

## NOTA TÉCNICA: 8599

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** VARA ÚNICA

**COMARCA:** Taiobeiras

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**IDADE:** 04 anos

**PEDIDO DA AÇÃO:** DUPILUMABE (DUPIXENTE)

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** L20

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Dermatite Atópica Grave - Dupilumab 300mg

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG-33749

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2025.0008599

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Oficie-se ao Núcleo de Apoio Técnico do Judiciário (NATJUS) para elaboração de parecer técnico, no prazo de 48h (quarenta e oito horas), que deverá abordar, minimamente, os seguintes pontos:

- A existência de evidências científicas de alto nível (ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, meta-análises) que atestem a eficácia e a segurança do uso de Dupilumabe para o tratamento de Dermatite Atópica Grave em pacientes com idade inferior a 6 anos.
- Análise sobre as alternativas terapêuticas padronizadas no SUS para o quadro da autora, em especial a Ciclosporina e o Metotrexato, indicando se constituem opções viáveis e eficazes para o caso concreto e se há contraindicações formais ao seu uso pela paciente.
- Análise comparativa de eficácia e segurança entre o Dupilumabe e as alternativas disponíveis no SUS para o perfil da paciente.

### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Nota Técnica nº 8599/2025 NATJUS – TJMG

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 espongiose, 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.

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. 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 anti-inflamatório 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 fre-

quente 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 seguran-

ça, 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 gastrintestinais, 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 observouse 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 documenta-

dos 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 IFN-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.

O medicamento em questão não é disponibilizado pelo SUS. Atualmente não há protocolo Clínico estabelecido no SUS para Dermatite Atópica, e segundo a Sociedade Brasileira de Dermatologia o objetivo do tratamento da dermatite atópica visa o controle da coceira, a redução da inflamação da pele e a prevenção das recorrências. Devido à pele ressecada, a base do tratamento é o uso de emolientes, também chamados de hidratantes. Isso porque a hidratação da pele é necessária para aliviar o eczema. Pacientes devem ser orientados a aplicar esses produtos várias vezes ao dia, ou quando a pele estiver muito seca. Outro fator importante é fortalecer a barreira da pele, evitando o contato com alérgenos ambientais, como poeira, pólen, sabonetes com perfume, produtos de limpeza doméstica e tabaco. Banhos quentes devem ser totalmente evitados. O ideal é tomar duchas frias ou mornas, pois a água quente resseca ainda mais a pele, que já é seca na dermatite atópica. Também se deve usar sabonetes especiais, sintéticos, antirressecamento, respeitando o pH da

pele. O uso de anti-histamínicos por via oral pode ajudar com a coceira que acompanha essa doença. Alguns podem causar sonolência, mas ajudam a sedar o paciente e a diminuir a coceira durante o sono. O médico verificará se há opções de medicações que não proporcionem esse efeito colateral, se for do desejo do paciente. A maioria das causas do problema é tratada com medicamentos tópicos, que são colocados diretamente sobre a pele ou no couro cabeludo do paciente. Normalmente, é empregado um creme ou uma pomada de cortisona (ou esteroide). Esse medicamento deve ser de uso restrito, devido aos seus efeitos colaterais. Em algumas situações, é necessário cremes com diferentes concentrações de esteroide para diferentes áreas da pele. Como poupadores dos corticoides, podem ser empregados os derivados da calcineurina. A fototerapia, tratamento com raios ultravioleta, é bastante eficaz no controle do eczema. Porém, trata-se de uma terapia cara, que aumenta o risco de câncer de pele e provoca envelhecimento precoce, motivo pelo qual costuma ficar restrita apenas aos casos especiais e de difícil controle. Nos casos mais graves, os pacientes poderão precisar de medicações orais, incluindo corticoides, imunossupressores, como ciclosporina e metotrexate orais, entre outros. Já em casos de complicações, como infecções secundárias, é indicado o uso de antibióticos. Algumas destas classes terapêuticas são disponibilizados no SUS mas em alguns casos como ciclosporina e metotrexato para outras indicações:

- Antibióticos
- Anti-histamínicos
- Corticoides
- Imunossupressores: Não há registro de pedido de incorporação na CONITEC

### **Recomendação inicial da Conitec**

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação, ao SUS, do dupilumabe, abrocitinibe e upadacitinibe para o tratamento de dermatite

atópica moderada a grave em adolescentes e do dupilumabe para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave em crianças. Esse tema foi discutido durante a 129ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 08, 09 e 10 de maio de 2024. Na ocasião, o Comitê de **Medicamentos considerou que os medicamentos analisados são eficazes e seguros em relação ao placebo (substância sem efeito), mas que nenhum deles demonstrou ser custo-efetivo de acordo com o limiar de custo-efetividade atualmente adotado.**

#### **IV – CONCLUSÃO:**

- ✓ 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, azatioprina e micofenolato de mofetil.
- ✓ No caso em tela, segundo relatório médico, algumas terapias descritas foram utilizadas sem sucesso.

#### **V – REFERÊNCIAS:**

- ✓ NOTA TÉCNICA AVALIAÇÃO TECNOLÓGICA EM SAÚDE (ATS) Nº 329 - Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário TJCE
- ✓ 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.

#### **VI – DATA: 08/10/2025**

NATJUS/TJMG