

NOTA TÉCNICA 3295**IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO**

SOLICITANTE: MM. JUIZ de Direito Dr. João Paulo Santos da Costa Cruz

PROCESSO Nº.:50028742220228130596

CÂMARA/VARA: JESP

COMARCA: Santa Rita do Sapucaí

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: LMBM

IDADE: 53 anos

PEDIDO DA AÇÃO: DUPILUMABE-300MG

DOENÇA(S) INFORMADA(S): rinosinusite crônica

FINALIDADE / INDICAÇÃO: controle sintomas

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG-11437

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2022.0003295

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicitando as informações que entenderem pertinentes para nortear o julgamento sobre o fornecimento ou não do medicamento no caso da autora, com prazo de 5 dias para resposta

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

A rinosinusite crônica (RSC) é uma síndrome caracterizada pela inflamação da mucosa nasal e dos seios paranasais por pelo menos 12 semanas, acometendo de 5% a 12% da população geral. A síndrome é associada a alta morbidade e considerada um grande problema de saúde pública devido a sua prevalência, seu custo para a sociedade e ao im-

pacto que acarreta na qualidade de vida dos pacientes e em seu desempenho escolar ou profissional. Ademais, a RSC está associada a diversas comorbidades, como dermatite atópica, distúrbios respiratórios do sono, conjuntivite, otite média, asma e problemas emocionais. O dupilumabe é eficaz e seguro no tratamento da RSC com polipose nasal. A eficácia é progressiva no primeiro ano de tratamento, e a posologia de 300 mg a cada duas semanas é superior em relação à de cada quatro semanas. **A interrupção do tratamento com 24 semanas acarreta a perda parcial de seus efeitos benéficos.** O imunobiológico também é eficaz no controle da asma nos pacientes que apresentam essa doença como comorbidade. Alguns pacientes podem apresentar aumento transitório de eosinófilos sanguíneos, e 2,7% desenvolveram conjuntivite como reação adversa nos estudos SINUS-24 e SINUS-52.

Dupixent (dupilumabe): nova indicação

Aprovada indicação para tratamento complementar de manutenção para adultos com rinosinusite crônica grave com polipose nasal, Publicado em 22/06/2020

Dupixent (dupilumabe) Sanofi Medley Farmacêutica Ltda
Tratamento complementar de manutenção para adultos com rinosinusite crônica grave com polipose nasal (RSCcPN), quando o tratamento prévio com corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia falhou, ou quando esses tratamentos são contraindicados, ou quando os pacientes são intolerantes.

O produto já era aprovado para as seguintes indicações:
Tratamento de pacientes acima 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.
Tratamento de manutenção para pacientes com idade igual ou superior a 12 anos como complementar para asma grave com inflamação tipo 2, que estão inadequadamente controlados, apesar de doses elevadas de

corticosteroide inalatório, associado a outro medicamento para tratamento de manutenção.

A rinossinusite crônica (RSC) é uma doença heterogênea caracterizada por inflamação dos seios nasais e paranasais, edema tecidual, obstrução nasal e aumento da produção de muco causando sintomas de congestão/obstrução nasal (CN), perda do olfato e rinorreia persistente por pelo menos 12 semanas. A aprovação da nova indicação foi baseada nos estudos de fase 3 SINUS-24 e SINUS-42.

Não há, até o momento, manifestação da CONITEC quanto a incorporação do medicamento dupilumabe para tratamento da rinossinusite crônica com pólipos nasais.

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal humano desenvolvido especificamente para inibir a sinalização de duas citocinas-chave, IL-4 e IL13, que são consideradas as principais perpetuadoras da inflamação tipo 2. O dupilumabe, com nome comercial Dupixent, é um medicamento que deve ser administrado no subcutâneo. A dose sugerida para rinossinusite crônica é 300 mg a cada duas semanas. O Dupixent promete oferecer uma opção de tratamento importante para pacientes cujos pólipos nasais não são adequadamente controlados com esteroides intranasais. Também reduziria a necessidade de cirurgia de pólipos nasais e esteroides orais. A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA aprovou o Dupixent (dupilumabe) para tratar adultos com doença de difícil controle. O medicamento já era aprovado nos EUA para asma grave e dermatite atópica. No Brasil, o dupilumabe já era aprovado pela Anvisa para o tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave, cuja doença não foi adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando estes tratamentos não são aconselhados. Em julho de 2020,

aprovou a indicação também como tratamento complementar para rinosinusite crônica grave com pólipo nasal em adultos que falharam à tratamentos prévios, ou que são intolerantes ou com contraindicação à corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia. A nova indicação do medicamento é uma opção para os pacientes minimizarem o uso de corticoides e a necessidade de realização de mais cirurgias, que constituem a terapia padrão para a doença. Além disso, dupilumabe é o primeiro medicamento biológico focado no tratamento da inflamação tipo 2, processo inflamatório relacionado à maioria dos casos de rinosinusite crônica. A aprovação da indicação de dupilumabe para rinosinusite alérgica crônica com polipose nasal baseia-se em dois estudos clínicos de fase 3 (SINUS-24 e SINUS-52), que avaliaram o medicamento complementar a corticosteroides intranasais de tratamento padrão em comparação com placebo e corticosteroides intranasais. Nestes estudos, dupilumabe demonstrou melhora na gravidade da congestão/obstrução nasal, na perda de olfato, na função pulmonar e no controle da asma; diminuição dos pólipos nasais, além da redução de 74% da necessidade de utilização de corticosteroides sistêmicos e de 83% das cirurgias. Os estudos multicêntricos e controlados SINUS-24 e SINUS-52 reuniram 724 doentes com 18 anos ou mais de idade com utilização prévia de corticosteroides intranasais. Estes estudos incluíram doentes com RNScPN grave, apesar da cirurgia sinusal prévia ao tratamento com/ou que não eram elegíveis para receber corticosteroides sistêmicos nos últimos 2 anos. O uso de corticosteroides sistêmicos ou cirurgia foi permitido durante os estudos, a critério do investigador. No SINUS-24, um total de 276 doentes foram aleatorizados para receber 300mg de dupilumabe (N = 143) ou placebo (N = 133) a cada duas semanas durante 24 semanas. No SINUS-52, 448 doentes foram aleatorizados para receber 300mg de dupilumabe (N = 150) a cada

duas semanas por 52 semanas, 300 mg de dupilumabe (N = 145) a cada duas semanas até à semana 24, seguidos por 300 mg de dupilumabe a cada 4 semanas, até à semana 52 ou placebo (N = 153). Todos os doentes apresentaram evidência de opacificação sinusal na tomografia computadorizada de seios Lund MacKay (LMK) e 73 % a 90 % dos doentes apresentaram opacificação de todos os seios. 11 Em ambos os estudos, os principais objetivos secundários na semana 24 incluíram alteração da linha de base em: resultado da tomografia computadorizada de seios LMK, resultado total de sintomas (TSS), teste de identificação de odores da Universidade da Pensilvânia (UPSIT), perda diária de olfato e o Questionário Sino-Nasal 22 (SNOT-22). No conjunto dos dois estudos, foi avaliada a redução da proporção de doentes auxiliados com corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia sino-nasal, bem como a melhoria no FEV1 no subgrupo da asma. Os desfechos secundários adicionais incluíram o Questionário de Controle da Asma de 6 itens (ACQ-6) no subgrupo asma comorbidade. O dupilumabe melhorou significativamente os desfechos coprimários em ambos os estudos. Em 24 semanas, a diferença média de quadrados mínimos em NPS de tratamento com dupilumabe versus placebo foi de $-2,06$ (IC de 95% $-2,43$ a $-1,69$; $p < 0,0001$) em SINUS-24 e $-1,80$ ($-2,10$ a $-1,51$; $p < 0,0001$) no SINUS-52; a diferença na pontuação de congestão ou obstrução nasal foi de $-0,89$ ($-1,07$ a $-0,71$; $p < 0,0001$) no SINUS-24 e $-0,87$ ($-1,03$ a $-0,71$; $p < 0,0001$) em SINUS-52; e a diferença nas pontuações de Lund-Mackay CT foi de $-7,44$ ($-8,35$ a $-6,53$; $p < 0,0001$) no SINUS-24 e $-5,13$ ($-5,80$ a $-4,46$ $p < 0,0001$) no SINUS-52. **Os eventos adversos mais comuns (nasofaringite, agravamento dos pólipos nasais e asma, cefaleia, epistaxe e eritema no local da injeção) foram mais frequentes com o placebo. Alguns cuidados devem ser tomados com relação ao uso da medicação. Segun-**

do a bula, o dupilumabe pode causar reações alérgicas graves e problemas oculares, como conjuntivite e ceratite. Os efeitos colaterais mais comuns relatados incluem reações no local da injeção e inflamação ocular e palpebral, que incluem vermelhidão, inchaço e prurido. **Recomendações das Agências Internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde** A agência canadense, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) não avaliou o Dupilumabe para o tratamento da rinosinusite crônica com pólipos nasais. A National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ainda não avaliou o uso do dupilumabe para tratamento da rinosinusite crônica. Melhora dos sintomas relacionados à rinosinusite alérgica crônica, reduzindo a necessidade de cirurgia de pólipos nasais e esteroides orais, consequentemente melhora na qualidade de vida.

IV – CONCLUSÃO

- A incorporação do medicamento dupilumabe ainda não foi avaliada pela CONITEC, ou pelas agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde, como NICE ou CADTH;
- O dupilumabe não tem efeito curativo, atuando apenas tem efeito c atuando apenas na melhora dos sintomas crônicos, portanto, não muda a história natural da doença;
- O uso do dupilumabe ainda não se encontra bem estabelecido nos guidelines, bem como dos demais medicamentos biológicos, tratando-se de tecnologia promissora, porém de elevado custo
- De acordo com as evidências disponíveis, não é possível, até o momento, determinar a superioridade do dupilumabe em relação

aos demais tratamentos já existentes, pois não existem estudos comparativos

- O dupilumabe, apresenta custo elevado, ainda não tendo sido avaliado quanto a sua relação de custo-efetividade.
- Não existem elementos para indicação do medicamento na solicitação apresentada

V - REFERÊNCIA:

1. Langdon C, Mullol J. Nasal polyps in patients with asthma: prevalence, impact, and management challenges. *J Asthma Allergy*. 2016;9:45-53
2. Chaaban MR, Walsh EM, Woodworth BA. Epidemiology and differential diagnosis of nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(6):473-78.
3. Holmström M, Holmberg K, Lundblad L, Norlander T, Stierna P. Current perspectives on the treatment of nasal polyposis: a Swedish opinion report. *Acta Otolaryngol* 2002; 122: 736 – 744
4. Rand, R. Wright and M. Cabana, “Mediators of asthma outcomes,” *J Allergy Clin Immunol*, vol. 129, no. 301, pp. 136-141, 2012.
5. Meggitt, J. Gray and N. Reynolds, “Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate to severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial,” *Lancet*, vol. 367, no. 9513, pp. 839-846, 2006.
6. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3:3-10.
7. Rudmik and Z. Soler, “Medical Therapies for Adult Chronic Sinusitis: A Systematic Review,” *JAMA Dermatology*, vol. 314, no. 9, pp. 926-939, 2015.
8. Bachert C, Pawankar R, Zhang L, et al. ICON: chronic rhinosinusitis. *World Allergy Organ J*. 2014 Oct 27;7(1):25.

9. Bachert C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: focus on nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol. 2015;136:1431-40.

10. ANVISA. Dupilumabe, Bula, 2020 Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11809822018&pIdAnexo=10899421 ?

11- NATJUS TJDTF TÉCNICA DUPILUMABE /RINOSSINUSITE CRÔNICA COM POLIPOSE NASAL

VI – DATA: 22/02/2023

NATS JUS TJMG