NOTA TÉCNICA 8455

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: Belo Horizonte

COMARCA: 19ª Câmara Civil

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

IDADE: 29 anos

PEDIDO DA AÇÃO: DUPILUMABE (DUPIXENTE)

DOENÇA(S) INFORMADA(S): L20

FINALIDADE / INDICAÇÃO:

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG-26480

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2025.0008455

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Prestar esclarecimentos sobre a eficácia do medicamento Dupilumabe 300mg, à luz da medicina baseada em evidências, para o tratamento de Dermatite Atópica em adultos, a partir do quadro apresentado pelo Autor.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

RELATÓRIO MÉDICO

Trata-se de doença crônica e que necessita de tratamento médico constante devido ao caráter incapacitante que em alguns casos a doença pode evoluir, assim como também o desconforto que o paciente apresenta perante a coceira e a descamação intensa de toda a pele, assim como também o constrangimento e o preconceito sofrido por este paciente.

Afirmo que o paciente acima, vem sendo por mim acompanhado há 5 anos e que durante este período foram esgotados todos os tipos de tratamento tanto tópicos quanto sistêmicos, com resultados insatisfatórios devido a gravidade de suas lesões.

Foram utilizados corticóides tópicos, inúmeros cremes emolientes de composições variadas, fototerapia, e também todas as medicações orais disponíveis para o tratamento da Dermatite Atópica , como CORTICÓIDE, METOTREXATO, ANTI-HISTAMÍNICOS de 1ª e 2ª geração. Alguns desses apresentaram efeitos colaterais indesejáveis e insuportáveis ao paciente, o que foi condição obrigatória para a suspensão do mesmo.

Diante da condição de falha terapêutica em todas as tentativas realizadas e diante do quadro clínico lastimável em que o paciente se encontra e também dessa situação estar afetando o convívio social e a integridade física e mental do paciente, indico o tratamento com o medicamento DUPIXENT (Dupilumabe) 300 mg – 02 seringas, totalizando 600 mg - via SUBCUTÂNEA, na semana 0 e depois, 01 seringa totalizando 300 mg – via SUBCUTÂNEA, a cada 02 semanas, por tempo indeterminado.

JFonc. 04/10/23

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 significantemente 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 clas-

sificação 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 caraterísticas 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-4Rα compartilhada pelos complexos de receptores IL-4 e IL-13. DUPIXENT ® inibe a sinalização da IL-4 através do receptor Tipo I (IL-4Rα/γc), e ambas sinalizações IL-4 e IL13 através do receptor Tipo II (IL-4Rα/IL-13Rα). 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 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 diária (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 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 utlizado 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 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.

Imunoglobulima 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 envol-

vidos 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 disponibilizadas no SUS, mas em alguns casos como ciclosporina e metotrexato para outras indicações:

• Antibioticos

• Anti-histaminicos

• 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.**

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS –CONITEC por meio do Relatório de Recomendação nº 931, aprovado pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria nº 48, de 03 de outubro de

2024, tornou pública a decisão de incorporar o dupilumabe para o tratamento de crianças com dermatite atópica grave, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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. Entretanto existem terapias que ainda não foram utilizadas.
- ✓ O relatório enviado ao NATS data de 04/10/2023, a indicação deverá ser revista\uma vez que o quadro pode ter se alterado.
- ✓ **Portaria nº 48, de 03 de outubro de 2024, tornou pública a decisão de incorporar o dupilumabe para o tratamento de crianças com dermatite atópica grave, a idade informada do paciente em tela é 29 anos.**

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 atualizaçao em dermatite atópica-Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associaçao 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: 03/11/2025

NATJUS TJMG