

Relatório Preliminar da COSAÚDE – Dupilumabe para o tratamento de pacientes entre 6 meses e menores de 18 anos, com dermatite atópica grave, sem resposta adequada a tratamento tópico com corticosteroide e/ou inibidores de calcineurina por pelo menos 6 meses (UAT 110)

No dia 23 de janeiro de 2024, na 25ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Dupilumabe para o tratamento de pacientes entre 6 meses e menores de 18 anos, com dermatite atópica grave, sem resposta adequada a tratamento tópico com corticosteroide e/ou inibidores de calcineurina por pelo menos 6 meses*.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 9.656/1998, incluído pela Lei 14.307/2022, e o conteúdo integral da reunião está disponível em www.gov.br/ans e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente SANOFI MEDLEY FARMACEUTICA LTDA seguida da apresentação de considerações por representantes da AMB, do CNS, da ABRAMGE e do Relatório de Análise Crítica pela ANS.

Após as apresentações, foi realizada discussão que abordou aspectos relacionados às evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia, a avaliação econômica de benefícios e custos em comparação às coberturas já previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como a análise de impacto financeiro da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE se manifestaram quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde como segue:

- CFO vota favorável à incorporação da UAT 110 – Dupilumabe;
- A Unimed do Brasil posiciona-se contrária à incorporação do dupilumabe para o tratamento da dermatite atópica grave e refratária a tratamentos convencionais vista a evidência exígua em pacientes refratários e o curto período de tempo de experimentação nessa população. Ainda a lacuna de evidências sobre os critérios de descontinuação e interrupção de tratamento recomendam a necessidade de acompanhamento de desfechos no caso de uma eventual incorporação condicionada, como foi feito em outros países.

- A ABRAMGE é desfavorável até que sejam esclarecidas questões sobre monitoramento, descontinuidade e segurança a longo prazo na população pediátrica além de questões relativas ao preço de incorporação CMED full que acaba por desperdiçar recursos de todos os beneficiários, que poderiam estar sendo usados para incorporar outras tecnologias e beneficiar outros grupos de doentes. A ABRAMGE é desfavorável até que sejam esclarecidas questões sobre monitoramento;
- UNIDAS se manifesta desfavorável à inclusão do dupilumab com as indicações propostas nesta reunião. Acompanhamos a manifestação da Abramge e da Unimed do Brasil;
- FenaSaúde acompanha a manifestação da Unimed do Brasil e da Abramge;
- CNS - Considerando a relevância social para o tratamento de crianças com dermatite atópica, o Conselho Nacional de Saúde, manifesta parecer favorável à incorporação de dupilumabe;
- O CNI é desfavorável a inclusão até estudos adicionais comparativos com outros tratamentos, acompanhamento de longo prazo, segurança para crianças, revisão da indicação na DUT e redução de custos pelo proponente observáveis nos impactos orçamentários;
- ABRA - Venho aqui representando a ABRA manifestar nosso apoio a inclusão da tecnologia para crianças de 6 meses a menores de 18 anos. Pacientes que que estão totalmente vulneráveis e desassistidos de um tratamento eficaz. O dupilumabe representa essa opção. O ônus financeiro, social, emocional é enorme e esses pacientes já utilizaram o tratamento conservador (tratamento tópico) por mais de 6 meses. Existindo essa medicação segura, eficaz e sustentada ela deve ser incorporada e disponível para esses pacientes;
- ABRASTA - Considerando a proteção especial que deve ser conferida a crianças e adolescentes, notadamente para a proteção em seu desenvolvimento em todos os seus aspectos, as evidências de eficácia e a relevância dos impactos

sociais para esse grupo populacional, a Abrasta manifesta posição favorável à incorporação de dupilumabe;

- CMB manifesta sua posição desfavorável à incorporação, pelos motivos expostos pela Unimed do Brasil e CNI;
- A Apae Brasil e ABRAZ se manifestam favorável a inclusão do dupilumabe no rol;
- COFEN se manifesta favorável a incorporação da tecnologia tendo em vista a população específica;
- A AMB endossa a posição da Sociedade Brasileira de Dermatologia e da Associação Brasileira de Alergologia e Imunologia e é favorável à incorporação da tecnologia;
- AFAG - Favorável a incorporação, por todo exposto, notadamente pelos médicos especialistas e pelo auto impacto negativo da doença na vida destes pacientes pediátricos, cuja repercussão poderá, negativamente, ser para a vida toda, principalmente, através do impacto psicológico, mental, físico e pelas doenças decorrentes da própria dermatite grave. A AFAG é favorável a incorporação do Dupilumabe, conforme os benefícios clínicos e sociais apresentados às crianças acometidas por dermatite atópica;
- FEBRARARAS vota pela incorporação conforme relatório apresentado anteriormente.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença



**PROPOSTA DE INCORPORAÇÃO
DE DUPILUMABE PARA
DERMATITE ATÓPICA GRAVE**

sanofi

MAT-BR-2307243 – Dez/23

Declaração de Conflitos de Interesse

Resolução 1595/2000 do CFM/ e RDC 96 / 2008 da ANVISA

Dra. Fabiana Bosnich, MD MBA
CRM/SP 1.13115
Gerente Médica de Grupo Sênior
Sanofi Medley farmacêutica Ltda.

Priscila Federico
Gerente de Estratégia de Acesso ao Mercado
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Instituição	Palestrante	Elaboração de material técnico-científico	Apoio científico para participar em eventos	Funcionário	Advisory Board
Sanofi	X			X	

Tecnologia Proposta: DUPILUMABE

Motivação para apresentação da proposta:

- **A Dermatite Atópica (DA) Grave** é uma doença crônica, inflamatória de pele que está associada a um ônus físico e psicossocial substancial, **afetando consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes e dos seu cuidadores quando não controlada;**
- **Pacientes abaixo de 18 anos com DA grave não controlada** sofrem de prurido crônico ou intermitente e, muitas vezes, de sono interrompido, além de estigmatização devido à lesões visíveis na pele. Há um aumento significativo de distúrbios mentais, incluindo ansiedade, depressão e ideação suicida.
- **Diferentemente da população adulta, atualmente, não há tratamento disponível na Saúde Suplementar para a população de interesse;**
- **Dupilumabe é seguro e efetivo** no controle da DA Grave, apresentando resultados consistentes **em todos os desfechos avaliados na população de interesse com alta qualidade de evidência.**

DUT Atual

65.14- Dermatite Atópica

1. Cobertura obrigatória do medicamento dupilumabe para o tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica grave com indicação de tratamento sistêmico e que apresentem falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina, que atendam a pelo menos um dos seguintes critérios:

- a) SCORAD > 50 ou;
- b) EASI > 21 ou;
- c) DLQI > 10.

Indicação Proposta

2. Cobertura obrigatória do medicamento **dupilumabe para pacientes entre 6 meses e < 18 anos, com dermatite atópica grave**, sem resposta adequada a tratamento tópico com corticosteroide e/ou inibidores de calcineurina, por pelo menos 6 meses, e que atendam apelo menos um dos seguintes critérios:

- a) SCORAD > 50 ou;
- b) EASI > 21 ou;
- c) DLQI > 10 ou;
- d) CDLQI > 12

Jornada do Paciente com Dermatite Atópica começa na infância, afetando seus cuidadores e familiares^{1,2}



35% das crianças com doença grave são hospitalizadas devido à DA²



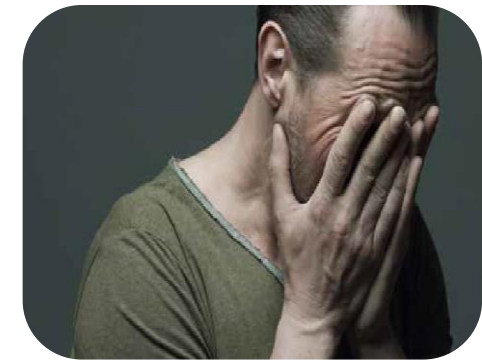
Prurido pelo menos 1 a 2 dias/semana¹



~20% das crianças têm > 2 crises de exacerbação por mês²



Distúrbio do sono, impactando seus cuidadores, rendimento escolar e socialização¹



3,4% dos pacientes com DA experimentam ideação suicida vs 1,7% da população em geral³

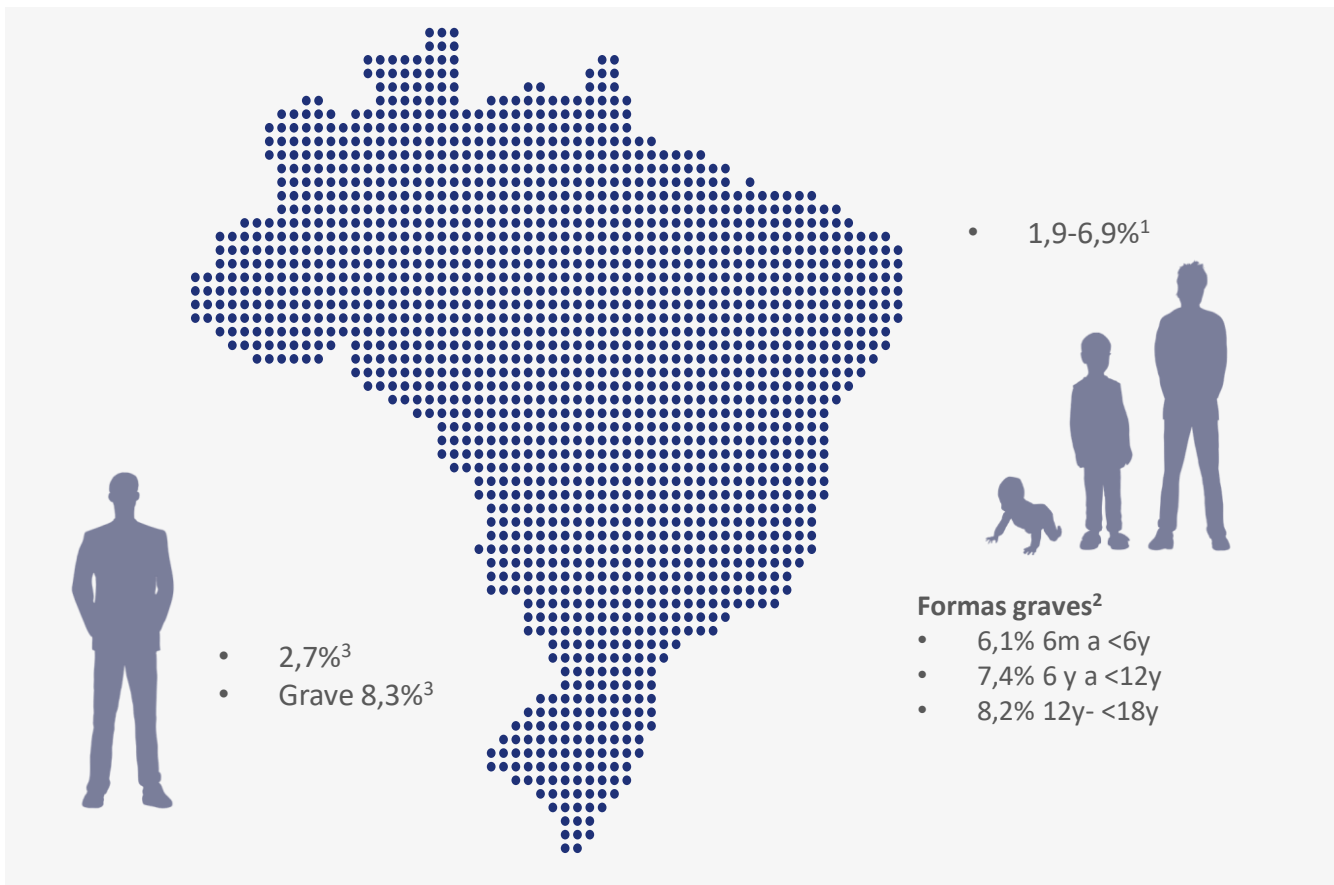
45% Desenvolvem DA <6m

60% no Primeiro ano de vida

85% até os 5 anos de idade

70% remissão na adolescência

25% progredem para a idade adulta



DOENÇAS ALÉRGICAS ASSOCIADAS⁴



Alergia Alimentar
58,7%



Rinite Alérgica
33,7%



Asma Alérgica
22,8%



Conjuntivite Alérgica
11,2%



Esofagite Eosinofílica
0,6%



Polipose nasal
0,5%

COMORBIDADES SISTÊMICAS ASSOCIADAS- DA grave^{5,6}



DCV
143%



Diabetes
46%



TVP
56%



AVC
2-4x maior



Fratura, osteopenia
4x maior



Depressão
30%

1. Laughter MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, Arents BWM, Karimkhani C, Langan SM, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990-2017. Br J Dermatol. 2021;184(2):304-9. 2. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, Simpson EL, Weidinger S, Mina-Osorio P, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2021;126(4):417-428.e2. 3. Pontes LM, Sena NV, Souza MLP de, Alves AFV, Amarante MS de LD, Silva PRS e, et al. 4 Perfil epidemiológico dos pacientes com diagnóstico de dermatite atópica atendidos no serviço de dermatologia BWS, São Paulo – SP. BWS Journal. . 5. Mukovozov IM, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35(3):615-628. 6. Wu Di, et al. Ann Transl Med. 2021;9(1). ícones do site www.flaticon.com.

Manejo Clínico da Dermatite Atópica

O diagnóstico é clínico e necessita de ferramentas de avaliação da gravidade da doença.

Diagnóstico Clínico



Eczema
(Principal lesão)



Prurido
(Característica essencial)



História Familiar

Ferramentas de avaliação da gravidade



Sinais clínicos

- EASI
- SCORAD
- IGA
- BSA



Qualidade de vida

- DLQI
- cDLQI



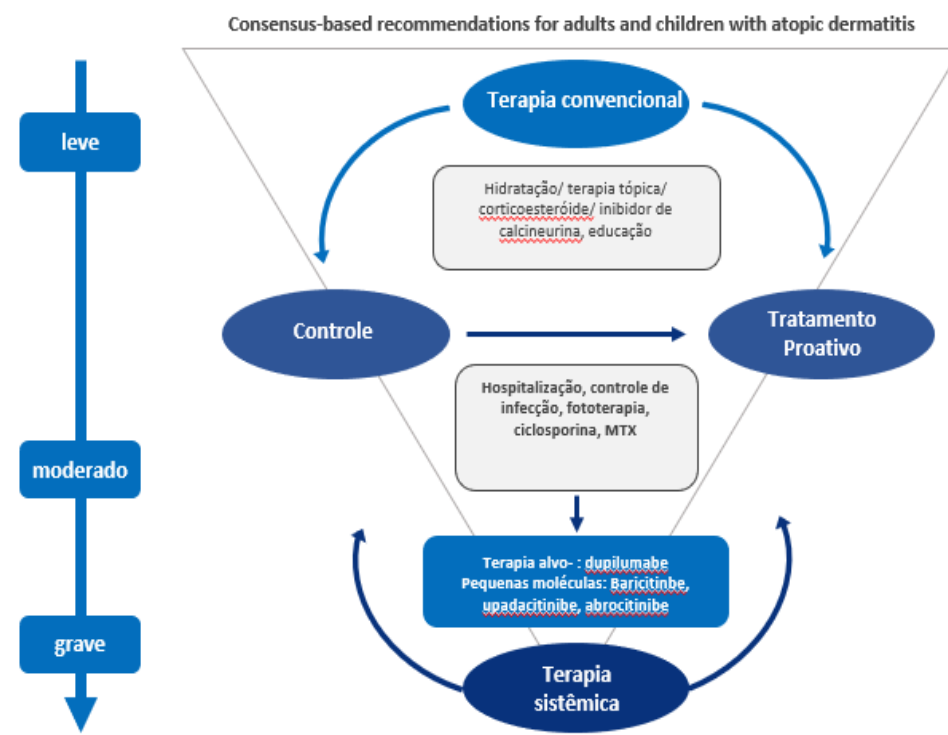
Sintomas relatados pelo paciente

- POEM
- NRS-11 de coceira
- VAS de coceira
- PO-SCORAD

Guideline e Recomendação das Sociedades Médicas Nacionais para o tratamento de Dermatite atópica grave



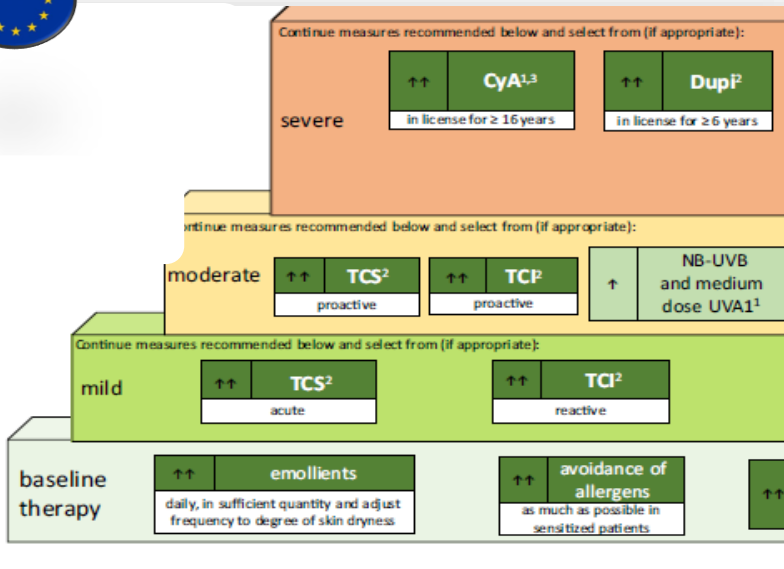
	Terapia sistêmica convencional			Biológicos	Terapia de resgate
	Ciclosporina	Metotrexato	Azatioprina	Dupilumabe	Corticosteroides sistêmicos
Recomendação	↑↑	↑	↑	↑↑	↑
Faixa etária	≥ 16 anos	<i>Off-label</i>	<i>Off-label</i>	≥ 6 anos	Licenciado para todas as faixas etárias
Tempo para resposta (semanas)	1-2	8-12	8-12	4-6	1-2
Monitoramento básico (pode ser ampliado na dependência do cenário)	Hemograma completo, função hepática e renal, pressão arterial	Hemograma completo, função hepática e renal, <i>screening</i> para infecções crônicas	Hemograma completo, função hepática e renal, <i>screening</i> para infecções crônicas	Não é necessário	Não é necessário no uso de curto prazo. Considerar glicemia e teste de supressão da adrenal no uso prolongado
Eventos adversos mais relevantes	↑ Creatinina, ↑ Pressão arterial	Náuseas, fadiga, ↑ enzimas hepáticas e mielotoxicidade	Distúrbios gastrointestinais, reações de hipersensibilidade, hepatotoxicidade, mielotoxicidade	Conjuntivite, infecções de vias aéreas superiores	Atrofia cutânea, ganho ponderal, distúrbios do sono, mudanças no humor, hiperglicemia, diabetes, gastrite/úlcera péptica, osteoporose



*Associação Brasileira de Alergia e Imunologia / 1. Adaptado de Prado, Evandro, et al. *Arq Asma Alerg Imunol* 6.4 (2022): 432-67

**Sociedade Brasileira de Dermatologia
1. Aoki V et al. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2023

Guideline e Recomendação das Sociedades Médicas Internacionais para o tratamento de Dermatite atópica grave



*Consenso Europeu de Dermatologia/ 1.adaptado de WOLLENBERG, A. et al. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, v. 36, n. 9, p. 1409-1431, 2022.



ATOPIC DERMATITIS

AAAAI/ACAAI JTFPP 2023 guidelines

A joint guideline made by: Patients and caregivers, Clinical experts, Allergists and dermatologists, Methodologists, Allied health, Psychologists, nurses, pharmacists, Front-line clinicians, Family medicine, pediatricians, internal medicine

Clinicians managing all severities of atopic dermatitis should, before issuing any new therapy, address:

- 1 Diagnosis:** Ensure correct diagnosis and identify any complicating diagnoses
- 2 Education:** Inform about the disease, skin care, and action plan
- 3 Triggers:** Address trigger avoidance
- 4 Adherence:** Ensure proper medication use/adherence
- 5 Moisturizer:** Encourage use of a bland moisturizer at least once a day

FURTHER INFORMATION: Read the full guideline for conditions to consider, practical issues, remarks, and rationales. <https://www.allergyparameters.org/> Ann Allergy Asthma Immunol 2023

INTERVENTION	SEVERITY	RECOMMENDATION	STRENGTH	CERTAINTY
SYSTEMIC TREATMENTS Consider if refractory, intolerant, or unable to use mid to high potency topical treatment	Moderate to Severe	DUPILUMAB We recommend adding dupilumab (Age 6mo+)	Strong in favor	High certainty evidence
	Moderate to Severe	CYCLOSPORINE We suggest adding cyclosporine. Shared-decision making should determine whether to start therapy at high dose (5mg/kg) or low dose (3 mg/kg)	Conditional in favor	Low certainty evidence
	Moderate to Severe	METHOTREXATE We suggest against adding methotrexate	Conditional against	Low certainty evidence
	Moderate to Severe	MYCOPHENOLATE We suggest against adding mycophenolate	Conditional against	Low certainty evidence
	Moderate to Severe	SYSTEMIC CORTICOSTEROIDS We suggest against systemic corticosteroids for all patients with atopic dermatitis	Conditional against	Low certainty evidence

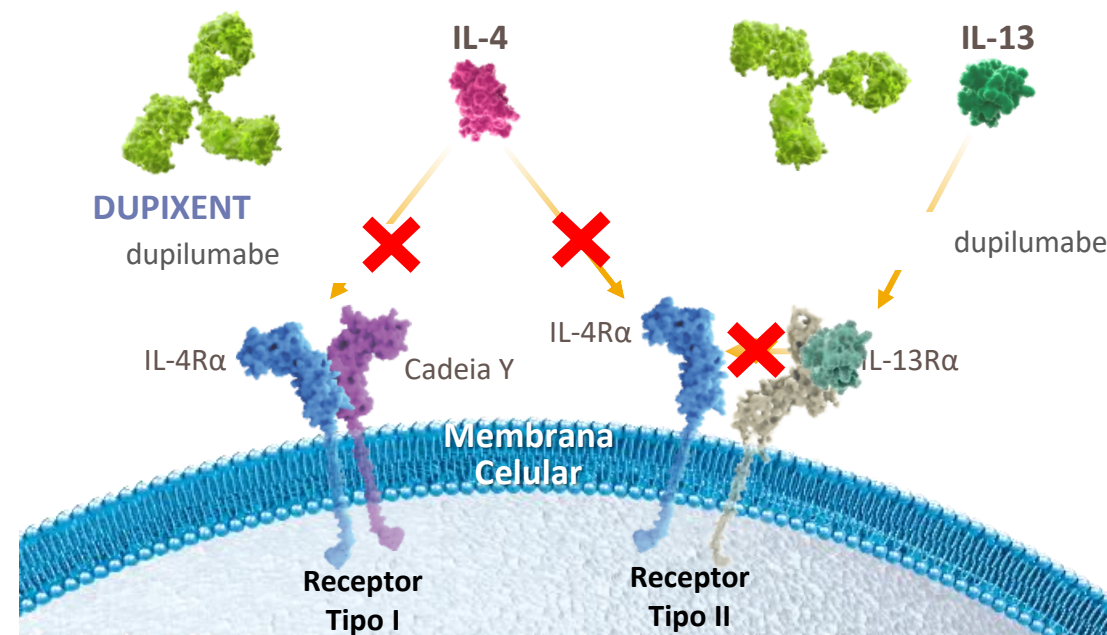
**Adaptado de Derek K. et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations. <https://doi.org/10.1016/j.jana.2023.11.009> 1081-1206/© 2023 American College of Allergy, Asthma & Immunology.

Descrição da tecnologia em Saúde

Dupilumabe: Imunoglobulina humana alvo específico, com duplo bloqueio nas interleucinas chaves da Dermatite atópica

Dupilumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga especificamente a IL-4R α , a unidade compartilhada pela IL-4 e IL-13, inibindo duplamente a via de sinalização de ambas IL-4 e IL-13^{1,2}

Dupilumabe se liga à IL-4R α e inibe a sinalização de IL-4 e IL-13, que têm papel central na Inflamação Tipo 2



Posologia:

Bebês (6 meses a <6 anos) \geq 5 a <15kg : 200mg a cada 4 sem

Bebês (6 meses a <6 anos) \geq 15 a <30kg : 300mg a cada 4 sem

Crianças e adolescentes (6–17 anos) \geq 15 a <30kg: 600mg - 300mg a cada 4sem

Crianças e adolescentes (6–17 anos) \geq 30 a <60kg 400mg - 200mg a cada 2 sem

Crianças e adolescentes (6-17 anos) \geq 60kg : 600 - 300mg a cada 2 sem

Programa de Desenvolvimento Clínico de Fase 3 de Dupilumabe

Melhora consistente das lesões
(EASI / IGA / SCORAD)

Melhora no Prurido
(NRS-Prurido)

Melhora do Sono
(SCORAD, POEM)

Melhora Qualidade de vida
(DLQI, CDLQI)

Melhora Ansiedade e Depressão
(HADS)

Estudos clínicos



+ de **50.000** pacientes em mais de 50 estudos clínicos, sendo **>1000** pacientes pediátricos



Dados de longo prazo de **260 semanas** em adultos com idade ≥ 18 anos¹⁵



Dados de longo prazo de **52 semanas** em adolescentes de 12 a 17 anos e crianças de 6 a 11 anos de idade¹⁶



Dados de longo prazo de **52 semanas** em pacientes de 6 meses a 5 anos¹⁷



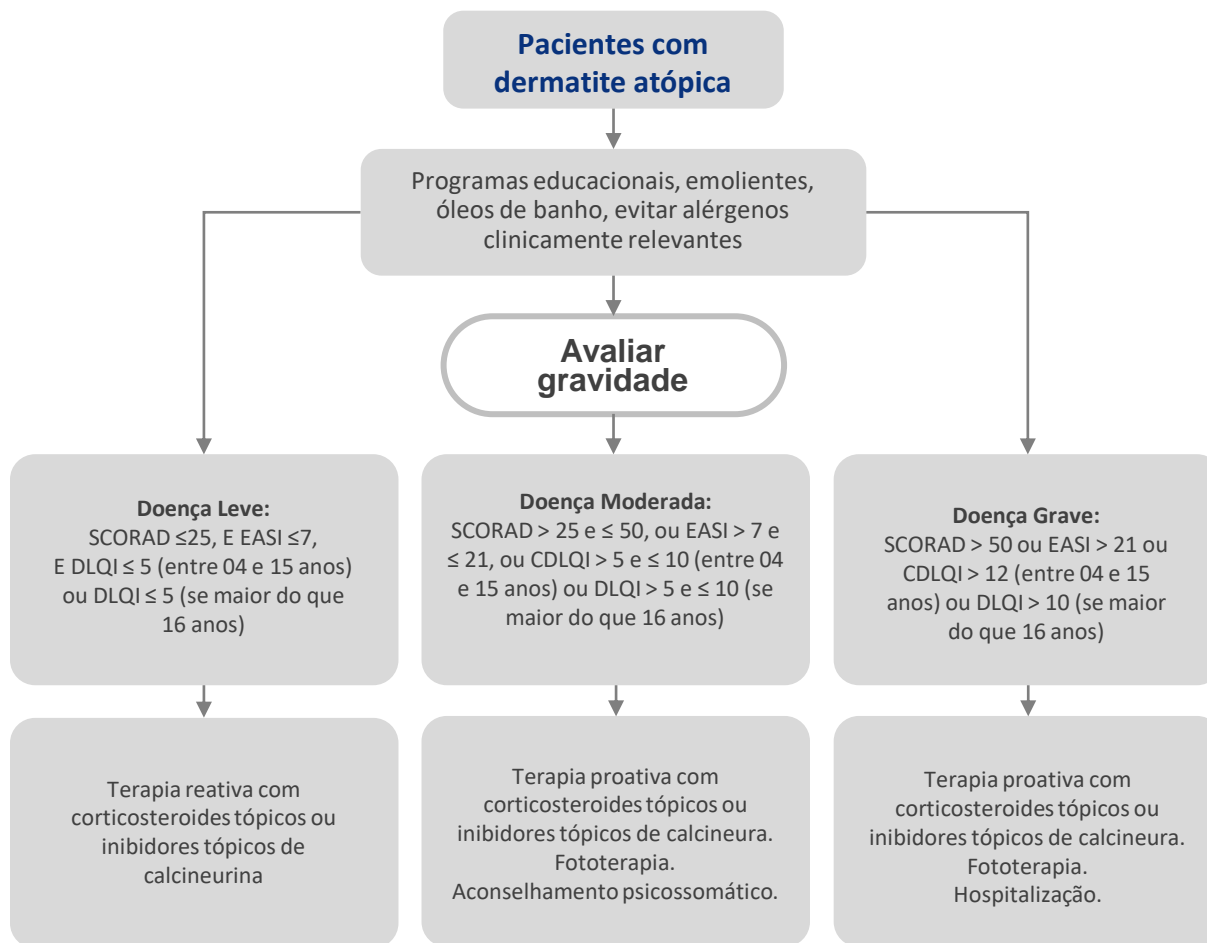
Dados de vida real (RWE) de **28 semanas** em 112 pacientes de 6 a <18 anos¹⁸

Prática clínica global

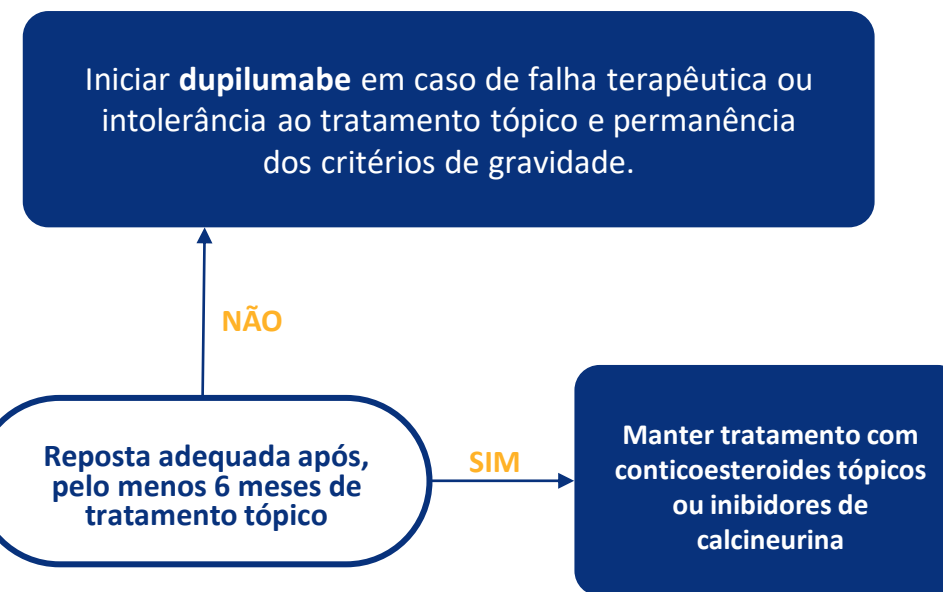


+ de **452.000** pacientes com DA tratados desde o lançamento^a

Fluxograma terapêutico atual



Fluxograma proposto de tratamento



Revisão sistemática de literatura para dupilumabe

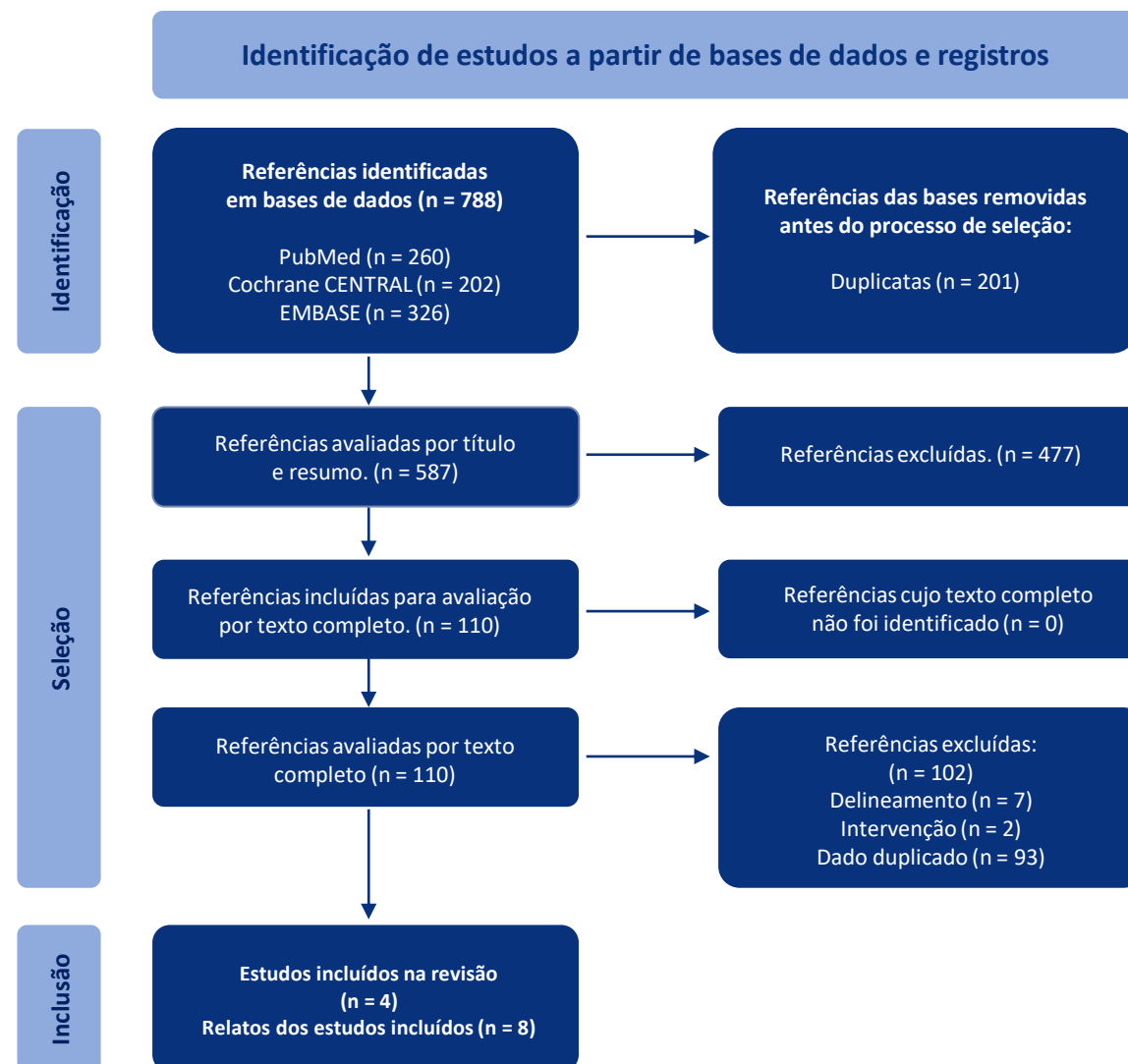
Objetivo: *identificar dados de eficácia e segurança do dupilumabe no tratamento de pacientes entre 6 meses e <18 anos com dermatite atópica grave.*

Componente	Definição
População	Pacientes entre 6 meses e <18 anos com dermatite atópica grave, sem resposta adequada a tratamento tópico com corticosteroide e/ou inibidores de calcineurina por pelo menos 6 meses.
Intervenção	Dupilumabe, conforme posologia aprovada em bula, associado a cuidados usuais (tratamento tópico com corticosteroides ou inibidores de calcineurina).
Comparadores	Cuidados usuais.
Desfechos	Desfechos de eficácia: escores avaliando extensão e/ou gravidade da doença (EASI, SCORAD, BSA, IGA), qualidade de vida (DLQI e CDLQI), necessidade de medicamentos de resgate e desfechos reportados pelo paciente ou cuidadores (sono, prurido, depressão e ansiedade). Desfechos de segurança: eventos adversos, descontinuação devido a eventos adversos.
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado (ECR).

Revisão sistemática de literatura para dupilumabe

Busca e seleção das evidências

- Processo de triagem e seleção – dois revisores independentes
- Foram incluídas oito publicações, relacionadas a quatro estudos que atendiam aos critérios de inclusão:
 - LIBERTY AD PRESCHOOL - NCT033464341 (6 meses a 5 anos)**
 - LIBERTY AD PEDS - NCT033459142 (6 a 11 anos)**
 - LIBERTY AD ADOL - NCT030544283 (12 a 17 anos)**
 - LIBERTY AD PED-OLE - NCT02612454 4 (estudo de extensão)**



Estudos incluídos abrangem adequadamente a população proposta para a DUT

Características basais dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática.

Estudo	Faixa etária	N (% pacientes graves)	Score EASI DA Grave: EASI > 21	Score SCORAD DA Grave: SCORAD > 50	Score CDLQI DA Grave: CDLQI > 12
LIBERTY AD PRESCHOOL ¹	≥ 6 meses a < 6 anos (média: 4 anos)	162 (98%)	Dupilumabe: 35,1 ± 13,9 Placebo: 33,1 ± 12,2	Dupilumabe: 72,7 ± 13,0 Placebo: 72,2 ± 11,4	Dupilumabe: 17,5 ± 5,4 Placebo: 17,7 ± 6,3
LIBERTY AD PEDS ²	≥ 6 a ≤ 11 anos (média: 8,4 anos)	243 ^a (100%)	Dupilumabe: 37,0 ± 12,1 Placebo: 39,0 ± 12,0	Dupilumabe: 73,4 ± 12,1 Placebo: 72,9 ± 12,0	Dupilumabe: 15,0 ± 7,5 Placebo: 14,6 ± 7,4
LIBERTY AD ADOL ³	≥ 12 a < 18 anos (média: 14,5 anos)	167 ^b (98%)	Dupilumabe: 35,3 ± 13,8 Placebo: 35,5 ± 14,0	Dupilumabe: 70,6 ± 13,9 Placebo: 70,4 ± 13,3	Dupilumabe: 13,0 ± 6,2 Placebo: 13,1 ± 6,7

^a População do estudo referente às doses aprovadas em bula no Brasil (n total do estudo: 367 LIBERTY AD PED).

^b População do estudo referente às doses aprovadas em bula no Brasil (n total do estudo: 251 LIBERTY AD ADOL).

Avaliação de Risco de viés

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
LIBERTY AD PRESCHOOL ¹	+	+	+	+	+	+
LIBERTY AD PEDS ²	+	+	+	+	+	+
LIBERTY AD ADOL ³	+	+	+	+	+	+

Estudos incluídos apresentaram metodologia robusta e foram bem conduzidos, apresentando dados para a população de interesse com baixo risco de viés em todos os domínios de acordo com a ferramenta RoB 2.0

Dupilumabe apresentou resultados consistentes em todos os desfechos e em todas as faixas etárias, com alta qualidade da evidência

Desfechos	6 meses a <6 anos ¹	6 anos a 11 anos ²	12 anos a <18 anos ³	Certeza da evidência (GRADE)
Escore EASI	-50,4% (-62,4 a -38,4)	-33,8% (-40,3 a -27,2)	-42,30% (-55,60 a -29,0)	Alta ⊕⊕⊕⊕
EASI-75	RR 5,23 (2,63 a 10,41)	RR 2.79 (2.05 a 3.81)	RR 5.03 (2.37 a 10.71)	Alta ⊕⊕⊕⊕
Escore SCORAD	-38,4% (-46,7 a 30,2)	-34,22% (-40,50 a -28,28)	-34,0% (-43,40 a -24,60)	Alta ⊕⊕⊕⊕
Escore POEM	-9,1 (-11,3 a -6,9)	-8,5 (10,41 a 6,59)	-6,3 (-8,6 a -4,0)	Alta ⊕⊕⊕⊕
BSA (variação)	-24,3% (-31,2 a -17,3)	-19,14% (23,83 a 14,45)	-18,40% (-25,10 a -11,80)	Alta ⊕⊕⊕⊕
PP-NRS (melhora 4 pontos)	RR 7,30 (2,30 para 23,30)	RR 4,65 (2,82 a 7,66)	RR 7.77 (2.86 a 21.09)	Alta ⊕⊕⊕⊕
Escore CDLQI	-7,5 (-10,3 a -4,8)	-4,26 (-5,61 a -2,91)	-3,40 (-5,0 a -1,18)	Alta ⊕⊕⊕⊕
Escore IDQoL	-9,0 (-11,7 a -6,2)	-	-	Alta ⊕⊕⊕⊕
Qualidade do sono (NRS)	+1,7 (1,1 a 2,3)	-	-	Alta ⊕⊕⊕⊕
Qualidade do sono (SCORAD)	-	-2,55 (-3,27 a -1,83)	-	Alta ⊕⊕⊕⊕

O Guideline de Dermatite Atópica da Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia (AAAI-2023) **recomenda fortemente o dupilumabe para pacientes acima de 6 meses com DA moderada a grave, com alta qualidade da evidência (GRADE)⁴**

ATOPIC DERMATITIS			AAAAI/ACAAI JTFPP 2023 Guidelines	
INTERVENTION	SEVERITY	RECOMMENDATION	STRENGTH	CERTAINTY
SYSTEMIC TREATMENTS <small>Consider if refractory, intolerant, or unable to use mid to high potency topical treatment</small>		MONOCLONAL ANTIBODIES DUPILUMAB We recommend adding dupilumab Age 6mo+		

1. Paller AS. Lancet. 2022;400(10356):908–19. 2. Paller AS, Jour Amer Acady of Dermatol. 2020;83(5):1282–93. 3. Simpson EL, Paller AS. JAMA Dermatol. 2020;156(1):44–56 4. Adaptado de Derek K. et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/AmericanCollege of Allergy, Asthma and ImmunologyJoint Task Force on Practice ParametersGRADE– and Institute ofMedicine–based recommendations. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.11.009> 1081-1206/© 2023 American College of Allergy, Asthma& Immunology.

Dupilumabe demonstrou resposta clinicamente significativa e grande tamanho de efeito em todos os parâmetros avaliados na população de interesse

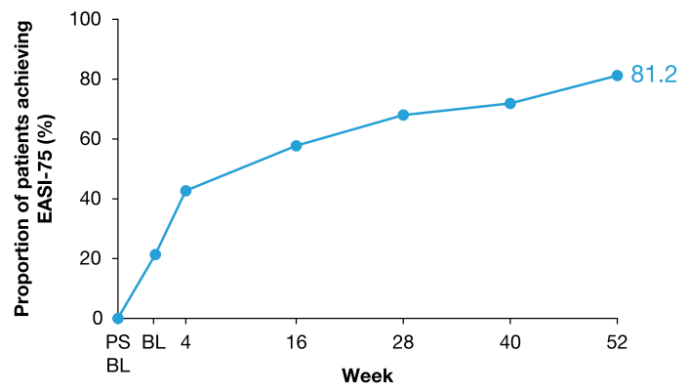
Desfecho	Domínios avaliados	Diferença Clinicamente Significativa	Efeito Absoluto (<6 meses a <6 anos)	Efeito Absoluto (6 a 11 anos)	Efeito Absoluto (12 a <17 anos)
EASI	Extensão e gravidade das lesões	-6,6 pontos ^{1,2}	-12,5 pontos	-17,7 pontos	-14,9 pontos
EASI-75	Extensão e gravidade das lesões	---	NNT = 2,4	NNT = 2	NNT = 3
SCORAD	Extensão e gravidade das lesões, prurido e sono	-8,7 pontos ^{3,4,5}	-27,9 pontos	-25,2 pontos	-24 pontos
CDLQI	Qualidade de vida	-4 pontos ^{6,7}	-7,5 pontos	-4,3 pontos	-3,4 pontos
PP-NRS (melhora de 4 pontos^{9,10})	Prurido	---	NNT = 2,6	NNT = 2,2	NNT = 3,1

Fonte: elaboração própria

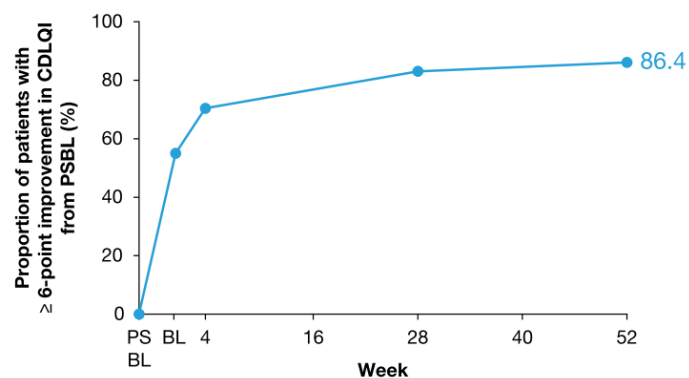
1. Hanifin et al. 2001;10(1):11-8; 2. Schram et al. 2012;67(1):99-106; 3. Antunes AA et al. Arq Asma Alerg Imunol [Internet]. 2017 [capturado em 1 maio. 2022];1(2); 4. Wollenberg et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(6):850-78; 5. Carvalho et al. Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(2):157-82; 6. Badia et al. Br J Dermatol. 1999;141(4):698-702; 7. Basra et al. Dermatology. 2015;230(1):27-33; 8. Charman et al. Arch Dermatol. 2004;140(12):1513-9; 9. Phan et al. Acta Derm Venereol. 2012;92(5):502-7; 10. Simpson et al. Journal of the American Academy of Dermatology. 2017;76(6):AB93.

Os benefícios alcançados em 16 semanas de tratamento com dupilumabe mantiveram-se ou aumentaram ao longo das 52 semanas de acompanhamento

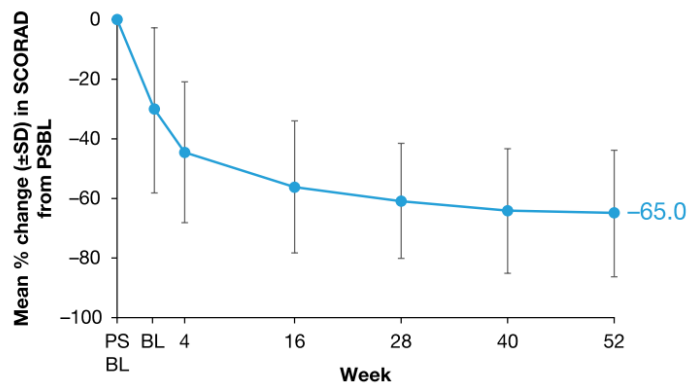
Proporção de pacientes atingindo EASI - 75



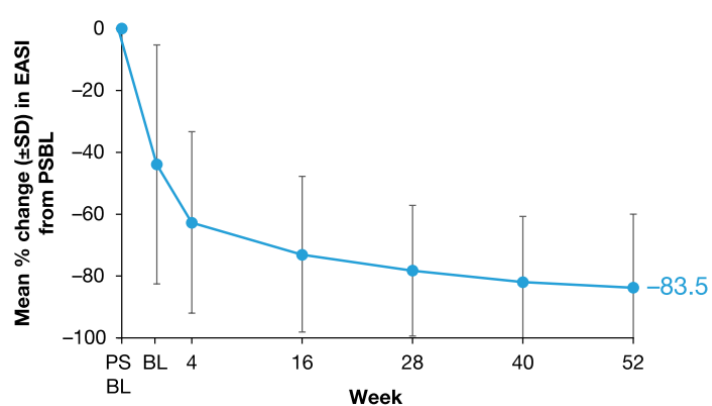
Proporção de pacientes com melhora no CDLQI



% de redução do SCORAD



% de melhora do EASI

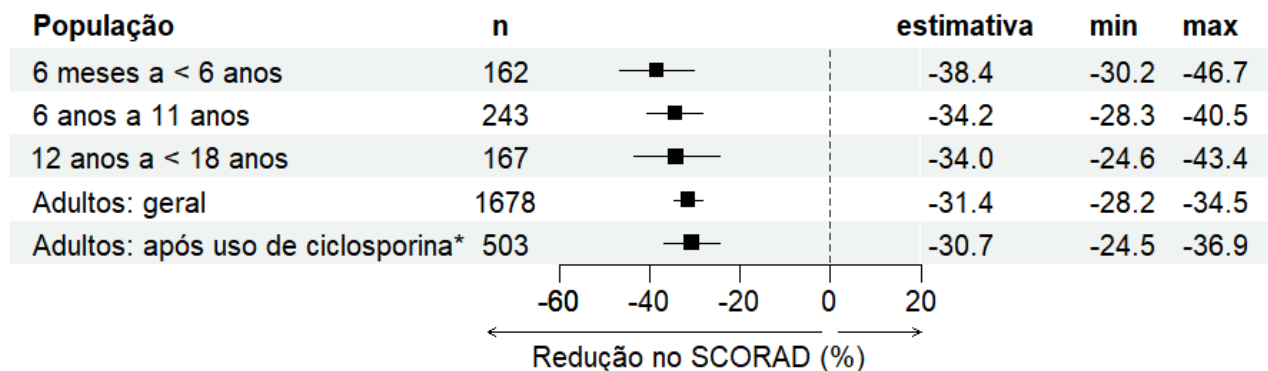


Resultados de estudo de extensão mostram que os benefícios alcançados em 16 semanas de tratamento com dupilumabe mantiveram-se ou aumentaram ao longo das 52 semanas de acompanhamento para todos os desfechos avaliados

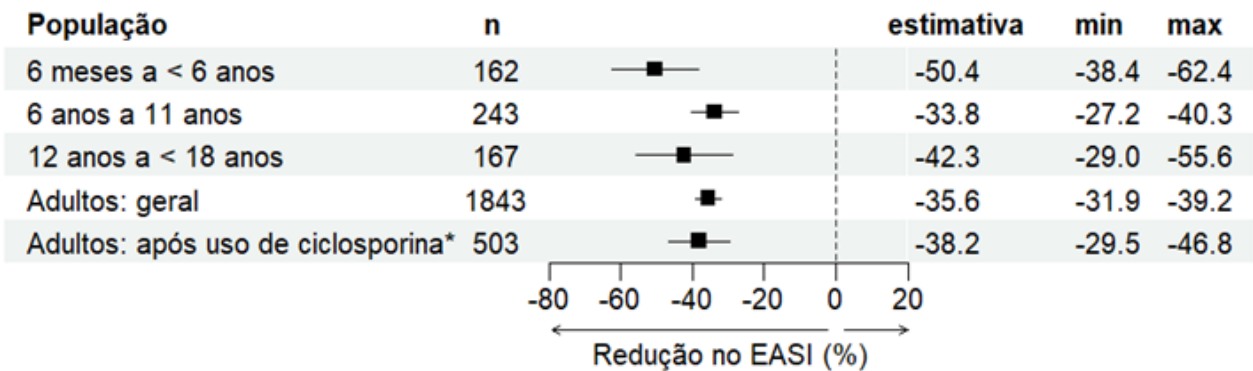
Resultados na população de interesse

Os resultados relacionados a redução SCORAD e do EASI na população pediátrica são semelhantes à população adulta, incluindo a população para a qual o dupilumabe já está incorporado (*)

SCORAD



Score EASI



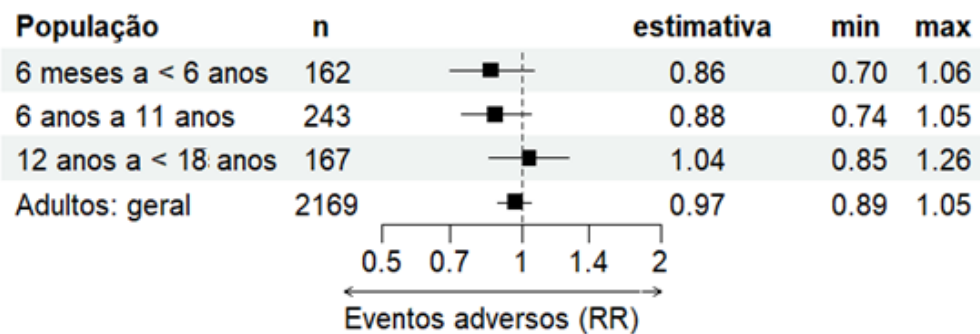
Redução do escore SCORAD e do escore EASI na população de interesse é semelhante à população adulta, incluindo àqueles não respondedores, intolerantes ou com contraindicação ao uso da ciclosporina (qualidade da evidência alta).

Segurança:

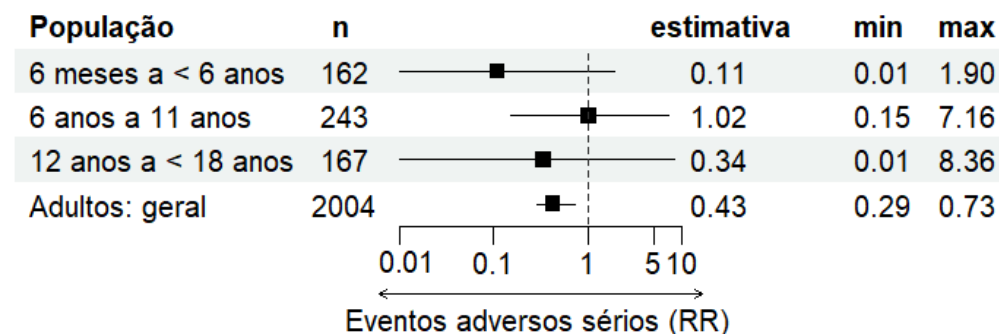
Não houve aumento em eventos adversos, eventos adversos sérios ou descontinuação devido a eventos adversos com o uso de dupilumabe em relação a placebo

Resultados semelhantes aos observados com a população adulta

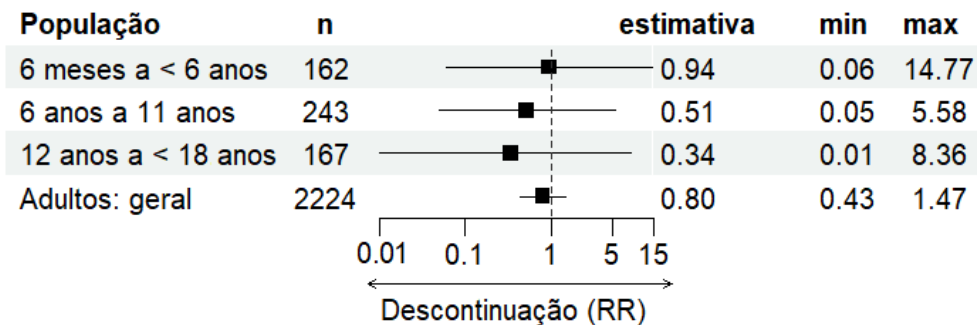
Eventos adversos



Eventos adversos sérios



Descontinuação devido à eventos adversos



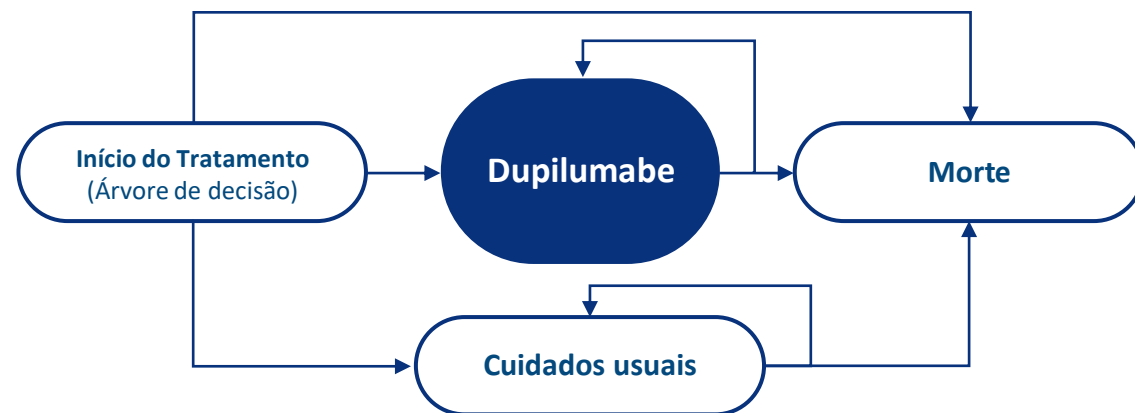
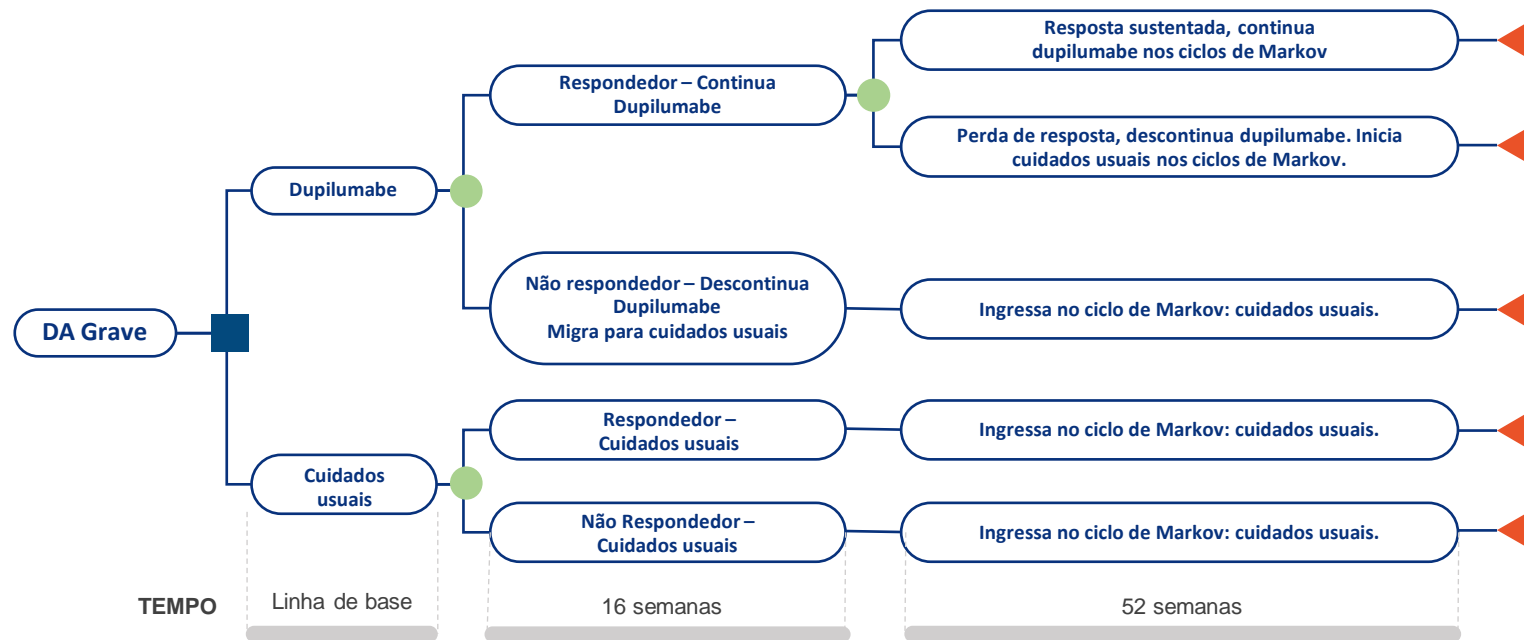
Questão de pesquisa: “Qual é a custo-efetividade do dupilumabe, em comparação aos cuidados usuais, no tratamento de crianças e adolescentes com dermatite atópica grave?”

Componente	Definição
População	Pacientes entre 6 meses e <18 anos, com dermatite atópica grave, sem resposta adequada a tratamento tópico com corticosteroide e/ou inibidores de calcineurina por pelo menos seis meses.
Intervenção	Dupilumabe (associado a cuidados usuais)
Comparadores	Cuidados usuais
Desfechos	Custo por QALY ganho
Tipo de estudo	Custo-utilidade

Premissas do modelo de avaliação econômica

Características do modelo

- Custo-utilidade (R\$/QALY).
- Árvore de decisão com duração de um ano (52 semanas), seguida por modelo de Markov com ciclos de um ano.
- Taxa de desconto: 5% sobre custos e desfechos.
- Perspectiva: saúde suplementar (pagador).
- Caso base: case mix composto pela proporção de pacientes em cada idade:
 - Proporção de pacientes com DA grave: Conitec;
 - Peso corporal: IBGE;
- Horizonte temporal: até completar 18 anos.
- Resposta clínica definida: atingir EASI-50



- Dupilumabe 200mg ou 300mg (duas seringas) – PF 18%: R\$ 9.427,57
- Custo anual da terapia (medicamento + administração): R\$ 63.061,49 a R\$ 130.836,77 (de acordo com peso e idade)
- Custo de tratamento com cuidados usuais: R\$ 0,00 (não há tratamento disponível no ROL na ANS)

Avaliação da custo-utilidade incremental do dupilumabe, comparada a cuidados usuais.

	Custo	Efetividade (QALY)	Efetividade incremental	Custo incremental	Razão de custo-utilidade incremental
Dupilumabe	R\$ 555.962	5,82	1,47	R\$ 480.095	R\$ 328.219 / QALY
Cuidados usuais	R\$ 75.056	4,35	--	--	

- Ganho de 1,47 anos de vida ajustados pela qualidade
- **Razão de custo-utilidade incremental: R\$ 328.219 / QALY semelhante a observada em adultos (R\$ 329.305/QALY)***
- Resultados consistentes nas análises de sensibilidade

*considerando valores ajustados para a inflação 2023.

Questão de pesquisa:

Qual é o impacto orçamentário, na saúde suplementar, com a ampliação da incorporação do dupilumabe para pacientes entre 6 meses e menores de 18 anos, com dermatite atópica grave, e não respondedores ao tratamento tópico com corticoiteroides e/ou inibidores da calcineurina, por pelo menos 6 meses?

Horizonte temporal:

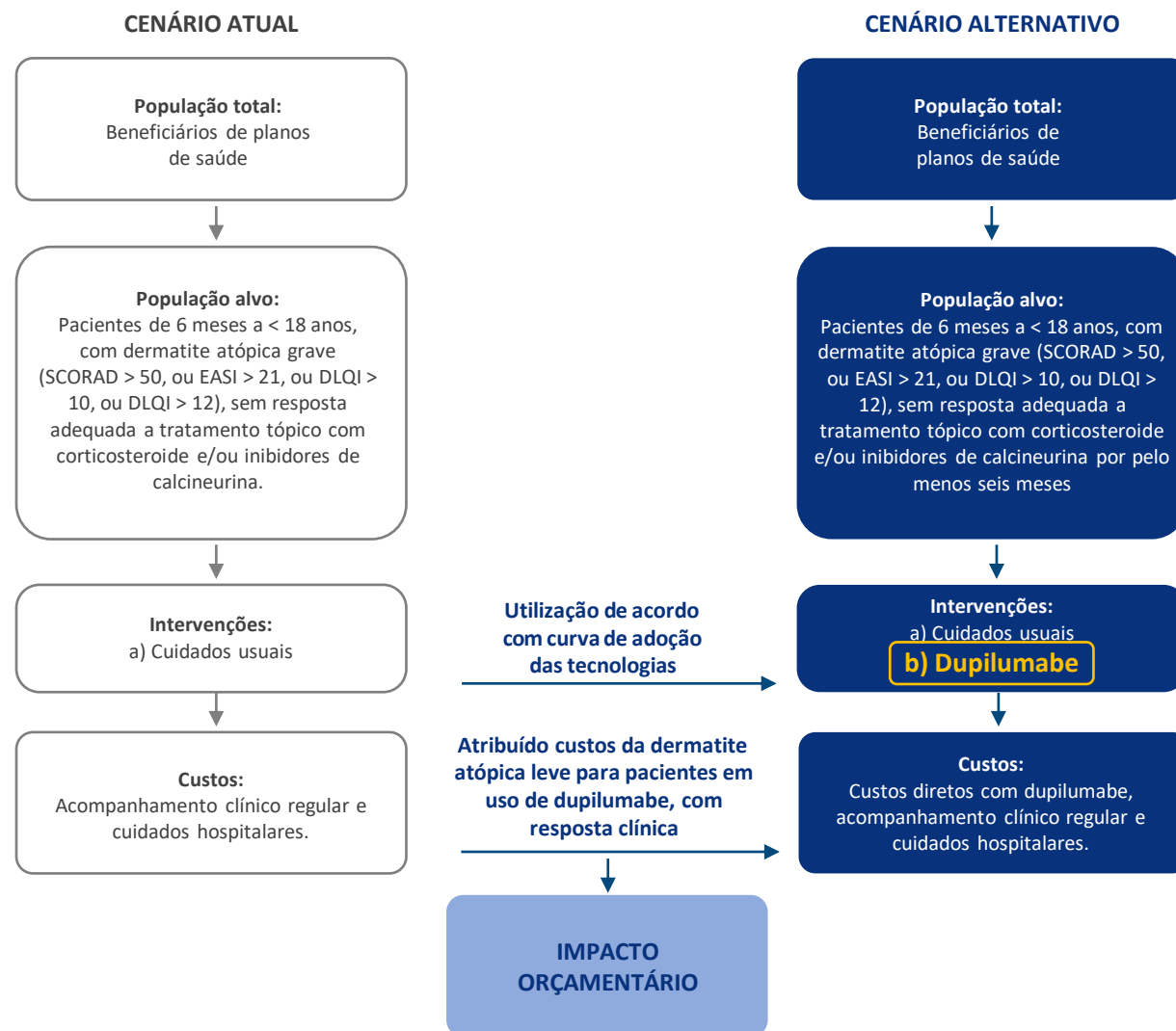
- Cinco anos.

Taxa de adoção da tecnologia:

- 10% no ano 1, com incremento anual de 5% (30% no ano 5)

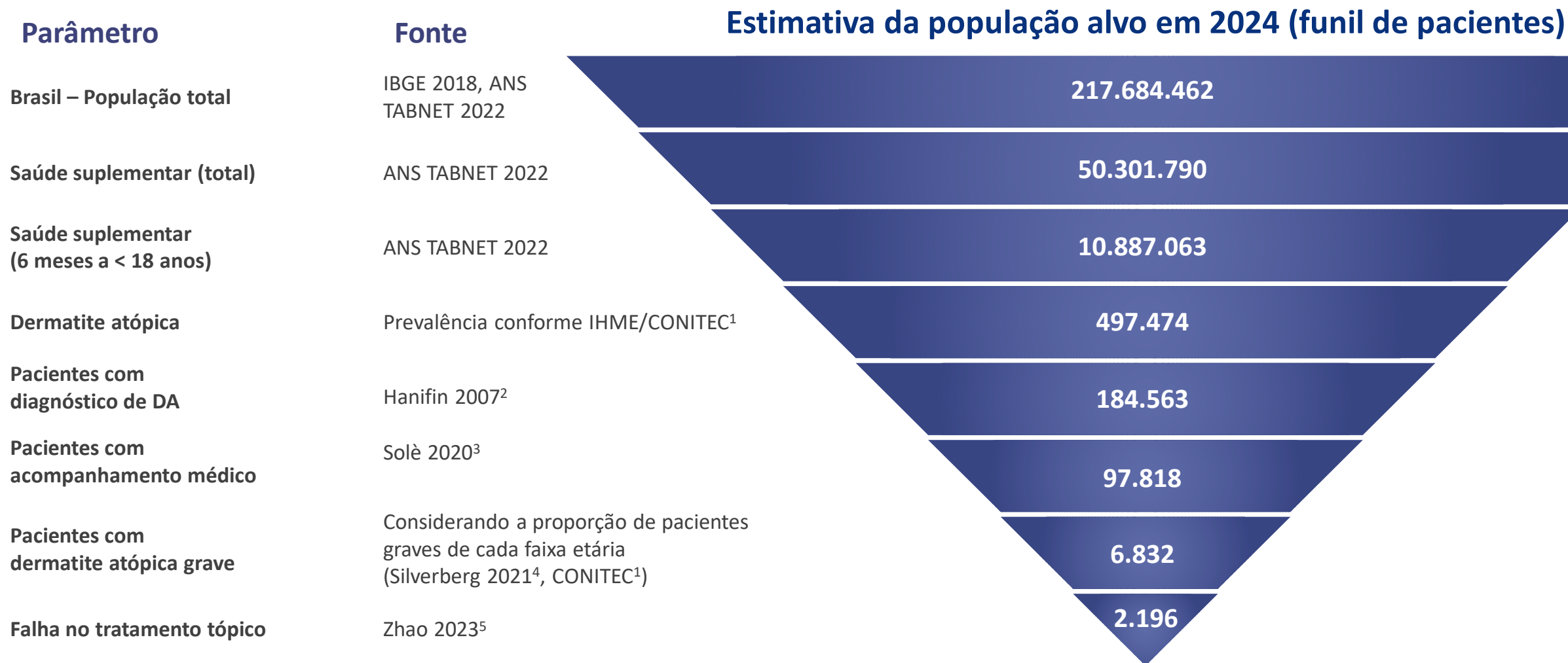
Interrupção:

- Descontinuação do tratamento caso não atinja EASI-50;



Avaliação de impacto orçamentário (AIO)

Definição da população alvo



1. CONITEC. Relatório de recomendação nº 772. 2022; 2. Hanifin JM. Dermatitis. 2007;18(2):82–91; 3. Solé D, Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(1):103–20; 4. Silverberg JI. Ann Allergy Asthma Immunol. 2021;126(4):417–428.e2; 5. Zhao S. Brit J Clinical Pharma. 2023;89(7):2039–65.

Avaliação do Impacto Orçamentário (AIO)

Resultados

Impacto orçamentário total e por beneficiário da saúde suplementar.

	2024	2025	2026	2027	2028
População Saúde Suplementar	50.301.790	50.612.503	50.909.999	51.193.924	51.463.922
Candidatos ao uso de dupilumabe	2.196	2.189	2.181	2.173	2.163
Taxa de adoção - dupilumabe	10%	15%	20%	25%	30%
Impacto orçamentário	R\$ 15.160.681	R\$ 19.690.207	R\$ 25.208.662	R\$ 30.473.322	R\$ 35.432.871
Impacto orçamentário por beneficiário (por ano)	R\$ 0,30	R\$ 0,39	R\$ 0,50	R\$ 0,60	R\$ 0,69

- Impacto orçamentário em 5 anos: **R\$ 125.965.745;**
- Impacto orçamentário por beneficiário: **R\$ 0,49/beneficiário-ano;**
- Impacto orçamentário para população proposta é 70% menor que o apresentado para a população adulta (R\$ 417.008.332*)

Análise de sensibilidade : Considerando que 19% dos pacientes com asma grave acima de 6 anos têm DA e que destes, 10% a 30% estão recebendo tratamento com dupilumabe (DUTs 65.9 e 65.10**):

- Impacto orçamentário em 5 anos: **R\$107.386.052;**
- Impacto orçamentário por beneficiário: **R\$ 0,42/beneficiário-ano;**

Notas:

Considerado descontinuação do tratamento caso não atinja concomitantemente EASI-50 nas semanas 16 e 52 + taxa de descontinuação a partir do 2º ano ;
*Valores ajustados para a inflação 2023 **Asma Eosinofílica Grave e Asma Alérgica Grave.

Fonte: elaboração própria.

Dupilumabe já está incorporado em outras agências para a população de interesse



NICE - Reino Unido¹

Maiores que 12 anos: Pacientes com DA moderada a grave em combinação com terapia tópica , com falha (ou contraindicado/intolerância) a 1 terapia sistêmica (CsA, MtX, AZA)

6 meses* a 11 anos: Pacientes com DA grave, com indicação à terapia sistêmica ou quando esses tratamentos forem contraindicados.



PABC – Austrália³

Maiores que 12 anos*:** Pacientes com DA grave (PGA \geq 4; EASI \geq 21) apesar do tratamento tópico.

Falha ao tratamento sistêmico não é necessária.



CADTH – Canadá²

Maiores que 12 anos: Pacientes com DA moderada a grave cuja doença não é adequadamente controlada com tratamento tópicos ou quando esta não for recomendada. O paciente deve ter tentado fototerapia (quando disponível) e CsA e/ou MTX (exceto se for contraindicado).

6 meses a 11 anos:** Recomendação favorável para pacientes com DA moderada à grave cuja doença não é adequadamente controlada com tratamento tópico

Considerações finais

- Apesar da dermatite atópica ser relativamente comum, **sua forma grave não é frequente, mas associada a importante carga da doença impactando pacientes e cuidadores;**
- **Para os pacientes entre 6 meses e < 18 anos com DA grave, as opções terapêuticas são bastante limitadas** uma vez que não há terapia específica coberta pela saúde suplementar, e os imunossuppressores, como a ciclosporina, não possuem aprovação regulatória no Brasil para essa faixa etária.
- **Dupilumabe é uma alternativa segura e efetiva** na população de interesse, apresentando **melhora clinicamente significativa em todos os parâmetros avaliados com elevada qualidade da evidência;**
- A razão de custo-utilidade incremental, **está em linha com resultados apresentados por tecnologias já avaliadas e incorporadas para doenças sem comparadores disponíveis na Saúde Suplementar, incluindo o próprio dupilumabe para pacientes adultos com DA grave.**
- **O impacto orçamentário acumulado em 5 anos para a população proposta é 70% menor que o apresentado para população adulta com DA grave (DUT 65.14);**
- Uma vez que o dupilumabe já está coberto para outras indicações, o preço praticado é inferior ao considerado nas análises apresentadas.

DERMATITE ATÓPICA



**SOCIEDADE BRASILEIRA
DE DERMATOLOGIA**

PAULO ANTONIO OLDANI FELIX

CRM: 5247865-9

CONFLITOS DE INTERESSE

Dr. Paulo Oldani

Resolução 1595/2000 do CFM/e RDC 96/2008 da ANVISA

Instituição	Palestrante	Advisory Board	Apoio para participação em eventos	Preparação material científico/promocional	Pesquisa clínica
AbbVie	X	X	X	X	
Novartis	X	X	X	X	
Janssen	X	X	X	X	X
Pfizer	X	X	X	X	
Sanofi	x	x	X		
Leo Pharma		X		X	
UCB		X			
Sandoz		X			
Boehringer	x	x			

DERMATITE ATÓPICA

Eczema atópico, neurodermite, eczma endógeno, neurodermatite

Doença inflamatória crônica, recorrente, inflamatória

Morfologia e distribuição típicas das lesões

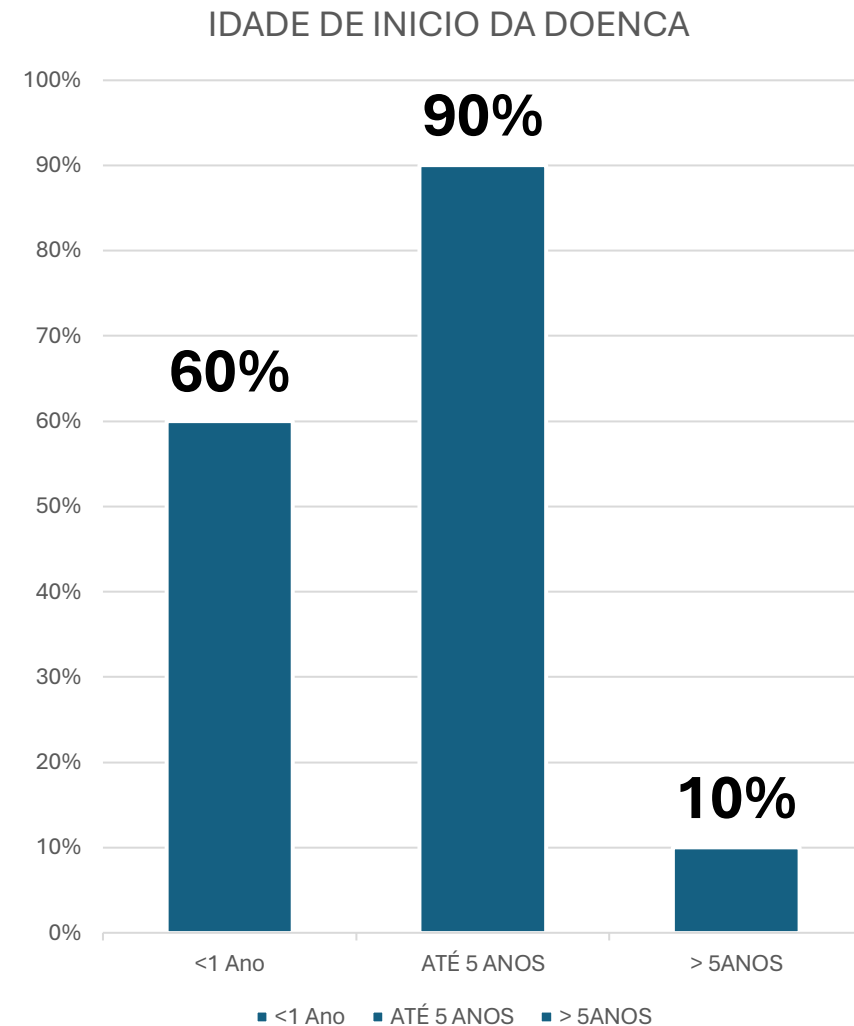
Prurido é o principal sintoma

Causa grande impacto social e na produtividade do indivíduo, ansiedade, depressão e ideação suicida.

Pode estar associada a níveis elevados de IgE, história familiar ou pregressa de atopia (rinite, asma, ou DA)

EPIDEMIOLOGIA

- Muito mais comum na infância, mas adultos podem ser acometidos (1/3 dos casos).
 - Doença inflamatória mais comum da infância
 - Em geral, inicia na infância, entre 3-6 meses
 - 70-90% apresentam resolução na idade adulta¹
- Incidência aumentou em 2-3 vezes desde 1970, nos países industrializados²



1-Eichenfield, L. F., T (2014). Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis Work Group. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(2), 338–351

2-Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care*. 2017 Jun;23(8 Suppl):S115-S123. PMID: 28978208.

Prevalence rate of atopic dermatitis per 100K per age-group, 2017

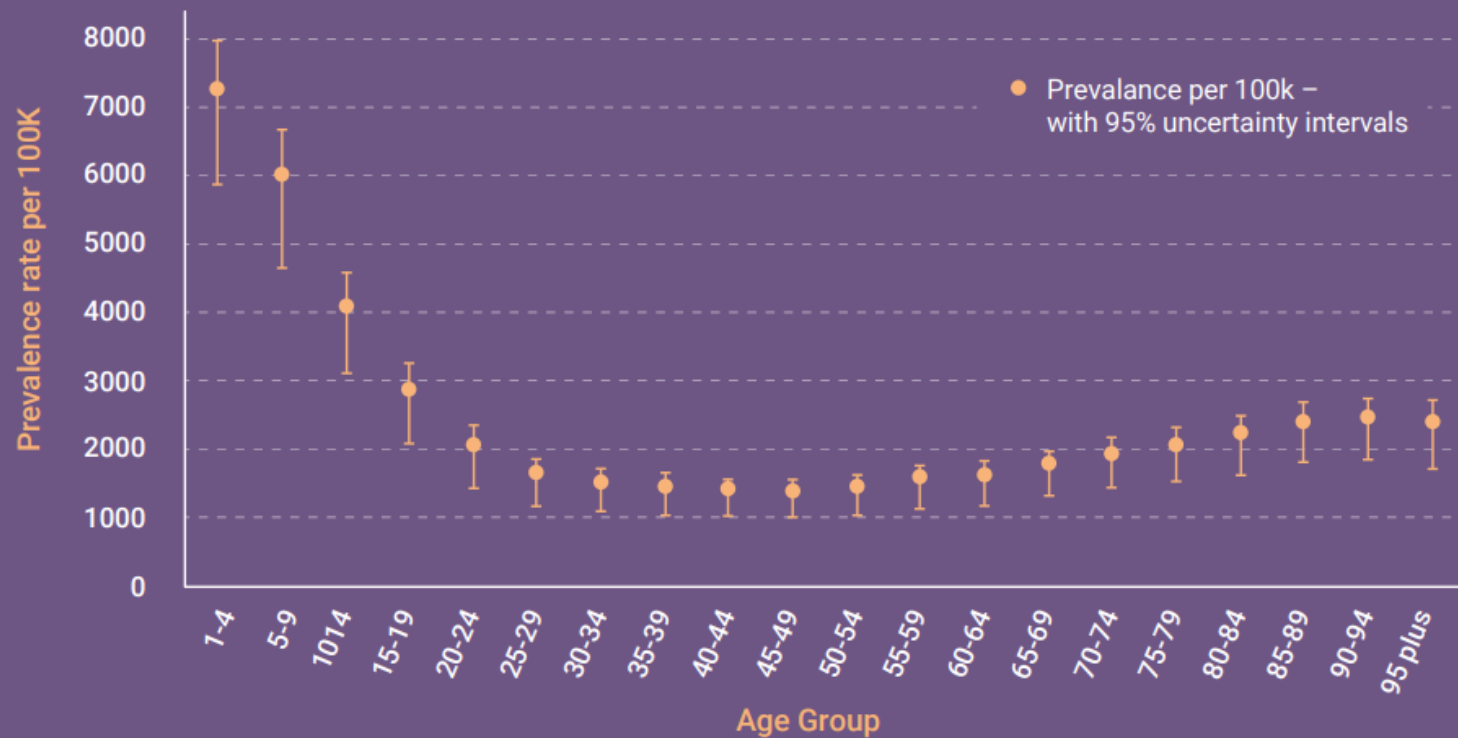


Figure 2.1: Age-standardized prevalence (rate per 100k) of atopic dermatitis per age-group. Bars indicate the 95% uncertainty interval.

Source: Laughter 2021/IHME (6, 19)



PREVALENCIA

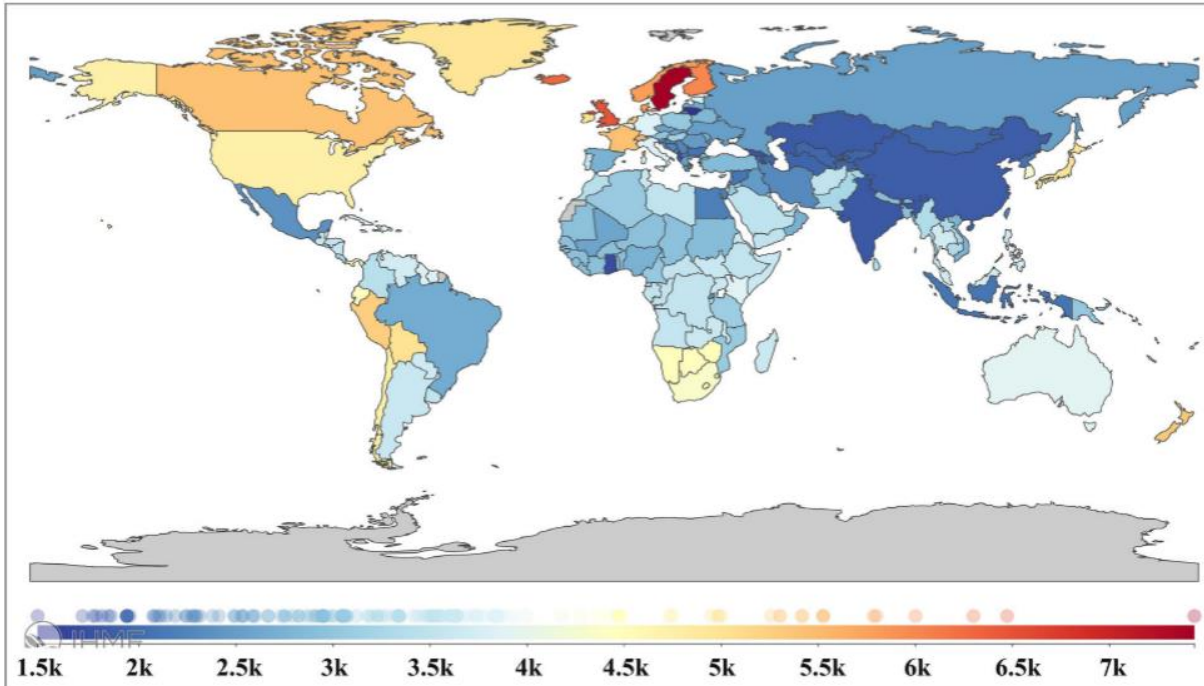


Figure 3 The global age-standardized prevalence of atopic dermatitis in all individuals per 100 000 persons. Blue areas indicate low prevalence and red areas indicate high prevalence. Source: Global Burden of Disease project 2017 data, Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington, Seattle, WA, USA.

- A prevalência da DA é muito variada dependendo do país, grupos étnicos e faixa etária
- Pode atingir de até 20% em crianças e 10% em adultos no mundo.
- Ocupa o 15º lugar no ranking de doenças não fatais e a 1º em doenças de pele em DALYs¹

Laughter, M. R., Maymone, M. B. C., Mashayekhi, S., Arents, B. W. M., Karimkhani, C., Langan, S. M., Dellavalle, R. P., & Flohr, C. (2021). The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990–2017*. *British Journal of Dermatology*, 184(2), 304–309

Chiricozzi, A., Maurelli, M., Calabrese, L., Peris, K., & Girolomoni, G. (2023). Overview of Atopic Dermatitis in Different Ethnic Groups. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 12, Issue 7). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/jcm12072701>

DIFERENTES MANIFESTAÇÃO CLÍNICAS



CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

- Hanifin and Rajka¹
- Outros critérios diagnósticos
 - American Academy of Dermatology
 - United Kingdom Working Party's Diagnostic Criteria for AD³

Maiores ≥3	Menores ≥3
Prurido	Quadros Faciais: palidez, eritema, lesões hipopigmentadas, queilite, etc.
Dermatite envolvendo superfícies flexoras nos adultos ou face e superfícies extensoras nos bebês e crianças	Desencadeantes: fatores emocionais, ambientais, alimentos, irritantes da pele
Dermatite crônica ou cronicamente recorrente	Complicações: Susceptibilidade à infecções de pele (<i>Staphylococcus aureus</i> e Complexo do Herpes, imunidade mediada por células (CMI), reatividade imediata da pele, etc.
História pessoal ou familiar de alergias cutâneas ou respiratórias	Outros: idade de início precoce, xerose, ictiose/hiperlinearidade palmar/queratose pilar, IgE sérica elevada, eczema de mamilos, sulcos no pescoço anterior, acentuação perifolicular, dermatografismo branco/branqueamento tardio

CARGA DA DOENÇA

O impacto na qualidade de vida causado pela D. atópica é semelhante ao de outras doenças crônicas

J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT
VOLUME 7, NUMBER 4

SILVERBERG ET AL 1249

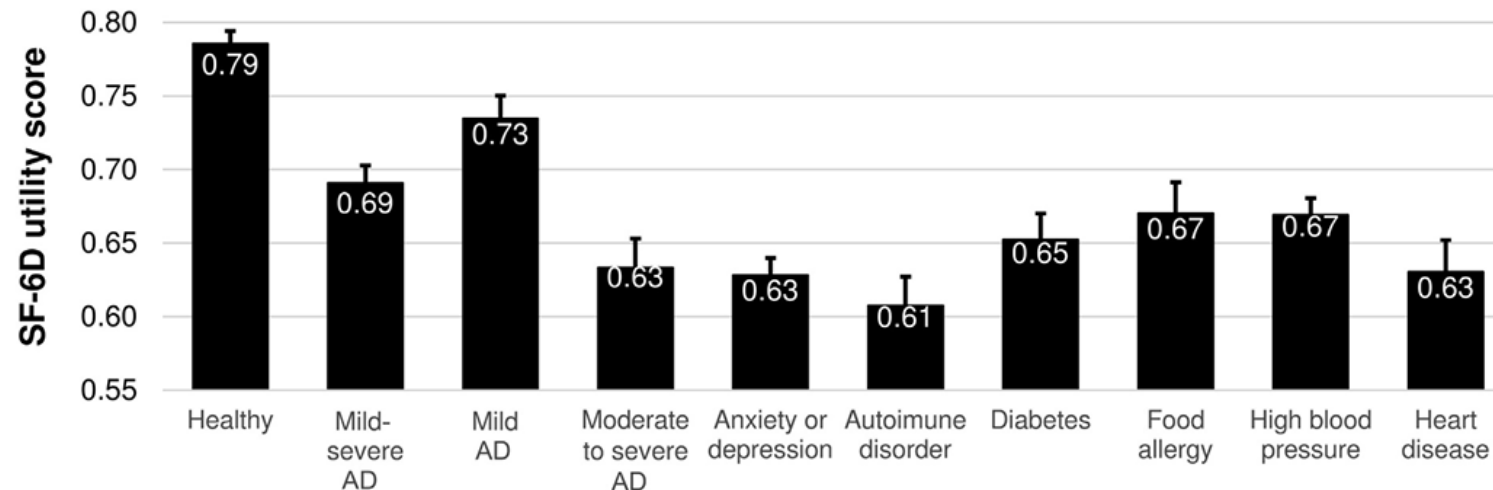
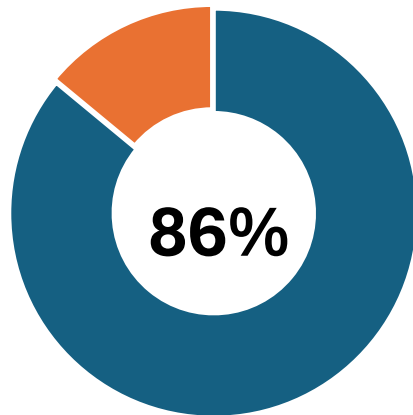


FIGURE 1. Weighted mean (95% CIs) SF-6D utility scores for US adults with AD and other chronic disorders, and healthy adults without any chronic disorders.

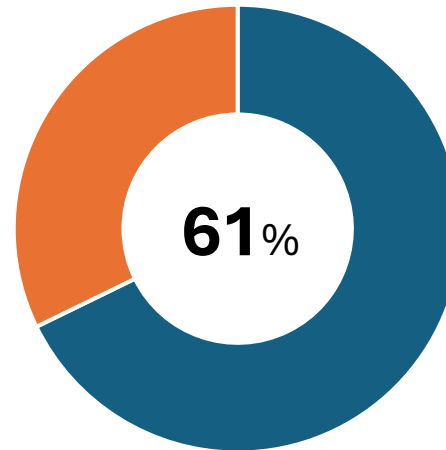
Sintomas relatados pelos pacientes

(n=380)

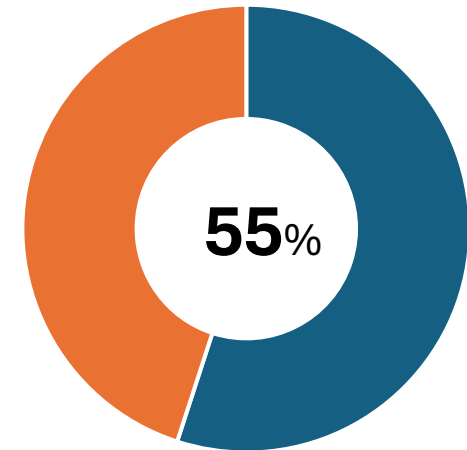
PRURIDO TODOS OS DIAS



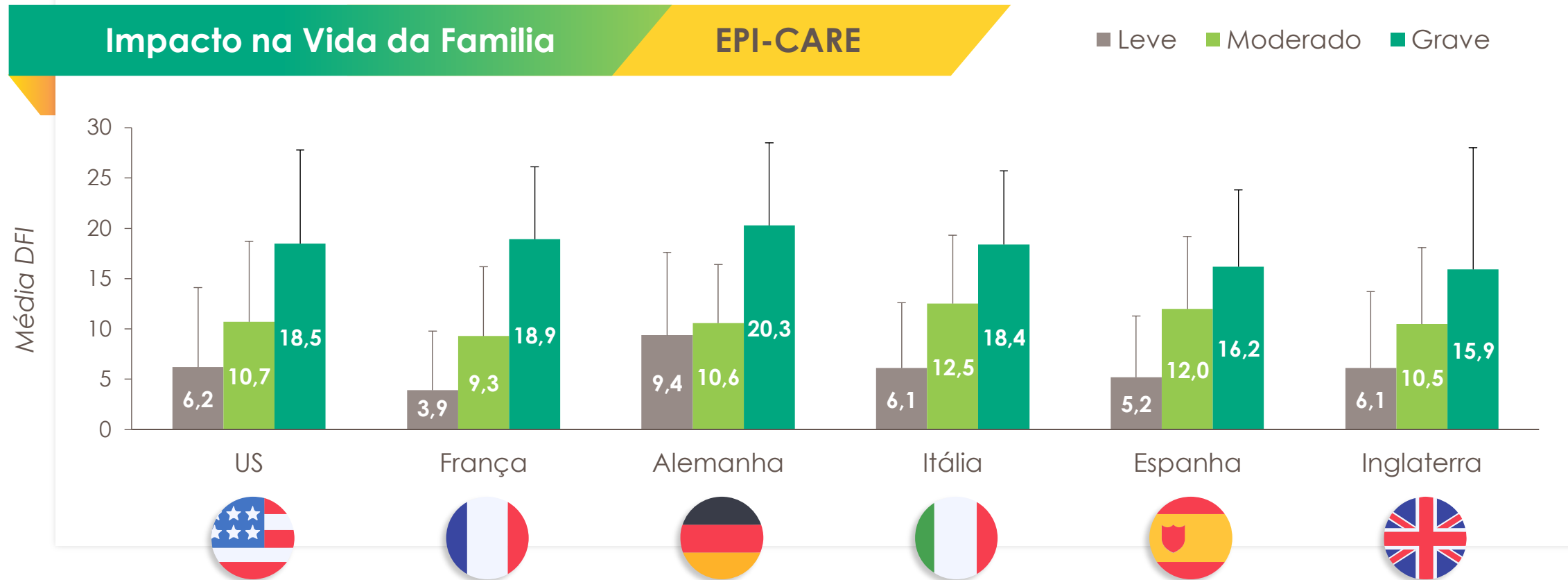
PRURIDO GRAVE OU INTOLERÁVEL



ALTERAÇÃO DO SONO >5 NOITES/SEM



DA EM ADOLESCENTES AFETA SIGNIFICATIVAMENTE A QV DOS CUIDADORES



Nas famílias não afetadas, a DFI média foi de 0,4 e os escores variaram de 0 a 3

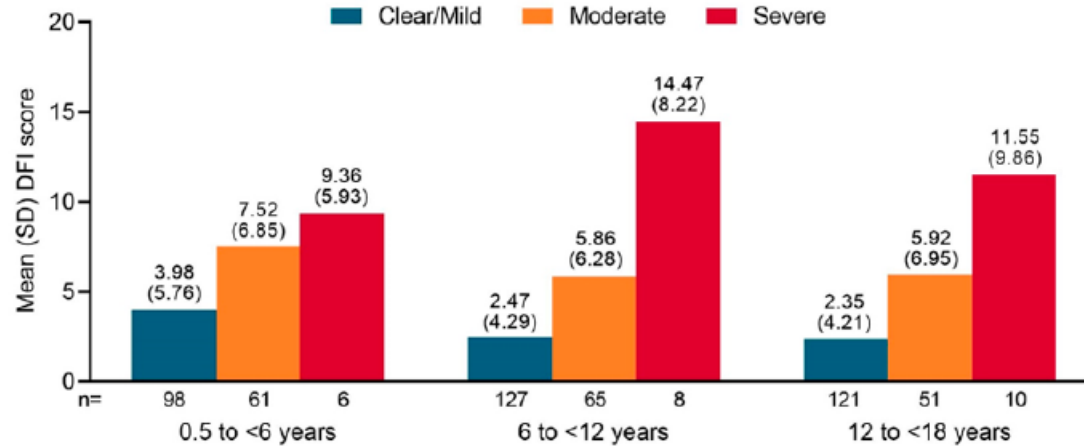
Nas famílias afetadas, a DFI média foi de 9,6

QV: Qualidade de vida

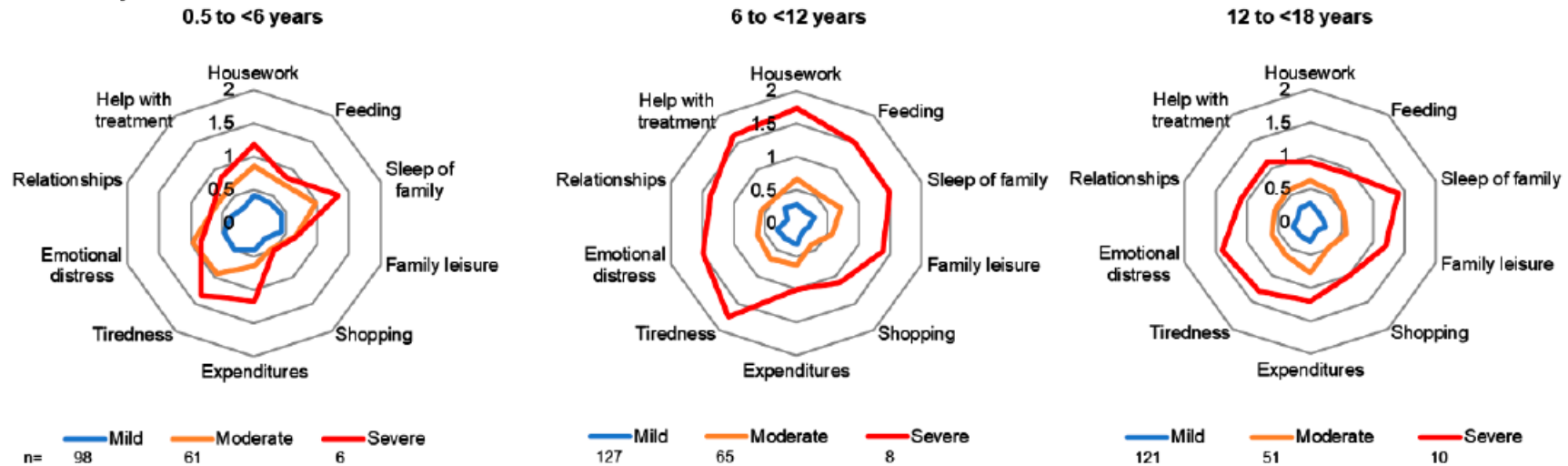
Patients were stratified according to severity based on PGA. DFI (scores 0-30) was used to assess the impact of AD in adolescent patients on caregivers' and family's lives. Error bars represent SD. DFI, Dermatitis Family Impact. Barbarot S, et al. Presented at: European Academy of Dermatology and Venerology (EADV); October 9-13, 2019; Madrid, Spain. E-poster P1459.

Impacto causado pela doença na família

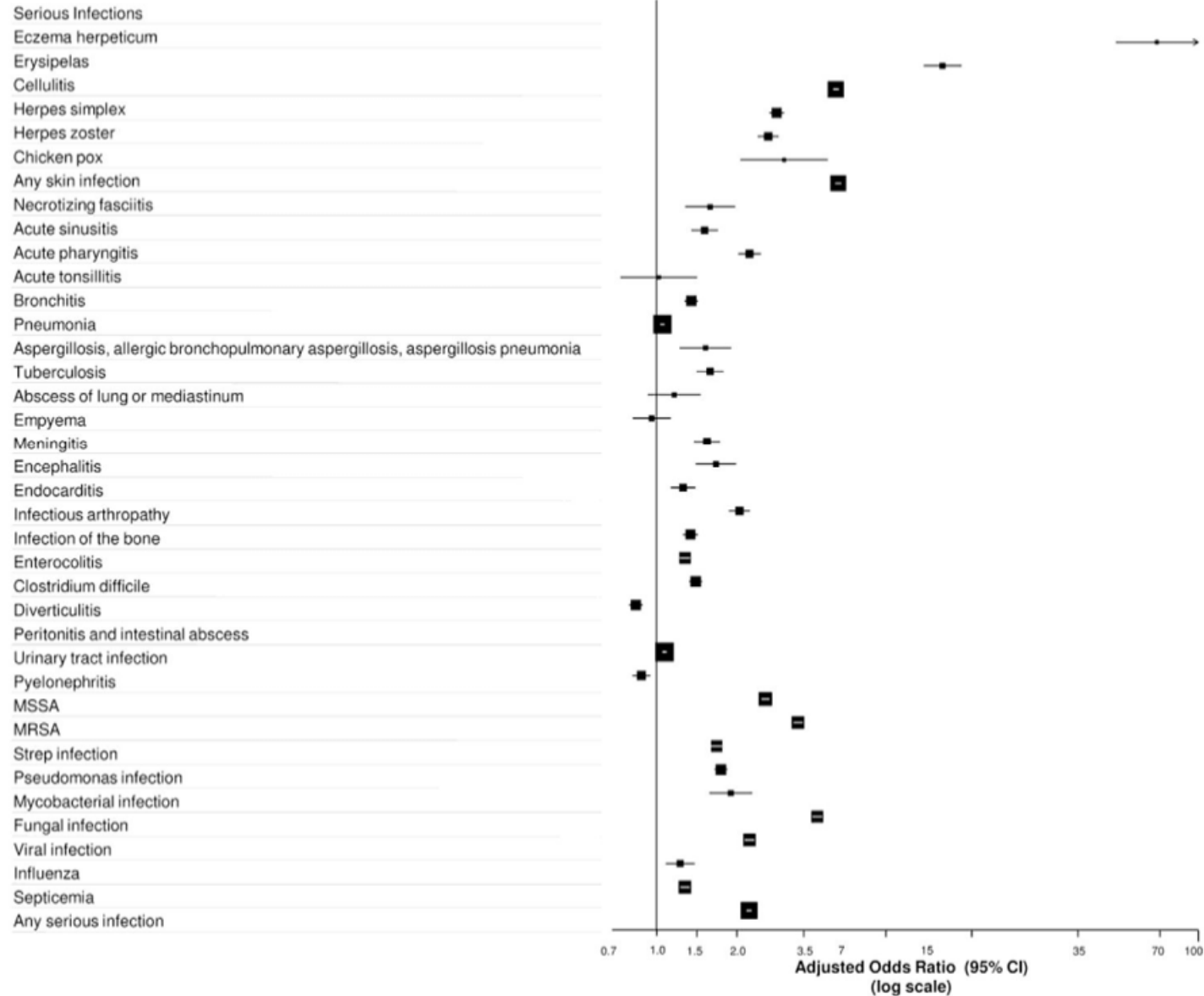
a) Mean DFI scores



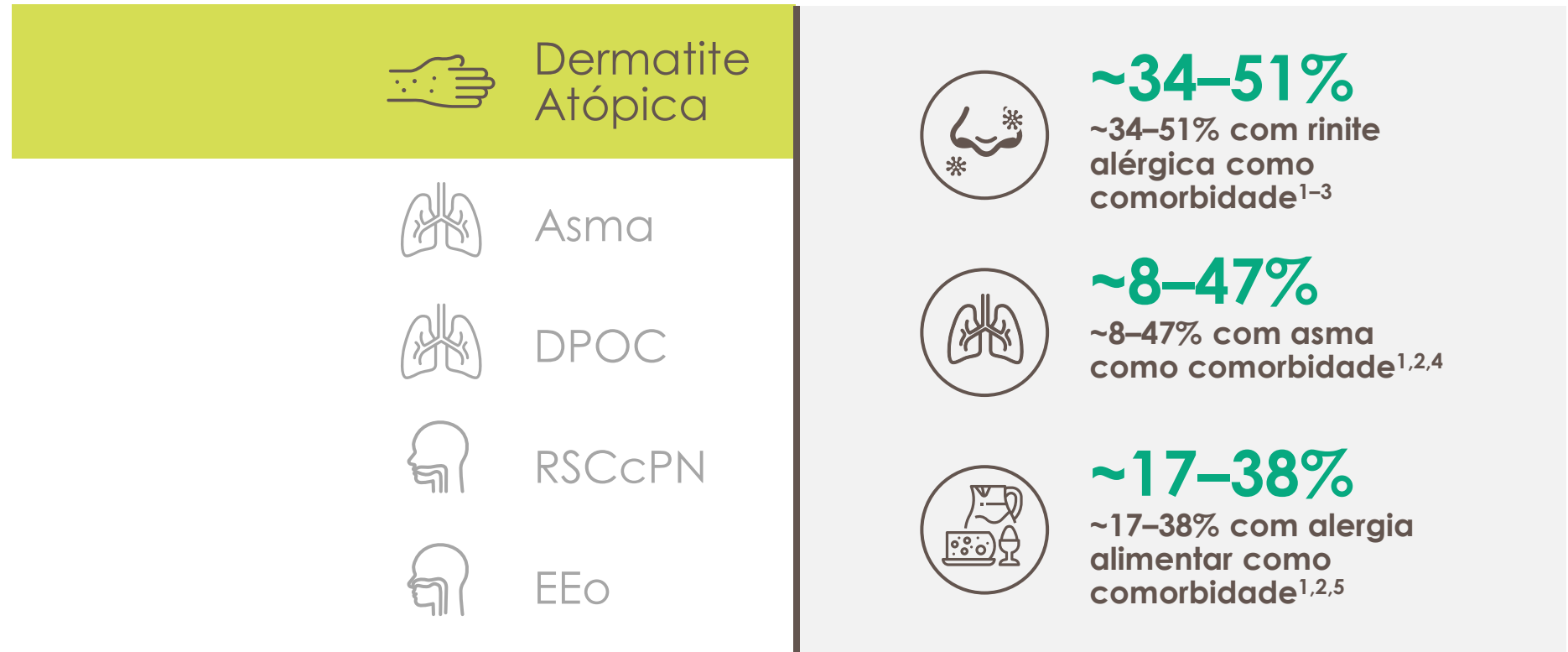
b) DFI scores by domain



INFECÇÕES SÉRIAS



Pacientes com doenças inflamatórias tipo 2 estão sob risco de desenvolverem outras doenças com a mesma via patogênica¹⁻⁵



1. Ruzicka T, et al. N Engl J Med. 2017;376:826–835; 2. Deleuran M, et al. J Am Acad Dermatol. 2019 [Epub ahead of print];

3. Thaçi D, et al. AAAAI. 2018; Poster 430; 4. Deleuran M, et al. AAAAI. 2018; 5. Simpson EL, et al. AAAAI. 2018

Impacto da Dermatite atópica grave não controlada

Hospitalizações

Hospitalizations	Control (n = 1,091)	Dupilumab		
		300 mg q2w (n = 746)	300 mg qw (n = 1,095)	Combined (n = 1,841)
Hospitalization causes/diagnoses†	46 (9.0)	17 (5.8)	14 (2.7)	31 (3.8)
Exacerbation of AD‡	13 (2.6)	5 (1.7)	1 (0.2)	6 (0.7)
Other causes (nonexacerbation of AD)	33 (6.5)	12 (4.1)	13 (2.5)	25 (3.1)
Skin and soft tissue infections	4 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.4)	4 (0.5)
Acute myocardial infarction	0	0	2 (0.4)	2 (0.2)
Decompensation of mood disorder (anxiety/depression)	0	2 (0.7)	0	2 (0.2)
Suicidal ideation	2 (0.4)	0	0	0
Hospitalization events per patient				
Patients with 0 hospitalizations, n (%)	1,050 (96.2)	730 (97.9)	1,082 (98.8)	1,812 (98.4)
Patients with 1 hospitalization, n (%)	36 (3.3)	15 (2.0)	12 (1.1)	27 (1.5)
Patients with 2 hospitalizations, n (%)	5 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Patients with ≥ 3 hospitalizations, n	0	0	0	0
Duration of hospitalization for patients with ≥ 1 hospitalization event				
Days, mean (SD)	10.4 (7.8)	5.3 (1.0)	19.0 (18.4)	8.8 (9.4)
Days, median (minimum, maximum)	8.0 (4, 38)	5.0 (4, 7)	19.0 (6, 32)	5.5 (4, 32)

*Diagnoses were extracted from SAE reports. Only diagnoses with > 1 event are shown.

†Values are given as events (events per 100 PY).

‡Exacerbation of AD includes both exacerbation of AD and exacerbation of AD (erythrodermic AD).

➤ Dupilumabe reduz em **49%** todas as causas de hospitalização .

60% das causas de internação relacionada a DA.

Reduz a duração da hospitalização de **38.9 dias** para **10.9 dias**

Recomendação de manejo da dermatite atópica pelas Sociedades Médicas do Brasil

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

Anais Brasileiros de Dermatologia 2023;98(6):814-836

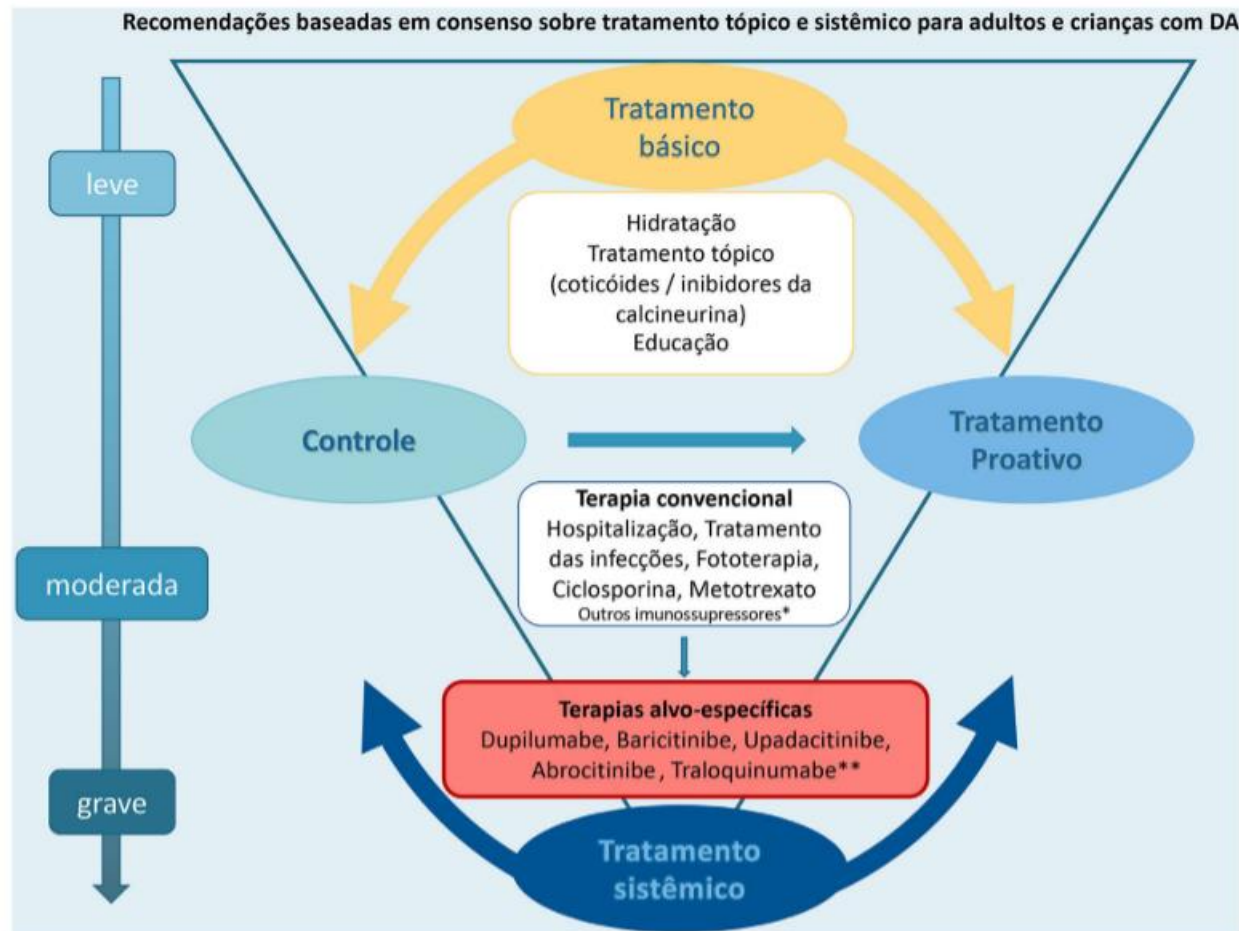


Figura 1 Terapêutica básica e sistêmica da DA: panorama das recomendações com base em consenso dos especialistas da SBD para adultos e crianças. *Outros imunossupressores: azatioprina e micofenolato de mofetila. ** Em análise para aprovação no Brasil

SYSTEMIC TREATMENTS

Consider if refractory, intolerant, or unable to use mid to high potency topical treatment



Consider if refractory, intolerant, or unable to use mid to high potency topical treatment and systemic treatment inclusive of a biologic recommended above

See conditions to consider, e.g. comorbidities, risk factors, values and preferences, and exceptional circumstances

	MODERATE	SEVERE						
	MODERATE	SEVERE	BIOLOGICS / MONOCLONAL ANTIBODIES	DUPILUMAB We recommend adding dupilumab Age 6mo+			Strong in favor	High certainty evidence
	MODERATE	SEVERE		TRALOKINUMAB We recommend adding tralokinumab Age 12yo+			Strong in favor	High certainty evidence
	MODERATE	SEVERE		UVB TREATMENT We suggest adding clinic-based narrow band UVB treatment			Conditional in favor	Low certainty evidence
	MODERATE	SEVERE	SMALL MOLECULE IMMUNOSUPPRESSANTS	ABROCITINIB, BARICITINIB, OR UPADACITINIB We suggest adding one of these three JAK inhibitors Age varies: 12 or 18 yo+ Suggested daily doses: Abrocitinib 100-200 mg Baricitinib 2-4 mg Upadacitinib 15-30 mg			Conditional in favor	Low certainty evidence
	MODERATE	SEVERE		BARICITINIB 1 mg DAILY We recommend against adding baricitinib 1 mg daily			Strong against	Low certainty evidence
	MODERATE	SEVERE		AZATHIOPRINE We suggest against adding azathioprine			Conditional against	Low certainty evidence
	MODERATE	SEVERE		CYCLOSPORINE We suggest adding cyclosporine Shared-decision making should determine whether to start therapy at high dose (5mg/kg) or low dose (3 mg/kg)			Conditional in favor	Low certainty evidence
	MODERATE	SEVERE		METHOTREXATE We suggest against adding methotrexate			Conditional against	Low certainty evidence
	MODERATE	SEVERE		MYCOPHENOLATE We suggest against adding mycophenolate			Conditional against	Low certainty evidence
MILD	MODERATE	SEVERE		SYSTEMIC CORTICOSTEROIDS We suggest against systemic corticosteroids for all patients with atopic dermatitis			Conditional against	Low certainty evidence

Practice Parameters

Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations

DERMATITE ATÓPICA

Doença inflamatória mais comum da infância

Causa grande impacto na QV do paciente e da família

Doença não controlada gera gastos importantes ao sistema

Dupilumabe é o único tratamento para DA com aprovação para população abaixo de 12 anos.

OBRIGADO!

Dermatite Atópica

Discussão de Atualização do Rol

23/01/2024

Dr. Wagner Galvao

Dermatologista
CRM – SP 116.138
RQE 51.309

Declaração de Conflitos de Interesse

- Participei do Advisory Board das indústrias farmacêuticas Abbvie, Boehringer, BMS Galderma, Janssen, Leo Pharma, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi e UCB.
- Sou palestrante convidado por Abbvie, Amgen, Boehringer, Janssen, Leo Pharma, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi e Sandoz.
- Elaborei materiais para Abbvie, Janssen, Leo Pharma e Lilly.
- Apoio em eventos para Abbvie, Amgen, Boehringer, Janssen, Leo Pharma, Lilly, Novartis, Pfizer e Sanofi.
- Pesquisa Clínica para Abbvie e Norvatis.
- Declaro que não tenho nenhuma ação dessas indústrias farmacêuticas.

Dermatite Atópica

- Paciente 11^a.
- DA desde a infância

- Falha a tratamentos tópico e corticoterapia sistêmica prolongada e múltiplos ciclos. Inúmeras consultas em emergência.

Dermatite Atópica



Indicação de tratamento com Dupilumabe

Dermatite Atópica



17ª

Eritrodérmico

Refratário a corticoterapia sistêmica
e ciclosporina

Sem acesso

Dermatite Atópica



30 anos

Universitário

Indicação para cirurgia de
catarata

Dermatite Atópica



Dermatite Atópica

GMA 28^a, advogado, atualmente desempregado,

Tratamentos anteriores:

Homeopatia

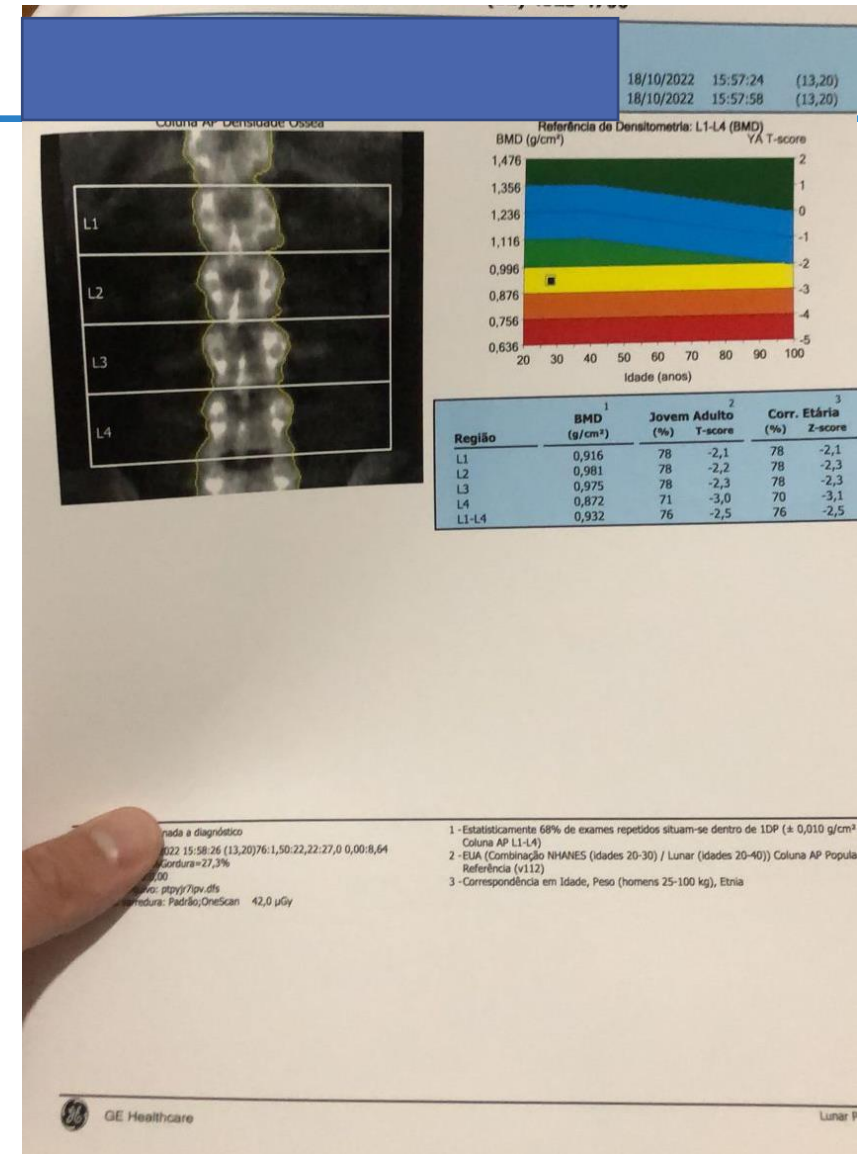
Tentativa de dessensibilização

Metotrexato até 20mg/semana

Corticoterapia tópica e sistêmica intermitente há 20 anos

Ciclosporina 300mg/dia suspenso por efeito colateral.

Atualmente Dexametasona 2mg 1-2x por semana



Tratamentos Anteriores

Caso clínico do autor

Dermatite Atópica



Auto - percepção

Dermatite Atópica



Após 1 ano

Obrigado



Após 1 ano

APRESENTAÇÃO COSAÚDE ANS

NOVA TECNOLOGIA

DUPILUMABE para o tratamento de pacientes entre 6 meses e menores de 18 anos, com dermatite atópica grave

Elaborada por Eduardo Blay
Diretor-Sócio

Para: **ABRAMGE**

19/01/2024

Versão 1.1

 **A SECTOR**
consultoria em gestão de saúde

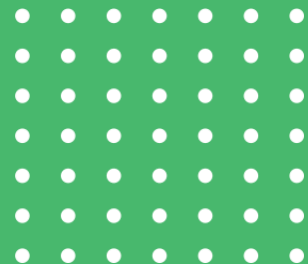


DUPILUMABE para o tratamento de pacientes entre 6 meses e menores de 18 anos, com dermatite atópica grave, sem resposta adequada a tratamento tópico com corticosteroide e/ou inibidores de calcineurina por pelo menos 6 meses

Proponente: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda

Nome Comercial: DUPIXENT

Protocolo: 2023.2.000145



DUT ATUAL – RN ANS N° 571, DE 8 DE FEVEREIRO DE 2023

65. TERAPIA IMUNOBiolÓGICA
ENDOVENOSA, INTRAMUSCULAR OU
SUBCUTÂNEA

65.14. DERMATITE ATÓPICA

1. Cobertura obrigatória do medicamento **Dupilumabe** para o tratamento de pacientes **adultos** com dermatite atópica grave com indicação de tratamento sistêmico e que apresentem falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina, que atendam a pelo menos um dos seguintes critérios:

DUT ATUAL – RN ANS N° 571, DE 8 DE FEVEREIRO DE 2023

65. TERAPIA IMUNOBIOLÓGICA
ENDOVENOSA, INTRAMUSCULAR OU
SUBCUTÂNEA

65.14. DERMATITE ATÓPICA

- a. Escore de Atividade da Dermatite Atópica - SCORAD superior a 50;
- b. Índice de Área e Gravidade do Eczema - EASI superior a 21;
- c. Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia - DLQI superior a 10.



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



A5SECTOR

consultoria em gestão de saúde



Pedido do proponente

Proposta de Diretriz de Utilização (DUT):

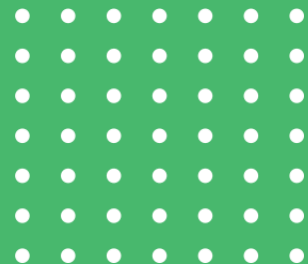
Cobertura obrigatória do medicamento dupilumabe para pacientes **entre 6 meses e <18 anos**, com dermatite atópica grave, sem resposta adequada a tratamento **tópico com corticosteroide e/ou inibidores de calcineurina, por pelo menos 6 meses**, e que atendam a pelo menos um dos seguintes critérios:



Pedido do proponente

Proposta de Diretriz de Utilização (DUT):

- a. Escore de Atividade da Dermatite Atópica - SCORAD superior a 50;
- b. Índice de Área e Gravidade do Eczema - EASI superior a 21;
- c. Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia - DLQI superior a 10;
- d. Índice Pediátrico de Qualidade de Vida em Dermatologia - CDLQI superior a 12.



Evidência Científica 1

- Estudo observacional em andamento, sem comparador
- Todas as análises são descritivas, **sem comparações** formais feitas entre os coortes de tratamento sistêmico
- Comparação **descritiva e inacabada** entre o Dupilumabe, Methotrexate e Ciclosporina, que na presente submissão, são **de linhas de tratamento diferentes**

Treatment Outcomes for up to 2 Years in Patients Aged < 12 Years With Inadequately Controlled Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Real-World Data from PEDISTAD

Amy S. Paller^{1,2}, Marjolein de Bruin-Weller³, Danielle Marcoux^{4,5}, Eulalia Baselga⁶, Vania Oliveira Carvalho⁷, Ledit R.F. Arduso⁸, Mirna Toledo-Bahena⁹, Rajan Gupta¹⁰, Marius Ardeleanu¹¹, Annie Zhang¹⁰

Presented at the 81st Annual Meeting of the American Academy of Dermatology (AAD 2023); New Orleans, LA, USA; March 17–21, 2023.



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



A5SECTOR

consultoria em gestão de saúde

Evidência Científica 2

- Estudo “in press”
- **Consensus.** Os especialistas **recomendam o Dupilumabe** para DA moderada a grave em adultos (acima de 18 anos), adolescentes (de 12 a 17 anos) e crianças (de 6 meses a 11 anos) com doença refratária a agentes tópicos ou fototerapia ou convencional, terapias sistêmicas (por exemplo Ciclosporina ou Methotrexate)

Model

ARTICLE IN PRESS

Anais Brasileiros de Dermatologia xxxx;xxx(xx):xxx-xxx



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE DERMATOLOGIA

Anais Brasileiros de
Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br



SPECIAL ARTICLE

Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis – Brazilian Society of Dermatology: an update on phototherapy and systemic therapy using e-Delphi technique[☆]

RL Orfali, et al

ARTICLE IN PRESS - Received 11
March 2023; accepted 9 April 2023



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde

A SECTOR

consultoria em gestão de saúde

Evidência Científica 2



Model

ARTICLE IN PRESS

Anais Brasileiros de Dermatologia xxxx;xxx(xx):xxx-xxx



SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdermatologia.org.br



SPECIAL ARTICLE

Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis – Brazilian Society of Dermatology: an update on phototherapy and systemic therapy using e-Delphi technique[☆]

RL Orfali, et al

ARTICLE IN PRESS - Received 11 March 2023; accepted 9 April 2023



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASECTOR

consultoria em gestão de saúde

Evidência Científica 2

- Os especialistas recomendam também

Upadacitinibe – AbbVie, maior 12 a

Baricitinibe - Eli Lilly, adultos

Abrocitinibe – Pfizer, maior 12 a

**Tralokinumabe – Não aprovado,
adultos**

Model

ARTICLE IN PRESS

Anais Brasileiros de Dermatologia xxx;xxx(xx):xxx-xxx



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE DERMATOLOGIA

Anais Brasileiros de
Dermatologia

www.anaisdermatologia.org.br



SPECIAL ARTICLE

Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis – Brazilian Society of Dermatology: an update on phototherapy and systemic therapy using e-Delphi technique[☆]

RL Orfali, et al

ARTICLE IN PRESS - Received 11
March 2023; accepted 9 April 2023



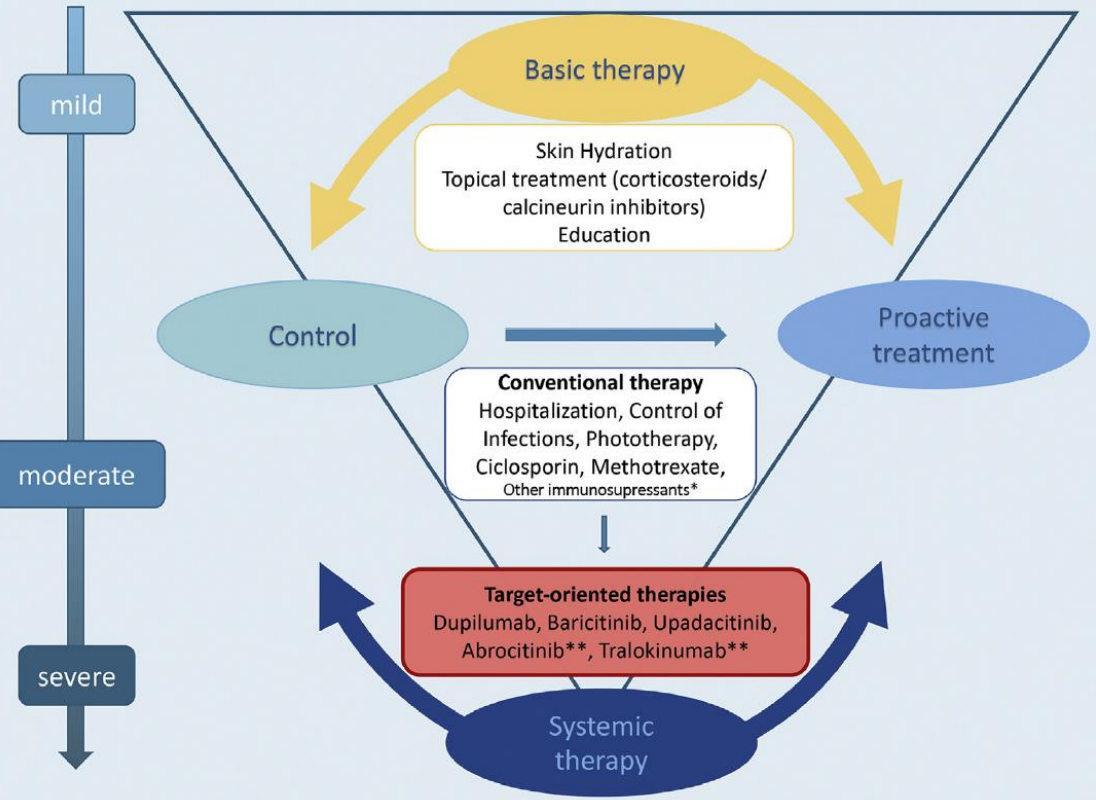
abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASECTOR

consultoria em gestão de saúde

Consensus-based recommendations for adults and children with atopic dermatitis



Model

ARTICLE IN PRESS

Anais Brasileiros de Dermatologia xxx;xxx(xx):xxx-xxx



SPECIAL ARTICLE

Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis – Brazilian Society of Dermatology: an update on phototherapy and systemic therapy using e-Delphi technique[☆]

RL Orfali, et al

ARTICLE IN PRESS - Received 11 March 2023; accepted 9 April 2023



Evidência Científica 2

- **Um ensaio recente mostrou melhores resultados com Abrocitinibe 200 mg por dia em comparação com Dupilumabe**

Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatites.

T Bieber, et al.

N Engl J Med., 384 (2021), pp. 1101-1112

Model

ARTICLE IN PRESS

Anais Brasileiros de Dermatologia xxx;xxx(xx):xxx-xxx



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE DERMATOLOGIA

Anais Brasileiros de
Dermatologia

www.anaisdermatologia.org.br



SPECIAL ARTICLE

Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis – Brazilian Society of Dermatology: an update on phototherapy and systemic therapy using e-Delphi technique[☆]

RL Orfali, et al

ARTICLE IN PRESS - Received 11
March 2023; accepted 9 April 2023



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



A5SECTOR

consultoria em gestão de saúde

Evidência Científica 2

- O JADE EXTEND analisou a fase de extensão, com o objetivo de avaliar a **eficácia e segurança do Abrocitinibe 100 ou 200 mg em pacientes que já haviam utilizado Dupilumabe. Mostrou bons resultados mesmo em pacientes com uso prévio do Dupilumabe.** Concluindo, esses estudos (JADE e JADE TEEN – **12 a 17 anos**) mostraram **que Abrocitinibe é eficaz e seguro no tratamento da DA moderada a grave**

Model

ARTICLE IN PRESS

Anais Brasileiros de Dermatologia xxx;xxx(xx):xxx-xxx



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE DERMATOLOGIA

Anais Brasileiros de
Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br



SPECIAL ARTICLE

Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis – Brazilian Society of Dermatology: an update on phototherapy and systemic therapy using e-Delphi technique[☆]

RL Orfali, et al

ARTICLE IN PRESS - Received 11
March 2023; accepted 9 April 2023

Evidência Científica 3

- Trabalho que não tem relação com esta submissão



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

CME Review

The infectious complications of atopic dermatitis

Vivian Wang, MD^{*,†}; Juri Boguniewicz, MD^{†,‡}; Mark Boguniewicz, MD^{§,†};
Peck Y. Ong, MD^{*,#}

V Wang, et al

2020 American College of Allergy,
Asthma & Immunology



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



A SECTOR

consultoria em gestão de saúde

	Dupilumab plus topical corticosteroid (n=83)	Placebo plus topical corticosteroid (n=78)*
Overview		
Patients with ≥1 treatment-emergent adverse event	53 (64%)	58 (74%)
Patients with treatment-emergent adverse events leading to treatment discontinuation	1 (1%)†	1 (1%)‡
Patients with ≥1 serious treatment-emergent adverse event	0	4 (5%)§
Deaths	0	0
Patients with ≥1 severe treatment-emergent adverse event	2 (2%)	10 (13%)
Patients with ≥1 treatment-emergent adverse event deemed related to study drug	9 (11%)	5 (6%)
Patients with treatment-emergent adverse event of special interest	1 (1%)¶	0
Narrow conjunctivitis	4 (5%)	0
Allergic conjunctivitis	1 (1%)	0
Conjunctivitis	2 (4%)	0
Skin infections excluding herpes viral infections**	10 (12%)	19 (24%)
Herpes viral infections††	5 (6%)	4 (5%)
Injection-site reactions††	2 (2%)	2 (3%)
Treatment-emergent adverse events reported in ≥3% of patients‡‡		
Infections and infestations	35 (42%)	40 (51%)
Nasopharyngitis	7 (8%)	7 (9%)
Upper respiratory tract infection	5 (6%)	6 (8%)
Molluscum contagiosum	4 (5%)	2 (3%)
Conjunctivitis	3 (4%)	0
Viral gastroenteritis	3 (4%)	0
Impetigo	3 (4%)	6 (8%)
Viral respiratory tract infection	0	3 (4%)
Staphylococcal skin infection	0	3 (4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	17 (20%)	28 (36%)
Atopic dermatitis§§	11 (13%)	25 (32%)
Urticaria	1 (1%)	4 (5%)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	9 (11%)	15 (19%)
Rhinorrhoea	4 (5%)	1 (1%)
Asthma	3 (4%)	5 (6%)
Cough	0	5 (6%)
Gastrointestinal disorders	8 (10%)	6 (8%)
Dental caries	4 (5%)	0
Blood and lymphatic system disorders	6 (7%)	7 (9%)
Lymphadenopathy	3 (4%)	6 (8%)
General disorders and administration site conditions	5 (6%)	9 (12%)
Pyrexia	1 (1%)	7 (9%)

Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

AS Paller , et al

Lancet 2022; 400: 908–19

PTC Parecer Técnico-Científico

Revisão Sistemática

- Trabalho descritivo e analítico dos estudos científicos existentes
- Não foi realizada a metanálise dos dados e nem foi feita a Revisão Sistemática da literatura médica, conforme a exigência regulatória

Dupilumabe (Dupixent®) para o tratamento de pacientes entre 6 meses e < 18 anos com dermatite atópica grave

Parecer Técnico Científico

M Falavigna, et al

Julho 2023. Não publicado.

Endossado pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e pela Sociedade Brasileira de Dermatologia



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



ASECTOR

consultoria em gestão de saúde

Avaliação Econômica

Tabela 6: Frequência de eventos adversos com dupilumabe e cuidados usuais.

Idade	Evento adverso	Risco em 16 semanas			Risco incremental em 52 semanas	Fonte
		Placebo	Dupilumabe	Incremental		
12 a 17 anos	Conjuntivite	4,7%	9,8%	5,1%	16,4%	LIBERTY AD ADOL ¹⁵
	Reação no local da administração	3,5%	8,4%	4,9%	15,9%	LIBERTY AD ADOL
6 anos a 11 anos	Conjuntivite	4,2%	7,6%	3,4%	11,0%	LIBERTY AD PEDS ¹⁴
	Reação no local da administração	5,8%	11,8%	5,9%	19,3%	LIBERTY AD PEDS
6 meses a 5 anos	Conjuntivite	0,0%	3,6%	3,6%	11,7%	LIBERTY AD PRESCHOOL ¹³
	Reação no local da administração	11,5%	7,2%	---	0,0%	LIBERTY AD PRESCHOOL

Fonte: elaboração própria.

Dupilumabe (Dupixent®) para o tratamento de pacientes entre 6 meses e < 18 anos com dermatite atópica grave

Avaliação Econômica em Saúde

M Falavigna, et al

Julho 2023. Não publicado.

Endossado pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e pela Sociedade Brasileira de Dermatologia



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASECTOR

consultoria em gestão de saúde

Avaliação Econômica

- Patrocinado pela Sanofi

Tabela 12: Avaliação da custo-utilidade incremental do dupilumabe, comparada a cuidados usuais, com desconto de 5%.

	Custo	Efetividad e	Efetividade incremental	Custo incremental	RCUI
Dupilumabe	R\$ 555.962	5,82	1,47	R\$480.095	R\$ 328.219 / QALY
Cuidados usuais	R\$ 75.056	4,35	--	--	

Aplicada taxa de desconto de 5% para custos e efetividade

RCUI: razão de custo-utilidade incremental.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 14: Análise de cenários - custo-utilidade de acordo com idade, considerando desconto de 5%.

Idade	Cuidados usuais		Dupilumabe		Valores incrementais		RCUI (R\$/QALY)
	Custo	QALY	Custo	QALY	Custo	QALY	
1	R\$111,085	6.24	R\$557,859	8.06	R\$446,774	1.82	R\$245,084
2	R\$106,773	6.00	R\$557,405	7.78	R\$450,631	1.77	R\$253,897
3	R\$102,211	5.75	R\$556,933	7.47	R\$454,722	1.72	R\$264,132
4	R\$97,405	5.49	R\$556,550	7.15	R\$459,144	1.66	R\$276,106
5	R\$92,350	5.22	R\$556,600	6.81	R\$464,250	1.60	R\$290,424
6	R\$84,422	5.03	R\$706,910	6.98	R\$622,488	1.95	R\$319,993
7	R\$78,865	4.73	R\$711,677	6.57	R\$632,812	1.84	R\$343,123
8	R\$73,027	4.41	R\$718,160	6.14	R\$645,133	1.73	R\$372,161
9	R\$66,895	4.07	R\$728,395	5.68	R\$661,499	1.61	R\$410,350
10	R\$60,455	3.71	R\$675,214	5.19	R\$614,758	1.48	R\$415,673
11	R\$53,693	3.34	R\$617,272	4.68	R\$563,579	1.33	R\$422,756
12	R\$49,800	2.82	R\$403,177	3.68	R\$353,376	0.86	R\$412,628
13	R\$42,296	2.42	R\$354,511	3,47	R\$312,215	0.74	R\$423,140
14	R\$34,417	1.99	R\$301,050	2,79	R\$266,632	0.61	R\$438,512
15	R\$26,183	1.54	R\$241,778	2,10	R\$215,594	0.47	R\$462,763
16	R\$17,621	1.06	R\$175,495.	1,40	R\$157,873	0.31	R\$509,225
17	R\$8,836	0.55	R\$102,060	0,69	R\$93,224	0.14	R\$656,967

Fonte: elaboração própria.

O que foi apresentado?

População geral 6m a 18a

RCUI: R\$ 328.219 / QALY
8,2 PIB per capita

População com 17 anos

RCUI: R\$ 656.967 /QALY
16,4 PIB per capita



Efetividade
incremental = 1,47



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



A5SECTOR

consultoria em gestão de saúde

- Os limites de custo-efetividade por QALY foram **inferiores a 1 PIB per capita em 168 (97%) dos 174 países**
- Esta abordagem, baseada em dados amplamente disponíveis, pode fornecer uma **referência útil para países que usam avaliações econômicas para informar as decisões de alocação de recursos e podem enriquecer os esforços internacionais para estimar a relação custo-eficácia limiars**. Nossos resultados mostram limiars mais baixos do que aqueles atualmente em uso em muitos países.

CONCLUSÕES

Determining the efficiency path to universal health coverage: cost-effectiveness thresholds for 174 countries based on growth in life expectancy and health expenditures

Andres Pichon-Riviere, Michael Drummond, Alfredo Palacios, Sebastián Garcia-Marti, Federico Augustovski

The Lancet, Jun 2023



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



A SECTOR

consultoria em gestão de saúde

	US\$	Proportion of GDP	Units of HEpc
High-income countries			
Australia	\$49 211 (\$41 884–\$61 634)	0.90 (0.76–1.12)	9.07 (7.72–11.36)
Canada	\$44 638 (\$37 992–\$55 907)	0.96 (0.82–1.21)	8.84 (7.53–11.07)
Germany	\$47 461 (\$40 395–\$59 443)	1.01 (0.86–1.27)	8.72 (7.43–10.93)
Israel	\$30 641 (\$26 079–\$38 376)	0.70 (0.59–0.87)	8.86 (7.55–11.10)
Japan	\$39 190 (\$33 355–\$49 084)	0.97 (0.82–1.21)	8.99 (7.65–11.26)
South Korea	\$23 285 (\$19 818–\$29 163)	0.73 (0.62–0.91)	8.87 (7.55–11.11)
UK	\$37 952 (\$32 302–\$47 532)	0.88 (0.75–1.10)	8.80 (7.49–11.02)
USA	\$95 958 (\$81 672–\$120 181)	1.47 (1.25–1.85)	8.79 (7.48–11.00)
Upper-middle-income countries			
Argentina	\$9329 (\$6805–\$16 419)	0.93 (0.68–1.63)	9.86 (7.19–17.36)
Brazil	\$8462 (\$6173–\$14 894)	0.93 (0.70–1.68)	9.92 (7.23–17.45)
China	\$5203 (\$3795–\$9157)	0.51 (0.37–0.90)	9.72 (7.09–17.11)
Iran	\$4701 (\$3429–\$8275)	1.34 (0.98–2.35)	9.99 (7.29–17.59)
Russia	\$6123 (\$4466–\$10776)	0.53 (0.39–0.93)	9.37 (6.84–16.49)
South Africa	\$4512 (\$3292–\$7941)	0.68 (0.50–1.20)	8.25 (6.02–14.53)
Thailand	\$2909 (\$2122–\$5119)	0.37 (0.27–0.66)	9.82 (7.16–17.28)
Türkiye	\$3940 (\$2874–\$6934)	0.43 (0.32–0.76)	9.94 (7.25–17.49)
Lower-middle-income countries			
Bolivia	\$1889 (\$965–\$2396)	0.53 (0.27–0.67)	7.68 (3.92–9.74)
Honduras	\$1603 (\$819–\$2033)	0.62 (0.32–0.79)	8.55 (4.36–10.84)
India	\$487 (\$249–\$618)	0.24 (0.12–0.30)	7.64 (3.90–9.69)
Kenya	\$612 (\$312–\$776)	0.32 (0.16–0.41)	7.33 (3.74–9.30)
Nigeria	\$374 (\$191–\$474)	0.17 (0.09–0.21)	5.23 (2.67–6.63)
Pakistan	\$299 (\$153–\$379)	0.20 (0.10–0.26)	7.56 (3.86–9.59)
Philippines	\$1105 (\$564–\$1401)	0.32 (0.16–0.40)	7.78 (3.97–9.86)
Ukraine	\$1892 (\$966–\$2400)	0.52 (0.26–0.66)	7.62 (3.89–9.67)
Low-income countries			
Afghanistan	\$320 (\$101–\$503)	0.65 (0.20–1.02)	4.86 (1.53–7.64)
DR Congo	\$87 (\$28–\$137)	0.15 (0.05–0.23)	4.25 (1.34–6.68)
Ethiopia	\$124 (\$39–\$194)	0.14 (0.05–0.23)	4.62 (1.45–7.26)
Haiti	\$261 (\$82–\$410)	0.20 (0.06–0.31)	4.58 (1.44–7.20)
Mali	\$138 (\$43–\$216)	0.16 (0.05–0.25)	4.02 (1.26–6.31)
Rwanda	\$254 (\$80–\$398)	0.31 (0.10–0.49)	4.93 (1.55–7.75)
Uganda	\$139 (\$44–\$219)	0.17 (0.05–0.27)	4.30 (1.35–6.76)

Data are threshold (range). QALY=quality-adjusted life-year. GDP=gross domestic product per capita. HEpc=health expenditure per capita.

Table 3: Cost-effectiveness threshold per QALY in US\$ (2019) for selected countries

CONCLUSÕES

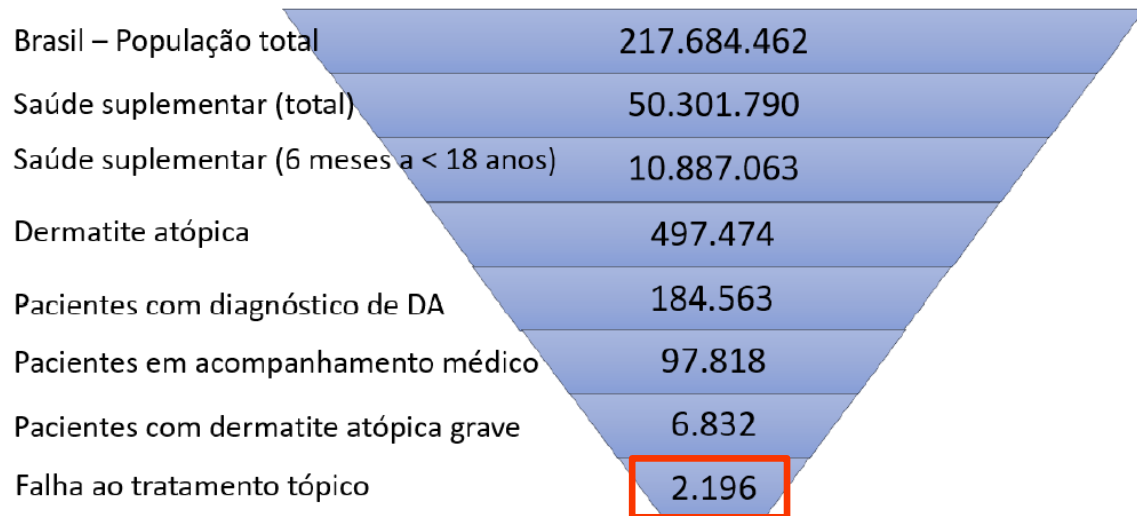
Determining the efficiency path to universal health coverage: cost-effectiveness thresholds for 174 countries based on growth in life expectancy and health expenditures

Andres Pichon-Riviere, Michael Drummond, Alfredo Palacios, Sebastián Garcia-Marti, Federico Augustovski

The Lancet, Jun 2023

Impacto Orçamentário

Figura 2: Demonstração gráfica da população alvo em 2024 (funil de pacientes).



Fonte: elaboração própria.

Dupilumabe (Dupixent®) para o tratamento de pacientes entre 6 meses e < 18 anos com dermatite atópica grave

Avaliação do Impacto Orçamentário

M Falavigna; NB Schneider

Julho 2023. Não publicado.

Impacto Orçamentário

Tabela 14: Custos referentes ao cenário atual, sem cobertura do dupilumabe.

	2024	2025	2026	2027	2028	2024-2028
População elegível	2.196	2.189	2.181	2.173	2.163	
Pacientes em uso de dupilumabe	0	0	0	0	0	
Pacientes com dermatite atópica não controlada ¹	2.196	2.189	2.181	2.173	2.163	
Pacientes com dermatite atópica controlada	0	0	0	0	0	
Custo do tratamento com dupilumabe	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Custo com acompanhamento clínico ²	R\$ 21.122.088	R\$ 21.045.683	R\$ 20.974.918	R\$ 20.898.925	R\$ 20.800.120	R\$ 104.841.734
Custo total (tratamento mais acompanhamento)	R\$ 21.122.088	R\$ 21.045.683	R\$ 20.974.918	R\$ 20.898.925	R\$ 20.800.120	R\$ 104.841.734

¹ Consideramos que os pacientes elegíveis em tratamento usual não possuem a doença controlada, implicando em custos de DA grave.

² Custo com acompanhamento clínico de toda a população elegível; considera custos diretos da saúde suplementar apenas.

Fonte: elaboração própria.

Dupilumabe (Dupixent®) para o tratamento de
pacientes entre 6 meses e < 18 anos com
dermatite atópica grave

Avaliação do Impacto Orçamentário

M Falavigna; NB Schneider

Julho 2023. Não publicado.



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde

ASECTOR
consultoria em gestão de saúde

Impacto Orçamentário

Tabela 15: Custos referentes ao cenário alternativo, no qual há cobertura do dupilumabe.

	2024	2025	2026	2027	2028	2024-2028
População elegível	2.196	2.189	2.181	2.173	2.163	
Pacientes que iniciaram dupilumabe (cumulativo)¹	220	328	436	543	648	
1o ano de tratamento						
Iniciando dupilumabe por dermatite atópica (ano 1) ²	220	109	108	107	106	
Interromperam dupilumabe na semana 16 ³	53	26	26	26	25	
Interromperam dupilumabe na semana 52 ⁴	9	5	5	4	4	
Responderam ao tratamento com dupilumabe ⁵	157	78	78	77	76	
Custo tratamento com dupilumabe (1o ano)	R\$ 16.493.014	R\$ 8.178.786	R\$ 8.151.073	R\$ 8.112.229	R\$ 8.012.252	
Tratamento de manutenção						
Em tratamento de manutenção com dupilumabe (ano 2 a 5) ⁶	0	157	229	297	362	
Descontinuação no ano 2, 3, 4 e 5 ⁷	0	6	9	12	15	
Custo tratamento com dupilumabe (pacientes em manutenção)	R\$ 0	R\$ 13.449.402	R\$ 19.572.739	R\$ 25.423.732	R\$ 30.999.314	
Combinado (1o ano e manutenção)						
Pacientes que utilizaram dupilumabe ⁸	220	266	337	404	467	
Pacientes que interromperam dupilumabe ⁹	62	37	40	42	45	
Pacientes com dermatite atópica não controlada ¹⁰	2.039	1.960	1.884	1.811	1.740	
Pacientes com dermatite atópica controlada ¹¹	157	229	297	362	423	
Custo com tratamento com dupilumabe	R\$ 16.493.014	R\$ 21.628.188	R\$ 27.723.812	R\$ 33.535.962	R\$ 39.011.566	R\$ 138.392.542
Custo com acompanhamento clínico	R\$ 19.789.755	R\$ 19.107.702	R\$ 18.459.768	R\$ 17.836.286	R\$ 17.221.426	R\$ 92.414.937
Custo total	R\$ 36.282.770	R\$ 40.735.890	R\$ 46.183.581	R\$ 51.372.248	R\$ 56.232.992	R\$ 230.807.479

¹ Corresponde ao número total de pacientes que iniciaram tratamento com dupilumabe em algum momento, podendo interromper ao longo do tempo

² Corresponde ao número de pacientes que iniciou dupilumabe no ano em questão, definido como população elegível, multiplicado por taxa de adoção, subtraindo a quantidade de pacientes que iniciaram nos anos anteriores

³ Corresponde ao número de participantes que interromperam o tratamento na semana 16. Esses pacientes são contabilizados como não respondedores e é contabilizado o custo de acompanhamento de DA grave

⁴ Corresponde ao número de participantes que interromperam o tratamento entre a semana 16 e a 52.

⁵ Corresponde ao número de participantes que concluíram as primeiras 52 semanas de tratamento com resposta adequada. O custo de acompanhamento é contabilizado como respondedor (DA leve).

⁶ Corresponde ao número de pacientes que estão em tratamento de manutenção (a partir do segundo ano)

⁷ Corresponde ao número de pacientes em tratamento de manutenção que descontinuaram o tratamento. No cenário base é atribuído que a descontinuação ocorre na metade de cada ano correspondente (2, 3, 4 ou 5)

Dupilumabe (Dupixent®) para o tratamento de pacientes entre 6 meses e < 18 anos com dermatite atópica grave

Avaliação do Impacto Orçamentário

M Falavigna; NB Schneider

Julho 2023. Não publicado.

Impacto Orçamentário

Tabela 16: Impacto orçamentário total e por beneficiário da saúde suplementar.

Avaliação do impacto orçamentário						
	2024	2025	2026	2027	2028	2024-2028
População Saúde Suplementar (total)	50.301.790	50.612.503	50.909.999	51.193.924	51.463.922	
Pacientes em uso de Dupilumabe	220	177	245	311	372	
Pacientes que obtiveram controle adequado	157	229	297	362	423	
Custo incremental com tratamento (dupilumabe)	R\$ 16.493.014	R\$ 21.628.188	R\$ 27.723.812	R\$ 33.535.962	R\$ 39.011.566	R\$ 138.392.542
Custo incremental com acompanhamento clínico	-R\$ 1.332.333	-R\$ 1.937.980	-R\$ 2.515.150	-R\$ 3.062.639	-R\$ 3.578.694	-R\$ 12.426.797
Impacto orçamentário	R\$ 15.160.681	R\$ 19.690.207	R\$ 25.208.662	R\$ 30.473.322	R\$ 35.432.871	R\$ 125.965.745
Impacto orçamentário por beneficiário (por ano)	R\$ 0,30	R\$ 0,39	R\$ 0,50	R\$ 0,60	R\$ 0,69	R\$ 0,49

Fonte: elaboração própria.

Tabela 17: Resultados do impacto orçamentário na análise de sensibilidade.

Cenário	2024	2025	2026	2027	2028	2024 - 2028
Referência (R\$)	R\$ 15.160.681	R\$ 19.690.207	R\$ 25.208.663	R\$ 30.473.323	R\$ 35.432.871	R\$ 125.965.746
Desconsiderando custos assistenciais (R\$)	R\$ 16.493.014	R\$ 21.628.188	R\$ 27.723.812	R\$ 33.535.962	R\$ 39.011.566	R\$ 138.392.542
Maior taxa de adoção: 20-60% (R\$)	R\$30.321.363	R\$39.380.415	R\$50.417.325	R\$60.946.646	R\$70.865.743	R\$251.931.491
Considerando uso de dupilumabe para tratamento da asma (R\$)	R\$12.979.963	R\$16.797.100	R\$21.486.907	R\$25.956.671	R\$30.165.411	R\$107.386.052

Fonte: elaboração própria.

Dupilumabe (Dupixent®) para o tratamento de pacientes entre 6 meses e < 18 anos com dermatite atópica grave

Avaliação do Impacto Orçamentário

M Falavigna; NB Schneider

Julho 2023. Não publicado.

- **ausência de dados** de incidência da DA
- o uso de **market shares empíricos** é uma limitação da análise
- **não há comparação** com outros imunobiológicos nem com inibidores JAK, há somente comparações do Dupilumabe com placebo, de modo que não foi realizada a metanálise dos dados e nem a Revisão Sistemática dos estudos científicos
- ocorrem inflamações conjuntivais numa proporção entre 5 a 30% das crianças

ANÁLISE DE LIMITAÇÕES E EFEITOS ADVERSOS

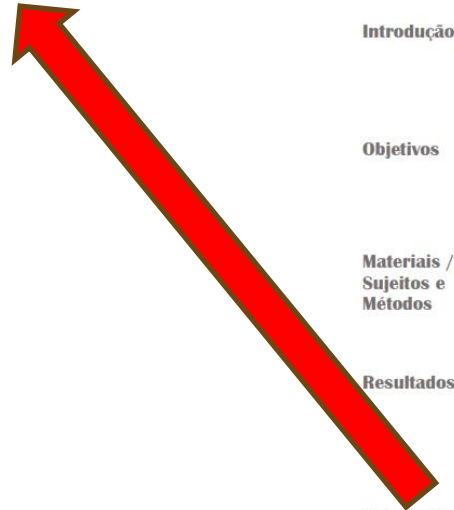


abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



- “novos estudos com maior amostragem e com mais tempo de seguimento são necessários para a avaliação de efeitos adversos menos comuns e dos possíveis efeitos da utilização do medicamento a longo prazo”



ANÁLISE DE LIMITAÇÕES E EFEITOS ADVERSOS

Dupilumabe como alternativa no tratamento da dermatite atópica em crianças e adolescentes

Dupilumab as an alternative in the treatment of atopic dermatitis in children and adolescents

Resumo

Introdução	A dermatite atópica (DA) é uma condição dermatológica inflamatória e crônica que atinge principalmente crianças e adolescentes. A DA impacta expressivamente a qualidade de vida dos pacientes, afetando a qualidade do sono, gerando irritabilidade, estresse e ainda implicando em um gasto expressivo com tratamentos.
Objetivos	Essa revisão da literatura analisou os achados mais recentes sobre a aplicação do dupilumabe como alternativa no tratamento da DA em crianças e adolescentes.
Materiais / Sujeitos e Métodos	Foram aplicados os filtros na base de dados PubMed: ensaios clínicos randomizados; publicados em inglês; texto integral disponível para acesso gratuito e publicados a partir de 2020 que utilizassem o dupilumabe no tratamento da DA em crianças e adolescentes. Dos 21 resultados, foram selecionados 7 artigos para análise.
Resultados	O dupilumabe é uma alternativa para o tratamento da DA em crianças e adolescentes, com efeitos adversos que não implicam em descontinuação do tratamento, com perfil de segurança aceitável e resultados similares aos obtidos em adultos.
Conclusões	O dupilumabe é seguro e eficaz para o tratamento da DA em crianças e adolescentes. Novos ensaios clínicos devem ser desenvolvidos para melhor compreensão de seus efeitos em longo prazo nessa população.

Autora

Isabella Tabosa José
Pós-graduanda em Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

- **NICE** – recomenda o dupilumabe para tratamento de DA moderada a grave em pacientes **adultos** sem resposta a, pelo menos, uma outra terapia sistêmica (ciclosporina, metotrexato, azatioprina emicofenolato mofetil) ou nas situações de contraindicações ou não tolerabilidade a estas alternativas terapêuticas. O uso **é condicionado à interrupção do fornecimento na 16ª semana de tratamento** se a DA não responder adequadamente (redução de 50% na pontuação do Índice EASI 50 ao início do tratamento e, pelo menos, uma redução de quatro pontos do início do tratamento no índice DLQI)

PARECER DE AGÊNCIAS ESTRANGEIRAS



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



A SECTOR

consultoria em gestão de saúde

- **Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH)** também exige que para serem elegíveis à terapia com Dupilumabe os pacientes **adultos** devem ter realizado tentativa **prévia de tratamento com fototerapia, metotrexato e ciclosporina, com documentação da falha terapêutica ou da intolerância a cada uma dessas opções.** O painel, **além das condicionantes acima expostas, condicionou a incorporação do fármaco à redução de preço.**

Para crianças de 06 meses a 11 anos de idade, está **em análise**

PARECER DE AGÊNCIAS ESTRANGEIRAS



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



A S ECTOR

consultoria em gestão de saúde

CONITEC – não há

**Min da Saúde: Protocolos Clínicos e
Diretrizes Terapêuticas (PCDT)** – não há

**PARECER DAS
AGÊNCIAS
NACIONAIS**

- Inflamações de conjuntiva entre 5 a 30 % dos pacientes (crianças e adolescentes)
- Efetividade incremental = **1,47**
- Razão de custo-efetividade geral incremental estimada - **RCEI de R\$ R\$ 328.219 por QALY= 8,2 PIB per capita**
- Na faixa etária de 17 anos – **RCEI de R\$ 656.967 /QALY = 16,4 PIB per capita**
- Faltam de estudos com maior período de acompanhamento

CONCLUSÕES

Efetividade, segurança e RCEI



abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



A SECTOR

consultoria em gestão de saúde

- Para a faixa etária acima de 12 anos: superioridade do **Abrocitinibe**, inclusive na falha do Dupilumabe
- Para a faixa de 6 meses até 11 anos: não há comparação direta e falta período de acompanhamento mais prolongado

CONCLUSÕES

Efetividade, segurança e RCEI

CONCLUSÃO GERAL

**MANIFESTAMOS A NOSSA NÃO
RECOMENDAÇÃO À
INCORPORAÇÃO AO ROL ANS**



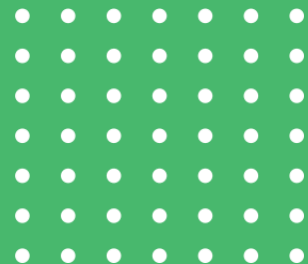
abramge

Associação Brasileira de Planos de Saúde



A SECTOR

consultoria em gestão de saúde



UAT Nº 110

**DUPILUMABE PARA O TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA GRAVE EM
PACIENTES COM IDADE ENTRE SEIS MESES E DEZOITO ANOS**

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

25ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

23/01/2024

- **Protocolo:** 2023.2.000145
- **Proponente:** SANOFI MEDLEY FARMACEUTICA LTDA
- **Nº UAT:** 110
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Dupilumabe
- **Indicação de uso:** Tratamento de pacientes entre 6 meses e menores de 18 anos, com dermatite atópica grave, sem resposta adequada a tratamento tópico com corticosteroide e/ou inibidores de calcineurina por pelo menos 6 meses, que atendam a pelo menos um dos seguintes critérios:
 - a. Índice de Gravidade da Dermatite Atópica (SCORing Atopic Dermatitis) - SCORAD superior a 50;
 - b. Índice de Severidade e Área de Eczema (Eczema Area and Severity Index) - EASI superior a 21;
 - c. Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (Dermatology Life Quality Index) - DLQI superior a 10;
 - d. Índice Pediátrico de Qualidade de Vida em Dermatologia (Children's Dermatology Life Quality Index- CDLQI superior a 12.

- **Nº UAT:** 55
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Dupilumabe
- **Indicação de uso:** Tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica grave com indicação de tratamento sistêmico, que apresentem falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina
- **Decisão:** Incorporação – RN nº 571/2023 - TERAPIA IMUNOBiolÓGICA ENDOVENOSA, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEA
- **DUT, conforme Anexo II da RN 465/2021:**

65.14. DERMATITE ATÓPICA

Cobertura obrigatória do medicamento Dupilumabe para o **tratamento de pacientes adultos** com dermatite atópica grave com indicação de tratamento sistêmico e que apresentem falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina, que atendam a pelo menos um dos seguintes critérios:

- a. Escore de Atividade da Dermatite Atópica - SCORAD superior a 50;
- b. Índice de Área e Gravidade do Eczema - EASI superior a 21;
- c. Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia - DLQI superior a 10.

O uso do Dupilumabe é eficaz/efetivo e seguro para pacientes com 6 meses e <18 anos com dermatite atópica grave, sem resposta adequada a tratamento tópico com corticosteroide e/ou inibidores de calcineurina por pelo menos 6 (seis) meses, quando comparado a cuidados usuais?

<p>P (População)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacientes entre 6 meses e <18 anos com dermatite atópica grave, sem resposta adequada a tratamento tópico com corticosteroide e/ou inibidores de calcineurina por pelo menos 6 (seis) meses.
<p>I (Intervenção)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dupilumabe, conforme posologia aprovada em bula, associado a cuidados usuais (tratamento tópico com corticosteroides ou inibidores de calcineurina).
<p>C (Comparador)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cuidados usuais, controlado por placebo ou não.
<p>O (Desfechos)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eficácia: escores avaliando extensão e/ou gravidade da doença (como EASI, SCORAD, BSA, IGA, POEM), qualidade de vida (avaliada por meio de instrumentos validados como IDQOL e CDLQI) e desfechos reportados pelo paciente ou cuidadores, como sono, prurido, depressão e ansiedade. ▪ Segurança: eventos adversos relacionados ao tratamento, eventos adversos sérios e graves, descontinuação devido a eventos adversos e mortes.
<p>T (Tipos de estudo)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ensaio clínico randomizado (ECR) e estudo observacional (estudo de extensão com pacientes provenientes do ECR)

- ❑ Conforme o RAC, após o processo de seleção, quatro publicações foram identificadas, sendo três ensaios clínicos randomizados (ECR) e um estudo observacional de extensão relacionado a um dos ensaios clínicos.

- ❑ Cada ECR, com tempo de seguimento de 16 semanas, incluiu pacientes com determinada faixa etária, a saber:
 - LIBERTY AD PRESCHOOL (Paller et al., 2022) - 6 meses a menos de 6 anos, dupilumabe + corticoide tópico x placebo + corticoide tópico, n= 162;
 - LIBERTY AD PEDS (Paller et al., 2020) - 6 a 11 anos, dupilumabe + corticoide tópico x placebo + corticoide tópico, n= 367;
 - LIBERTY AD ADOL (Simpson et al., 2020) - 12 a menos de 18 anos, dupilumabe x placebo, n=215.

- ❑ O estudo observacional de extensão, LIBERTY AD PEDS-OLE (Blauvelt et al., 2022), sem comparador, incluiu pacientes (n=294) de todas as idades até 18 anos, entretanto a publicação incluída no relatório apresentou apenas os resultados da população de 12 a 18 anos.

- ❑ Todos os ECRs incluíram pacientes com dermatite atópica com resposta inadequada a corticoide tópico, entretanto, a classificação de gravidade da doença variou. No estudo LIBERTY AD PRESCHOOL e LIBERTY AD ADOL foram incluídos pacientes com dermatite atópica moderada a grave e no estudo LIBERTY AD PEDS foram incluídos somente com dermatite grave.
- ❑ Há diferenças em relação à definição dos desfechos primários e secundários entre os estudos. Um desfecho considerado primário em um estudo, foi considerado secundário em outro, por exemplo.
- ❑ Outra diferença entre os estudos foi a associação do dupilumabe com corticoide tópico. Nos estudos LIBERTY AD PRESCHOOL e LIBERTY AD PEDS, o uso de corticoide tópico era livre para os dois braços, enquanto no estudo LIBERTY AD ADOL o corticoide sistêmico ou tópico, poderia ser usado somente em caso de tratamento de resgate em pacientes que não toleravam os sintomas da dermatite atópica, a critério do pesquisador.

Estudo	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação
<p>Paller et al., 2022 (165) Estudo LIBERTY AD PRESCHOOL (NCT03346434 – parte B)</p> <p>Países: 48 locais nos EUA, Alemanha, Polônia e Reino Unido</p> <p>Financiamento: Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals</p>	<p>ECR Fase 3, randomizado, duplo-cego (parte B)</p>	<p>Pacientes de 6 meses a menos de 6 anos com dermatite atópica moderada a grave, IGA 3 o 4 e resposta inadequada ao corticoide tópico</p> <p>(n = 162)</p>	<p>Dupilumabe SC + corticoide tópico</p> <p>(n=83)</p> <p><u>A cada 4 semanas (q4w)</u> 200 mg na linha de base se peso entre ≥ 5 kg a < 15 kg ou 300 mg na linha de base se peso entre ≥ 15 kg a < 30 kg</p>	<p>Placebo + corticoide tópico</p> <p>(n=79)</p>	<p><u>Desfechos primários:</u> - Proporção de pacientes com IGA 0-1</p> <p><u>Desfechos secundários:</u> - Proporção de pacientes com EASI-75 - Alteração percentual em relação à linha de base no EASI - Alteração percentual da linha de base na pior pontuação NRS de arranhões e coceira</p> <p><u>Outros desfechos secundários:</u> - Proporção de pacientes com melhora ≥ 4 pontos na pior pontuação NRS para arranhões e coceira - Proporção de pacientes com melhora ≥ 3 pontos do pior score NRS de coceira e coceira - Proporção de pacientes com EASI-50 - Proporção de pacientes com EASI-90 - Alteração da linha de base na proporção de BSA afetada pela dermatite atópica - Mudança da linha de base no POEM - Alteração percentual da linha de base do SCORAD - Alteração da linha de base do NRS da qualidade do sono do paciente - Alteração da linha de base na pontuação NRS da dor cutânea do paciente - Mudança da linha de base em DFI - Alteração da linha de base no CDLQI - Mudança da linha de base no IDQOL - Eventos adversos</p>

Estudo	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação
<p>Paller et al., 2020 (166)</p> <p>Estudo LIBERTY AD PEDS (NCT03345914)</p> <p>Países: 61 locais nos EUA, Canadá, República Tcheca, Alemanha, Polônia e Reino Unido</p> <p>Financiamento: Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals</p>	<p>ECR</p> <p>Fase 3</p> <p>randomizado, mascaramento quádruplo</p>	<p>Pacientes de 6 a 11 anos com dermatite atópica grave, diagnosticado a pelo menos um ano antes da triagem, IGA com pontuação de 4 e resposta inadequada ao corticoide tópico</p> <p>(n = 367)</p>	<p>Dupilumabe SC + corticoide tópico</p> <p>(n=244)</p> <p>A cada 2 semanas (q2w) (n=122)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se peso na linha de base igual a 15 a <30Kg: 100 mg q2w e 200 mg de dose de ataque - Se peso na linha de base \geq 30Kg: 200 mg q2w e 400 mg de dose de ataque <p>A cada 4 semanas (q4w) (n=123)</p> <p>300 mg e 600 mg de dose de ataque</p>	<p>Placebo + corticoide tópico</p> <p>(n=123)</p>	<p><u>Desfecho primário:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Proporção de pacientes com pontuação IGA de 0 ou 1 (na semana 16) - Melhoria de \geq 75% no EASI (EASI-75) em relação à linha de base até a semana 16 <p><u>Desfechos secundários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Variação percentual no EASI e na média semanal de NRS desde o início até a semana 16 - eventos adversos

Estudo	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação
<p>Simpson et al., 2020 (167)</p> <p>Estudo LIBERTY AD ADOL (NCT03054428)</p> <p>Países: 45 locais nos EUA e Canadá</p> <p>Países: Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals</p>	<p>ECR fase 3, randomizado, duplo-cego</p>	<p>Pacientes com 12 anos ou mais e menos de 18 anos com dermatite atópica moderada a grave, inadequadamente controlada por medicamentos tópicos ou que o tratamento tópico era clinicamente desaconselhável</p> <p>(n = 215)</p>	<p>Dupilumabe SC (n=166)</p> <p><u>A cada 2 semanas (q2w) (n=82)</u></p> <p>- Pacientes com peso menor que 60 Kg receberam dose de ataque de 400-mg no dia 1 e 200 mg</p> <p>- Pacientes com peso maior que 60 kg receberam dose de ataque de 400-mg no dia 1 e 300mg.</p> <p><u>A cada 4 semanas (q4w) (n=84)</u></p> <p>Todos os pacientes receberam dose de ataque de 600 mg e 300mg</p>	<p>Placebo (n=85)</p>	<p><u>Desfecho primário:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Proporção de pacientes com pontuação IGA de 0 ou 1 até a semana 16 - Melhoria de $\geq 75\%$ no EASI (EASI-75) em relação à linha de base até a semana 16 <p><u>Desfechos secundários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Variação percentual no EASI desde o início até a semana 16 - Variação percentual semanal de NRS desde o início até a semana 16 - Proporção de pacientes com melhora ≥ 3 ou ≥ 4 pontos na pontuação NRS - Proporção de pacientes com EASI-50 - Proporção de pacientes com EASI-90 - Alteração percentual da linha de base do SCORAD - Alteração da linha de base e na semana 16 da proporção de BSA afetada pela dermatite atópica - Total HADS na linha de base e na semana 16 - eventos adversos

Estudo	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação
<p>Blauvelt et al., 2022 (168)</p> <p>Estudo LIBERTY AD PEDS-OLE (NCT02612454)</p> <p>Países: 84 locais nos EUA, Canadá, República Checa, Alemanha, Hungria, Polônia e Reino Unido</p> <p>Financiamento: Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals</p>	<p>Estudo de extensão aberto, não randomizado</p>	<p>Pacientes com idade ≥ 6 meses a < 18 anos com dermatite atópica moderada a grave que participaram anteriormente nos ensaios clínicos anteriores e foram recrutados para o estudo de extensão</p> <p>(n=294)</p>	<p>Dupilumabe subcutâneo 300 mg a cada 4 semanas, mas os pacientes poderiam ter a dose aumentada para 200 mg (para peso corporal < 60 kg) ou 300 mg (para peso corporal ≥ 60 kg) a cada 2 semanas na semana 16 após resposta clínica inadequada ou antes da semana 16</p>	<p>Sem comparador</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Proporção de pacientes que alcançaram IGA 0/1 - Proporção de pacientes que alcançam EASI-50 - Proporção de pacientes que alcançam EASI-75 - Proporção de pacientes que alcançam EASI-90 - Alteração percentual da linha de base do estudo principal no EASI - Alteração da linha de base do estudo principal no EASI - Alteração da linha de base do estudo parental em % de BSA afetada pela dermatite atópica - Alteração percentual da linha de base do estudo principal SCORAD - Alteração da linha de base do estudo parental no CDLQI - eventos adversos

Para fins desta apresentação, considerando a quantidade de desfechos em cada estudo, **priorizaremos os desfechos primários (em alguns casos secundários) de Avaliação Global do Investigador - IGA e Índice de Severidade e Área de Eczema - EASI.**

IGA: *Investigator's Global Assessment* - características clínicas de eritema, infiltração, papulação, exsudação e formação de crostas, realizada pelo investigador. Baseia-se em uma escala de 0 a 4, sendo 0 = sem lesão, 1 = quase sem lesão, 2 = doença leve, 3 = doença moderada, 4 = doença grave;

EASI: *Eczema Area and Severity Index* - sistema de pontuação composto baseado na extensão e na gravidade das lesões da doença. As lesões são avaliadas sistematicamente, para cada região anatômica, de acordo com os seguintes critérios: eritema, endurecimento/papulação/edema, escoriação e liquenificação. A pontuação do escore varia entre 0 e 72; pontuações mais altas indicam maior gravidade da dermatite atópica e acima de 21 pontos a doença é considerada grave. O escore EASI é uma avaliação exclusivamente clínica.

- **EASI-50:** pelo menos 50% de melhora em relação ao EASI basal
- **EASI-75:** pelo menos 75% de melhora em relação ao EASI basal
- **EASI-90:** pelo menos 90% de melhora em relação ao EASI basal

RISCO DE VIÉS/QUALIDADE METODOLÓGICA

☐ ECRs, avaliados pela ferramenta Rob 2.0:

- LIBERTY AD PRESCHOOL: baixo risco de viés para todos os domínios
- LIBERTY AD PEDS: baixo risco de viés para todos os domínios
- LIBERTY AD ADOL: baixo risco de viés para todos os domínios

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Eficácia/segurança	AD PRESCHOOL	Dupilumabe + cort. tópico	Placebo + cort. topico		+	+	+	+	+	+	+
Eficácia/segurança	AD PEDS	Dupilumabe + cort. tópico	Placebo + cort. Topico		+	+	+	+	+	+	+
Eficácia/segurança	AD ADOL	Dupilumabe	Placebo		+	+	+	+	+	+	+

+

!

-

Low risk

Some concerns

High risk

D1 Randomisation process

D2 Deviations from the intended int

D3 Missing outcome data

D4 Measurement of the outcome

D5 Selection of the reported result

☐ Estudo observacional LIBERTY AD PEDS-OLE: risco global de viés grave - Ferramenta ROBINS-I. O estudo foi classificado como de risco grave de viés devido ao provável viés de confundimento já que outras intervenções concomitantes não foram controladas e pelo potencial viés de seleção já que os pacientes ingressaram no estudo em diferentes tempos e com esquemas terapêuticos diferentes.

- ❑ Em síntese, os resultados dos três ECR incluídos mostraram que o grupo com dupilumabe obteve maior benefício em relação ao grupo comparador, com diferenças estatisticamente significativas, no seguimento de 16 semanas.
- ❑ Para os desfecho primário **proporção de pacientes com IGA 0-1** (escala de 0 a 4, sendo 0 = sem lesão, 1 = quase sem lesão, 2 = doença leve, 3 = doença moderada, 4 = doença grave), houve maior benefício no grupo tratado com dupilumabe em relação ao placebo com a diferença percentual de 24% (IC95% 13 a 34, $p < 0,0001$, [certeza da evidência: moderada]) no estudo LIBERTY AD PRESCHOOL; de 21,4% (IC95% 11,4 a 31,4) para a dose de 300 mg a cada quatro semanas e 18,1% (IC95% 8,3 a 27) para a dose 100 mg ou 200 mg a cada duas semanas no estudo LIBERTY AD PEDS [certeza da evidência: alta para ambos os esquemas terapêuticos] e 15,5% (IC95% 6,7 a 24,3; $p < 0,001$) para a dose de 300mg – a cada quatro semanas e 22,0% (IC95% 12,2 a 31,9; $p < 0,001$) para a dose de 200 ou 300 mg a cada duas semanas no estudo LIBERTY AD ADOL [certeza da evidência: moderada para ambos os esquemas terapêuticos].

- ❑ O desfecho **proporção de pacientes com EASI-75** (75% de melhora em relação ao EASI basal) foi classificado como primário no estudo LIBERTY AD PEDS e como desfecho secundário nos estudos LIBERTY AD PRESCHOOL e LIBERTY AD ADOL. Houve maior benefício no grupo com dupilumabe em relação ao placebo para os três estudos. No estudo LIBERTY AD PRESCHOOL a diferença em relação ao placebo foi de 42% (IC95% 29 a 55, $p < 0,0001$, [certeza da evidência: alta]). Para o estudo LIBERTY AD PEDS a diferença foi de 42,8% (31,5 a 54,1; $p < 0,0001$) para a dose de 300 mg a cada quatro semanas e 40,4% (28,9 a 51,8); $p < 0,0001$ para a dose 100 mg ou 200 mg a cada duas semanas [certeza da evidência: alta para ambos os esquemas terapêuticos]. Para o estudo LIBERTY AD ADOL a diferença foi de 29% (IC95% 17,9 a 41,8; $p < 0,001$) para a dose de 300mg – a cada quatro semanas e de 33,2% (21,1 a 45,4; $p < 0,001$) na dose de 200 ou 300 mg a cada duas semanas [certeza da evidência: alta para ambos os esquemas terapêuticos]).

- ❑ A diferença na proporção de pacientes em EASI-50 entre o grupo dupilumabe e o placebo foi de 49% (IC95% 35 a 62; $p < 0,0001$), [certeza da evidência alta]) para o LIBERTY AD PRESCHOOL; de 47,9% (IC95% 37,8 a 58,0; $p < 0,0001$) para a dose de 300 mg a cada quatro semanas e 39,7% (28,7 a 50,7; $p < 0,0001$) para a dose 100 mg ou 200 mg a cada duas semanas [certeza da evidência: alta para ambos esquemas terapêuticos] para o estudo LIBERTY AD PEDS e para o estudo LIBERTY AD ADOL a diferença foi de 41,8 (IC95% 29,0 a 54,6); $p < 0,001$ para a dose de 300mg – a cada quatro semanas e de 48,0 (IC95% 35,3 a 60,8; $p < 0,001$) na dose de 200 ou 300 mg a cada duas semanas [certeza da evidência: alta para ambos esquemas terapêuticos].
- ❑ A diferença percentual entre a proporção de pacientes em EASI-90 nos grupos dupilumabe e placebo foi de 23% (IC95% 12 a 33, $p < 0,0001$), [certeza da evidência moderada]) no LIBERTY AD PRESCHOOL; de 34,5% (IC95% 24,6 a 44,4; $p < 0,0001$) para a dose de 300 mg a cada quatro semanas [certeza da evidência: alta) e 23% (IC95% 13,6 a 32,4; $p < 0,0001$) para a dose 100 mg ou 200 mg a cada duas semanas [certeza da evidência: moderada] para o estudo LIBERTY AD PEDS e para o estudo LIBERTY AD ADOL a diferença foi de 16,7 (IC95% 7,7 a 25,7; $p < 0,001$) para a dose de 300mg – a cada quatro semanas e de 20,8 (IC95% 11,1 a 30,5; $p < 0,001$) na dose de 200 ou 300 mg a cada duas semanas [certeza da evidência: moderada para ambos os esquemas terapêuticos]).
- ❑ Para os demais desfechos secundários, chaves e adicionais, o uso de dupilumabe também resultou em maior benefício em relação ao placebo, nos desfechos de pontuação de NRS, pico de prurido NRS, proporção de BSA afetada, alteração no POEM, alteração no SCORAD, alteração no DFI, alteração no CDLQI, alteração no IDQOL e alteração no HADS.

- ❑ A análise dos desfechos de segurança mostrou que o medicamento apresentou perfil de segurança satisfatório. Apenas 1 a 1,7% dos pacientes descontinuaram o tratamento devido eventos adversos. A incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento variou de 72% a 67,2% no grupo dupilumabe e de 74% a 69,4% no grupo placebo, considerando-se os três ECR.
- ❑ Não houve mortes durante os estudos.
- ❑ Os eventos adversos de interesse ou mais frequentes foram: infecção de pele, incluindo herpes viral, reação no local da injeção, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior e conjuntivite. As infecções ocorreram com frequência de até 10% nos grupos com dupilumabe, com exceção da conjuntivite (14,8%).
- ❑ Em relação ao estudo de extensão AD PEDS OLE (resultados da população de 12 a 18 anos), os resultados de segurança corroboram os achados dos ECR.

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS - RESULTADOS

Desfechos	Estudos (Autor, ano) / [tempo de seguimento mediano]							
	Paller et al., 2022 – LIBERTY AD PRESCHOOL (165) [seguimento de 16 semanas]		Paller et al., 2020 – LIBERTY AD PEDS (166) [seguimento de 16 semanas]			Simpson et al., 2020 – LIBERTY AD ADOL (167) [seguimento de 16 semanas]		
	Dupilumabe 200 ou 300 mg ^a + corticoide tópico (n=83)	Placebo + corticoide tópico (n=79)	Dupilumabe 300 mg q4w + corticoide tópico (n = 122)	Dupilumabe 100 mg ou 200 mg q2w + corticoide tópico (n = 122)	Placebo + corticoide tópico (n = 123)	Dupilumabe 300 mg – q4w (n=84)	Dupilumabe 200 ou 300 mg – q2w (n=82)	Placebo (n=85)
Proporção de pacientes com IGA 0-1; n(%)	23 (28)	3 (4)	40 (32,8); p<0,0001	36 (29,5); p<0,001	14 (11,4)	15 (17,9)	20 (24,4)	2 (2,4)
Diferença vs placebo (IC 95%; p-valor)	24% (13 a 34); p<0,0001		21,4% (IC95% 11,4 a 31,4)	18,1% (IC95% 8,3 a 27)	-	15,5% (6,7 a 24,3); p<0,001	22,0% (12,2 a 31,9); p<0,001	-
Interpretação	O número de pacientes que atingiu o escore IGA 0 ou 1 foi significativamente maior nos grupos que receberam dupilumabe em relação ao grupo placebo.							
IGA 0-1 (RR[IC95%])	7,30 (IC 95% 2,28 a 23,3)		2,88 (1,65 a 5,02)	2,59 (1,47 a 4,56)	-	7,58 (1,79 a 32,17)	10,36 (2,50 a 42,95)	-
Interpretação	Aumento significativo de 7,3 vezes, em média, na proporção de IGA 0-1 ao utilizar dupilumabe		Aumento significativo de 2,9 vezes, em média, na proporção de IGA 0-1 ao utilizar dupilumabe	Aumento significativo de 2,6 vezes, em média, na proporção de IGA 0-1 ao utilizar dupilumabe	-	Aumento significativo de 7,6 vezes, em média, na proporção de IGA 0-1 ao utilizar dupilumabe	Aumento significativo de 10,3 vezes, em média, na proporção de IGA 0-1 ao utilizar dupilumabe	-

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS - RESULTADOS

Desfechos	Estudos (Autor, ano) / [tempo de seguimento mediano]							
	Paller et al., 2022 – LIBERTY AD PRESCHOOL (165) [seguimento de 16 semanas]		Paller et al., 2020 – LIBERTY AD PEDS (166) [seguimento de 16 semanas]			Simpson et al., 2020 – LIBERTY AD ADOL (167) [seguimento de 16 semanas]		
	Dupilumabe 200 ou 300 mg ^a + corticoide tópico (n=83)	Placebo + corticoide tópico (n=79)	Dupilumabe 300 mg q4w + corticoide tópico (n = 122)	Dupilumabe 100 mg ou 200 mg q2w + corticoide tópico (n = 122)	Placebo + corticoide tópico (n = 123)	Dupilumabe 300 mg – q4w (n=84)	Dupilumabe 200 ou 300 mg – q2w (n=82)	Placebo (n=85)
Proporção de pacientes com EASI-75; n(%)	44 (53)	8 (11)	85 (69,7)	82 (67,2)	33 (26,8)	32 (38,1)	34 (41,5)	7 (8,2)
Diferença vs placebo (IC 95%; p-valor)	42% (29 a 55); p<0,0001		42,8% (31,5 a 54,1); p<0,0001	40,4% (28,9 a 51,8); p<0,0001	-	29,9% (17,9 a 41,8); p<0,001	33,2% (21,1 a 45,4); p<0,001	-
Interpretação	O número de pacientes que atingiu o escore EASI-75 foi significativamente maior nos grupos que receberam dupilumabe em relação ao grupo placebo.							
EASI-75 (RR[IC95%])	5,23 (2,63 a 10,41)		2,60 (1,90 a 3,56)	2,51 (1,82 a 3,44)	-	4,62 (2,16 a 9,89)	5,03 (2,37 a 10,71)	-
Interpretação	Aumento significativo de 5,2 vezes, em média, na proporção de EASI-75 ao utilizar dupilumabe		Aumento significativo de 2,6 vezes na proporção de EASI-75 ao utilizar dupilumabe	Aumento significativo de 2,5 vezes, em média, na proporção de EASI-75 ao utilizar dupilumabe	-	Aumento significativo de 4,6 vezes, em média, na proporção de EASI-75 ao utilizar dupilumabe	Aumento de 5 vezes, em média, na proporção de EASI-75 ao utilizar dupilumabe	-

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS - RESULTADOS

Desfechos	Estudos (Autor, ano) / [tempo de seguimento mediano]							
	Paller et al., 2022 – LIBERTY AD PRESCHOOL (165) [seguimento de 16 semanas]		Paller et al., 2020 – LIBERTY AD PEDS (166) [seguimento de 16 semanas]			Simpson et al., 2020 – LIBERTY AD ADOL (167) [seguimento de 16 semanas]		
	Dupilumabe 200 ou 300 mg ^a + corticoide tópico (n=83)	Placebo + corticoide tópico (n=79)	Dupilumabe 300 mg q4w + corticoide tópico (n = 122)	Dupilumabe 100 mg ou 200 mg q2w + corticoide tópico (n = 122)	Placebo + corticoide tópico (n = 123)	Dupilumabe 300 mg – q4w (n=84)	Dupilumabe 200 ou 300 mg – q2w (n=82)	Placebo (n=85)
Proporção de pacientes com EASI-50; n(%)	57 (69)	16 (20)	111 (91)	101 (82,8)	53 (43,1)	46 (54,8)	50 (61,0)	11 (12,9)
Diferença vs placebo; % (IC 95%; p-valor)	49 (35 a 62); p<0,0001		47,9% (37,8 a 58,0); p<0,0001	39,7% (28,7 a 50,7); p<0,0001	-	41,8 (29,0 a 54,6); p<0,001	48,0 (35,3 a 60,8); p<0,001	-
Interpretação	O número de pacientes que atingiu o escore EASI-50 foi significativamente maior nos grupos que receberam dupilumabe em relação ao grupo placebo.							
EASI-50 (RR[IC95%])	3,40 (1,14 a 5,38)		2,11 (1,71 a 2,60)	1,92 (1,54 a 2,39)	-	4,23 (2,36 a 7,59)	4,71 (2,64 a 8,40)	-
Interpretação	Aumento significativo de 3,4 vezes, em média, na proporção de EASI-50 ao utilizar dupilumabe		Aumento significativo de 2 vezes, em média, na proporção de EASI-50 ao utilizar dupilumabe	Aumento significativo de 1,9 vezes, em média, na proporção de EASI-50 ao utilizar dupilumabe	-	Aumento significativo de 4,2 vezes, em média, na proporção de EASI-50 ao utilizar dupilumabe	Aumento significativo de 4,7 vezes, em média, na proporção de EASI-50 ao utilizar dupilumabe	-

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS - RESULTADOS

Desfechos	Estudos (Autor, ano) / [tempo de seguimento mediano]							
	Paller et al., 2022 – LIBERTY AD PRESCHOOL (165) [seguimento de 16 semanas]		Paller et al., 2020 – LIBERTY AD PEDS (166) [seguimento de 16 semanas]			Simpson et al., 2020 – LIBERTY AD ADOL (167) [seguimento de 16 semanas]		
	Dupilumabe 200 ou 300 mg ^a + corticoide tópico (n=83)	Placebo + corticoide tópico (n=79)	Dupilumabe 300 mg q4w + corticoide tópico (n = 122)	Dupilumabe 100 mg ou 200 mg q2w + corticoide tópico (n = 122)	Placebo + corticoide tópico (n = 123)	Dupilumabe 300 mg – q4w (n=84)	Dupilumabe 200 ou 300 mg – q2w (n=82)	Placebo (n=85)
Proporção de pacientes com EASI-90; n(%)	21 (25)	2 (3)	51 (41,8)	37 (30,3); p<0,0001	9 (7,3)	16 (19,0)	19 (23,2)	2 (2,4)
Diferença vs placebo; % (IC 95%); p-valor	23 (12 a 33); p<0,0001		34,5% (24,6 a 44,4); p<0,0001	23% (13,6 a 32,4); p<0,0001	-	16,7 (7,7 a 25,7); p<0,001	20,8 (11,1 a 30,5); p<0,001	-
Interpretação	O número de pacientes que atingiu o escore EASI-90 foi significativamente maior nos grupos que receberam dupilumabe em relação ao grupo placebo.							
EASI-90 (RR[IC95%])	9,99 (2,42 a 41,23)		5,71 (2,94 a 11,09)	4,15 (2,09 a 8,21)	-	8,09 (1,92 a 34,12)	9,85 (2,37 a 40,95)	-
Interpretação	Aumento significativo de 10 vezes, em média, na proporção de EASI-90 ao utilizar dupilumabe		Aumento significativo de 5,6 vezes, em média, na proporção de EASI-90 ao	Aumento significativo de 4 vezes, em média, na proporção de EASI-90 ao	-	Aumento significativo de 8 vezes, em média, na proporção de EASI-90 ao utilizar dupilumabe	Aumento significativo de 9 vezes, em média, na proporção de EASI-90 ao	-

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS - RESULTADOS

Desfechos	Estudos (Autor, ano) / [tempo de seguimento mediano]							
	Paller et al., 2022 – LIBERTY AD PRESCHOOL (165) [seguimento de 16 semanas]		Paller et al., 2020 – LIBERTY AD PEDI (166) [seguimento de 16 semanas]			Simpson et al., 2020 – LIBERTY AD ADOL (167) [seguimento de 16 semanas]		
	Dupilumabe + corticoide tópico (n=83)	Placebo + corticoide tópico (n=79)	Dupilumabe 300 mg q4w + corticoide tópico (n = 122)	Dupilumabe 100 mg or 200 mg q2w + corticoide tópico (n = 122)	Placebo + corticoide tópico (n = 123)	Dupilumabe 300 mg – q4w (n=84)	Dupilumabe 200/300 mg – q2w (n=82)	Placebo (n=85)
Pacientes com ≥1 EA relacionado ao tratamento; n(%)	53 (64%)	58 (74%)	78 (65,0)	82 (67,2)	88 (73,3)	53 (63,9)	59 (72,0)	59 (69,4)
RR (IC95%)	0,87 (0,70 a 1,07)		0,89 (0,75 a 1,06)	0,93 (0,79 a 1,10)	NA	0,90 (0,73 a 1,13)	1,04 (0,85 a 1,26)	NA
Interpretação	Houve redução de 13% no risco de ter ≥1 EA, entretanto esse resultado não foi significativo.		Houve redução de 11% no risco de ter ≥1 EA, entretanto esse resultado não foi significativo.	Houve redução de 7% no risco de ter ≥1 EA, entretanto esse resultado não foi significativo.	NA	Houve redução de 10% no risco de ter ≥1 EA, entretanto esse resultado não foi significativo.	Não houve redução no risco de ter ≥1 EA, entretanto esse resultado não foi significativo.	NA
Pacientes com EA relacionado ao tratamento que levam à descontinuação do tratamento	1 (1%)	1 (1%)	0	2 (1,6)	2 (1,7)	0	0	1 (1,2)
Pacientes com ≥1 EA sério relacionado ao tratamento; n(%)	0	4 (5)	2 (1,7)	0	2 (1,7)	0	0	1 (1,2)
Morte	0	0	0	0	0	0	0	0

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS - RESULTADOS

Desfechos	Estudos (Autor, ano) / [tempo de seguimento mediano]							
	Paller et al., 2022 – LIBERTY AD PRESCHOOL (165) [seguimento de 16 semanas]		Paller et al., 2020 – LIBERTY AD PEDS (166) [seguimento de 16 semanas]			Simpson et al., 2020 – LIBERTY AD ADOL (167) [seguimento de 16 semanas]		
	Dupilumabe + corticoide tópico (n=83)	Placebo + corticoide tópico (n=79)	Dupilumabe 300 mg q4w + corticoide tópico (n = 122)	Dupilumabe 100 mg or 200 mg q2w + corticoide tópico (n = 122)	Placebo + corticoide tópico (n = 123)	Dupilumabe 300 mg – q4w (n=84)	Dupilumabe 200/300 mg – q2w (n=82)	Placebo (n=85)
Pacientes com ≥1 EA grave relacionado ao tratamento	2 (2%)	10 (13%)	NR			NR		
EA de interesse especial relacionado ao tratamento								
Pacientes com evento adverso de interesse especial relacionado ao tratamento	1 (1%)	0	NR			NR		
Infeção de pele excluindo herpes viral	10 (12%)	19 (24%)	NR			8 (9,6)	8 (9,8)	16 (18,8)
RR (IC95%)	0,50 (0,24 a 1,01)		NR			0,50 (0,22 a 1,11)	0,50 (0,22 a 1,11)	-
Interpretação	Houve redução de 50% no risco de infecção de pele entretanto, esse resultado não foi significativo.		NR			Houve redução de 50% no risco de infecção de pele entretanto, esse resultado não foi significativo.		
Infeção por herpes viral	5 (6%)	4 (5%)	2 (1,7)	4 (3,3)	6 (5,0)	4 (4,8)	1 (1,2)	3 (3,5)
Reação no local de injeção	2 (2%)	2 (3%)	12 (10,0)	13 (10,7)	7 (5,8)	5 (6,0)	7 (8,5)	3 (3,5)
Eventos adversos relacionados ao tratamento mais frequentes; n (%)								
Infeções (abaixo)	35 (42%)	40 (51%)	52 (43,3)	49 (40,2)	61 (50,8)	38 (45,8)	34 (41,5)	37 (43,5)
- Nasofaringite	7 (8%)	7 (9%)	15 (12,5)	8 (6,6)	8 (6,7)	9 (10,8)	3 (3,7)	4 (4,7)
- Infeção do trato respiratório superior	5 (6%)	6 (8%)	13 (10,8)	10 (8,2)	12 (10,0)	6 (7,2)	10 (12,2)	15 (17,6)
- Conjuntivite	3 (4%)	0	8 (6,7)	18 (14,8)	5 (4,2)	9 (10,8)	8 (9,8)	4 (4,7)
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos	17 (20%)	28 (36%)	0	1 (0,8)	0	11 (13,3)	9 (11,0)	17 (20,0)
Distúrbios respiratórios	9 (11%)	15 (19%)	NR			NR		
Desordens gastrointestinais	8 (10%)	6 (8%)	NR			NR		
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	6 (7%)	7 (9%)	NR			NR		
Dermatite atópica	NR		8 (6,7)	10 (8,2)	17 (14,2)	15 (18,1)	15 (18,3)	21 (24,7)
Dor de cabeça	NR		6 (5,0)	7 (5,7)	10 (8,3)	4 (4,8)	9 (11,0)	9 (10,6)

LIBERTY AD PRESCHOOL

- **Alta** para os desfechos:
 - Proporção de pacientes com melhora de pelo menos 75% do EASI basal (EASI-75)
 - Proporção de pacientes com melhora de pelo menos 50% do EASI basal (EASI-50)

- **Moderada** para os desfechos:
 - Proporção de pacientes com Avaliação Global do Investigador: 0 - 1
 - Proporção de pacientes com melhora de pelo menos 90% do EASI basal (EASI-90)
 - Proporção de pacientes com evento adverso emergente ao tratamento (TEAE)

LIBERTY AD PEDS

- **Alta** para os desfechos:
 - Proporção de pacientes com Avaliação Global do Investigador: 0 - 1 (IGA- Investigator's Global Assessment)
 - Proporção de pacientes com melhora de pelo menos 75% do EASI basal (EASI-75)
 - Proporção de pacientes com melhora de pelo menos 50% do EASI basal (EASI-50)
 - Proporção de pacientes com melhora de pelo menos 90% do EASI basal (EASI-90)

- **Moderada** para o desfecho:
 - Proporção de pacientes com evento adverso emergente ao tratamento (TEAE)

LIBERTY AD ADOL

- **Alta** para os desfechos:
 - Proporção de pacientes com melhora de pelo menos 75% do EASI basal (EASI-75)
 - Proporção de pacientes com melhora de pelo menos 50% do EASI basal

- **Moderada** para os desfechos:
 - Proporção de pacientes com Avaliação Global do Investigador: 0 - 1
 - Proporção de pacientes com melhora de pelo menos 90% do EASI basal (EASI-90)
 - Proporção de pacientes com evento adverso emergente ao tratamento (TEAE)

- Os rebaixamentos ocorreram pelos motivos:

- IC 95% largo;
- IC 95% inclui efeito de nulo.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito;

Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

- O Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), recomenda o uso do dupilumabe como opção para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave em adultos e crianças a partir de 6 meses de idade não respondentes a outras terapias.
- O Scottish Medicines Consortium (SMC) e Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) recomendam o dupilumabe como opção para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave ou grave, respectivamente, para pacientes a partir de 12 anos de idade, sem resposta a outras terapias.
- Até a presente data, não foi identificada avaliação da tecnologia realizada pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) para a população alvo da desta demanda.
- Até a presente data, a tecnologia não foi avaliada pela Conitec para esta indicação.

■ Proponente:

- Análise de custo-utilidade comparando Dupilumabe a cuidados usais para o tratamento de crianças e adolescentes com idade entre 6 meses e menos de 18 anos com dermatite atópica grave.
- **Razão de custo-utilidade incremental (RCUI): R\$ 328.218,73 por anos de vida de ajustados pela qualidade (AVAQ).**

■ Elementos para cautela na interpretação dos resultados:

- O horizonte temporal é de até 18 anos, dependendo da idade de entrada no modelo, contudo não há evidências robustas sobre a efetividade da intervenção no longo prazo.
- A taxa de resposta sustentada da intervenção ao longo do horizonte temporal do estudo foi obtida a partir de opinião de especialistas e extrapolação de dados de estudos realizados em população de adultos.
- A inclusão de desutilidade de cuidadores favorece a tecnologia, podendo superestimar o benefício incremental de Dupilumabe e questiona-se essa inclusão dado que a perspectiva da análise não é a da sociedade, e sim da saúde suplementar.

- **População-alvo, média anual:**
 - 55.577 em 5 anos, média anual de 11.115 pacientes
- **Comparador:** Cuidados usuais
- **Difusão:** dois cenários de difusão progressiva
 - Cenário 1: 10%, 15%, 20%, 25%, 30% do primeiro ao quinto ano;
 - Cenário 2: 5%, 10%, 15%, 20%, 25% do primeiro ao quinto ano.
- **Impacto orçamentário incremental:**
 - Cenário 1: R\$ 3,1 bilhões em 5 anos, média anual de R\$ 138,8 milhões;
 - Cenário 2: R\$ 3,9 bilhões em 5 anos, média anual de R\$ 104 milhões.

- **Observações sobre o recálculo do impacto orçamentário incremental**
 - A análise dos pareceristas não considerou o percentual 37,1% de pacientes com dermatite atópica diagnosticada. A fonte do percentual é uma pesquisa do tipo *survey* realizada nos Estados Unidos que incluiu indivíduos que relataram diferentes intensidades de sintomas relacionados à eczema e dermatite. Destes, apenas 14% relataram sintomas graves. Portanto, não reflete a população alvo da proposta (crianças com doença grave), tampouco reflete o cenário brasileiro.
 - Além disso, o proponente considerou que 53% dos pacientes diagnosticados estariam em tratamento, o que pode não ser compatível com a realidade da saúde suplementar no Brasil.
 - Assim, a análise dos pareceristas assumiu, de forma conservadora, que todos os pacientes com doença grave seriam diagnosticados e estariam sob tratamento.

- ❑ As evidências científicas apontam que o dupilumabe traz benefícios estatisticamente significativos para desfechos clinicamente relevantes em crianças e adolescentes com dermatite atópica moderada a grave com falha a outros tratamentos, com perfil de segurança satisfatório. A certeza da evidência foi classificada como de moderada a alta.
- ❑ O tempo de seguimento dos ECRs foi de 16 semanas, portanto, não existem evidências sobre a resposta sustentada ao tratamento ou sobre sua segurança do dupilumabe quando utilizado a longo prazo na população pediátrica (exceto adolescentes, o estudo de extensão verificou a manutenção da taxa de resposta em até 52 semanas, porém esta evidência foi classificada como de baixa certeza devido ao risco de viés).
- ❑ A análise de impacto orçamentário recalculada de modo conservador pelo parecerista resulta em despesa da ordem de R\$ 104 milhões ao ano, em média, nos próximos cinco anos, para o atendimento de 11.115 crianças e adolescentes, em média, ao ano.



ANEXO

Informações adicionais

PPNRS: *Numerical Rating Scale* - Medida subjetiva, auto reportada pelo paciente, avaliando o máximo de prurido e a prurido média que o paciente sentiu nas últimas 24 horas. A pontuação varia de 0 (sem prurido) a 10 (pior prurido imaginável), sendo que pontuações mais altas indicam maior gravidade da doença. Uma mudança de pelo menos 4 pontos indica melhora clinicamente significativa. A escala PP-NRS não está validada para crianças e seus cuidadores;

BSA: *body surface área* - Desfecho objetivo que avalia a superfície corporal afetada pela dermatite atópica para cada uma das maiores áreas do corpo - cabeça, tronco, pernas e braços. É reportada como o percentual corporal afetado, considerando as áreas avaliadas em conjunto. Escores mais altos indicam maior gravidade da doença;

POEM: *Patient-Oriented Eczema Measure* - Medida subjetiva, auto reportada pelo paciente ou por seus pais, a depender de sua idade e grau de entendimento, que avalia o tempo dispendido na semana anterior com sinais e sintomas da doença (incluindo prurido, alterações na pele e qualidade do sono). A frequência de cada sintoma é avaliada em uma escala de 0 (nenhum dia na semana anterior) a 4 (todos os dias na semana anterior). A pontuação total varia de 0 a 28 e maiores pontuações indicam maior gravidade da doença.

SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis - Esse índice associa uma medida objetiva, avaliada pelo médico, com desfechos reportados pelo paciente, geralmente acima de 7 anos, ou por pais ou responsáveis. Ele avalia a extensão (de 0 a 100%) e a gravidade da doença de acordo com a intensidade de eritema, edema/papulação, exsudação/crostas, escoriação e liquenificação, além de ressecamento da pele em áreas sem lesão. Essas características são avaliadas pelo profissional de saúde e classificadas de 0 (ausente) a 3 (grave). Também compõem o escore avaliações de prurido e impacto no sono realizadas pelo paciente ou por seu responsável de acordo com escalas analógicas visuais (VAS) considerando período de três dias anteriores à avaliação. Os escores de extensão e gravidade da doença e de sintomas reportados são combinados em uma pontuação que varia de 0 a 103. Pontuações mais altas indicam maior gravidade da dermatite atópica e acima de 50 pontos a doença pode ser considerada como grave. Uma mudança na pontuação de 8,7 pontos foi estimada como a mínima diferença clinicamente importante.


CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index - Medida subjetiva, auto reportada pelo paciente ou por um adulto, preferencialmente seus pais, que avalia o impacto de condições dermatológicas sobre a qualidade de vida considerando a semana anterior à aplicação do instrumento. A pontuação varia entre 0 e 30, com escores mais altos indicando maior impacto da doença na qualidade de vida do paciente.

IDQoL: Infants' Dermatitis Quality of Life - Medida subjetiva, reportada pelos pais do paciente, que avalia o grau de comprometimento da qualidade de vida de crianças atribuível ao eczema, considerando a semana anterior à aplicação do questionário. O escore final é obtido pela soma dos escores de cada questão e pontuações maiores indicam piora da qualidade de vida. No Brasil, o IDQoL não está validado.

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale - Escala de triagem sobre sintomas auto reportados de ansiedade e depressão. É composto por duas subescalas — uma para ansiedade (HADS-A) e outra para depressão (HADS-D), cada uma com 7 itens que são avaliados em uma escala Likert. O escore varia de 0 a 21 para cada subescala, indo de 0 a 42 para o escore total. Escores ≤ 7 são considerados normais; de 8 a 10, limítrofes; e ≥ 11 indicam ansiedade ou depressão.









 DISQUE ANS
0800 701 9656

 Formulário eletrônico
www.gov.br/ans

 Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS

 Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105

 [ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)  [@ANS_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)  [company/ans_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)  [@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)  [ansreguladoraofic](https://www.youtube.com/ansreguladoraofic)



25ª Reunião Técnica da COSAÚDE

23/01/2024

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	AKNAR FREIRE DE CARVALHO CALABRICH	AMB/SBOC
2	ANA CARLA DE SOUZA NOGUEIRA	COFFITO
3	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
4	ANDREIA APARECIDA OLIVEIRA BESSA	FEBRARARAS
5	ANNA PAULA N. DE SOUSA	ANS
6	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
7	ARTHUR ACCIOLY ROSA	SOCIEDADE BRASILEIRA DE RADIOTERAPIA
8	BEATRIZ BATTISTELLA NADAS	CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS MUNICIPAIS DE SAÚDE - CONASEMS
9	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
10	CARKA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
11	CARLA CRISTINA DAS NEVES GRILO	ANS
12	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
13	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
14	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
15	CASSIO IDE ALVES	CASSIO IDE ALVES
16	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
17	CLARISSA BALDOTTO	GRUPO BRASILEIRO DE ONCOLOGIA TORÁCICA
18	CLÁUDIO ABRAHÃO DO AMARAL	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASMÁTICOS - ABRA
19	CLESO ANDRE GUIMARÃES JUNIOR	CFO
20	DANIEL BARAUNA	CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS - CMB
21	DANIELLE KIERTSMAN HARARI	ABRA - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASMÁTICOS
22	EDUARDO BLAY LEIDERMAN	ABRAMGE
23	FABIANA ZANGIACOMO DA SILVA BOSNICH	SANOFI

24	FELIPE UMEDA VALLE	CAECS/ANS
25	FLAVIA HARUMI RAMOS TANAKA	ANS
26	GEISA DOS SANTOS LUZ	AFAG
27	GEORGIA ANTONY GOMES DE MATOS	SESI DEPARTAMENTO NACIONAL - REPRESENTANDO A CNI
28	GRACCHO BOGÉA DE MELO E ALVIM NETO	FBH
29	GUSTAVO NADER MARTA	SOCIEDADE BRASILEIRA DE RADIOTERAPIA
30	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
31	JACQUELINE NUNES DE MENEZES	SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA ONCOLÓGICA
32	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
33	JOSE MAURICIO S. C. MOTA	SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA (SBOC)
34	LARA CRISTINA SANTOS DE OLIVEIRA	LARA CRISTINA SANTOS DE OLIVEIRA
35	LEONARDO MOTTA SOARES	AGENCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
36	LETICIA JABASE	ASTRAZENECA
37	LETÍCIA RIGO	SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA NUCLEAR
38	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALASSEMIA
39	LUCIANA HOLTZ DE CAMARGO BARROS	ONCOGUIA/CNS
40	LUIZ FERNANDO DE OLIVEIRA MODERNO	COFFITO
41	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL
42	MARIA ALICE MELLO CHAVES	UNIDAS
43	MARIA CECILIA JORGE BRANCO MARTINIANO DE OLIVEIRA	AFAG
44	MARIA CRISTINA DE SOUZA LEÃO ATTAYDE	SECRETARIA DE REFORMAS ECONÔMICAS - MINISTÉRIO DA FAZENDA
45	MARTA SUNDFELD	ANS
46	MAURICIO DENER CORDEIRO	SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA
47	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
48	MIRIAN CARVALHO LOPES	ANS
49	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
50	NORMA DE PAULA MOTTA RUBINI	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA
51	PAULO ANTONIO OLDANI FELIX	SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA
52	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

53	RENE JOSÉ MOREIRA DOS SANTOS	CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE CONASS
54	RILDO PINTO DA SILVA	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DA INDÚSTRIA
55	ROBERTOVELLASCO	FBH
56	RÔMULO BEZERRA MARQUES	FEBRARARAS- FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE DOENÇAS RARAS
57	SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BRASIL UNIMED BH
58	SIMONE ASSUMPCÃO PEROBA	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DO COMERCIO
59	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
60	VALERIA NASCIMENTO BRION	CNC
61	VÂNIA CRISTINA DOS SANTOS TAVARES	ANS
62	VILMA DUARTE	ABRAZ
63	WAGNER GONÇALVES SALTORATO	APAE BRASIL
64	WAGNER GUIMARAES GALVAO CESAR	CNS - BIORED
65	WALACE DIAS FREITAS	MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO E ASSISTÊNCIA SOCIAL, FAMÍLIA E COMBATE À FOME - MDS.
66	WALQUIRIA CRISTINA BATISTA ALVES	ABRAZ- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER