unioeste
Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Núcleo de Apoio Técnico Judiciário - Indicação de Medicamentos e Evidência Científica

NOTA TÉCNICA DE MEDICAMENTO
28/07/2021

Dupilumabe (Dupixent®) para Dermatite atópica disseminada e grave (CID 10 l20.8)

A nota técnica contém a análise farmacêutica (I) e a análise baseada em evidência científica (II).

I. ANÁLISE FARMACÊUTICA

1. O medicamento está registrado na ANVISA? ( ) Não (X) Sim
Registro MS nº 1.8326.0335.

2. Em caso de haver registro na ANVISA, quais são as indicações previstas na bula?

Indicado para o tratamento das seguintes doenças inflamatórias do tipo 2:

- Dermatite atópica - Adultos e adolescentes - indicado para o tratamento de pacientes a partir 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. Pode ser utilizado com ou sem tratamento tópico;
- Asma;
- Rinossinusite Crônica com pólipo nasal (RSCcPN).

Data de publicação da bula profissional no sítio da ANVISA: 17/03/2021.

3. Ainda em caso de haver registro na ANVISA, a prescrição está de acordo com as indicações da bula? ( ) Não (X) Sim

4. Existe medicamento genérico ou similar para o tratamento da enfermidade? Em caso positivo, qual(is)? (X) Não ( ) Sim, _____
Trata-se de fabricante exclusivo: Dupixent® (SANOFI AVENTIS).

5. O medicamento está incluído na Relação Municipal de Medicamentos (REMUME), Relação Estadual de Medicamentos (RESME) ou na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)? Se sim, qual(is)?
(X) Não ( ) Sim, _____

6. Há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) ou Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT), no âmbito do SUS, para a doença que acomete o paciente? Em caso positivo, especificar qual é.
(X) Não ( ) Sim, _____

7. Quais são os medicamentos disponibilizados pelo SUS para o tratamento da doença que acomete o paciente?

O SUS disponibiliza os medicamentos loratadina (anti-histamínico de 2ª geração não sedante), maleato de dexclorfeniramina (anti-histamínico de 1ª geração), prednisona (corticosteróide) e a prednisolona (corticosteróide) por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF).

Está previsto o procedimento 03.03.08.005-1 - TRATAMENTO DE DERMATITES E ECZEMAS na tabela SIGTAP do SUS, para os CID-10 L20.8 e L20.9, entre outros.

No âmbito do SUS, os medicamentos disponíveis para o tratamento de doenças ou de agravos são aqueles padronizados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). As responsabilidades das instâncias gestoras do SUS (Federal, Estadual e Municipal), em relação aos medicamentos, estão definidas em 3 Componentes: Básico, Estratégico e Especializado (quadro 1).

Quadro 1 Componentes da Assistência Farmacêutica e responsabilidades das instâncias gestoras

	Componente Básico da AF (CBAF) PRC nº 2, de 28 de setembro de 2017, Capítulos I, II e III, Título III e PRC nº 6, de 28 de setembro de 2017, Capítulo I, Título V	**Componente Estratégico da AF (CESAF)**	**Componente Especializado da AF (CEAF)** PRC nº 2, de 28 de setembro de 2017, Capítulos I, II, III e IV, Título IV e PRC nº 6, de 28 de setembro de 2017, capítulo II, Título V
Finalidade	Medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em Saúde Ex.: Hipertensão, Diabetes	Medicamentos para tratamento de doenças de perfil endêmico Ex.: Tuberculose, Hanseníase, AIDS	Medicamentos para tratamento de doenças e agravos menos prevalentes e com alto impacto financeiro Ex.: Artrite Reumatoide, Alzheimer, Esclerose Múltipla, Hepatites B e C
Financiamento	**Federal** - R$5,58/hab/ano* **Estadual** – R$2,36/hab/ano* **Municipal** – R$2,36/hab/ano*	**Federal**	**Federal**: Grupos 1A e 1B **Estadual**: Grupo 2 **Municipal**: Grupo 3
Gerenciamento	**Federal:** aquisição e distribuição aos Estados de medicamentos contraceptivos e insumos do Programa Saúde da Mulher e de Insulinas Humanas NPH e Regular **Estadual:** recebimento, armazenamento e distribuição aos municípios dos produtos adquiridos pelo Ministério da Saúde **Municipal**: aquisição dos medicamentos do elenco do CBAF; recebimento, armazenamento, distribuição e dispensação de todos os medicamentos aos usuários - quer sejam aqueles adquiridos pelo município quer sejam os adquiridos pelo Ministério da Saúde	**Federal:** aquisição e distribuição aos Estados **Estadual:** recebimento, armazenamento e distribuição aos municípios **Municipal:** recebimento, armazenamento e dispensação aos usuários	**Federal:** aquisição e distribuição aos Estados dos medicamentos do Grupo 1A e financiamento do Grupo 1B **Estadual:** aquisição dos medicamentos dos Grupos 1B e 2; armazenamento, distribuição e dispensação aos usuários dos medicamentos dos grupos 1A, 1B e 2 **Municipal**: aquisição, recebimento, armazenamento e dispensação aos usuários dos medicamentos do Grupo 3 (previstos no CBAF). Os medicamentos dos demais grupos (1 e 2) podem ser dispensados

			pelos municípios, conforme pactuação regional.
Locais de acesso	**Municipal:** Unidades Básicas de Saúde	**Municipal:** Unidades Básicas de Saúde	**Estadual:** Farmácias das Regionais de Saúde para medicamentos dos grupos 1A, 1B e 2 **Municipal:** Unidades Básicas de Saúde para medicamentos do Grupo 3

Sobre a política de incorporação de medicamentos no SUS

Com relação aos medicamentos não contemplados pelos Componentes da Assistência Farmacêutica salientamos que a legislação regente da matéria, a Lei n° 12.401/2011, no seu artigo 19Q, estabelece que "a incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clinico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS".

O Decreto n°7.508/2011, no artigo 26, dispõe que "o Ministério da Saúde é o órgão competente para dispor sobre a RENAME e os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em âmbito nacional, observadas as diretrizes pactuadas pela CIT".

Portanto, é competência do Ministério da Saúde atualizar a RENAME e os PCDT, inserir ou padronizar medicamentos no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, os quais, obrigatoriamente devem ser fornecidos de acordo com os critérios estabelecidos pelo mesmo.

8. O medicamento postulado foi submetido à análise da CONITEC? Em caso positivo, qual foi o parecer daquele órgão?

(X) Não ( ) Sim, _____

Até o momento não há solicitação de avaliação por parte do fabricante ou outras instituições.

9. Qual o preço máximo do medicamento estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)?

Apresentação	PF (ICMS 18%)	PMVG (*) (ICMS 18%)	PMC
DUPIXENT (SANOFI-AVENTIS) 300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML	R$ 8.050,89	R$ 6.317,53	R$ 10.726,27

Listas atualizadas em 06/07/2021.

Nota: PF = preço de fábrica com alíquota de ICMS para o Paraná. PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo com alíquota de ICMS para o Paraná. PMC = Preço Máximo ao Consumidor. NC = não consta na lista CMED.

(*) Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [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 6/2013 ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.*

10. Outras informações relevantes, a critério do órgão consultado.

O Guia brasileiro de atualização em dermatite atópica da ASBAI (2017) inclui diversas recomendações para o tratamento da DA como: uso de hidratantes, compressas úmidas, banhos rápidos com água morna e pouco sabonete, eliminação dos fatores desencadeantes, uso de corticosteróides tópicos, uso de imunomoduladores tópicos como o tacrolimo ou pimecrolimo, anti-histamínicos para o controle do prurido, tratamento tópico e/ou sistêmico com antibióticos para o caso de infecções e fototerapia. Para os casos mais graves também são usados os medicamentos ciclosporina, corticosteróides

sistêmicos, metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetil, interferon gama, imunobiológicos e imunoglobulina intravenosa.

No Reino Unido a recomendação de tratamento da DA é realizada com emolientes e corticosteróides tópicos (primeira linha), inibidores tópicos de calcineurina (segunda linha), fototerapia (terceira linha) e terapias imunossupressoras sistêmicas (quarta linha), incluindo ciclosporina, metotrexato, azatioprina e micofenolato de mofetil. Essas terapias sistêmicas podem ter sérios efeitos adversos e, se um medicamento não for mais eficaz, será interrompido e outro medicamento será oferecido. Para pessoas cuja doença não responde a múltiplas terapias sistêmicas, a única opção de tratamento restante é o melhor atendimento de suporte, que pode incluir educação, apoio psicológico, emolientes, corticosteróides tópicos, ataduras e hospitalização. O controle das exacerbações (crises) na dermatite atópica inclui o uso de corticosteróides tópicos potentes a curto prazo, corticosteróides orais e terapia sistêmica (NICE, 2018).

O uso de dupilumabe não foi recomendado pela agência de avaliação de tecnologias em saúde do Canadá por considerarem que *"existe uma ausência de evidência para avaliar os efeitos a longo prazo do dupilumab como monoterapia e como tratamento concomitante com corticosteróides tópicos além de 16 semanas e 52 semanas de tratamento, respectivamente. Além disso, não houve estudos comparativos ativos identificados no Common Drug Review (CDR) do CADTH, para avaliar a eficácia e a segurança dupilumab versus drogas que são comumente usadas na prática clínica* (CADTH, 2019).

II. ANÁLISE DE ESPECIALISTA EM SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Médicos e Farmacêuticos com formação em SBE

Quais as evidências sobre o impacto da tecnologia (descrever quais os estudos – Medicina Baseada em Evidências – e referência bibliográfica), seus níveis de evidência e grau de recomendação de acordo com os estudos utilizados?

A dermatite atópica (DA) é uma doença cutânea multifatorial, inflamatória, crônica e recidivante, caracterizada por prurido, lesões eritematosas ou vesiculares também denominadas eczemas. A prevalência é de cerca de 15% em crianças e 5% em adultos e está aumentando. A interação entre fatores genéticos e fatores ambientais e/ou exacerbantes, tais como exposições maternas durante a gestação, irritantes de contato com a pele, clima, poluentes, fumaça de tabaco, água dura, vida urbana e rural e dieta têm sido apontados como potenciais determinantes desse aumento da prevalência (ASBAI, 2017).

O Dupilumabe é um anticorpo monoclonal IgG4 recombinante humano que inibe a sinalização da interleucina-4 e interleucina-13. A bula registrada na União Européia contém a informação de que o medicamento deve ser descontinuado em 16 semanas em pacientes que não demonstraram resposta clínica (NICE, 2018).

Os ensaios clínicos randomizados utilizados para o registro do medicamento foram o SOLO-1 e SOLO-2 (dupilumabe em monoterapia), CAFÉ e CHRONOS (dupilumabe mais corticosteróides tópicos, conforme necessário), o que na opinião dos especialistas seria o mais provável. Os resultados primários foram avaliados no final do 'período de indução' (ou seja, 16 semanas após o início do tratamento). O dupilumabe demonstra ser opção somente

quando todas as alternativas foram esgotadas por falta de resposta ou toxicidade, mas associado a corticosteroides (NICE, 2018; BULA, 2020).

Estudo de Hendricks, Lio e Shi (2019) traz estratégias de manejo para dermatite atópica no caso de pacientes não respondedores ao dupilumabe, considerando a informação dos ensaios clínicos de fase III, **onde somente 36-38% dos participantes alcançou o desfecho primário proposto em 16 semanas. Os pacientes com dermatite atópica que melhoram, mas não atingem *endpoint* terapêutico após 16 semanas de tratamento com dupilumabe podem ser considerados respondedores parciais ou não respondedores.**

A Medicina Baseada em Evidências (MBE) ou Saúde Baseada em Evidências (SBE) é considerada o elo entre a boa pesquisa científica e a prática clínica, porque considera provas científicas atuais, de boa validade interna e externa e, ferramentas da estatística, epidemiologia clínica, informática e metodologia científica para serem utilizadas na prática clínica. O profissional que atua em sua prática clínica baseando-se nas melhores evidências disponíveis está claramente minimizando as possibilidades de ocorrência de resultados indesejáveis, associado a um menor desperdício de recursos, contribuindo para a melhoria da qualidade da assistência oferecida e disponibilizando tratamento mais correto e ético.

Para cada situação clínica existe uma classificação hierárquica das provas cientificas, que parte dos estudos publicados com maior nível de evidência, as revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos controlados (nível 1A). A evidência decresce passando por resultados de ensaios clínicos randomizados individuais (nível 1B), estudos de coorte, estudos de caso-controle, relato de casos, até o menor nível de evidência, a opinião de especialistas (nível 5). Para melhor compreensão vide o anexo I que traz os detalhes da classificação dos níveis de evidência científica, segundo o Centro Oxford de MBE, para Tratamento/Prevenção/Etiologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. DATASUS. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em < http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp >.

CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH COMMON DRUG REVIEW Clinical Review Report. DUPILUMAB (DUPIXENT). Disponível em < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539235/pdf/Bookshelf_NBK539235.pdf>.

CARVALHO, V.O; SOLÉ, D; ANTUNES, A.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. 2017. Disponível em < https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Consenso_-_Dermatite_Atopica_-_vol_2_n_2_a04__1_.pdf>.

DUPIXENT® 300mg de dupilumabe (150mg/mL). Bula de remédio. 2020.

HENDRICKS, AJ; LIO, PA; SHI, VY. Management Recommendations for Dupilumab Partial and Non-durable Responders in Atopic Dermatitis. American Journal of Clinical Dermatology https://doi.org/10.1007/s40257-019-00436-8.

NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatites. Disponível em < https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/chapter/3-Committee-discussion#clinical-evidence>.

Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste) - Indicação de Medicamentos e Evidência Científica

Declaramos não possuir conflitos de interesse

ANEXO I

Quadro 1 –Nível de Evidência Científica por “Oxford Centre for Evidence-based Medicine” para estudos sobre tratamento/prevenção/etiologia.

Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - “Oxford Centre for Evidence-based Medicine”					
Grau de recomendação	**Nível de evidência**	**Tratamento – Prevenção – Etiologia**	**Prognóstico**	**Diagnóstico**	**Diagnóstico Diferencial/ Prevalência de Sintomas**
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados	Revisão Sistemática de Coortes desde o início da doença. Critério Prognóstico validado em diversas populações.	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos nível 1. Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos.	Revisão sistemática de estudos de coorte (contemporânea ou prospectiva)
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito	Coorte desde o início da doença, com perda < 20%. Critério prognóstico validado em uma única população.	Coorte validada, com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico.	Estudo de coorte com poucas perdas
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”	Série de casos do tipo “tudo ou nada”	Sensibilidade e especificidade próximas de 100%	Série de casos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão Sistemática de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática de coortes históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >2	Revisão Sistemática de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível >2
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de menor qualidade)	Estudo de coorte histórica, seguimento de pacientes não-tratados de grupo de controle de ensaio clínico randomizado. Critério Prognóstico derivado ou validado somente de amostras fragmentadas.	Coorte exploratória com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica ou com seguimento de casos comprometido (número grande de perdas)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (*outcomes research*). Estudo Ecológico.	Observação de Evoluções Clínicas (*outcomes research*)	--------	Estudo Ecológico
	3A	Revisão Sistemática de Estudos Caso-Controle	----------	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >3B	Revisão Sistemática de estudos de nível >3B
	3B	Estudo Caso-Controle	----------	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
C	4	Relato de Casos (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)	Série de casos (e coorte prognostica de menor qualidade)	Estudo de caso-controle ou padrão de referência pobre ou não independente	Série de casos, ou padrão de referência superado
D	5	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)			

Fonte: CONITEC. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Oxford-Centre-for-Evidence-Based-Medicine.pdf.