

Nota Técnica 349121

Data de conclusão: 16/05/2025 17:12:47

Paciente

Idade: 8 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caxias do Sul/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 Caxias do Sul

Tecnologia 349121

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: subcutânea

Posologia: dupilumabe 200mg - aplicar 400 mg seguido de 200 mg 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 corticosteroides 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: -

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 em adultos [\(9\)](#). Para isso, foram incluídos seis ensaios clínicos randomizados, cegados, envolvendo 2.447 pacientes [\(8,10,11\)](#). 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; $P < 0,83$).

Para o uso do tratamento pleiteado em crianças e adolescentes, destacam-se os estudos

LIBERTY AD PRESCHOOL e LIBERTY AD PEDS, de fase 3, duplo-cegos, controlados por placebo, também patrocinados pela indústria desenvolvedora do medicamento [\(12,13\)](#).

O primeiro ensaio clínico randomizado (ECR), conduzido em centros da América do Norte e da Europa, incluiu 162 crianças entre 6 meses e 6 anos incompletos com DA moderada a grave e resposta inadequada a corticoides tópicos. Os participantes foram randomizados em dois grupos 1:1 para receber dupilumabe por 16 semanas conforme o seguinte esquema de administração: 200mg de dupilumabe para crianças com peso $\geq 5\text{kg}$ a $<15\text{kg}$ ou 300mg para crianças com peso $\geq 15\text{kg}$ a $<30\text{kg}$ a cada 4 semanas ($n = 82$), associado ao uso de corticosteroide tópico de baixa potência; versus grupo placebo ($n = 79$). Na semana 16, a proporção de pacientes que obtiveram pontuação de 0 ou 1 no escore global de avaliação (IGA) foi de 28% no grupo intervenção e de 4% no grupo controle; e redução de pelo menos 75% do escore de gravidade do eczema (EASI) inicial foi de 53% do grupo intervenção e 11% do grupo controle, demonstrando significativa melhora nos sinais e sintomas da DA. O dupilumabe ainda foi positivamente associado a outros desfechos clínicos dos participantes, tais como melhora na intensidade do prurido, na gravidade da doença e na qualidade de vida. A conjuntivite foi o principal evento adverso apresentado no grupo intervenção [\(14\)](#).

O outro ECR, conduzido em 61 centros, também, da Europa e da América do Norte, incluiu 367 crianças entre 6 e 11 anos com diagnóstico de DA há, pelo menos, um ano e não controlada com uso de corticoterapia nos últimos seis meses. Os participantes foram randomizados em três grupos para receber dupilumabe por 16 semanas em uso associado a corticosteroide tópico. O grupo 1 recebeu a dose de ataque de 600mg, seguida por dose de manutenção de 300mg a cada 4 semanas ($n = 122$) e o grupo 2 recebeu dose de ataque e manutenção ajustada por peso [peso $\geq 15\text{kg}$ a $<30\text{kg}$: 200 mg de ataque + 100 mg a cada 2 semanas ($n = 63$); ou peso $\geq 30\text{kg}$: 400mg de ataque + 200mg a cada 2 semanas ($n = 59$)]; versus grupo placebo ($n = 123$). Na semana 16, os grupos intervenção (vs. placebo) apresentaram redução do escore IGA para 0 ou 1 em 32,8% no grupo 1 e em 29,5% no grupo 2 (vs. 11,4%) dos pacientes; e redução do escore EASI em pelo menos 75% em 69,7% no grupo 1 e em 67,2% no grupo 2 (vs. 26,8%). Após análise dos grupos de tratamento, os autores sugerem melhores resultados com a dose de 300mg a cada 4 semanas para crianças com até 30kg, e 200mg a cada 2 semanas para aquela com 30kg ou mais. Também houve melhora nos desfechos clínicos de gravidade da doença, intensidade do prurido e qualidade de vida, bem como redução de sintomas de ansiedade e depressão. Dentre os principais eventos adversos apresentados nos grupos intervenção estão conjuntivite e reações no local de aplicação [\(15\)](#).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
DUPIUMABE	175 MG/ML SOL14 INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,14 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA		R\$ 7.623,48	R\$106.728,72

* 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, $\text{PMVG} = \text{PF} \cdot (1 - \text{CAP})$. 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 175 mg/mL em seringa preenchida 1,14 mL. Após consulta à tabela da CMED em agosto de 2024 e considerando a prescrição anexa ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de uso.

Não encontramos estudos farmacoeconômicos para o uso de dupilumabe na condição em questão para a realidade brasileira, todavia o relatório preliminar da Conitec foi desfavorável à incorporação dessa tecnologia por critério de custo efetividade, conforme descrito no item 5.4. 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 (16). 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 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 (17). 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.

Em relação ao tratamento com dupilumabe para pacientes com 6 meses a 12 anos incompletos com DA moderada a grave, cuja doença não é controlada adequadamente com o uso de terapias tópicas ou quando essas terapias não são aconselhadas, o CADTH recomenda o reembolso do medicamento mediante certas condições: se o paciente estiver sob os cuidados de um dermatologista, alergista, imunologista clínico ou pediatra que tenha experiência no tratamento da DA e, se houver redução no custo do medicamento, já que a terapia não representa um bom valor para o sistema de saúde no preço da lista pública, conforme avaliação das evidências econômicas. Quando for prescrito pela primeira vez, só deve ser reembolsado por 6 meses. Além disso, o dupilumabe não deve ser usado em combinação com fototerapia, quaisquer medicamentos imunomoduladores (incluindo produtos biológicos) ou com inibidor da janus quinase (JAK) para DA moderada a grave (17). Cabe destacar que o uso do dupilumabe nesta faixa etária é off-label no Brasil, haja vista este estar registrado para uso em pacientes a partir dos 12 anos.

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: Favorável

Conclusão: A parte autora, é portadora de dermatite atópica grave (CID L20), com histórico medicamentoso amplo desde a utilização de corticoides tópicos, antihistamínicos até imunomoduladores. Os estudos de eficácia e segurança da utilização de dupilumabe como terapia sistêmica em crianças com dermatite atópica (DA) moderada a grave demonstram benefício clinicamente relevante para a tecnologia pleiteada na condição em tela, com relativamente poucos efeitos adversos. Considerando portanto, gravidade da doença, uso prévio das alternativas disponíveis no SUS, preocupação com a segurança do uso prolongado da ciclosporina, além do impacto na vida cotidiana e social da parte autora, somos favoráveis ao deferimento jurisdicional do tratamento.

Reconhecendo que o medicamento apresenta um custo elevado, com razão incremental de custo-efetividade além do limite máximo desejável e que existe relatório preliminar da Conitec desfavorável justamente pelo critério da custo efetividade, 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. 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;16:367–376.](#)
[3. Nacional I. PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS No 34, DE 20 DE DEZEMBRO DE 2023 - DOU - Imprensa Nacional \[Internet\]. \[cited 2024 Apr 10\]. Available from: <https://www.in.gov.br/web/dou>.](#)
[4. 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. An Bras Dermatol. 2019;94:67–75.](#)
[5. 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.](#)
[6. Timothy Berger. Evaluation and management of severe refractory atopic dermatitis \(eczema\) in adults. \[Internet\]. UpToDate Walth. MA UpToDate. 2021. Available from: \[https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-severe-refractory-atopic-dermatitis-eczema-in-adults?search=Dupilumab&source=search_result&selectedTitle=2~42&usage_type=default&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-severe-refractory-atopic-dermatitis-eczema-in-adults?search=Dupilumab&source=search_result&selectedTitle=2~42&usage_type=default&display_rank=1\).](#)

7. William L Weston, William Howe. Treatment of atopic dermatitis (eczema). [Internet]. UpToDate Walth. 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.
8. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Silverberg JL, Deleuran M, Kataoka Y, Lacour J-P. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375:2335–2348.
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;90:190–198.
10. Worm M, Simpson EL, Thaçi D, Bissonnette R, Lacour J-P, Beissert S, Kawashima M, Ferrándiz C, Smith CH, Beck LA. Efficacy and safety of multiple dupilumab dose regimens after initial successful treatment in patients with atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156:131–143.
11. Wollenberg A, Beck L, Blauvelt A, Simpson E, Chen Z, Chen Q, Shumel B, Khokhar F, Hultsch T, Rizova E. 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;182:1120–1135.
12. Blauvelt A, Rosmarin D, Bieber T, Simpson E, Bagel J, Worm M, Deleuran M, Katoh N, Kawashima M, Shumel B. Improvement of atopic dermatitis with dupilumab occurs equally well across different anatomical regions: data from phase III clinical trials. *Br J Dermatol*. 2019;181:196.
13. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, Simpson EL, Papp KA, Hong HC-H, Rubel D. 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;389:2287–2303.
14. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, Soong W, Gonzalez ME, Schneider LC, Sidbury R, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2022;400:908–919. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01539-2. Cited: in: : PMID: 36116481.
15. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, Gooderham M, Beck LA, Boguniewicz M, Sher L, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:1282–1293. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.054. Cited: in: : PMID: 32574587.
16. National Institute for Health and Care Excellence. Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis. [Internet]. NICE. 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/chapter/3-Committee-discussion#cost-effectiveness-estimate>.
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis. [Internet]. CADTH. 2018. Available from: <https://www.cadth.ca/dupilumab-0>.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, hoje com 6 anos de idade, é portadora de dermatite atópica grave (CID L20), desde o nascimento. Conforme atestado médico, a parte autora apresenta dermatite atópica grave (SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis >50), apresentando lesões eritemato descamativas e liquenificadas em todo o corpo e face, além de prurido. Faz uso de corticoides tópicos, antihistamínicos e metotrexato porém com pouca melhora. Fez uso de ciclosporina por 1 ano, que foi suspensa devido aos eventos adversos e limitações de segurança implicadas com o uso a longo prazo. Frente à gravidade da condição e comprometimento da qualidade de vida, foi prescrito uso de dupilumabe, tecnologia pleiteada em processo (Evento 1, ATESTMED5, Página 1).

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 [\(1\)](#). 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 [\(2,3\)](#). Pacientes com doença 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 [\(4\)](#).

Trata-se de 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) [\(5\)](#). Na população brasileira, a prevalência de DA foi de 8,2% em crianças e 5,0% em adolescentes [\(2\)](#).

O cuidado da DA deve começar com a educação dos pacientes, pais ou responsáveis sobre a natureza crônica e recidivante da doença, e a importância da terapia de manutenção, que melhora a barreira cutânea e previne a sensibilização a alérgenos [\(3\)](#). O tratamento visa a redução do prurido (coceira) e o controle das lesões [\(6,7\)](#). Conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da dermatite atópica, publicado pelo Ministério da Saúde, os tratamentos não farmacológicos incluem 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; já em termos de tratamento farmacológico, há recomendação de uso de terapia tópica com corticosteroides e terapia sistêmica, para pacientes com sintomas graves, com agente imunossupressor, a saber: ciclosporina [\(3\)](#).