. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. julho de 2014;71(1):116–32.
15. National Institute for Health and Care Excellence. NICE. 2018. Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis. 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). CADTH. 2018. Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis. Disponível em: https://www.cadth.ca/dupilumab-0

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta Dermatite Atópica (DA) persistente e grave, com diagnóstico há mais de 5 cinco anos. O laudo médico apresentado indica que o paciente estava em uso de metotrexato por mais de um ano. No entanto, seguiu com piora do quadro clínico (SCORAD 47,6), associado à alterações de enzimas hepáticas, motivo da suspensão do uso do metotrexato em 22/03/2024. Pleiteia dupilumabe para controle do quadro de DA.
A dermatite atópica é uma doença de pele crônica, pruriginosa (que produz coceira), que acomete principalmente crianças, mas também pode aparecer na fase adulta (1). A DA segue um curso crônico e recidivante ao longo de meses a anos. A doença pode ser leve, moderada e grave, dependendo da intensidade da inflamação e dos sintomas subjetivos apresentados pelo paciente (2,3). Pessoas com DA leve podem apresentar lesões pequenas e eventuais manifestadas em crises intermitentes com remissão espontânea, já nos pacientes com dermatite moderada a grave, os sintomas podem incluir manifestações infecciosas e lesões de larga extensão que raramente desaparecem sem tratamento, e que repercutem em limitação funcional (4).
A prevalência de DA no mundo é de 7,9% (entre 6 e 7 anos), 7,3% (entre 13 e 14 anos) e acomete entre 1 a 3 % dos adultos. Já no Brasil, a prevalência de DA é de 7,3% (entre 6 e 7 anos) e 5,3% (entre 13 e 14 anos). Não há estudos que indiquem as estimativas de adultos e idosos com DA no Brasil. O diagnóstico de DA pode ser difícil, especialmente em bebês e idosos, e é geralmente clínico, com base na história, morfologia, distribuição das lesões cutâneas, sinais clínicos associados e exclusão de múltiplas condições eritematosas e eczematosas (3).
O tratamento segue uma abordagem variada e gradual, adaptada de acordo com a gravidade da doença. Seu objetivo principal é a reduzir o prurido (coceira), controlar as lesões, tratar infecções quando presentes, minimizar os riscos de tratamento e restaurar a integridade da pele (3,5,6).
No Sistema Único de Saúde, foi publicado recentemente o PCDT de DA, por meio da Portaria conjunta SAES/SECTICS nº 34, de dezembro de 2023. Esse documento especifica as opções terapêuticas farmacológicas disponíveis no SUS, por meio de diretrizes clínicas, que incluem recomendação de uso de terapia tópica com corticosteróides e terapia sistêmica, para pacientes com sintomas graves, com agente imunossupressor, a saber: ciclosporina (3). Para uso da ciclosporina, o paciente deverá apresentar doença moderada a grave, evidenciada por uma das escalas de gravidade, a exemplo da escala SCORAD (do inglês, Scoring of Atopic Dermatites) que avaliada a extensão e as características da erupção cutânea - prurido, sono, impacto nas atividades diárias e persistência da doença; a pontuação SCORAD varia de 0 a 103, sendo identificada como DA leve a partir de 10 pontos, moderada de 29 a 48,9 e grave a partir de 49. Destaca-se que pacientes idosos somente devem ser tratados com a ciclosporina na presença de dermatite atópica incapacitante. Como precaução adicional, a função renal deve ser monitorada com cuidado especial (3). Para o acetato de hidrocortisona não foram realizadas investigações especiais em indivíduos idosos. O PCDT também compreende a abordagem de tratamentos não farmacológicos, como o uso de hidratantes e emolientes, fototerapia e mudança comportamental a fim de evitar exposição à potenciais alérgenos e conscientizar sobre a importância de evitar hábitos repetitivos como coçar ou esfregar as lesões (3).