

NOTA TÉCNICA Nº 5289/2024 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5003081-50.2023.4.03.6108
- 1.3. Data da Solicitação: 21/08/2024
- 1.4. Data da Resposta: 27/08/2024

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 23/07/1996 - 28 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: Bauru/SP
- 2.4. Histórico da doença: Esofagite Eosinofílica - CID10 K20

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO
DUPILUMABE 300MG
- 4.2. Princípio Ativo: DUPILUMABE
- 4.3. Registro na ANVISA: 1832603350024
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Alternativas disponíveis no SUS, conforme RENAME 2022: Budesonida; Prednisona ; Omeprazol
Na saúde suplementar:
Fluticasona, mometasona, ciclesonida
Pantoprazol, esomeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não
- 4.7. Recomendações da CONITEC: no momento em análise para dermatite atópica, não para esofagite eosinofílica.

5. Discussão e Conclusão

- 5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:
A eosinofilia esofágica foi descrita em associação com outros distúrbios gastrointestinais eosinofílicos. Destes, a gastroenterite eosinofílica é a condição mais comum, e ainda incomum, que pode causar uma série de sintomas, incluindo má absorção, dismotilidade e ascite, dependendo da camada do trato intestinal envolvida. Quando a eosinofilia gastrointestinal é limitada ao esôfago e é acompanhada por sintomas característicos, é

denominada esofagite eosinofílica (EEO). A EoE é uma causa cada vez mais reconhecida de disfagia e possivelmente azia que não responde às medidas antirrefluxo.

O tratamento da EEO inclui intervenções dietéticas, farmacológicas e endoscópicas. A abordagem para pacientes com EEO é baseada na experiência clínica e dados de estudos observacionais e alguns ensaios clínicos randomizados.

Os tratamentos comumente usados incluem terapia dietética, supressão ácida e glicocorticoides tópicos.

A terapia dietética é um tratamento eficaz de primeira linha para esofagite eosinofílica (EEO) em crianças e adultos. A terapia dietética baseia-se na observação de que pacientes com EEO apresentam altas taxas de alergias alimentares e que essas alergias podem contribuir para o desenvolvimento da EEO. Os inibidores da bomba de prótons (IBP) estão entre as opções de tratamento de primeira linha, juntamente com a modificação da dieta e os glicocorticoides tópicos. Para pacientes tratados com IBP, sugere-se tratamento inicial por oito semanas. A maioria dos pacientes inicia a dose completa padrão de IBP uma vez ao dia e, se os sintomas não melhorarem após quatro semanas de terapia, aumenta-se a dose para duas vezes ao dia. Um regime posológico alternativo é iniciar o IBP com uma dose duas vezes ao dia. Os pacientes são avaliados quanto à melhora sintomática após um curso de oito semanas de tratamento com IBP.

A maioria dos pacientes com EEO responde aos glicocorticoides tópicos, conforme demonstrado por uma diminuição na contagem de eosinófilos. Entre os glicocorticoides tópicos, a fluticasona e a budesonida foram os mais estudados. Dados de ensaios randomizados sugeriram que a terapia tópica com glicocorticoides foi eficaz para alcançar melhora clínica e histológica em pacientes com EEO. Em uma metanálise de seis estudos comparando glicocorticoides tópicos com placebo em 583 pacientes adultos e pediátricos com EEO ativa, os pacientes que foram tratados com glicocorticoides tópicos tiveram maior probabilidade de apresentar melhora sintomática após 2 a 12 semanas de terapia (taxa de risco [RR] 1,74, IC 95% 1,08-2,80). Da mesma forma, em uma meta-análise de 12 ensaios incluindo 978 pacientes com EEO ativa, os pacientes que foram tratados com glicocorticoides tópicos tiveram maior probabilidade de ter melhora histológica (RR 11,94, IC 95% 6,56-21,75).

Os glicocorticoides sistêmicos têm um papel limitado na EEO, exceto possivelmente em pacientes com doença grave nos quais outras abordagens não são viáveis. A prednisona oral pode ser ligeiramente mais eficaz que a fluticasona tópica para o tratamento da EEO, mas o grau de benefício provavelmente não justifica o uso rotineiro de prednisona, considerando a maior probabilidade de efeitos colaterais

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

O Dupilumabe é um antagonista do receptor alfa da interleucina (IL)-4 que bloqueia o componente receptor compartilhado para IL-4/IL-13. Ele age inibindo a sinalização das citocinas IL-4 e IL-13, que estão envolvidas na cascata de inflamação mediada por células T auxiliares tipo 2 (Th2) e contribui em outras doenças inflamatórias (por exemplo, asma, dermatite atópica).

A aprovação do dupilumabe foi baseada em ensaios randomizados que avaliaram a melhora clínica e histológica. Dellon et al. (2022) conduziu estudo de duas partes que incluiu pacientes com EEO que não responderam à terapia com IBP (parte A e B com 81 e 240 pacientes, respectivamente). Na parte A, os pacientes foram tratados com dupilumabe 300 mg semanalmente e na parte B, os pacientes foram tratados com dupilumabe 300 mg semanalmente ou a cada duas semanas. Após 24 semanas, o dupilumabe resultou em taxas mais altas de melhora histológica em comparação com o placebo (para a parte A: 60 versus 5 % e para a parte B: 59 e 60%, respectivamente, versus 6 %. Doses administradas semanalmente resultaram em melhora nos escores de disfagia medidos pelo Questionário de Sintomas de Disfagia. As reações adversas notificadas com dupilumabe incluíram reação/dor no local da injeção e infecção do trato respiratório superior. Assim, para o tratamento de EEO em adultos, o dupilumabe é administrado por injeção subcutânea, 300 mg uma vez por semana. O monitoramento laboratorial não é necessário rotineiramente.

Seu papel no manejo da EEO ainda não está totalmente definido em comparação com outras opções, como terapia dietética e glicocorticoides tópicos. O dupilumabe, pelo seu alto custo, é mais bem indicado para **pacientes refratários** ou que recusam outras opções. Num estudo de coorte de 46 pacientes com EEO refratária, a terapia com dupilumabe foi associada à remissão histológica (definida como <15 eosinófilos/CGA) em 37 pacientes (80 %) e à melhora sintomática em 42 pacientes (91 %) após uma mediana de seis meses.

Em um estudo que incluiu 277 pacientes com EEO que participaram de um ensaio de indução de dupilumabe de 24 semanas, os pacientes receberam 300 mg de dupilumabe semanalmente ou em semanas alternadas durante 28 semanas. Para os pacientes que receberam tratamento durante um total de 52 semanas, as taxas de remissão histológica (definidas como ≤6 eosinófilos/HPF) foram de 85 % para dupilumabe semanal e 74 % para doses em semanas alternadas. Embora os escores dos sintomas de disfagia tenham melhorado em ambos os grupos, as melhorias foram maiores nos pacientes que receberam dupilumabe semanalmente.

Ainda não restou estabelecida a segurança a longo prazo (>1 ano) do dupilumabe. Os efeitos colaterais mais comuns que ocorreram com mais frequência do que o placebo em ensaios de EEO incluíram reações no local da injeção, infecções do trato respiratório superior, artralgia e infecções virais por herpes, mas efeitos colaterais adicionais foram descritos em ensaios utilizando dupilumabe para outras indicações. Dados preliminares sugerem que o uso de dupilumabe pode estar associado a um risco aumentado de

desenvolvimento de outras condições mediadas por citocinas, incluindo artrite inflamatória soronegativa, entesite, iridociclite (irite com inflamação do corpo ciliar adjacente) e psoríase, possivelmente pela mudança das respostas imunológicas para vias alternativas de citocinas. Estudos adicionais podem ajudar a descrever o mecanismo subjacente e confirmar estes resultados.

Metanálise publicada por Aziz et al. (2024) mostrou a eficácia do dupilumabe em comparação com o placebo na melhora histológica, endoscópica e clínica de pacientes com EEO que não respondem a IBPs. Acredita-se que a inibição da inflamação subepitelial pelo dupilumabe complemente os efeitos do IBP no epitélio. Há uma limitação nessa revisão, por ter incluso somente três estudos, o que limita o seu poder estatístico. Apesar disso, os estudos eram de alta qualidade, o que diminui os vieses. Ensaio futuros com maior duração são necessários para melhor compreensão da eficácia e dos efeitos a longo prazo do tratamento.

5.3. Parecer

() Favorável

(x) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Não há laudo da endoscopia digestiva alta ou do anatomopatológico encaminhados.

Não está estabelecida a segurança a longo prazo (>1 ano) do dupilumabe; além do que não está descrito a não resposta a terapêutica usual.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(x) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:3.

Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:1055.

Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med* 2015; 373:1640.

Vitellas KM, Bennett WF, Bova JG, et al. Idiopathic eosinophilic esophagitis. *Radiology* 1993; 186:789.

Orenstein SR, Shalaby TM, Di Lorenzo C, et al. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1422.

Roy-Ghanta S, Larosa DF, Katzka DA. Atopic characteristics of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:531. BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Asma. Maio/2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/consultas/relatorios/2021/20210526_pcdt_relatorio_asma_cp_39.pdf

CADTH. DUPILUMAB (Dupixent)-Indication: Add-on maintenance treatment in patients aged 12 years and older with severe asthma with a type 2/eosinophilic phenotype or oral corticosteroid dependent asthma. Published: 10 august 2021. Disponível em: <https://www.cadth.ca/dupilumab-1>

Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, Hellings P, Brusselle G, De Bacquer D, van Cauwenberge P, Bachert C. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jan;131(1):110-6.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.047. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23021878.

Arnim UV, Biedermann L, Aceves SS, et al. Monitoring Patients With Eosinophilic Esophagitis in Routine Clinical Practice - International Expert Recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21:2526.

Franciosi JP, Gordon M, Sinopoulou V, et al. Medical treatment of eosinophilic esophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 7:CD004065.

Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013; 108:679.

Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, et al. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2020; 158:111.

Dupilumab. US Food & Drug Administration (FDA) approved product information. US Food & Drug Administration. Revised January 2024. Available online. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761055s057lbl.pdf

Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med* 2022; 387:2317.

Hirano I, Furuta GT. Approaches and Challenges to Management of Pediatric and Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2020; 158:840.

Aziz M, Haghbin H, Gangwani M, Aziz A, Dahiya DS, Ali H, Lee-Smith W, Goyal H, Kamal F. Efficacy of Dupilumab in Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Ther*. 2024 Jan-Feb 01;31(1):e43-e45. doi: 10.1097/MJT.0000000000001667. PMID: 38231581.

Rothenberg ME, Dellon ES, Collins MH, et al. Efficacy and safety of dupilumab up to 52 weeks in adults and adolescents with eosinophilic oesophagitis (LIBERTY EoE TREET study): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023; 8:990.

5.6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde

caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP