



**NOTA TÉCNICA AVALIAÇÃO  
TECNOLÓGICA EM SAÚDE (ATS) Nº 488  
complementar à NT Nº 397**

**Solicitante:** Juiz da 15ª Vara da Fazenda Pública

**Número do processo:** 0218831-  
72.2020.8.06.0001

**Data:** 26/10/2020

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

**SUMÁRIO**

TÓPICO	Pág
1. Tema	2
2. Considerações teóricas	2
3. Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos	4
4. Sobre a liberação na ANVISA e custo da medicação/material	11
5. Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação pelo SUS	12
6. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	12
7. Conclusões	12
8. Respostas aos questionamentos	12
9. Referências	15



## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema:

Uso do dupilumabe (DUPIXENT) para o tratamento da dermatite atópica (CID L20) em paciente que fez uso de ciclosporina com boa resposta e piora após redução da dose com a justificativa de que a ciclosporina não é “oficialmente liberado pela ANVISA”.

### 2) Considerações teóricas

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória cutânea crônica de etiologia multifatorial que se manifesta clinicamente sob a forma de eczema. As pessoas afetadas apresentam, em geral, antecedente pessoal ou familiar de atopia. O eczema é caracterizado por eritema mal definido, edema e vesículas no estágio agudo e, no estágio crônico, por placa eritematosa bem definida, descamativa e com grau variável de liquenificação. O termo eczema atópico é aceito como sinônimo de DA. Os pacientes com DA compartilham as características de xerodermia (pele seca) e limiar diminuído para prurido. O eczema ocorre de maneira cíclica durante a infância, podendo prolongar-se até a fase adulta. Em alguns pacientes, o prurido é constante e incontrolável, sendo um dos fatores responsáveis pela diminuição da qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. Os indivíduos atópicos apresentam predisposição hereditária para desenvolver resposta de hipersensibilidade imediata mediada por anticorpos da classe IgE. Neste contexto, a presença de eczemas em topografia característica, o prurido, a história pessoal ou familiar de asma, rinite alérgica e conjuntivite, e/ou DA e



o caráter recidivante das lesões durante a infância são os critérios maiores para o diagnóstico de DA.

### Epidemiologia

A prevalência da DA aumentou nas últimas três décadas. Embora possa se manifestar em qualquer período etário, 60% dos casos de DA ocorrem no primeiro ano de vida. A DA assume forma leve em 80% das crianças acometidas, e em 70% dos casos há melhora gradual até o final da infância. No primeiro ano de vida, a prevalência de diagnóstico médico de DA, em países da Europa e América Central, foi avaliada como parte do International Study of Wheezing in Infants (Estudio Internacional de Sibilancia en el Lactente, EISL). Observou-se variação ampla das taxas encontradas: 10,6% (Valência, Espanha) a 28,2% (San Pedro Sula, Honduras). Os valores médios obtidos na América Central foram significativamente mais elevados quando comparados aos da Europa: 18,2% e 14,2%, respectivamente. A história familiar de DA foi o principal fator associado à expressão da doença. Dados mundiais sobre a prevalência da DA foram obtidos pela primeira vez pelo International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Neste estudo foram avaliados escolares (6 e 7 anos de idade) e adolescentes (13 e 14 anos) de 153 centros localizados em 56 países. A resposta afirmativa à questão sobre presença de lesões eczematosas, pruriginosas e que acometiam áreas específicas do corpo caracterizou o diagnóstico de eczema flexural, quesito com elevada especificidade para o diagnóstico de DA. Os resultados observados mostraram-se variáveis, oscilando entre 1,5% (Irã) e 20,9% (Suécia) para os escolares, e entre 1,3% (China) e 19,4% (Etiópia) para os adolescentes. Na América Latina e no Brasil, os valores foram



intermediários. No Brasil, a prevalência média de eczema flexural foi 6,8% para os escolares, e 4,7% para os adolescentes. Em todas as localidades a prevalência de DA foi maior entre os escolares.

O diagnóstico de DA é essencialmente clínico. O principal sintoma da doença é o prurido que associado às características clínicas, determinam o diagnóstico. A cronicidade, as recidivas, o aspecto de distribuição das lesões conforme a idade e o comprometimento da qualidade de vida do paciente são importantes tanto para o diagnóstico quanto para a classificação da gravidade da doença, que apresenta vários métodos de classificação. O prurido causa distúrbios de sono e irritabilidade, e pode ser agravado por vários fatores, como calor, suor, banhos, atividades físicas, mudanças de temperatura ambiente, alterações de humor ou atividades que ocasionem estresse na criança, e uso de roupas de lã ou sintéticas. O diagnóstico de DA é clínico e baseado na história completa e detalhada e nos sinais observados no exame físico. A biópsia cutânea é de pouca utilidade, e realizada eventualmente se houver dúvida diagnóstica. As características observadas são espongiase, formação de vesículas, exocitose de linfócitos, paraceratose, e, eventualmente, acantose. A derme apresenta infiltrado linfocitário, e a eosinofilia tissular é variável.

O avanço nos conhecimentos sobre a etiopatogenia da dermatite atópica (DA) proporcionou a aquisição de novos compostos, assim como o fortalecimento de outros mais antigos usados na abordagem terapêutica de pacientes com DA. Revisão sobre os procedimentos empregados no tratamento básico e avançado de pacientes com DA, baseados em evidências científicas que os recomendam ou contraindicam, foram os objetivos da



elaboração desse guia. O tratamento da DA requer educar os pais e os pacientes em seus três aspectos: hidratação da pele, evitar os desencadeantes alergênicos, e o uso correto de medicações anti-inflamatórias. A experiência recente e inicial com agentes imunobiológicos também será abordada.

### 3) Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos

O Dupilumabe é um anticorpo monoclonal IgG4 recombinante humano que inibe a sinalização da interleucina-4 e interleucina-13 ligando-se especificamente à subunidade IL-4R $\alpha$  compartilhada pelos complexos de receptores IL-4 e IL-13. DUPIXENT<sup>®</sup> inibe a sinalização da IL-4 através do receptor Tipo I (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c), e ambas sinalizações IL-4 e IL13 através do receptor Tipo II (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ). IL-4 e IL-13 são citocinas Tipo 2 (incluindo Th2) envolvidas na doença atópica.

As principais evidências do dupilumabe vieram de quatro ensaios clínicos: 2 em monoterapia com dupilumabe (SOLO-1 e SOLO-2) e 2 em dupilumabe mais corticosteróides tópicos, conforme necessário (CAFÉ e CHRONOS). **Nenhum contra ciclosporina, a medicação mais eficaz. Todos os pacientes tiveram os melhores cuidados de suporte. Não foram encontrados estudos de observação direta de comparação com ciclosporina. No Brasil há somente relatos de caso.** Os especialistas clínicos explicaram que é provável que o dupilumab seja oferecido juntamente com corticosteróides tópicos. Portanto, o comitê concordou em se concentrar nas evidências da "terapia combinada" de dupilumabe com corticosteróides tópicos. CAFÉ e CHRONOS foram ensaios randomizados, duplo-cegos, que incluíram um total de 1.065



pacientes com dermatite atópica crônica moderada a grave há pelo menos três anos, que não eram controlados com medicamentos tópicos por pelo menos 6 meses. Os pacientes podem ou não ter recebido terapia imunossupressora. Os ensaios compararam 2 doses de dupilumab (300 mg por semana [sem licença] ou 300 mg a cada duas semanas [licenciado]) com placebo. Os endpoints primários foram avaliados no final do 'período de indução' (ou seja, 16 semanas após o início do tratamento):

CHRONOS (pontos finais co-primários):

pelo menos uma redução de 75% no escore EASI desde o início do tratamento (EASI 75) e

uma classificação de 'clara' (pontuação 0) ou 'quase clara' (pontuação 1) na Avaliação Global dos Investigadores e pelo menos uma melhoria de 2 pontos em relação à linha de base.

CAFÉ: EASI 75.

Os pacientes em CHRONOS tiveram 36 semanas adicionais de tratamento.

As taxas de custo-efetividade incrementais para dupilumabe mais corticosteróides tópicos, conforme necessário, comparadas apenas aos melhores cuidados de suporte no caso base revisado da empresa e nas análises de sensibilidade variaram de £ 27.410 a £ 28.495 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY). O comitê do NICE concluiu que o dupilumabe mais corticosteróides tópicos é um uso econômico dos recursos do NHS para o tratamento da dermatite atópica **que não respondeu a outras terapias sistêmicas, como ciclosporina, metotrexato, azatioprina e micofenolato de mofetil**, ou quando essas opções são contra-indicadas ou não são toleradas .

A imunossupressão sistêmica é recurso adotado em pacientes com DA grave e refratária à terapêutica habitual. Até o momento, entre as drogas



habitualmente prescritas para este fim, apenas **a ciclosporina é aprovada no Brasil**. Deste modo, uma parcela significativa de pacientes com DA moderada/grave está sujeita a prescrições de medicações “off-label” para o controle de sua doença. Na faixa etária pediátrica com tendência evolutiva de melhora, é importante avaliar riscos e benefícios desses medicamentos, que por vezes podem apresentar efeitos colaterais irreversíveis. Apesar da DA ser uma doença frequente, há poucos estudos controlados que avaliaram a eficácia de agentes imunossupressores no seu tratamento. Dados obtidos a partir de rotina clínica mostram que 10% dos pacientes com DA recebem tratamento antiinflamatório sistêmico. Em geral são indicados para pacientes com maior gravidade (SCORAD superior a 40). Entre os fármacos imunossupressores orais mais frequentemente utilizados na DA estão os corticosteroides sistêmicos, a ciclosporina, a azatioprina, o micofenolato de mofetil, metotrexato, entre outros.

#### Corticosteroides sistêmicos

Apesar do uso frequente na prática clínica, a corticoterapia sistêmica (CS) no tratamento da DA é limitada pelos conhecidos efeitos colaterais e escassez de estudos controlados em longo prazo em adultos e crianças. Deste modo, seu uso deve ser extremamente cauteloso e restrito a casos excepcionais. Alguns pacientes podem se beneficiar de cursos rápidos de CS nas agudizações graves, entretanto a melhora clínica é frequentemente associada à recorrência dos sintomas após a retirada da medicação, resultando em casos de difícil controle. O uso frequente do corticosteroide oral implica na instituição de outras terapias imunossupressoras poupadoras destas medicações.



### Ciclosporina

A **ciclosporina A (CyA)** é um polipeptídeo cíclico lipofílico que inibe as vias dependentes da calcineurina, resultando em níveis reduzidos de várias citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-2 e IFN-g, e promove a inibição da ativação de células T. A **CyA é muito eficaz e frequentemente utilizada na DA, tanto em crianças como em adultos, na dose de 3-5 mg/kg/ dia, dividida em duas doses diárias (manhã e noite)**. Após seis semanas, esta dose pode ser reduzida para 2,5-3 mg/kg (fase de manutenção), e a duração de tratamento varia entre três meses e um ano. Estudo de metanálise demonstrou ter a CyA eficácia relativa de 55% de melhora na gravidade da doença após seis a oito semanas de tratamento, sem diferenças entre adultos e crianças, mas a tolerabilidade mostrou-se melhor em crianças. A CyA é a única substância aprovada para o tratamento sistêmico da DA em adultos em muitos países. Estudo de revisão sistemática recente recomendou a CyA como tratamento de primeira linha e de curto prazo para DA moderada a grave, em que a terapêutica convencional foi ineficaz ou inapropriada. O monitoramento da função renal e da pressão arterial é imprescindível, e havendo alterações laboratoriais ou aumento da pressão arterial, a CyA deve ser interrompida, ou sua dose reduzida. Em crianças, deve considerar-se que as vacinas podem não ser eficazes durante o seu uso, decorrente da imunossupressão.

### Metotrexato

O metotrexato (MTX) é um antagonista do ácido fólico que ao interferir na síntese de purinas e pirimidinas reduz a quimiotaxia e produção de citocinas por linfócitos, além de induzir a apoptose destas células. É amplamente utilizado no tratamento da psoríase, porém sua ação no controle da DA





refratária é limitada pela escassez de publicações, especialmente na faixa etária pediátrica. Estudos recentes avaliando o MTX em crianças e adolescentes com DA grave demonstraram um bom perfil de segurança, além de eficácia clínica comparável à ciclosporina. As doses iniciais (5 a 10 mg/semana) e de manutenção (7,5 a 25 mg/semana) variam de acordo com a faixa etária e resposta terapêutica. O MTX pode ser administrado por formulação oral ou por via intramuscular, sempre com suplementação semanal de ácido fólico (5 mg) durante o tratamento. Náuseas e elevação das enzimas hepáticas são os efeitos colaterais mais comuns, revertidos com a interrupção do tratamento.

#### Azatioprina

A azatioprina (AZA) bloqueia a síntese de RNA e DNA e inibe assim a proliferação de células T e B66. Tem sido utilizada no tratamento de DA grave. Há evidências de sua eficácia na redução dos sintomas cutâneos, redução do prurido e perda de sono, diminuindo a colonização por estafilococos. Foi recomendada como opção terapêutica de segunda linha para DA moderada a grave. A AZA pode causar efeitos colaterais graves, incluindo distúrbios gastrointestinais, disfunção hepática e leucopenia. Os efeitos mielossupressores da AZA aparecem por deficiência parcial ou total da atividade da tiopurina metiltransferase (TPMT). Antes da introdução da AZA é importante aferir a concentração de TPMT e/ou genotipagem. A dose recomendada de AZA para indicações dermatológicas é de 1 a 3 mg/kg/ dia, mas o benefício pode não ser aparente até dois a três meses após o início de tratamento. Monitoramento laboratorial é imperioso durante o tratamento com AZA. Em crianças com DA grave e níveis normais de TPMT antes do início do tratamento, não observou-se mielossupressão empregando-se a dose de



2,5- 3,5 mg/kg. Pacientes adultos com DA, nos quais a dose de AZA foi adaptada à atividade de TPMT, mostraram melhora semelhante em relação aos pacientes com atividade normal de TPMT recebendo 2,5 mg/kg de azatioprina.

#### Micofenolato mofetil

O micofenolato mofetil (MFM) é um inibidor da biossíntese de purinas com atividade imunossupressora utilizado na DA refratária a outros tratamentos. A sua utilidade e bom perfil de segurança têm sido documentados em crianças com DA grave, porém, assim como MTX, permanece como opção terapêutica de terceira linha em razão dos poucos estudos de eficácia em larga escala. Interferon gama (INF-g) Apesar de bons resultados em ensaios não controlados, no contexto atual de tratamento da DA, o INF-g tem sido cada vez menos indicado em função do surgimento de medicações alternativas com maior eficácia clínica, menor incidência de efeitos colaterais e custo. Imunoglobulina intravenosa A administração de doses elevadas de imunoglobulina intravenosa mostrou melhora clínica transitória em crianças com DA refratária à terapia imunossupressora sistêmica. Apesar do bom perfil de segurança e melhora na qualidade de vida, a generalização destes resultados é limitada em função da falta de controles e o pequeno número de pacientes envolvidos nestes estudos.

#### Imunobiológicos

**Os agentes imunobiológicos (biológicos) representam um grupo terapêutico relativamente novo no tratamento da DA refratária a outros medicamentos sistêmicos.**



**4) Sobre a liberação pela ANVISA e custo da medicação/material (parecer farmacêutico)**

MEDICAMENTOS  
 Registro-1130011750026  
 Produto-Dupixent  
 Classe Terapêutica-IMUNOMODULADOR  
 Autorização-1013003  
 Processo-25351.536316/2016-08  
 Validade/Situação-31/12/2022  
 Princípio Ativo-DUPILUMABE  
 Forma de Apresentação  
 300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML  
 Forma Farmacêutica-SOLUÇÃO INJETAVEL

Dupilumabe é indicado para o tratamento de pacientes acima de 12 anos com [dermatite atópica](#) moderada a grave cuja doença não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando estes tratamentos não são aconselhados.

MEDICAMENTO	CUSTO DO MEDICAMENTO PMGV	QUANTIDADE DO MEDICAMENTO MÊS	VALOR DO TRATAMENTO ANUAL
DUPIXENT (SANOFI-AVENTIS) 300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA	4.653,06	02 ser mês	55.836,72

A ciclosporina é registrada na ANVISA com indicação para, além de outras comorbidades, a dermatite atópica, sob número de registro 105830234.

**5) Sobre o fornecimento da medicação/material pelo SUS (parecer farmacêutico):**

O dipilumabe não e disponibilizado pelo SUS. O medicamento não foi incorporado pela CONITEC e não consta na RENAME.



Algumas destas classes terapêuticas são utilizadas no tratamento da dermatite atópica grave e são disponibilizados no SUS mas em alguns casos como ciclosporina e metotrexato, Micofenolato de mofetil, azatioprina. A liberação deverá estar de acordo com os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas:

- Antibióticos
- Anti-histamínicos
- Corticóides
- Imunossupressores: Micofenolato de Mofetil, ciclosporina, azatioprina, metotrexato.

**7) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público e a incorporação pela CONITEC:**

Não há diretriz clínica, e nem incorporação pela CONITEC para o fármaco requerido.

**8) Conclusões**

O uso dupilumabe mais corticosteróides tópicos para o tratamento de dermatite atópica grave é recomendável somente em casos em **que o paciente não respondeu a outras terapias sistêmicas, como ciclosporina, metotrexato e micofenolato de mofetil**. No caso em tela, segundo relatório médico, paciente respondeu à ciclosporina e que, ao reduzir, a mesma perdeu a eficácia; porém, deixando claro que não houve contraindicação formal para seu uso. **Com isso, a medicação mais eficaz para o caso, disponível no SUS, ciclosporina, que é recomendada pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria e pelo NICE, não foi mantida mesmo sem o relato de contra-indicação formal**. Assim, conclui-se que não há benefício o uso da medicação solicitada se o tratamento com ciclosporina nas doses preconizadas é eficaz.

**9) Respostas aos Questionamentos**

- a) Há evidências científicas de eficácia e custo-efetividade do fármaco apontado para o caso em exame?*



Resposta: Sim.

- b) *Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza efeitos similares do fármaco prescrito?*

Resposta: Sim.

- c) *Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?*

Resposta: No relatório médico, consta a menção de que a ciclosporina não é aprovada pela ANVISA para dermatite atópica, que contradiz as informações do próprio órgão regulador, podendo induzir ao erro a tomada de decisão.

- d) *O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?*

Resposta: Sim possui registro na ANVISA porém não é disponibilizado pelo SUS.

- e) *Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público?*

Resposta: Sim.

- f) *Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui eficácia similar daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?*

Resposta: Sim.

- g) *Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde em detrimento a outros disponibilizados, se for o caso?*

Resposta: Não.



## 10) Referências

- 1) ANTUNES, Adriana A., SOLÉ, Dirceu, CARVALHO, Vânia O., *et al.* Guia prático de atualização em dermatite atópica-Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Brazilian Journal Allergy and Immunology*, 2017, vol. 1, no 2, p. 131-156.
- 2) CARVALHO, Vânia O., SOLÉ, Dirceu, ANTUNES, Adriana A., *et al.* Guia prático de atualização em dermatite atópica-Parte II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alerg Imunol*, 2017, vol. 1, no 2.
- 3) Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis. Technology appraisal guidance [TA534]Published date: 01 August 2018. NICE. NHS.
- 4) Bula da medicação DUPIXENT® (dupilumabe). Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. 16/09/2019.
- 5) Bula da medicação Ciclosporina. Disponível em: <<https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodDetail&anvisaId=105830234>>