



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiza de Direito Dra. Danielle Nunes Pozzer

PROCESSO Nº.: 0035200031470

SECRETARIA: 1 Vara criminal e da infância e da juventude

COMARCA: Araguari

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: G. S. O.

IDADE: 09 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento DUPILUMABE 200mg

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10 L 20

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Dermatite atópica grave

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 32.969

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2020.0001993

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

O medicamento tem indicação de bula para o tratamento proposto? Há evidência científica de que o medicamento tem resposta satisfatória ou superior aos disponíveis pelo SUS? Há risco de morte no caso de não utilização do medicamento pelo paciente? O medicamento é indicado para a idade do paciente?

III - CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO:

Conforme documentos médicos datados de 17/06/2020, trata-se de GSO, rata-se de criança de **9 anos com dermatite atópica grave**. Apresenta lesões eczematosas em todo o corpo, altamente pruriginosa, com escoriações e infecções secundárias. Já fez **uso de diversos tratamentos do SUS e factíveis para família, como anti-histamínicos, corticóides tópicos e orais e metotrexate com refratariedade**. **Solicitação uso de Dupilumabe 200mg** a cada 2 semanas, por 1 anos, a



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

despeito da droga não ser aprovada na ANVISA para menores de 12 anos, que já liberada pelo FDA para maiores de 6 anos.

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória cutânea crônica de etiologia multifatorial, uma forma de alergia cutânea, que se manifesta clinicamente sob a forma de eczema. As pessoas afetadas apresentam, em geral, antecedente pessoal ou familiar de atopia. O termo eczema atópico é aceito como sinônimo de DA pois, além da xerodermia (pele seca) e do prurido sempre presente, a doença caracteriza-se por eczema eritematoso. O principal sintoma da DA é o prurido, que leva a ferimentos, além de outros sintomas, como, por exemplo: áreas esfoladas causadas por coceira: eczema mal definido, alterações na cor, vermelhidão ou inflamação da pele ao redor das vesículas, áreas espessas ou parecidas com couro, que podem surgir após irritação e coceira prolongada no estágio agudo que. Geralmente, trata-se de um quadro inflamatório da pele que vai e volta, podendo haver intervalos de meses ou anos, entre uma crise e outra. Na fase crônica ocorre placa eritematosa bem definida, descamativa, com grau variável de liquenificação. O eczema pode provocar comichão intensa, e o ato de coçar a lesão pode deixá-la ainda mais irritada e pruriginosa. A coceira pode levar a lesões da pele pela unha, o que facilita a invasão e contaminação das feridas por bactérias, principalmente o *Staphylococcus aureus*. O quadro clínico da dermatite atópica muda conforme a fase da doença. Pode ser dividido em três estágios: – Fase infantil (3 meses a 2 anos de idade); Fase pré-puberal (2 a 12 anos de idade); Fase adulta (a partir de 12 anos de idade). Em 60% dos casos a DA ocorre no primeiro ano de vida, fase infantil, e assume a forma leve em 80% das crianças acometidas, que, em 70% dos casos, evoluem com melhora gradual do quadro até o final da infância. As lesões de pele



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

da fase infantil são mais avermelhadas, localizam-se na face, tronco e superfícies externas dos membros. na fase pré-puberal e adulta o eczema localiza-se mais nas dobras do corpo, como pescoço, cotovelo e fossa poplíteia, é mais seco, escuro e espessado. Nos casos mais graves as lesões podem acometer boa parte do corpo. Em alguns pacientes, o prurido é constante e incontrolável. A atopia representa predisposição hereditária para desenvolver resposta de hipersensibilidade imediata mediada por anticorpos da classe IgE.

O diagnóstico de DA é essencialmente clínico e baseia-se na história completa e detalhada e nos sinais observados no exame físico. Presença de prurido, eczemas em topografia característica, história pessoal ou familiar de asma, rinite alérgica, conjuntivite, dermatite e no caráter recidivante das lesões na infância devem estar presentes. A história familiar de DA foi o principal fator associado à expressão da doença. 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, sendo um dos fatores responsáveis pela diminuição da qualidade de vida desses pacientes e de seus familiares. 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. **A biópsia cutânea é de pouca utilidade, e realizada eventualmente se houver dúvida diagnóstica.**

O avanço nos conhecimentos sobre a etiopatogenia da DA proporcionou a aquisição de novos compostos, assim como o fortalecimento de outros mais antigos usados na abordagem terapêutica de pacientes com



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

DA. **Segundo as Sociedades Brasileira de Alergia e Imunologi (SBAI) e a Brasileira de Pediatria (SBP) o objetivo do tratamento da DA visa o controle da coceira, a redução da inflamação da pele e a prevenção das recorrências. Esse tratamento requer atendimento especializado porque, geralmente, também apresentam associações com asma, rinite, sinusite e até pneumonias de repetição e educação dos pais e pacientes em três aspectos: hidratação da pele, evitar os desencadeantes alergênicos, e o uso correto de medicações anti-inflamatórias. A hidratação da pele é um ponto importantíssimo para aliviar o eczema, sendo a base do tratamento o uso de emolientes, também chamados de hidratantes. Esses produtos devem ser aplicados várias vezes ao dia, ou quando a pele estiver muito seca. Outro fator importante é evitar os alérgenos desencadeantes e fortalecer a barreira da pele, evitando o contato com alérgenos ambientais como: poeira, pólen, corantes adicionados a loções ou sabonetes, detergentes sabonetes com perfume, produtos de limpeza doméstica, fumaça de cigarro, mofo, ácaros ou animais; contato com materiais ásperos como roupas de lã e de tecido sintético; exposição a irritantes ambientais; baixa umidade do ar, frio intenso, calor e transpiração; infecções; estresse emocional e certos alimentos. 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 DA. Também se deve usar sabonetes especiais, sintéticos, antirressecamento, respeitando o pH da pele. Nos casos complicados com infecção secundária o uso de antibióticos sempre é necessário. 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 uso de anti-inflamatórios tem como principal destaque as drogas a**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

base de corticosteróides, cujo o uso prolongado pode levar a diversos efeitos colaterais indesejados. Normalmente, é empregado um creme ou uma pomada a base de cortiesteróides com concentrações que podem ser adequadas a cada caso. Como poupadores dos corticóides, podem ser empregados os derivados da calcineurina. A fototerapia com raios ultravioleta, também é bastante eficaz no controle do eczema, entretanto, 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 graves, os pacientes poderão precisar de medicações orais principalmente corticóides e imunossuppressores. O uso de corticóides sistêmicos é limitado 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 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. A imunossupressão sistêmica é recurso adotado nos casos mais graves principalmente na presença de refratariedade à terapêutica habitual. Entre os fármacos imunossuppressores orais mais frequentemente utilizados na DA estão os corticosteroides sistêmicos, a ciclosporina (CyA), a azatioprina (AZA) o micofenolato de mofetil (MFM), Interferon gama (INF-g), metotrexato (MTX) entre outros. Algumas destas classes terapêuticas são disponibilizados no SUS como antibióticos, ant-histamínicos, corticóide e imunossuppressores, mas não há protocolo clínico estabelecido no SUS para o tratamento da DA. Até o momento, entre as drogas habitualmente prescritas para este fim, apenas a CyA é aprovada



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

no Brasil. Deste modo, uma parcela significativa de pacientes com DA moderada/grave está sujeita a prescrições de medicações “off-label” para o controle da 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 imunossuppressores 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). O uso CyA polipeptídeo cíclico lipofílico que inibe as vias dependentes da calcineurina, é muito eficaz e frequente, tanto em crianças como em adultos. 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. A AZA bloqueia a síntese de RNA e DNA e inibe assim a proliferação de células T e B66 e 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



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

linha para DA moderada a grave. A AZA pode causar efeitos colaterais graves, incluindo distúrbios gastrintestinais, disfunção hepática e leucopenia. Os efeitos mielossuppressores 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. O 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. O INF-g apesar de bons resultados em ensaios não controlados, no contexto atual de tratamento da DA, tem sido cada vez menos indicado em função do surgimento de medicações alternativas com maior eficácia clínica, menor incidência de efeitos colaterais e custo. O 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 CyA. IgH em altas doses 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. Os agentes imunobiológicos representam grupo terapêutico



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

relativamente novo para o tratamento da DA refratária a outros medicamentos sendo o Dupilumabe o imunobiológico usado.

O Dupilumabe Dupixent® é aprovado pela ANVISA para crianças maiores de 12 anos, no tratamento da DA, mas não está disponibilizado pelo SUS e não há registro de pedido de incorporação na CONITEC. É um anticorpo monoclonal IgG4 recombinante humano que inibe a sinalização da interleucina-4 e interleucina-13 ligando-se especificamente à subunidade IL-4R α compartilhada pelos complexos de receptores IL-4 e IL-13 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 CyA, a medicação mais eficaz. Estudo de fase III, com 52 semanas de duração, demonstrou que dupilumabe com corticosteroides tópicos foi superior ao uso de corticosteroides isoladamente e sua eficácia foi mantida e significativamente em relação aos sintomas, gravidade, prurido, e qualidade de vida durante o ano de tratamento; 40% dos pacientes tratados com dupilumabe e corticosteroide tópico recuperaram completamente comparado com 12,5% dos tratados com placebo e corticosteroide tópico. Os especialistas clínicos explicaram que é provável que o dupilumab seja recomendado juntamente com corticosteróides tópicos para o tratamento de DA grave somente em casos em que o paciente não respondeu a outras terapias sistêmicas, como CyA, MTX,AZA, MFM, sendo essa recomendação a do NICE.

Conclusão: trata-se de criança de 9 anos com dermatite atópica grave. Apresenta lesões eczematosas em todo o corpo, altamente pruriginosa, com escoriações e infecções secundárias. Já fez uso de diversos



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

tratamentos do SUS e factíveis para família, como anti-histamínicos, corticóides tópicos e orais e metotrexate com refratariedade. Solicitação uso de Dupilumabe 200mg a cada 2 semanas, a despeito da droga não ser aprovada na ANVISA para menores de 12 anos.

A DA é uma doença inflamatória cutânea crônica de etiologia multifatorial, uma forma de alergia cutânea, que se manifesta clinicamente sob a forma de eczema. As pessoas afetadas apresentam, em geral, antecedente pessoal ou familiar de atopia. Além da xerodermia (pele seca) e do prurido sempre presente, a doença caracteriza-se por eczema eritematoso. Segundo as SBIA e a SBP o objetivo do seu tratamento é o controle da coceira, a redução da inflamação da pele e a prevenção das recorrências. O tratamento requer atendimento especializado e educação dos pais e pacientes em três aspectos: hidratação da pele, evitar os desencadeantes alergênicos, e o uso correto de medicações anti-inflamatórias. Anti-histamínicos podem ajudar com a coceira que acompanha essa doença. O principal anti-inflamatório de uso tópico é a base de corticosteróide. A imunossupressão sistêmica é recurso adotado nos casos mais graves principalmente na refratariedade à terapêutica habitual. Os fármacos imunossupressores orais mais frequentemente utilizados na DA estão os corticosteroides sistêmicos, a CyA, AZA, MFM, INF-g, MTX, entre outros. Algumas destas classes terapêuticas são disponibilizados no SUS como antibióticos, corticóides anti-histamínicos e imunossupressores, mas não há protocolo clínico estabelecido no SUS. Até o momento, entre as drogas habitualmente prescritas para este fim, apenas a CyA é aprovada no Brasil para DA e as demais tem uso off-label.

O uso de Dupilumabe é aprovado pela ANVISA no tratamento da



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

DA apenas para maiores de 12 anos, mas não está disponível no SUS e não há registro de pedido de incorporação na CONITEC. Seu uso associado aos corticosteróides tópicos para o tratamento de DA grave é recomendável somente em casos DA grave para paciente que não respondeu a outras terapias sistêmicas, como CyA, MTX, AZA, MFM, sendo essa também a recomendação do NICE. Não foi demonstrado como custo efetivo.

No caso em tela, segundo relatório médico, foi utilizado corticóide e MTX, sem menção ao uso de CyA medicação mais eficaz para o caso, disponível no SUS, que é recomendada pela SBIA, SBP e pelo NICE. Outros tratamentos alternativos com drogas existentes no SUS não foram citadas como AZA e MFM, que podem ser utilizados no caso com segunda e terceira linha.

IV - REFERÊNCIAS:

1. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Bula ANVISA. DUPIXENT® (dupilumabe). 10p. Disponível em: <https://consultaremedios.com.br/dupilumabe/bula>.
2. Antunes AA, Solé D, Carvalho VO, Kiszewski Bau AE, Kuschnir FC, Mallozi MC, Markus JR, Nascimento e Silva MG, Pires MC, Mello MEEA, Rosário Filho NA, Sarinho ESC, Chong-Neto HJ, Rubini NPM, Silva LR. 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. **Arq Asma Alerg Imunol.** 2017; 1(2):131-56. Disponível em: https://www.sbp.com.br/file_admin/user_upload/Consenso_-_Dermatite_Atopica_-_vol_1_n_2_a04__1_.pdf.
3. Antunes A, Solé D, Carvalho VO, Adriana A, Kiszewski Bau AE, Kuschnir FC, Mallozi MC, Markus JR, Nascimento e Silva MG, Pires MC, Mello



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

MEEA, Rosário Filho NA, Sarinho ESC, Chong-Neto HJ, Silva LR, Rubini NPM, 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; 1(2):157-82. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Consenso_-_Dermatite_Atopica_-_vol_2_n_2_a04__1_.pdf

4. National Institute for Health Care Excellence- NICE, Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis. Technology appraisal guidance [TA534]. Published date: 01 August 2018. NICE. NHS. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534>.

5. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NH, Bieber T, Rocklin R, Ming JE, Ren H, Kao R, Simpson E, Ardeleanu M, Weinstein SP, Pirozzi G, Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Hager MD, Stahl N, Yancopoulos GD, Radin AR. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. **N Engl J Med** 2014; 371:130-9. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1314768>

6. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, Bieber A, Papp K, Soong W, Worm M, Szepietowski JC, Sofen H, Kawashima M, Wu R, Weinstein SP, Graham NMH, Pirozzi G, Teper A, Sutherland ER, Mastey V, Stahl N, Yancopoulos GD, Ardeleanu M. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. **Lancet**. 2016; 387:40-52. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)00388-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)00388-8/fulltext).

7. Simpson EL, Gadkari A, Worm M, Pirozzi G, Sutherland ER, Mastey V. Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs): A phase IIb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD).



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

J Am Acad Dermatol 2016; 75:506-15. Disponível em: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(16\)30193-1/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(16)30193-1/fulltext).

8. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Deleuran M, Kataoka Y, Lacour JP, Kingo K, Worm M, Poulin Y, Wollenberg A, Soo Y, Graham NMH, Pirazzi G, Akinlade B, Staudinger H, Mastey V, Eckert A, Gadkari A, Stahl N, Yancopoulos GD, Ardeleanu M, for the SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. **N Engl J Med.** 2016; 375:2335-48. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1610020>.

9. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Weisman J, Pariser D, Papp KA, Rubel D, Foley P, Prens E, Griffiths CEM, Etoh T, Pinto PH, Pujol RM, Szepietowski JC, Karel E, Kemenény L, Xiaoping Z, Akinlade B, Hultsch T, Mastrey V, Gadkari A, Eckert L, Amin N, Graham, Pirazzi G, Stahl N, Yancopoulos GD, Shumel B. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. **Lancet.** 2017; 389:2287-.2303. Disponível em: <http://www.oregonmedicalresearch.com/wp-content/uploads/2017/Dupixent-part2.pdf>.

V - DATA:

30/10/2020 NATJUS - TJMG