

Nota Técnica 189160

Data de conclusão: 05/01/2024 16:41:35

Paciente

Idade: 17 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Vilhena/RO

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Estadual

Vara/Serventia: 2ª Vara Cível de Vilhena

Tecnologia 189160

CID: K20 - Esofagite

Diagnóstico: Esofagite

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: SC

Posologia: dupilumabe, 300mg, 12 ampolas, via subcutânea, semanalmente

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: há disponível omeprazol e prednisona

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: -

Fonte do custo da tecnologia: -

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), bloqueando respostas inflamatórias induzidas por essas citocinas, incluindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas, óxido nítrico e imunoglobulina E pura (IgE) (3). Ambas desempenham papel fundamental na origem da asma e nas respostas alérgicas (4), bem como na esofagite eosinofílica, condição contemplada no pleito, que se dá entre a geração de inflamação mediada IgE e pelas células T auxiliares tipo 2 (Th2) (2).

O Ensaio Clínico Randomizado (ECR) de fase 3 (TREET) (5), patrocinado pela indústria desenvolvedora da tecnologia, projetado para avaliar a eficácia e segurança do dupilumabe na dose de 300mg por semana ou a cada 2 semanas, em comparação com placebos em paciente com 12 anos de idade ou mais, sendo excluídos pacientes com peso <40 kg. Os participantes (n=81, sendo apenas 20 com idade entre 12 e 17 anos) foram randomizados na proporção de 1:1 para receber dupilumabe semanal ou placebo (parte A). Na parte B (n=240, sendo 79 com idade entre 12 e 17 anos), a proporção de randomização foi de 1:1:1, para receber dupilumabe semanalmente, a cada 2 semanas ou placebo. Em ambas as partes os participantes foram acompanhados pelo período duplo cego de 24 semanas. A parte A foi realizada primeiro, a parte B foi iniciada após a inclusão dos participantes na parte A. Os pacientes elegíveis, que completaram a parte A ou a parte B, tiveram a oportunidade de continuar o tratamento, por meio de um estudo de extensão (parte C), por mais 28 semanas. Nesta, aqueles que completaram a parte A receberam dupilumabe 300mg semanal, até a semana 52. Em ambas as partes, os pacientes precisavam ter ≥ 15 eosinófilos por campo de alta potência (eos/hpf), após um tratamento de pelo menos 8 semanas, com uso de um inibidor de bomba de prótons (IBP) de alta dose e uma pontuação do Questionário de Sintomas de Disfagia (QSD) ≥ 10 . Nas partes A e B, a proporção de participantes com histórico de uso prévio de corticosteroides tópicos deglutidos, para o tratamento de EEO foi semelhante (74,1% e 73,3%, respectivamente) (5).

Os dois desfechos primários na semana 24 foram a remissão histológica (≤ 6 eosinófilos/hpf) e alteração da linha de base na pontuação do QSD. Na parte A, a remissão histológica ocorreu em 25 de 42 pacientes (60%), que receberam dupilumabe semanalmente, e em 2 de 39 pacientes (5%) do grupo placebo (IC95%: 40 a 71; $p < 0,001$). Na parte B, a remissão histológica ocorreu em 47 de 80 pacientes (59%), que receberam dupilumabe semanal (IC95%: 41 a 66; $p < 0,001$), em 49 de 81 pacientes (60%), com dupilumabe a cada 2 semanas (IC95%: 43 a 69, não significativo pelo teste hierárquico) e em 5 de 79 pacientes (6%) do grupo placebo. Os escores médios do QSD no início do estudo foram $33,6 \pm 12,41$ na parte A e $36,7 \pm 11,22$ na parte B. As pontuações melhoraram com dupilumabe semanal em comparação ao placebo, com diferença de -12,32 (IC95%: -19,11 a -5,54) na parte A e -9,92 (IC95%: -14,81 a -5,02) na parte B (ambos $p < 0,001$), mas não com dupilumabe a cada 2 semanas (diferença na parte B -0,51; IC95%: -5,42 a 4,41), comparado ao placebo. O evento adverso mais frequentemente reportado foi a reação local da injeção no grupo dupilumabe (5).

Na parte C, foi observado que aqueles pacientes que receberam dupilumabe semanal desde a parte A, mantiveram, até a semana 52, os resultados obtidos na semana 24, tanto para a remissão histológica, quanto nos escores QSD. Dessa forma, a remissão histológica ocorreu em 19 de 34 pacientes (56%), 28 de 34 pacientes (82%) apresentaram < 15 eos/hpf e mudança média da linha de base -23,44 (IC 95%: -29,58 a -17,30). Já os pacientes que receberam placebo na parte A, seguido de dupilumabe semanal na parte C, apresentaram resultados

semelhantes aos obtidos pelo grupo dupilumabe semanal na semana 24 (5).

Um estudo de coorte retrospectivo (6) avaliou a eficácia no mundo real do dupilumabe em pacientes com EEO grave, refratária ao tratamento padrão e histórico de fibroestenose tratada com múltiplas dilatações esofágicas prévias. Dos 46 participantes (idade média 38,6±13,4 anos; variação de 16 a 66 anos) incluídos no estudo, 30 (65%) receberam 300mg de dupilumabe semanalmente, e 16 (35%) a mesma dose a cada quinze dias, por um período de tratamento mediano de 6 meses. A melhora global, foi observada em 91% dos pacientes versus 2%, antes do uso de dupilumabe ($p < 0,001$). Um total de 80% dos pacientes alcançaram remissão histológica de <15 eosinófilos eos/hpf e 57% chegaram a ≤ 6 eos/hpf, durante o uso de dupilumabe. Em contraste, 11% e 9% dos pacientes alcançaram remissão marcada por esses valores de corte, antes do dupilumabe ($p < 0,001$ para ambas comparações). As características endoscópicas também melhoraram, embora a proporção de pacientes com estenoses não tenha diminuído (80% versus 72%; $p = 0,13$), mesmo com aumento do diâmetro esofágico de pré-dilatação (13,9±3,2 versus 16,0±3,0; $p < .001$). A melhora dos sintomas, após o uso de dupilumabe, foi relatada por 91%, enquanto 17% ($p < 0,001$) apresentaram esse resultado antes do tratamento.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
DUPILUMABE	150 MG/ML SOL26 INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML + SISTEMA DE SEGURANÇA		R\$ 7.295,19	R\$ 189.674,94

* 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, $PMVG = PF \cdot (1 - CAP)$. 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 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 produzido pela empresa Sanofi Medley Farmacêutica Ltda, sob o nome comercial Dupixent®, na forma farmacêutica de seringa preenchida de 2mL, fornecendo 300mg por aplicação. Para atender a prescrição anexa ao processo de 300mg do fármaco por semana, são necessárias, aproximadamente, 5 seringas por mês ou 52 seringas por ano, na disposição de 2 seringas de 2 mL por caixa do medicamento. Após consulta à tabela da CMED em dezembro de 2023 foi elaborada a tabela acima estimando o custo para um ano de tratamento.

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade para o uso de dupilumabe na condição em questão, tão pouco análise econômica emitida por agência reguladora.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico, em dezembro de 2023, encerrou a proposta de avaliação tecnológica do dupilumabe para o tratamento da esofagite eosinofílica, em pessoas com 12 anos ou mais. Para esta decisão, foi considerada a impossibilidade de emitir alguma recomendação, devido à ausência de submissão de evidências à análise da agência, por parte do fabricante da tecnologia (7).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: remissão histológica e melhora de sintomas, demonstrado em estudos preliminares, de confiança limitada.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: DUPILUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências sobre o uso de dupilumabe no tratamento de adolescentes com esofagite eosinofílica ainda são limitadas, com resultados satisfatórios, comparado ao placebo, demonstrado por um único ensaio clínico randomizado financiado pelo fabricante da tecnologia, conduzido com um pequeno número de indivíduos na faixa-etária alvo. Outros estudos que analisaram o uso do dupilumabe na população de interesse são pesquisas observacionais ou série de casos, metodologias incapazes de demonstrar a eficácia esperada. Além disso, não há estudos a longo prazo que garantam a segurança do fármaco, na condição que acomete a parte. Dessa forma, não há evidência que embase a ampla indicação desta tecnologia para os diferentes cenários da doença, como no caso em tela. São necessários mais estudos de metodologias robustas, que repliquem os achados preliminares, como novos ensaios clínicos randomizados, livres de conflito de interesse, e posteriormente, revisões sistemáticas da literatura disponível.

Destaca-se ainda que, não foram apresentados no processo elementos comprovando que a parte tenha esgotado as alternativas terapêuticas para o seu diagnóstico, disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), ponto fundamental antes de considerar uma alternativa de alto custo e não incorporada.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. [Bonis PAL, Gupta SK. Clinical manifestations and diagnosis of eosinophilic esophagitis \(EoE\). \[Internet\]. UpToDate. 2023. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-eosinophilic-esophagitis-eoe?search=asma%20e%20esofagite%20eosinofilica&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-eosinophilic-esophagitis-eoe?search=asma%20e%20esofagite%20eosinofilica&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
2. [Bonis PAL, Gupta SK. Treatment of eosinophilic esophagitis \(EoE\). \[Internet\]. UpToDate. 2023. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-eosinophilic-esophagitis-eoe?search=asma%20e%20esofagite%20eosinofilica&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H11](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-eosinophilic-esophagitis-eoe?search=asma%20e%20esofagite%20eosinofilica&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H11)
3. [Lexicomp. Dupilumab: drug information. \[Internet\]. UpToDate. 2023. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/dupilumab-drug-information?search=dupilumabe&source=panel_search_result&selectedTitle=1~74&usage_type=panel&kp_tab=drug_gener](https://www.uptodate.com/contents/dupilumab-drug-information?search=dupilumabe&source=panel_search_result&selectedTitle=1~74&usage_type=panel&kp_tab=drug_gener)

[al&display_rank=1#F49955097](#)

4. Wenzel S. Treatment of severe asthma in adolescents and adults. [\[Internet\]. UpToDate. 2023.](#) Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-severe-asthma-in-adolescents-and-adults?search=dupilumabe%20asma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1655870834
5. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, et al. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*, 2022;387(25):2317-30.
6. Lee CJ, Dellon ES. Real-World Efficacy of Dupilumab in Severe, Treatment-Refractory, and Fibrostenotic Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Published online September 3, 2023. doi:10.1016/j.cgh.2023.08.015
7. [National Institute for Health and Care Excellence \(NICE\)](#). Dupilumab for treating eosinophilic oesophagitis in people 12 years and over (terminated appraisal). [\[Internet\]. NICE. 2023.](#) Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta938>

NatJus Responsável: RO - Rondônia

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudos médicos informando ser portador de esofagite eosinofílica grave, corroborada por exame de endoscopia digestiva alta com biópsia, em que foram detectados 27 eosinófilos por campo, assim como gastrite erosiva. Além disso, possui encefalopatia crônica não progressiva e Transtorno do Espectro do Autismo nível 4 (TEA), com comprometimento cognitivo e deficiência intelectual profunda. São relatadas outras condições associadas, como presença de disfagia orofaríngea discreta/moderada (nível 3), detectada pelo exame de videofluoroscopia da deglutição e alergia alimentar severa. Alimentar-se quase exclusivamente com fórmula nutricional hipoalergênica à base de aminoácidos livre, associada à dieta alimentar em consistência líquida-pastosa. Devido à baixa aceitação alimentar e quadro de comprometimento nutricional de difícil manejo, com ocorrência de anemia aguda severa, tem indicação de gastrostomia para via alimentar. Não é relatado nos autos do processo, quais foram os tratamentos medicamentos já utilizados no manejo da esofagite eosinofílica, apenas que não obteve-se resposta a tratamentos prévios. Nesse contexto pleiteia tratamento com dupilumabe.

A esofagite eosinofílica (EEo) é uma doença crônica, imune/mediada por antígenos, caracterizada clinicamente por sintomas relacionados à disfunção esofágica e histologicamente por inflamação com predominância de eosinófilos. As manifestações da EEo variam de acordo com a idade. Adultos e adolescentes frequentemente apresentam disfagia, impacto alimentar, sintomas semelhantes ao do refluxo gastroesofágico, azia refratária e dor abdominal superior. Enquanto as crianças mais novas geralmente apresentam dificuldades alimentares, refluxo gastroesofágico e dor abdominal (1).

Existe uma forte associação da EEo com condições alérgicas como alergias alimentares, alergias ambientais, asma e dermatite atópica. O diagnóstico é estabelecido por endoscopia

digestiva alta com biópsia esofágica e avaliação para excluir outras doenças que possam causar eosinofilia esofágica (1). Os tratamentos geralmente utilizados incluem terapia dietética, supressão ácida (inibidores da bomba de prótons), corticosteroides deglutidos (budesonida - por ex. em forma de pasta viscosa oral, na Europa e no Canadá há a forma de comprimido orodispersível disponível; fluticasona - pode ser utilizado um inalador multidose, em que o fármaco é pulverizado na boca e posteriormente engolido), corticoides sistêmicos (prednisona), e mais recentemente terapias biológicas, como o dupilumabe (2).