

Relatório Preliminar da COSAÚDE – Dupilumabe para dermatite atópica como tratamento sistêmico em segunda linha (UAT 55)

No dia 13 de setembro de 2022, no primeiro dia da 9ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada discussão sobre a proposta de atualização do Rol para *Dupilumabe* para *dermatite atópica como tratamento sistêmico em segunda linha*.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei n.º 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 do Relatório de Análise Crítica pela ANS e de contrapontos por representantes da Unimed do Brasil.

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:

- COFEN, Conselho Nacional de Saúde, Fundação Procon-SP, NUDECON, CNC, Federação Brasileira de Hospitais e CFM manifestaram posicionamento favorável à incorporação;
- ABRAMGE, UNIDAS, FenaSaúde e SINOG manifestaram-se desfavoráveis à incorporação, devido ao Grade com certeza de evidência baixa, IO de 1,8 bilhão em 5 anos, além do QALY de 8x o PIB per capita /ano. Acrescentaram que essa tecnologia evidencia a necessidade da definição de um limiar de custo efetividade incremental além de, mais uma vez, explicitar a necessidade de todos os stakeholders, inclusive os laboratórios farmacêuticos, se esforçarem para atender as necessidades e o acesso dos pacientes e de sustentabilidade do sistema, adequando os preços (existe a possibilidade de solicitarem a adequação do preço CMED para baixo);
- AMB endossou a posição das Sociedades Médicas de Especialidade - Alergologia e Dermatologia, manifestando-se favorável à incorporação;
- Unimed do Brasil manifestou-se contrária à incorporação, conforme contrapontos apresentados na reunião;

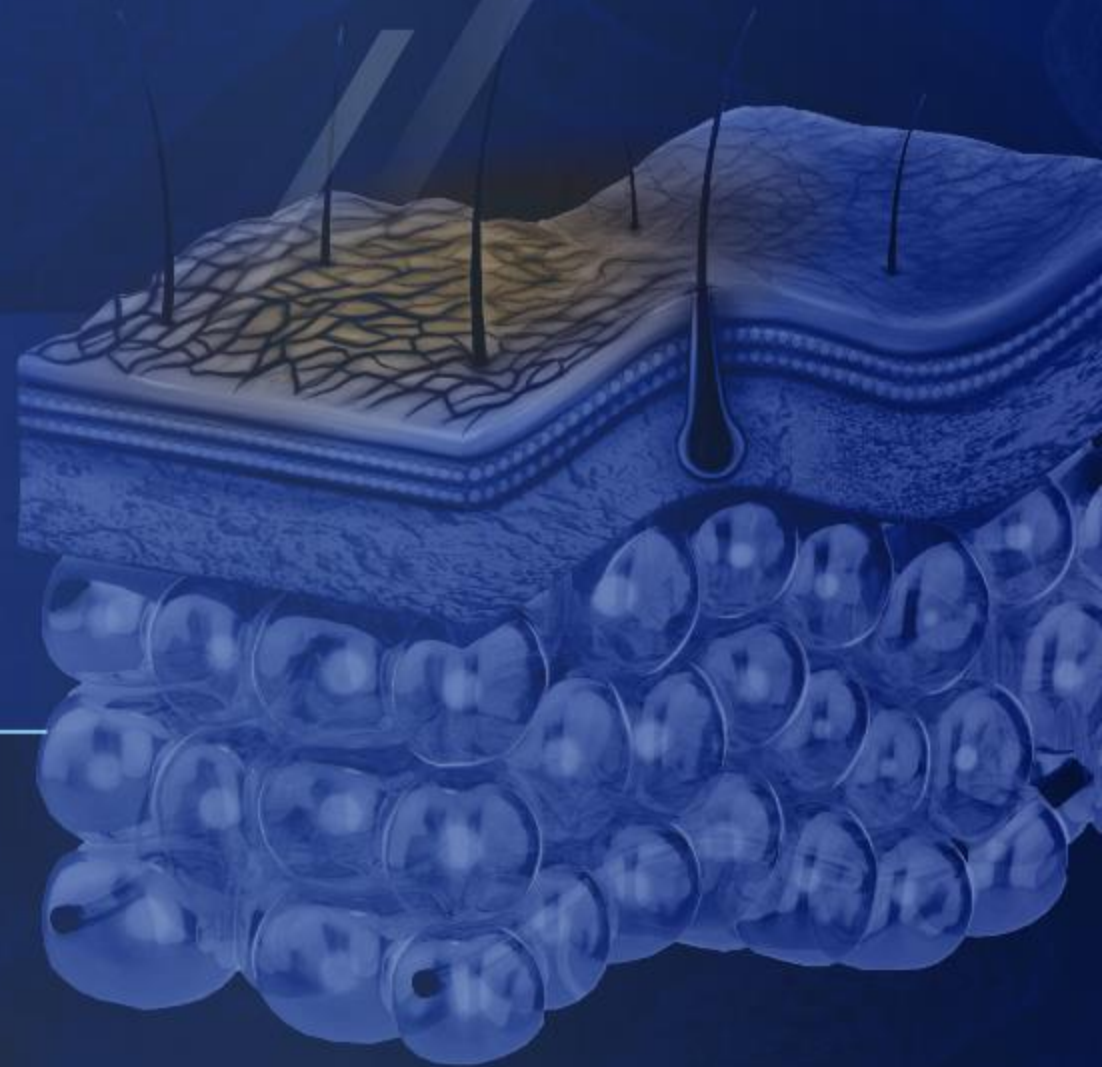
- CNI manifestou posicionamento favorável desde que: (1) o laboratório reveja a questão do preço, para torna-lo custo-efetivo; (2) a DUT preveja também quando deve ser interrompido, a exemplo do que ocorreu com o NICE;
- Federação Brasileira de Hemofilia é favorável à incorporação do Dupilumabe, que com certeza dará saúde e qualidade de vida às pessoas com dermatite atópica grave, e suas famílias. Lembrando que pacientes saudáveis serão geradores de impostos, com qualidade de vida, inseridos na sociedade, e o mais importante, sem dores, prurido, infecções secundárias provocadas pela doença. Ressaltou que a dermatite atópica é uma doença desassistida.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

PROPOSTA DE INCORPORAÇÃO DE DUPILUMABE PARA DERMATITE ATÓPICA GRAVE



Declaração de Conflitos de Interesse

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

2

Dra. Fabiana Bosnich, MD MBA

CRM/SP 1.13115

Gerente Médica Sênior

Sanofi Medley farmacêutica Ltda.

Priscila Azevedo 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	

Proposta de incorporação de dupilumabe:

Tecnologia Proposta: DUPILUMABE

Motivação para apresentação da proposta:

- **A Dermatite Atópica (DA) Grave** está associada a uma carga médica e psicossocial substancial, **afetando consideravelmente a produtividade e qualidade de vida dos pacientes em diferentes domínios;**
- **Adultos com DA relatam mais visitas ao consultório médico, ao serviço de emergência, dias de trabalho perdidos** e menores pontuações em escores que avaliam a saúde geral, o funcionamento social e a saúde mental em comparação com a população em geral.
- Atualmente, **não há tratamento disponível na Saúde Suplementar para DA;**
- **Dupilumabe é efetivo** no controle da DA Grave, demonstrando **melhora clinicamente significativa em todos os desfechos avaliados na população de interesse;**
- Possui **adequado perfil de segurança** suportado por dados de longo prazo

Indicação Proposta: 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:

- SCORAD superior a 50;
- EASI superior a 21;
- DLQI superior a 10.

DERMATITE ATÓPICA (DA) é uma dermatose crônica, sistêmica, imunomediada, complexa, multifatorial¹⁻¹⁰



Imagem gentilmente cedida pela Dr. Daniel Lorenzini, com consentimento do paciente

Ocorre em 2-9% dos adultos.^{1,6-8}

BR: 2,7% prevalência, sendo 8,3% grave.⁶⁻⁸



O impacto da Dermatite Atópica moderada a grave na saúde geral dos pacientes é comparável ao de outros distúrbios crônicos graves.⁹⁻¹⁰



O risco de ansiedade aumentou em **44%²**



Risco de insônia aumentou em **79%²**



Risco de depressão aumentou em **41%²**

1. Taylor K, et al. *Br J Dermatol.* 2017;176(6):1617-1623. 2. E. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:769-779 /3. Kim BE, et al. *Clin Immunol.* 2008;126:332-337. 4. Darsow U, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:317-328. 5. Williams MR, Gallo RL. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15:65. 6. Hoffjan S, Stemmler S. *Arch Dermatol Res.* 2015;307:659-670. 7. Taylor K, et al. *Br J Dermatol.* 2017;176(6):1617-1623. 8. Pontes LM, et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com diagnóstico de dermatite atópica atendidos no serviço de dermatologia BWS, São Paulo – SP. *BWS Journal.* 2020;3:1-6 9. Lynde CW, et al. *J Cutan Med Surg.* 2018;22(1):78-83. 9. 10. Arkwright PD, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(2):142-151. Silverberg JI, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:1246-1252.e1

Pacientes com Dermatite Atópica experimentam efeitos debilitantes que impactam o dia-a-dia ¹⁻⁴

Sintomas da DA (ex. Prurido)
Coceira intensa e frequente¹

80 noites de sono por ano podem ser afetadas pela doença em adultos¹

Exacerbações da Doença (ex. Crises)
Sinais e sintomas persistentes²



Comorbidades, incluindo Infecções Cutâneas
Outras doenças atópicas¹
Infecções, bacterianas, virais e fúngicas³

QV comprometida
Atividades diárias, funcionamento social e decisões ao longo da vida^{1,4}
38% alteram sua trajetória educacional ou de carreira devido à doença⁷

Distúrbios de Saúde Mental
Ansiedade e depressão¹

26 dias de trabalho podem ser perdidos por ano devido à doença em adultos⁵

Os pacientes com dermatite atópica também relatam dor^{8*}

1. Simpson EL et al. J Am Acad Dermatol 2016;74:491-498. 2. Zuberbier T et al. J Allergy Clin Immunol 2006;118:226-232. 3. Simpson EL. Curr Dermatol Rep 2012;1:29-38. 4. Whiteley J et al. Curr Med Res Opin 2016;1-7. 5. De Bruin-Weller M, et al. Br J Dermatol

Os defeitos de barreira expõem os pacientes a infecções, as quais podem levar a hospitalização

Mais da metade dos pacientes com DA, em estudos feitos no Brasil, tiveram colonização por *S. aureus* e pelo menos uma hospitalização por DA.

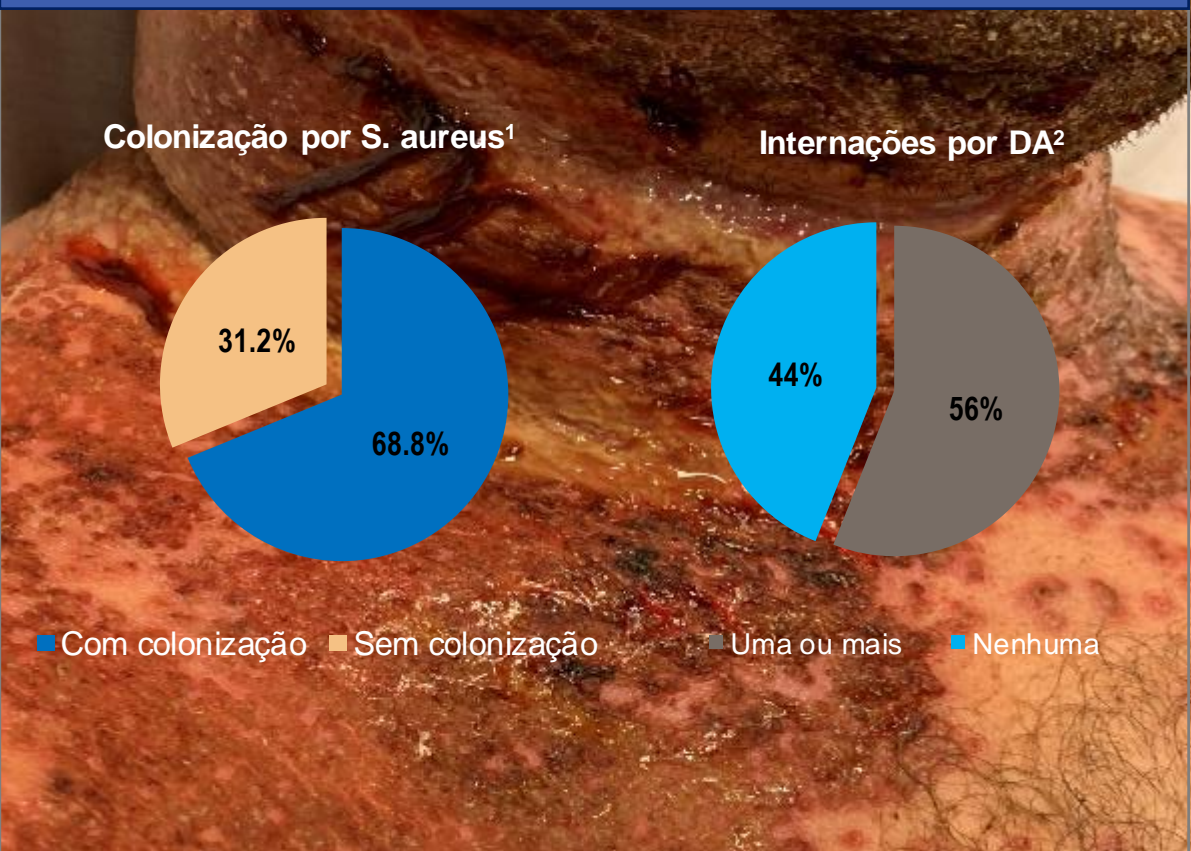
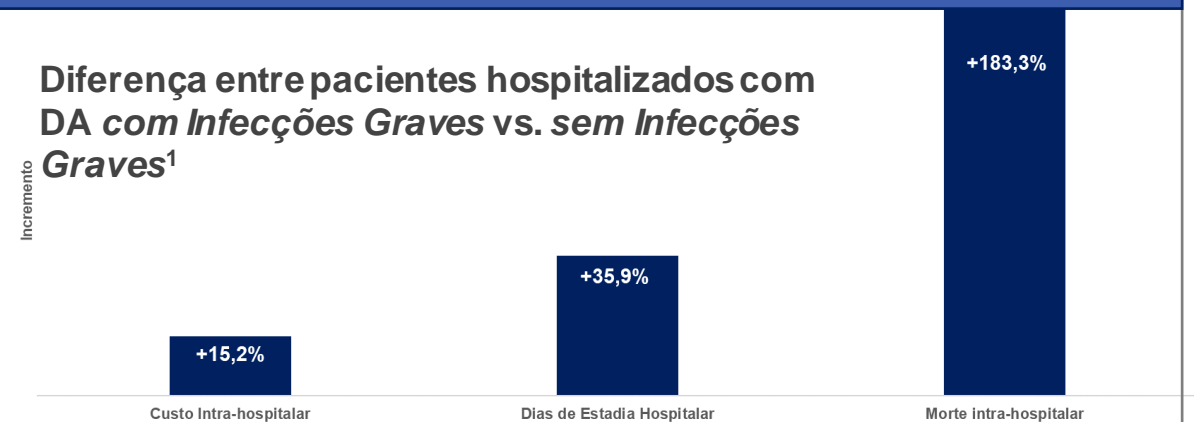


Imagem gentilmente cedida pela Dr. Daniel Lorenzini, com consentimento do paciente

As infecções em pacientes com DA incrementam os custos e a mortalidade intra hospitalares.

Diferença entre pacientes hospitalizados com DA com Infecções Graves vs. sem Infecções Graves¹



Diferença de risco de Infecções em Pacientes com DA vs. sem DA¹



Narla S, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and serious cutaneous, multiorgan and systemic infections in US adults. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2018 Jan 1;120(1):66-72.

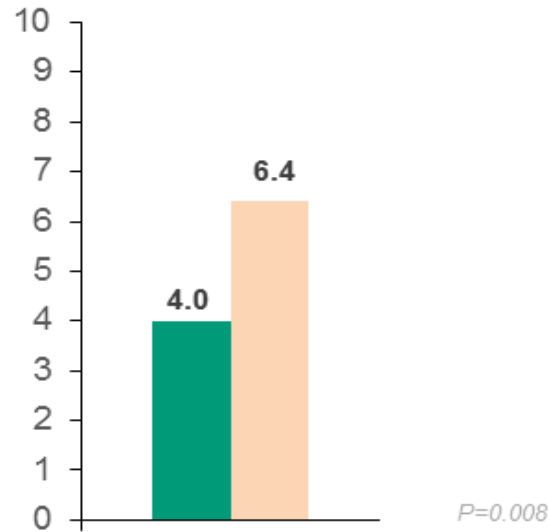
(1) Lipnarski C, d'Azevedo PA, Quinto VP, Bessa G, Bonamigo RR. Colonization by *S. Aureus* increases the EASI and the number of appointments by patients with atopic dermatitis: cohort with 93 patients. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2013 Aug;88(4):518-21.

(2) Orfali RL, Shimizu MM, Takaoka R, Zaniboni MC, Ishizaki AS, Costa AA, Tiba AP, Sato MN, Aoki V. Atopic dermatitis in adults: clinical and epidemiological considerations. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2013 Jun;59(3):270-5.

A Dermatite Atópica tem um impacto negativo na vida dos pacientes mais importante do que na psoríase¹

Impacto da DA e Psoríase na QoL e Trabalho¹

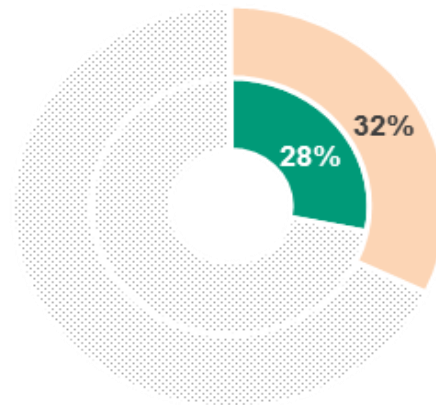
Número de dias impossibilitado de trabalhar nos últimos dois meses



■ Pacientes com psoríase
n=1,678

Pacientes com DLQI>10

DLQI>10 Indica "muito grande" ou "extremamente grande" efeito na vida do paciente



■ Pacientes com Dermatite Atópica
n=2,009

Psoríase

Dermatite Atópica



Cobertura para psoríase no ROL da ANS:

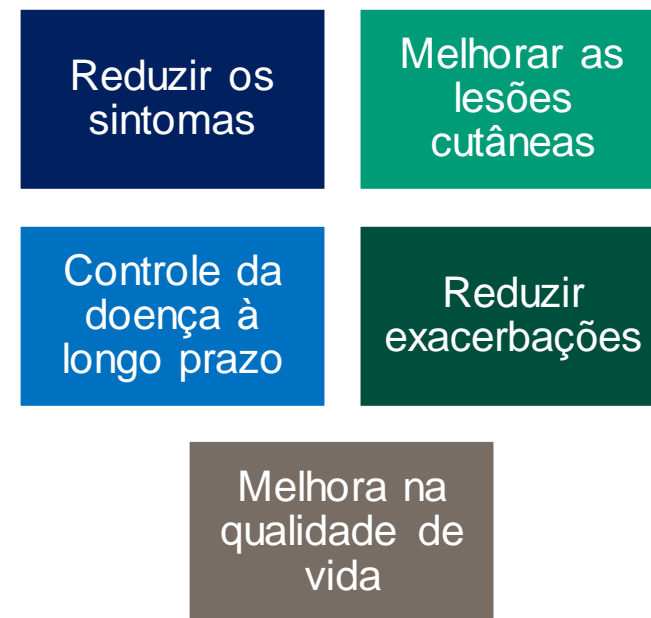
- Fototerapia
- 08 Imunobiológicos disponíveis para o tratamento na DUT 65.5

O diagnóstico da dermatite atópica é clínico, embasado pelo posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria, 2017

Fluxograma de critérios clínicos para o diagnóstico de dermatite atópica¹



Objetivo do tratamento da DA centrado no paciente^{1,2*}



Linha de Cuidado de Dermatite Atópica

Diagnóstico- Ferramentas Clínicas

Instrumentos para abordar desfechos em **pacientes adultos com DA:**

Sinais clínicos

- | EASI
- | SCORAD
- | IGA
- | BSA



Sintomas relatados pelo paciente

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



Qualidade de vida

- | DLQI
- | QoLIAD
- | EQ-5D



Controle de doença a longo prazo

- | ADCT
- | RECAP



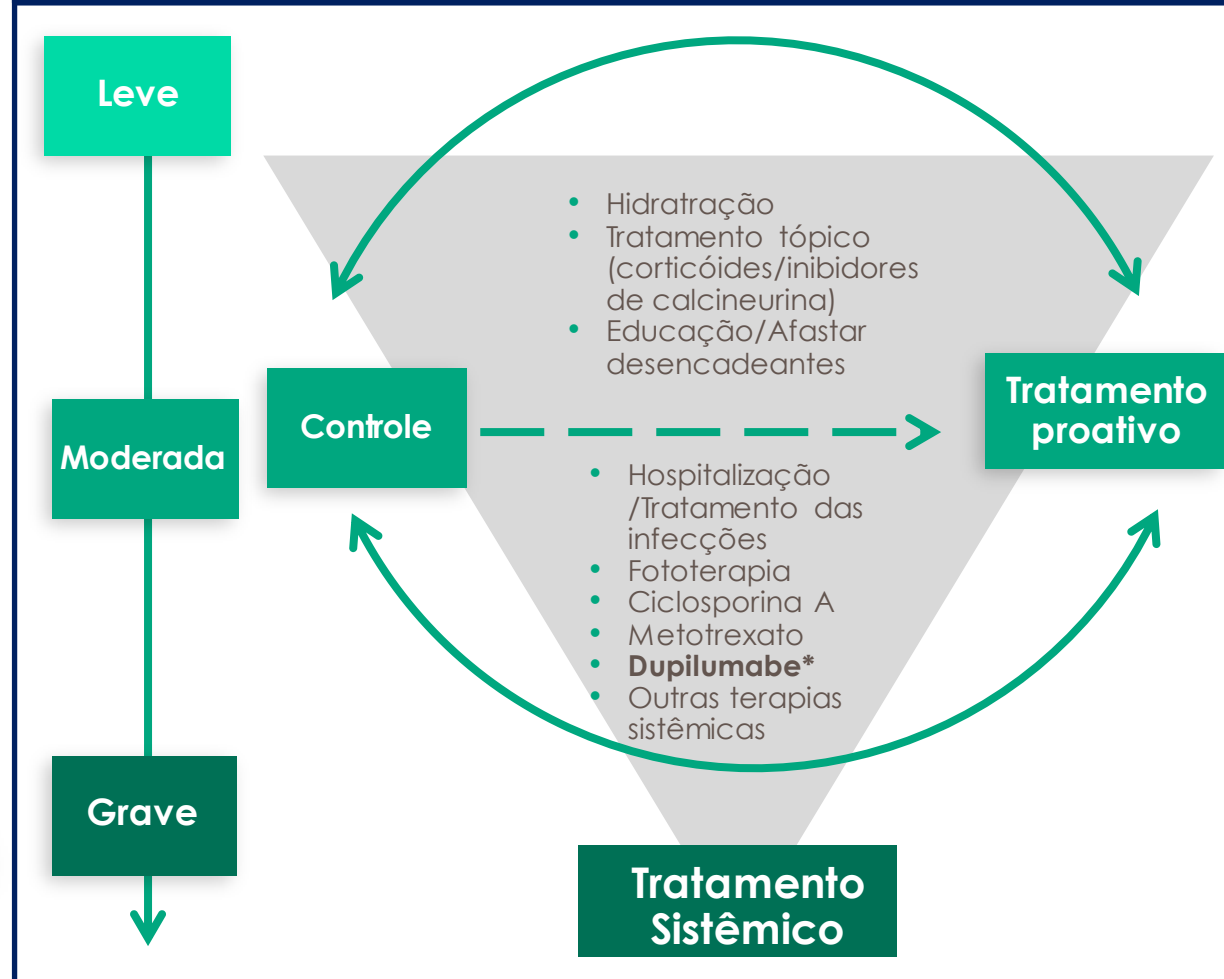
Recomendação de manejo da dermatite atópica pelas Sociedades Médicas do Brasil – ASBAI, SBD e SBP

Manejo da Dermatite atópica pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria, 2017: considera **dupilumbe** como terapia sistêmica para DA grave ou DA refratária à terapia habitual¹

MANEJO DA DERMATITE ATÓPICA PELA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA E DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017: CONSIDERA DUPIUMBE COMO TERAPIA SISTÊMICA PARA DA GRAVE OU DA REFRATÁRIA À TERAPIA HABITUAL¹



Manejo da Dermatite atópica pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2019: considera **dupilumbe** como terapia sistêmica para pacientes com DA moderada a grave¹



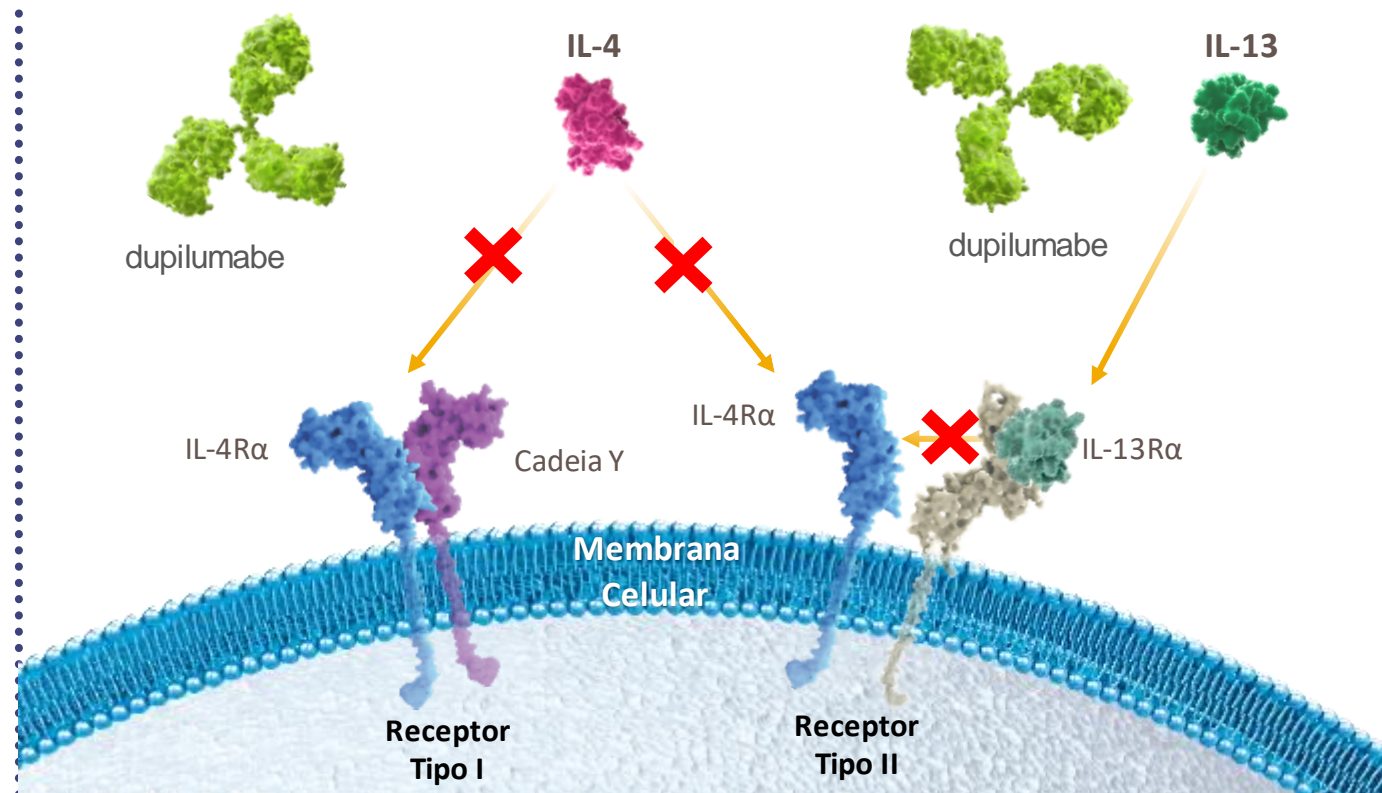
**Sociedade Brasileira de Dermatologia
 *Uso em adultos e adolescentes acima de 12 anos
 1. Aoki V et al. An Bras Dermatol. 2019;94(2 Suppl 1):S67-75.

Descrição da tecnologia em Saúde

Dupilumabe: Bloqueio de DUAS interleucinas- IL4 e IL13

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



Tecnologia	Mecanismo de Ação	Posologia em Dermatite Atópica Moderada a Grave Adultos	Via de Administração
dupilumabe	anticorpo monoclonal IgG4 recombinante humano antagonista da IL-4 e da IL-13.	Dose inicial de 600mg, seguida de 300mg , administrada a cada 2 semanas	S.C.

Descrição da tecnologia em Saúde

Dupilumabe: Bloqueio de DUAS interleucinas- IL4 e IL13

ORIGINAL ARTICLE  WILEY

Dupilumab significantly improves skin barrier function in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis

Evgeny Berdyshev¹ | Elena Goleva¹ | Robert Bissonnette² | Irina Bronova¹ | Anna Sofia Bronoff¹ | Brittany N. Richers¹ | Shannon Garcia¹ | Marco Ramirez-Gama¹ | Patricia Taylor¹ | Amy Præstgaard² | Innocent Agueusop⁴ | Paulline Jurvilliers² | Mark Boguniewicz¹ | Noah A. Levit³ | Ana B. Rossi² | Annie Zhang³ | Donald Y. M. Leung¹

REVIEW ARTICLE

Dupilumab therapy in atopic dermatitis is safe during COVID-19 infection era: A systematic review and meta-analysis of 1611 patients

Amr Ehab El-Qushayri¹ | Mariam Abdelmageed Mahmoud² | Samar Salman²

Original Article

Dupilumab Treatment Reduces Hospitalizations in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis

Jonathan I. Silverberg, MD, PhD, MPH^a, Norma P.M. Rubini, PhD^b, Mario C. Pires, MD^c, Ana B. Rossi, MD, CMD^d, Annie Zhang, MD, MPH^d, Zhen Chen, PhD, MPH^e, Noah A. Levit, MD, PhD^e, Jingdong Chao, PhD^e, Brad Shumel, MD^e, and Gaëlle Bégo-Le Bagousse, MS^f *Washington, DC; Rio de Janeiro and São Paulo, Brazil; Cambridge, Mass; Tarrytown, NY; Chilly Mazarin, France*

American Journal of Clinical Dermatology
<https://doi.org/10.1007/s40227-022-00485-0>

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Dupilumab Provides Acceptable Safety and Sustained Efficacy for up to 4 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis

Lisa A. Beck¹ · Mette Deleuran² · Robert Bissonnette² · Marjolein de Bruin-Weller³ · Ryszard Galuz⁴ · Takeshi Nakahara⁵ · Seong Jun Seo⁶ · Faisal A. Khokhar⁶ · Jignesh Vakil⁶ · Jing Xian⁶ · Alnara Rodriguez Marco¹⁰ · Noah A. Levit⁸ · John T. O'Malley¹¹ · Arsalan Shabir⁹

Australasian Journal of Dermatology 

Letter to the Editors | Full Access

The cost of dupilumab treatment for severe atopic dermatitis is largely offset by broader health-care savings and improvement in quality of life

Harrison A. Edwards¹ | Erin K. McMeniman

Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis

Emma Gullman-Yassky, MD, PhD,^{1,2} Robert Bissonnette, MD,³ Benjamin Ungar, MD,^{4,5} Mayte Suárez-Farinas, PhD,^{1,2,4} Marius Ardeleanu, MD,⁶ Hitokazu Ekaki, MD, PhD,⁷ Maria Suprun, MSc,⁸ Yael Estrada, BSc,⁹ Hui Xu, MSc,⁹ Xiangyu Peng, MSc,⁹ Jonathan I. Silverberg, MD, PhD, MPH,¹⁰ Alan Menter, MD,¹¹ James G. Krueger, MD, PhD,⁴ Hick Zhang, PhD,¹² Uaman Chaudhry, BS,¹³ Brian Swanson, PhD,¹⁴ Neil M. H. Graham, MD, MPH,¹⁵ Gianluca Pirozzi, MD, PhD,¹⁶ George D. Yancopoulos, MD, PhD,¹⁷ and Jennifer D. D. Hamilton, PhD¹⁸ *New York and Tarrytown, NY; Montreal, Quebec, Canada; Fukuoka, Japan; Chicago, IL; Dallas, TX; and Redwood City, CA*

See related commentary on pg 15

ORIGINAL ARTICLE

IL-4R α Blockade by Dupilumab Decreases *Staphylococcus aureus* Colonization and Increases Microbial Diversity in Atopic Dermatitis

Chris Callaway^{1,2}, Teruaki Nakatsuji³, Rob Knight^{1,4,5}, Tamasz Kosciolsek¹, Alison Verbanck¹, Paul Kotol⁶, Marius Ardeleanu⁶, Thomas Hultsch⁷, Emma Gullman-Yassky⁸, Robert Bissonnette⁹, Jonathan I. Silverberg¹⁰, James Krueger¹¹, Alan Menter¹², Neil M.H. Graham¹³, Gianluca Pirozzi¹⁴



Journal of Dermatological Treatment

ISSN: (Print) (Online) journal homepage: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08918240.2022.2081200>

Laboratory safety of dupilumab for up to 3 years in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from an open-label extension study

Lisa A. Beck, Diamant Thaçi, Mette Deleuran, Marjolein de Bruin-Weller, Zhen Chen, Faisal A. Khokhar, Meng Zhang, Zafer E. Ozturk & Brad Shumel

60%QUEDA NA PONTUAÇÃO DA ESCALA DE PRURIDO CONSISTENTE NOS ESTUDOS CLÍNICOS ^{1,2,3}

~95%REDUÇÃO NA EXTENSÃO E GRAVIDADE DA LESÃO ^{1,2,3}
Melhora percentual média na pontuação do EASI a partir do período basal

80%MEDIDAS DE QUALIDADE DE VIDA MELHORADAS ^{1,2,3}

Dupilumabe reduz 60% hospitalizações de DA como causa e 49% REDUÇÃO das hospitalizações em geral. ⁴

Dupilumabe melhorou significativamente os parâmetros de sucesso no tratamento na DERMATITE ATÓPICA, sendo um divisor de águas para o paciente



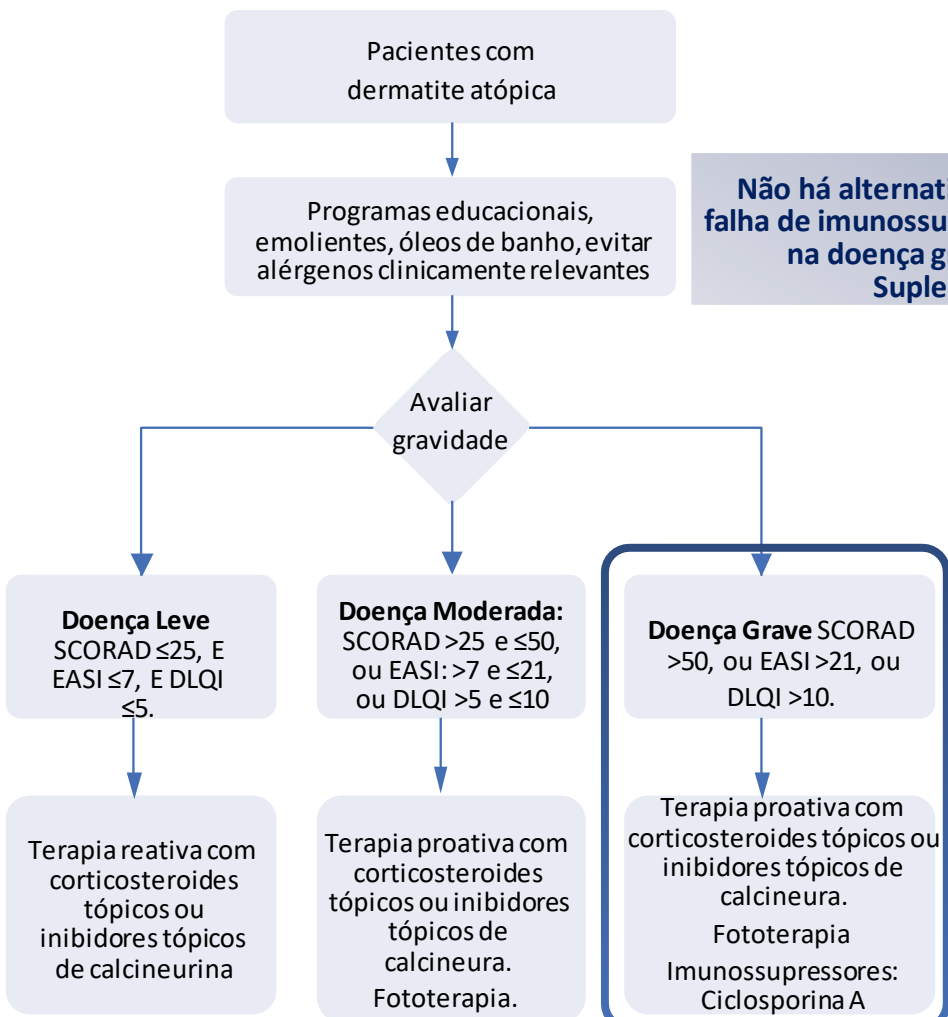
Primeiro e único imunomodulador direcionado para inibir especificamente a sinalização de IL-4 e IL-13, reduzindo a inflamação subjacente ^{1,2,3}

Perfil de segurança demonstrado e estabelecido em 500.000 pacientes ao redor do mundo⁶

Não há necessidade de testes laboratoriais antes do início da terapia ou como monitoramento ¹⁻⁷

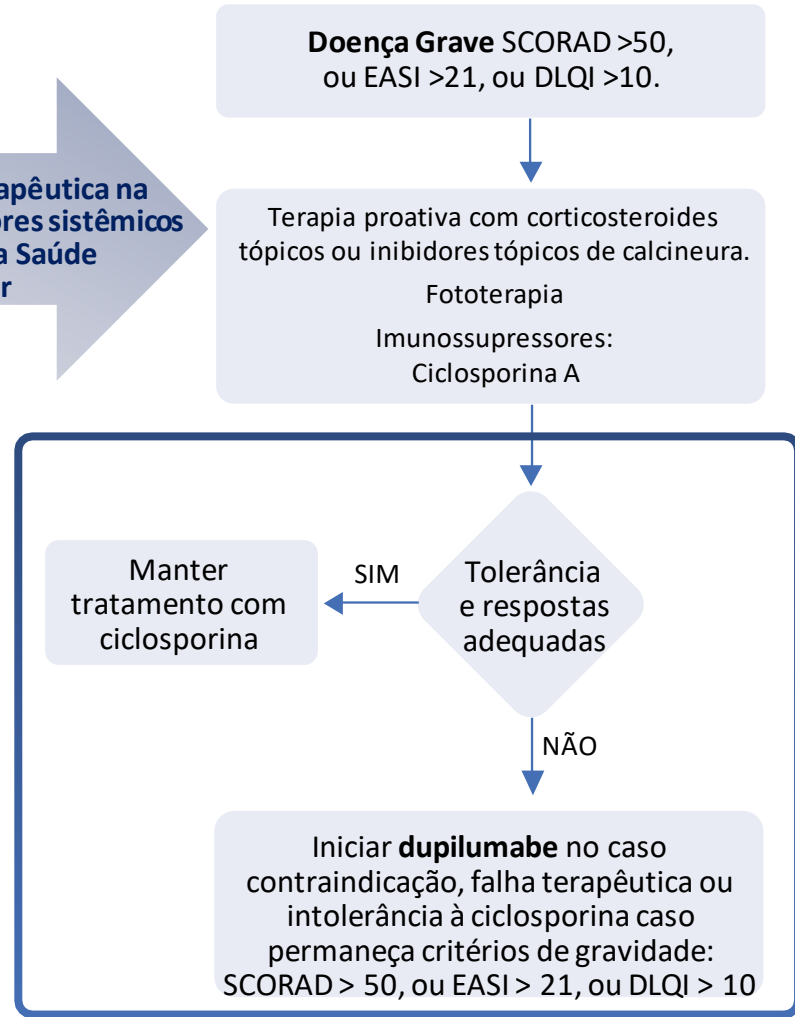
Imagem gentilmente cedida pela Dr. Daniel Lorenzini, com consentimento do paciente

Fluxograma Atual de Tratamento



Não há alternativa terapêutica na falha de imunossuppressores sistêmicos na doença grave na Saúde Suplementar

Fluxograma Proposto de Tratamento



OBJETIVO:

Possibilitar o uso de dupilumabe, exclusivamente a pacientes com doença grave, como última linha terapêutica (falha, intolerância ou contra-indicação à ciclosporina)

PROPOSIÇÃO DE DUT:

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

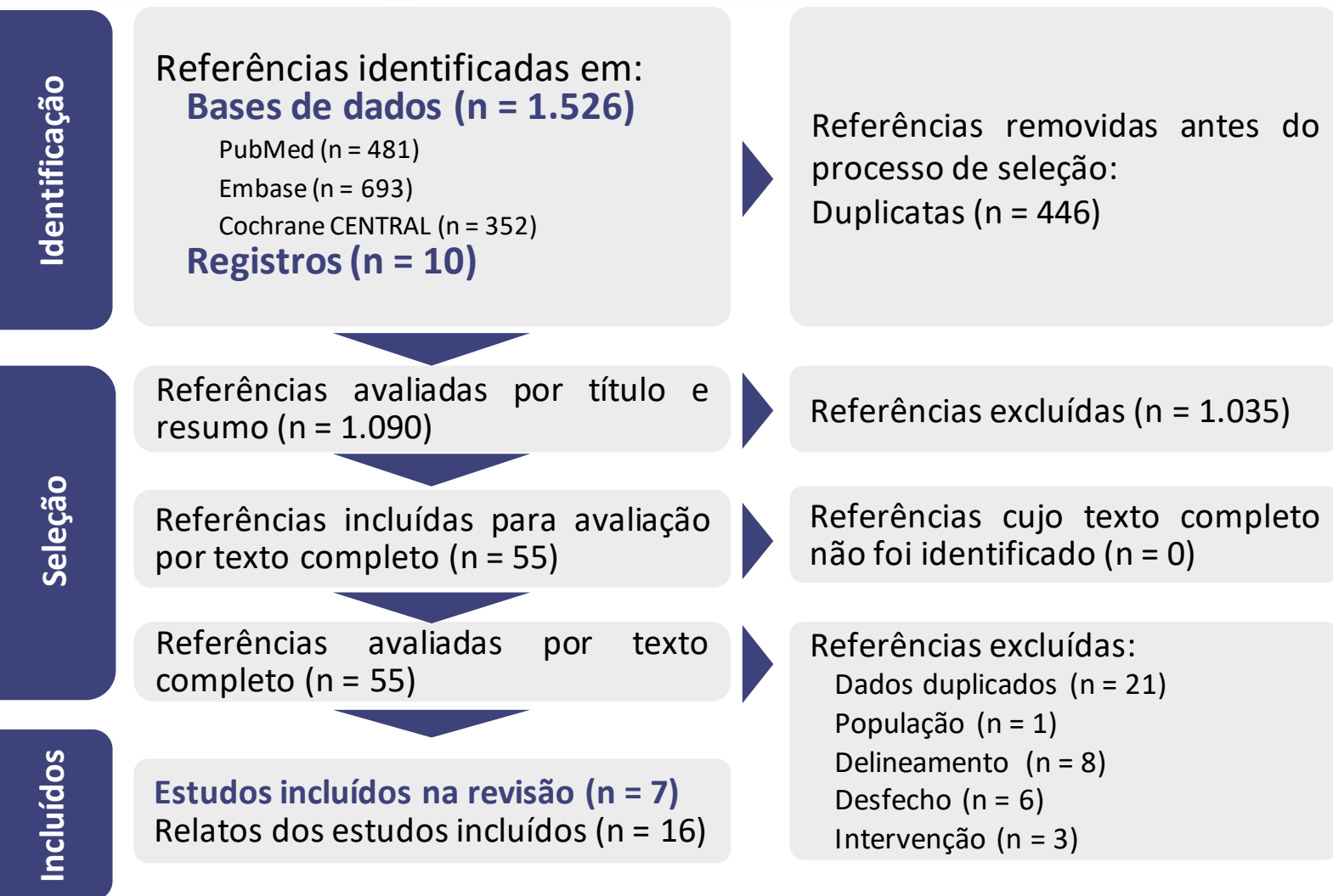
- SCORAD superior a 50;
- EASI superior a 21;
- DLQI superior a 10.

Objetivo: *identificar evidências acerca da eficácia e segurança do dupilumabe no tratamento de pacientes com dermatite atópica moderada ou grave, não respondedores ou intolerantes ao tratamento com ciclosporina e corticosteroides tópicos.*

Componente	Definição
População	Pacientes adultos com dermatite atópica moderada ou grave, não respondedores ou intolerantes ao tratamento com ciclosporina e corticosteroides tópicos.
Intervenção	Dupilumabe associado à terapia padrão.
Comparadores	Terapia padrão.
Desfechos	<ul style="list-style-type: none">• Desfechos de eficácia: escores avaliando extensão e/ou gravidade da doença (como EASI, SCORAD, BSA, IGA), qualidade de vida (DLQI) e desfechos reportados pelo paciente, como sono, prurido, depressão e ansiedade.• Segurança.
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado (ECR).

Revisão sistemática de literatura para dupilumabe

Busca e seleção das evidências



- 1.090 registros identificados em diversas bases de dados.
- Processo de triagem e seleção – dois revisores independentes.
- Foram incluídas 16 publicações referentes a sete estudos.
- **Destes, quatro estudos apresentaram dados específicos para a população de interesse** (pacientes não respondedores ou intolerantes ao tratamento com ciclosporina e corticosteroides tópicos):
 - SOLO 1¹;
 - SOLO 2¹;
 - LIBERTY AD CHRONOS²;
 - LIBERTY AD CAFÉ³.

Estudos incluídos abrangem adequadamente as indicações propostas para a DUT

Estudo	População	N
R668-AD-1117 ¹⁻³	Adultos com DA moderada a grave há pelo menos 3 anos, com resposta inadequada a corticosteroide tópico ou sem indicação para uso.	125
LIBERTY AD SOLO 1 ⁴	Adultos com DA moderada a grave há pelo menos 3 anos, com resposta inadequada a corticosteroide tópico ou sem indicação para uso.	448
LIBERTY AD SOLO 2 ⁴	Adultos com DA moderada a grave há pelo menos 3 anos, com resposta inadequada a corticosteroide tópico ou sem indicação para uso.	469
LIBERTY AD CHRONOS ⁵⁻¹⁰	Adultos com DA moderada a grave há pelo menos 3 anos, com resposta inadequada a corticosteroide tópico ou sem indicação para uso.	421
LIBERTY AD CAFÉ ^{11,12}	Adultos com DA moderada a grave, com resposta inadequada a corticosteroide tópico ou sem indicação para uso nos 6 meses prévios ao início do estudo e histórico de exposição com resposta inadequada a ciclosporina, ou sem exposição prévia e inelegíveis a ciclosporina.	215
JADE COMPARE ¹³⁻¹⁵	Adultos com DA moderada a grave há pelo menos um ano, com resposta inadequada a corticosteroide tópico, sem indicação para uso ou necessidade de tratamento sistêmico nos 6 meses prévios ao início do estudo.	373
Zhao et al., 2021 ¹⁶	Adultos com DA moderada a grave há pelo menos 3 anos, com resposta inadequada a corticosteroide tópico ou sem indicação para uso.	165

- Foram incluídos 7 estudos, totalizando 2.216 pacientes.
- Na linha de base dos estudos incluídos:
 - Média EASI: 30,3 a 33,8
 - Média SCORAD: 64,1 a 69,7
 - Média DLQI: 12,8 a 18,5
- Resultados para a população de interesse foram reportados em 4 estudos, totalizando 503 pacientes.
 - LIBERTY AD CAFÉ – Apenas população de interesse

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
R668-AD-1117	+	+	+	+	+	+
LIBERTY AD SOLO 1	+	+	+	+	+	+
LIBERTY AD SOLO 2	+	+	+	+	+	+
LIBERTY AD CHRONOS	+	+	+	+	+	+
LIBERTY AD CAFÉ	+	+	+	+	+	+
JADE COMPARE	+	+	-	+	+	-
Zhao et al., 2021	+	+	+	+	+	+

- Os estudos incluídos apresentaram metodologia robusta e foram bem conduzidos. Apenas o estudo JADE COMPARE apresentou algumas preocupações relacionadas ao alto percentual de perdas.
- Considerando os estudos que apresentaram dados para a população de interesse, todos apresentaram baixo risco de viés para todos os domínios.

Círculos verdes representam baixo risco de viés e círculos amarelos moderado risco de viés. D1: Viés no processo de randomização; D2: Desvios da intervenção pretendida; D3: Viés devido a dados faltantes; D4: Viés na aferição dos desfechos; D5: Viés no relato dos desfechos.

Estudos incluídos são recentes e de boa qualidade, em especial na população proposta para a DUT

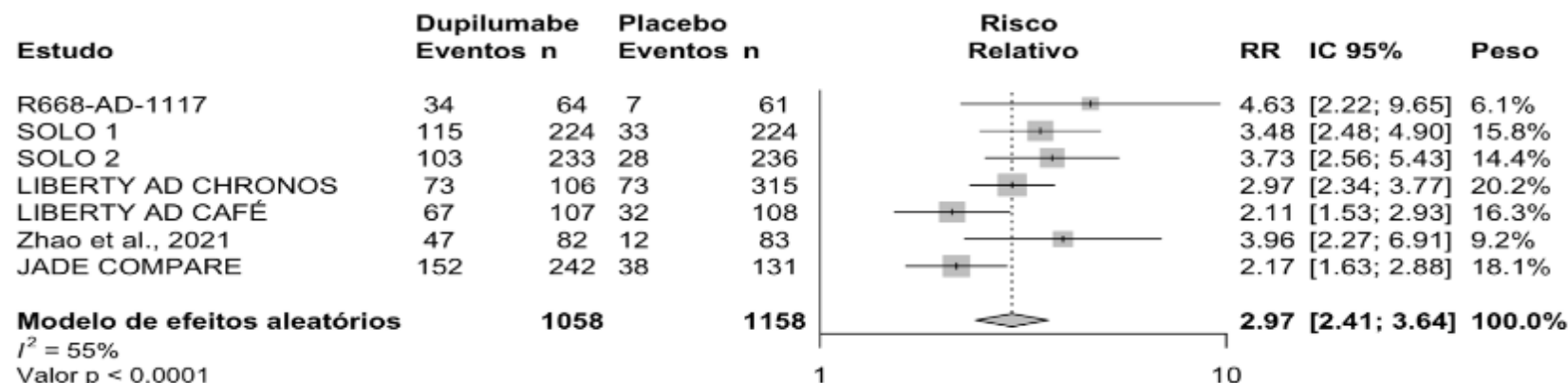
Metanálises em pares foram realizadas com os estudos acima

Resultados na população geral dos estudos

Dupilumabe demonstrou elevada efetividade, reduzindo de forma clinicamente significativa o EASI, assim como demais desfechos

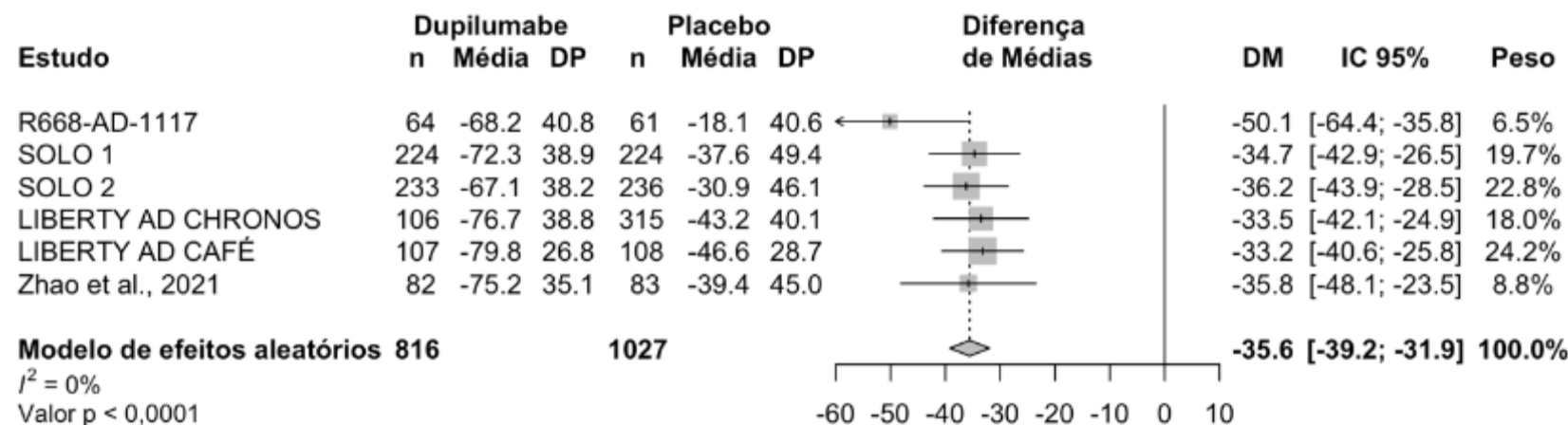
Desfecho primário dos estudos: EASI-75 – proporção de pacientes que reduziram em 75% o escore EASI – em 16 semanas.

EASI-75



- Dupilumabe aumentou em 197% a probabilidade do paciente atingir EASI-75 (GRADE - qualidade da evidência alta).

Escore EASI

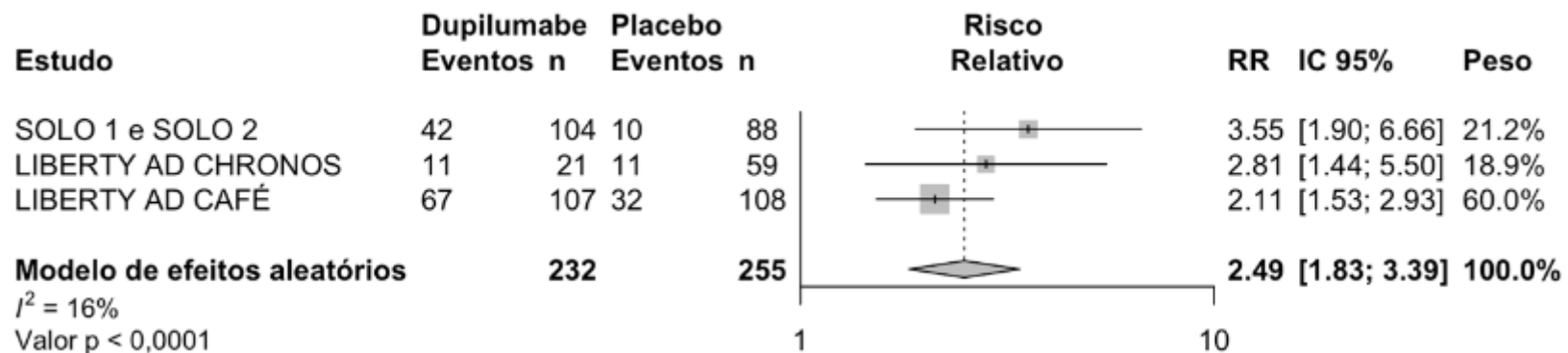


- Dupilumabe reduziu o escore EASI 35,6% a mais que placebo (GRADE - qualidade da evidência alta).

Resultados na população de interesse

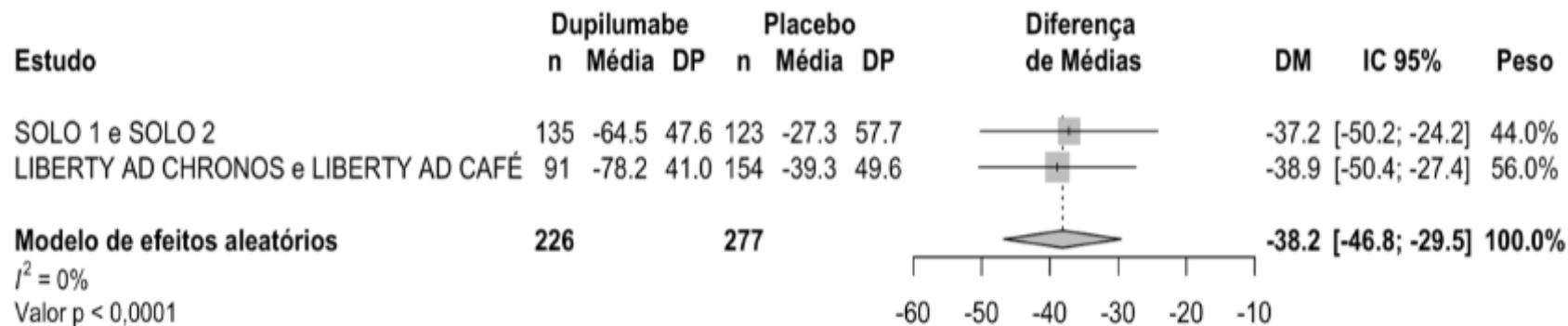
Os resultados relacionados a redução do EASI se mantiveram na população de interesse para a DUT proposta

EASI-75



- Dupilumabe também aumentou em 149% a probabilidade do paciente atingir o EASI-75 (qualidade da evidência alta).

Score EASI

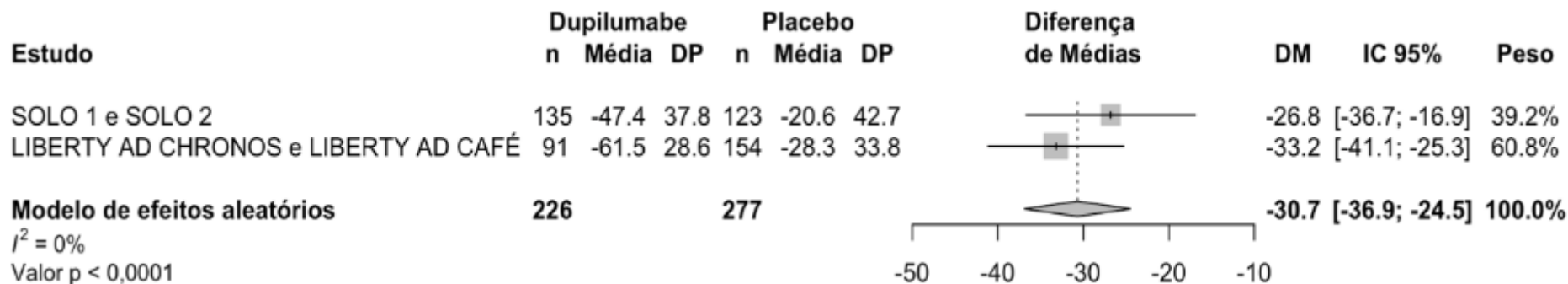


- Dupilumabe reduziu o escore EASI 38,2% a mais que placebo (qualidade da evidência alta).

Resultados na população de interesse

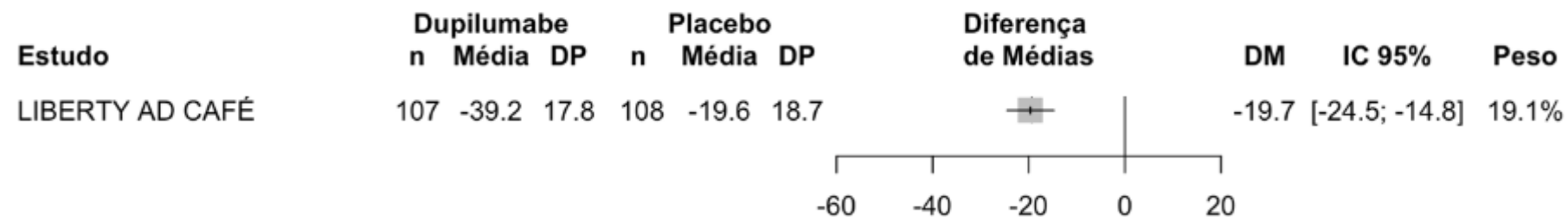
Dupilumabe demonstrou redução clinicamente significativa do SCORAD e da área corporal afetada (BSA) com alta qualidade de evidência

SCORAD



- Redução do escore SCORAD 30,7% a mais que placebo (qualidade da evidência alta).

Área de superfície corporal afetada (BSA)

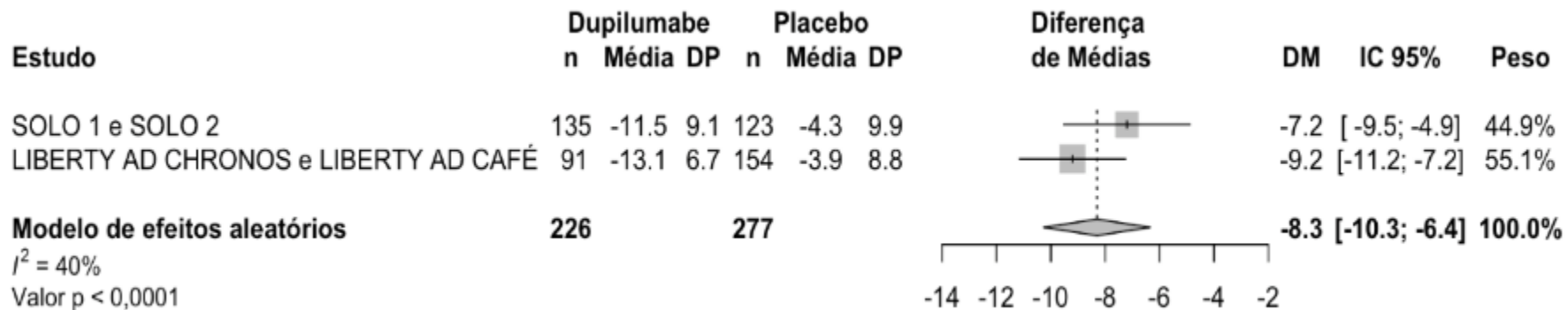


- Redução da área corporal afetada em 19,7% a mais que placebo (qualidade da evidência alta).

Resultados na população de interesse

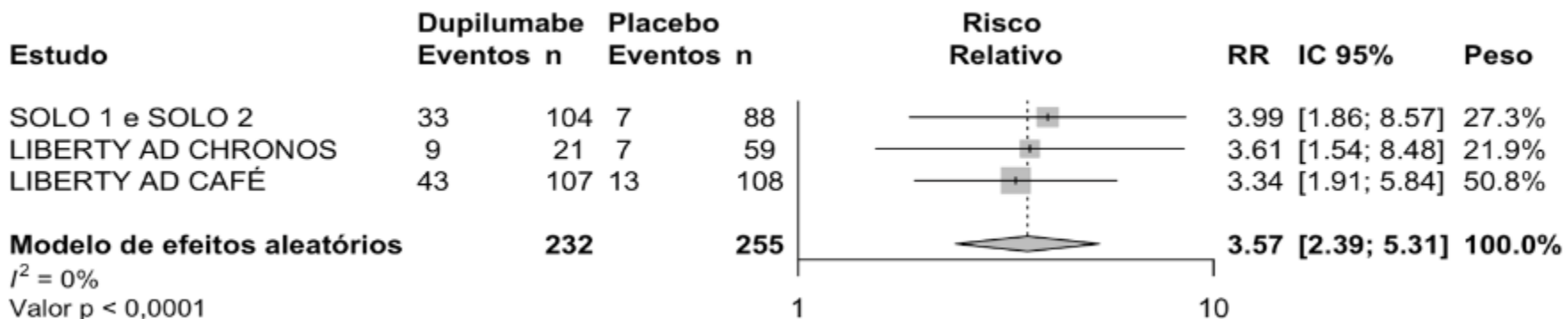
Dupilumabe é efetivo nos desfechos subjetivos reportados pelos pacientes (PRO) com alta qualidade da evidência

Escore POEM*



- Redução do escore POEM* em 8,3 pontos a mais que placebo (qualidade da evidência alta).

Prurido (PP-NRS: redução de 4 ou mais pontos)



- Aumento de 257% na melhora clinicamente significativa (redução de 4 ou mais no PP-NRS) no prurido (qualidade da evidência alta).

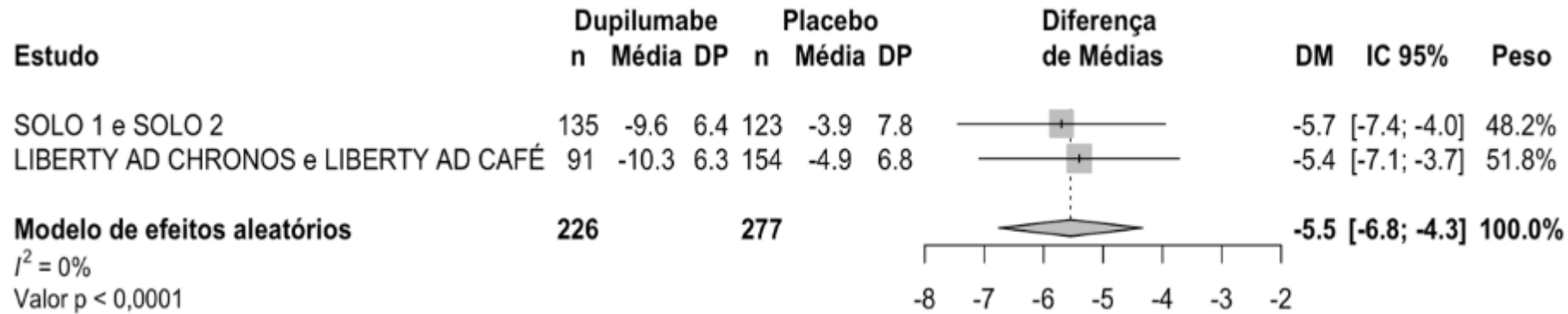
*POEM- Medida de Eczema Orientada ao Paciente

Fonte: elaboração própria.

Resultados na população de interesse

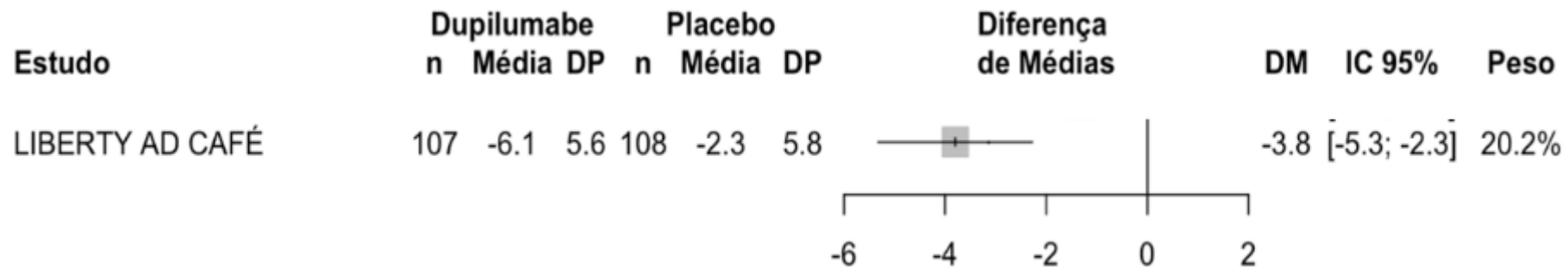
Dupilumabe está associado a melhora significativa na qualidade de vida e sintomas de ansiedade e depressão

DLQI
(qualidade de vida)



- Melhora do escore DLQI (qualidade de vida) em 5,5 pontos a mais que placebo (qualidade da evidência alta).

Ansiedade e depressão (HADS)



- Melhora do escore HADS (ansiedade e depressão) em 3,8 pontos a mais que placebo (qualidade da evidência moderada).

Dupilumabe mostrou-se efetivo em todos os parâmetros avaliados na população de interesse

Desfecho	Domínios avaliados	Diferença Clinicamente Significativa	Efeito Relativo (em relação a placebo)	Efeito Absoluto (em relação a placebo)	Qualidade da evidência
EASI	Extensão e gravidade das lesões	-6,6 pontos ^{1,2}	- 38,2% (-46,8 a -29,5%)	-12,2 pontos (-15 a -9,4)	Alta
EASI-75 (75% de redução no EASI)	Extensão e gravidade das lesões	---	RR = 2,49 (1,83 a 3,39)	NNT = 3,2	Alta
SCORAD	Extensão e gravidade das lesões, prurido e sono	-8,7 pontos ^{3,4,5}	- 30,7% (-36,6 a -24,5%)	-20,5 pontos (-24,5 a -16,4)	Alta
DLQI	Qualidade de vida	-4 pontos ^{6,7}	---	- 5,5 pontos (-6,8 a -4,3)	Alta
BSA (superfície corporal)	Extensão das lesões	---	---	- 19,7% da área (-24,5 a -14,8%)	Alta
POEM	Extensão e gravidade das lesões, prurido e sono	-4 pontos ^{2,8}	---	- 8,3 pontos (-10,3 a -6,4)	Alta
PP-NRS	Prurido	-4 pontos ^{9,10}	RR = 3,57 (2,39 a 5,31)	NNT = 3,7	Alta
HADS	Ansiedade e depressão	-1,6 pontos	---	- 3,8 pontos (-5,3 a -2,3)	Moderada

Fonte: elaboração própria

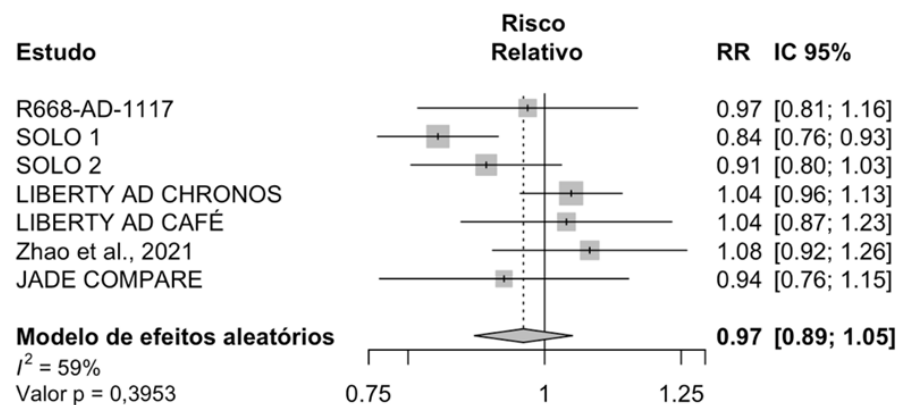
. 1. Hanifin et al. 2001;10(1):11-8; 2. Schram et al. 2012;67(1):99-106; 3. Antunes AA et al. Arq Asma Alerg Imunol [Internet]. 2017 [capturado em 1 maio. 2022];1(2); 4. Wollenberg et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(6):850-78; 5. Carvalho et al. Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(2):157-82; 6. Badia 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.

Segurança:

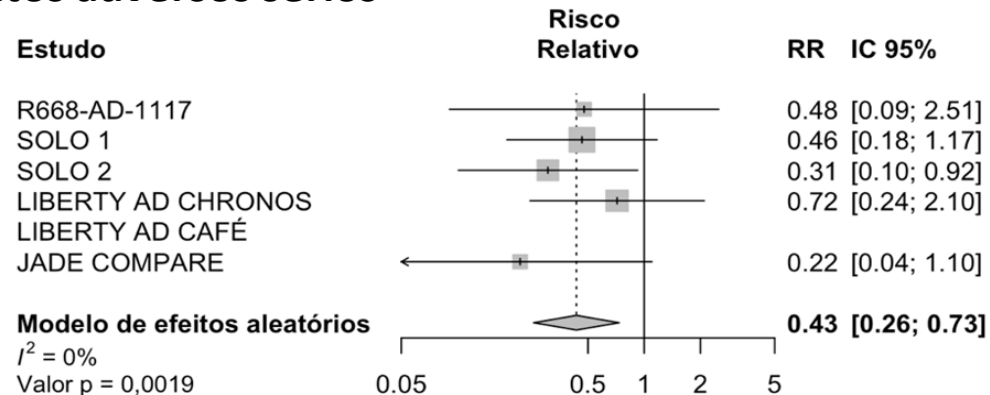
Não houve aumento em eventos adversos, eventos adversos sérios ou descontinuação devido a eventos adversos com o uso de dupilumabe em relação a placebo

Considerados na análise todos os estudos avaliando dupilumabe na DA

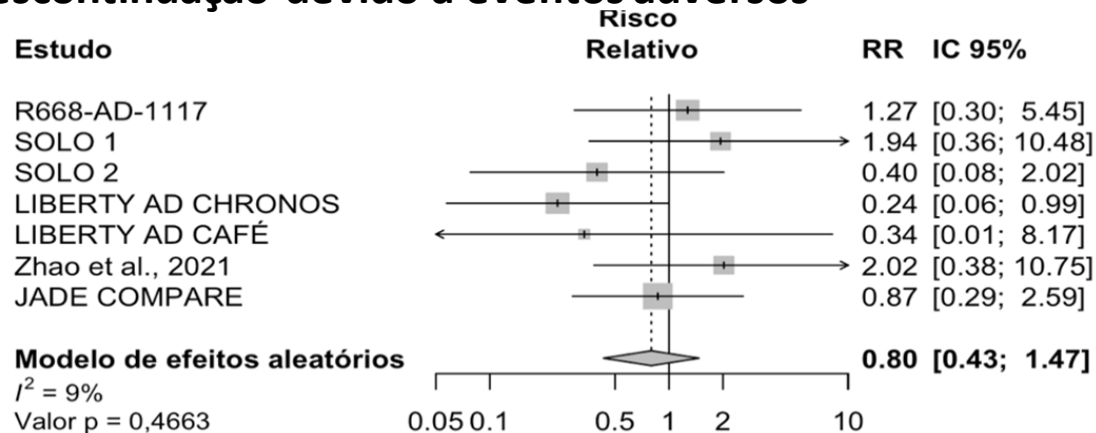
Eventos adversos



Eventos adversos sérios



Descontinuação devido a eventos adversos

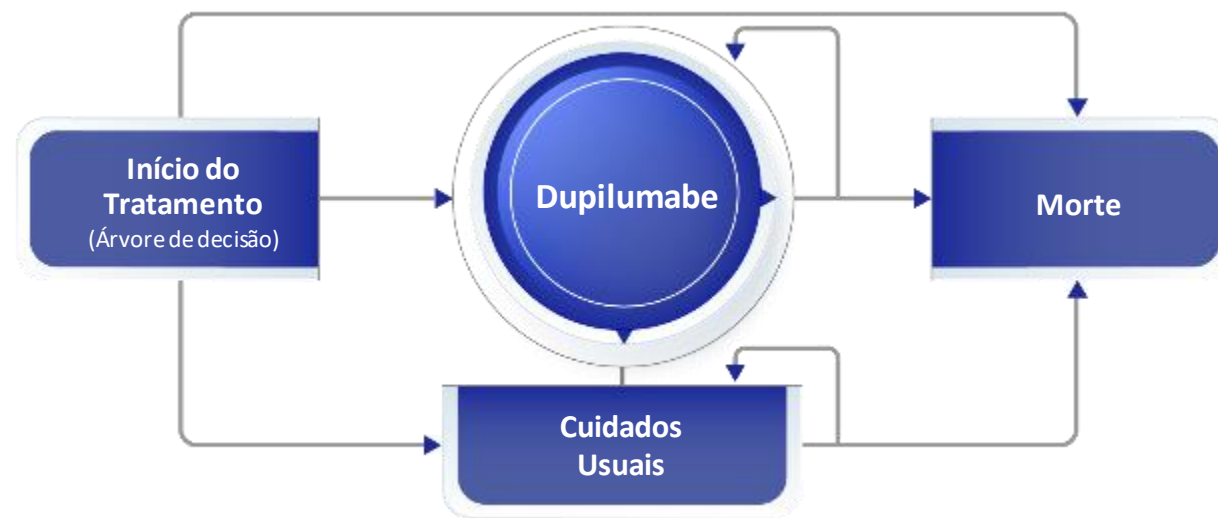
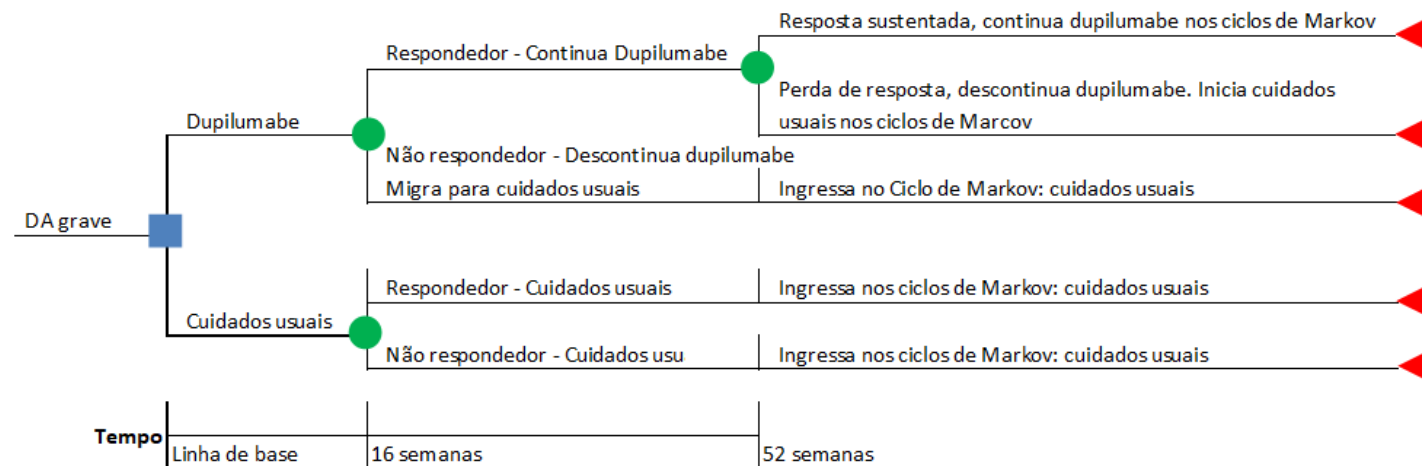


Questão de pesquisa: *“Qual é a custo-efetividade do dupilumabe associado aos cuidados usuais, em comparação aos cuidados usuais, no tratamento de pacientes com dermatite atópica grave com indicação de tratamento sistêmico e que apresentem falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina?”*

Componente	Definição
População	Pacientes com dermatite atópica grave com indicação de tratamento sistêmico e que apresentem falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina
Intervenção	Dupilumabe (associado a cuidados usuais)
Comparadores	Cuidados usuais
Desfechos	Custo por QALY ganho
Tipo de estudo	Custo-utilidade

Características do modelo

- Custo-utilidade
- Árvore de decisão com duração de um ano, seguida por modelo de Markov com ciclos de 28 dias.
- Horizonte de tempo *lifetime*,
- Taxa de desconto: 5% sobre custos e desfechos.
- Perspectiva: saúde suplementar (pagador)
- Seguidas as orientações do Manual de AES/MS (REBRATS).



Premissas do modelo de avaliação econômica

Parâmetro	Dupilumabe	Cuidados usuais
Idade média ^{1,2}	38,1 anos	38,1 anos
Proporção de homens ^{1,2}	60%	60%
Resposta clínica em 16 semanas ^{1,2,3}	73,1%	27,8%
Resposta clínica em 52 semanas ^{1,2,3}	68,6%	21,3%
Taxa anual de descontinuação ^{1,2,3}	3,7%	NA
Utilidade basal ⁴	0,535	0,535
Utilidade em respondedores ⁴	0,882	0,535
Utilidade em não respondedores ⁴	0,535	0,535

• Parâmetros clínicos:

- População não-respondedora, intolerante ou com contraindicação ao uso de ciclosporina, incluídos nos estudos CAFÉ e CHRONOS
- Resposta clínica definida como atingir melhora de 4 pontos no DLQI e EASI-50

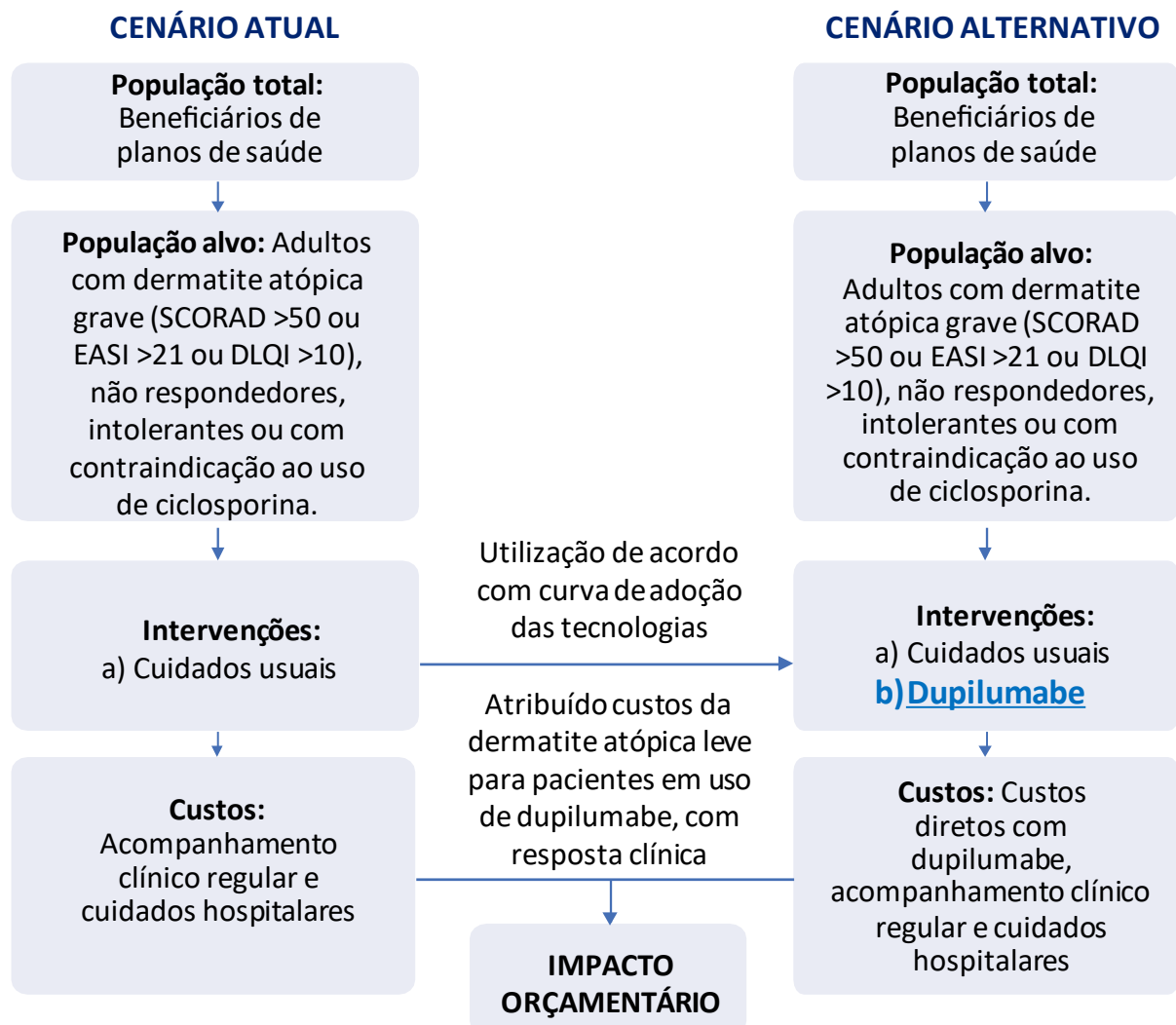
• Parâmetros econômicos:

- Estimativas de custos diretos (ex. medicações, procedimentos, consultas, internações, etc.) obtidas a partir do D-TISS, CMED (PF18%) e literatura
 - Dupilumabe ano 1: R\$ 120.626,08⁵;
 - Dupilumabe anos 2 a 5: R\$ 116.059,19⁵;
 - **Custo Tratamento Cuidados usuais: R\$ 0,00 (sem intervenções no ROL da ANS);**
 - Paciente respondedor: R\$ 1.092,86⁶
 - Paciente não-respondedor: R\$ 9.112,13⁶

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\$1.022.400	11,89	--	--	R\$ 311.347 / QALY
Cuidados usuais	R\$124.788	9,00	2,88	R\$ 897.611	

- Ganho de 2,88 anos de vida ajustados pela qualidade
- Razão de custo-efetividade incremental: R\$ 311.347 / QALY
- Custo Tratamento com Cuidados usuais: R\$ 0,00 (sem intervenções no ROL da ANS)
- Resultados consistentes nas análises de sensibilidade e em linha com resultados apresentados por tecnologias já avaliadas e incorporadas para doenças sem comparadores disponíveis na Saúde Suplementar.



- **Horizonte temporal:**

- Cinco anos.

- **Cenário atual:**

- Sem tratamento disponível para a falha à ciclosporina

- **Cenário alternativo:**

- Dupilumabe disponível para adultos pacientes com dermatite atópica grave, com indicação de tratamento sistêmico e que apresentem falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina.

- **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 concomitantemente EASI-50 e redução de 4 pontos no DLQI

Avaliação de impacto orçamentário (AIO)

Definição da população alvo

Parâmetro	Valor	Fonte	N (2022)
Cobertura saúde suplementar ^{1,2}	22,61%	ANS - TABNET e IBGE	48.901.873
Cobertura adultos ^{1,2}	23,64%	ANS - TABNET e IBGE	38.639.457
Prevalência de dermatite atópica ³	2,70%	Pontes 2020	1.043.265
Diagnóstico de dermatite atópica ⁴	37,10%	Hanifin 2007	387.051
Pacientes em acompanhamento médico ⁵	53%	Solè 2020	205.137
Pacientes com dermatite atópica grave ³	8,30%	Pontes 2020	17.026
Pacientes que iniciaram ciclosporina ⁵	85,70%	Solè 2020	14.592
Falha ou intolerância a ciclosporina ⁶	34,40%	Garritsen 2015	5.020

1. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tabelas: projeções da população do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060 [Internet]. Projeções da População. 2019 [capturado em 4 maio. 2020]; 2. ANS TABNET - Agência Nacional de Saúde Suplementar. Informações em saúde suplementar [Internet]. TabNet. 2021 [capturado em 27 set. 2021]; 3. Pontes LM, Sena NV, Souza MLP de, Alves AFV, Amarante MS de LD, Silva PRS e, et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com diagnóstico de dermatite atópica atendidos no serviço de dermatologia BWS, São Paulo – SP. BWS Journal. 2020;3:1–6; 4. Hanifin JM, Reed ML. A population-based survey of eczema prevalence in the United States. Dermatitis. 2007;18(2):82–91; 5. Solé D, Mallozi MC, Sano F. Dermatite atópica em adultos: além da pele. Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(1):103–20; 6. Garritsen FM, Roekevisch E, van der Schaft J, Deinum J, Spuls PI, de Bruin-Weller MS. Ten years experience with oral immunosuppressive treatment in adult patients with atopic dermatitis in two academic centres. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(10):1905–12.

Avaliação do impacto orçamentário - Resultados

	2023	2024	2025	2026	2027
População Saúde Suplementar	48.901.873	49.218.457	49.522.478	49.813.567	50.091.377
Candidatos ao uso de dupilumabe	5.020	5.069	5.116	5.161	5.204
Taxa de adoção - dupilumabe	10%	15%	20%	25%	30%
Iniciaram dupilumabe (acumulado)	502	760	1.023	1.290	1.561
Descontinuação de dupilumabe (acumulado*)	--	157	251	353	461
Pacientes em uso de dupilumabe	502	603	772	937	1.100
Impacto orçamentário	R\$ 45.577.036	R\$ 60.032.567	R\$ 77.900.842	R\$ 95.431.043	R\$ 112.616.362
Impacto orçamentário por beneficiário (por ano)	R\$ 0,93	R\$ 1,22	R\$ 1,57	R\$ 1,92	R\$ 2,25

- Impacto orçamentário em 5 anos: **R\$ 391.557.849;**
- Impacto orçamentário por beneficiário: **R\$ 1,58/beneficiário-ano;**

Excluindo pacientes atendidos pela DUT 65.9**

R\$ 356.323.397

R\$ 1,44/beneficiário-ano

*Descontinuação do tratamento caso não atinja concomitantemente EASI-50 e redução de 4 pontos no DLQI nas semanas 16 e 52 + taxa de descontinuação a partir do 2ºano

**Asma Eosinofílica Grave

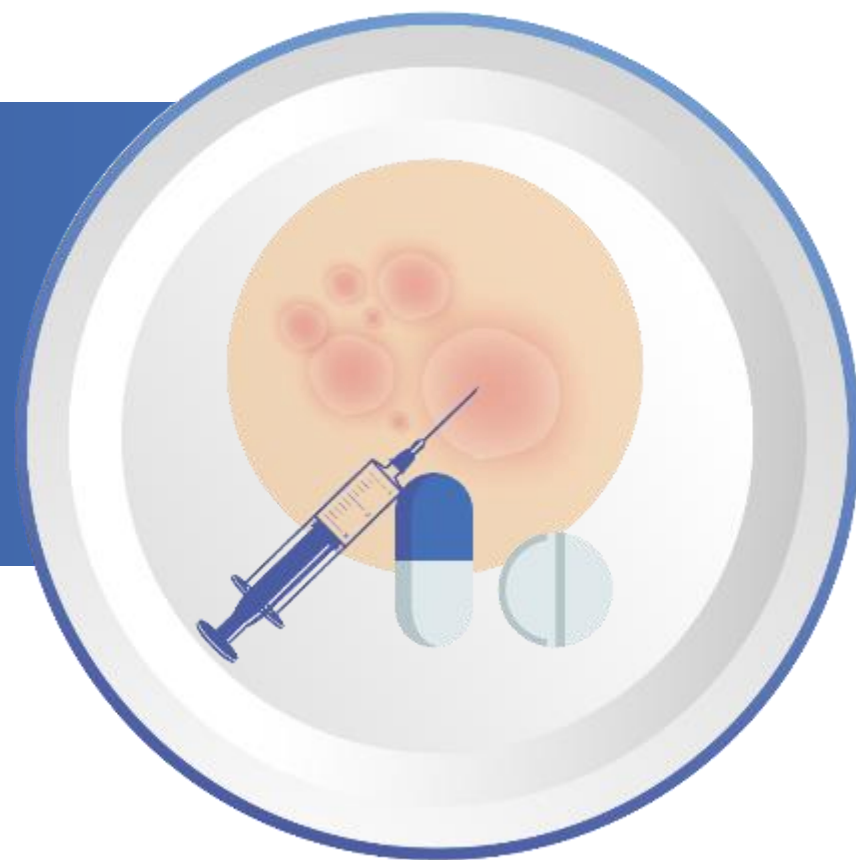
Dupilumabe consta no ROL da ANS para Asma Eosinofílica Grave (DUT 65.9), não exigindo nenhuma adaptação da estrutura atualmente disponível na Saúde Suplementar, podendo estar disponível para Dermatite Atópica Grave assim que for incluído no ROL da ANS.



- Apesar da dermatite atópica ser relativamente comum, **sua forma grave é menos frequente, mas associada a importante carga da doença, comparável (ou mesmo superior)** a outras condições como Psoríase e Urticária Crônica Espontânea;
- **Não há tratamentos cobertos** para a dermatite atópica no Rol da ANS;
- **Dupilumabe é efetivo** no tratamento da população geral com dermatite atópica grave, incluindo **os pacientes não respondedores, intolerantes ou com contraindicação ao uso de ciclosporina.**
- Nessa população específica, **dupilumabe apresentou melhora clinicamente significativa em todos os parâmetros avaliados com elevada qualidade da evidência.**
- **Possui adequado perfil de segurança,** suportado por dados de longo prazo
- A razão de custo-efetividade incremental e o impacto orçamentário acumulado em 5 anos, **estão em linha com resultados apresentados por tecnologias já avaliadas e incorporadas para doenças sem comparadores disponíveis na Saúde Suplementar.**

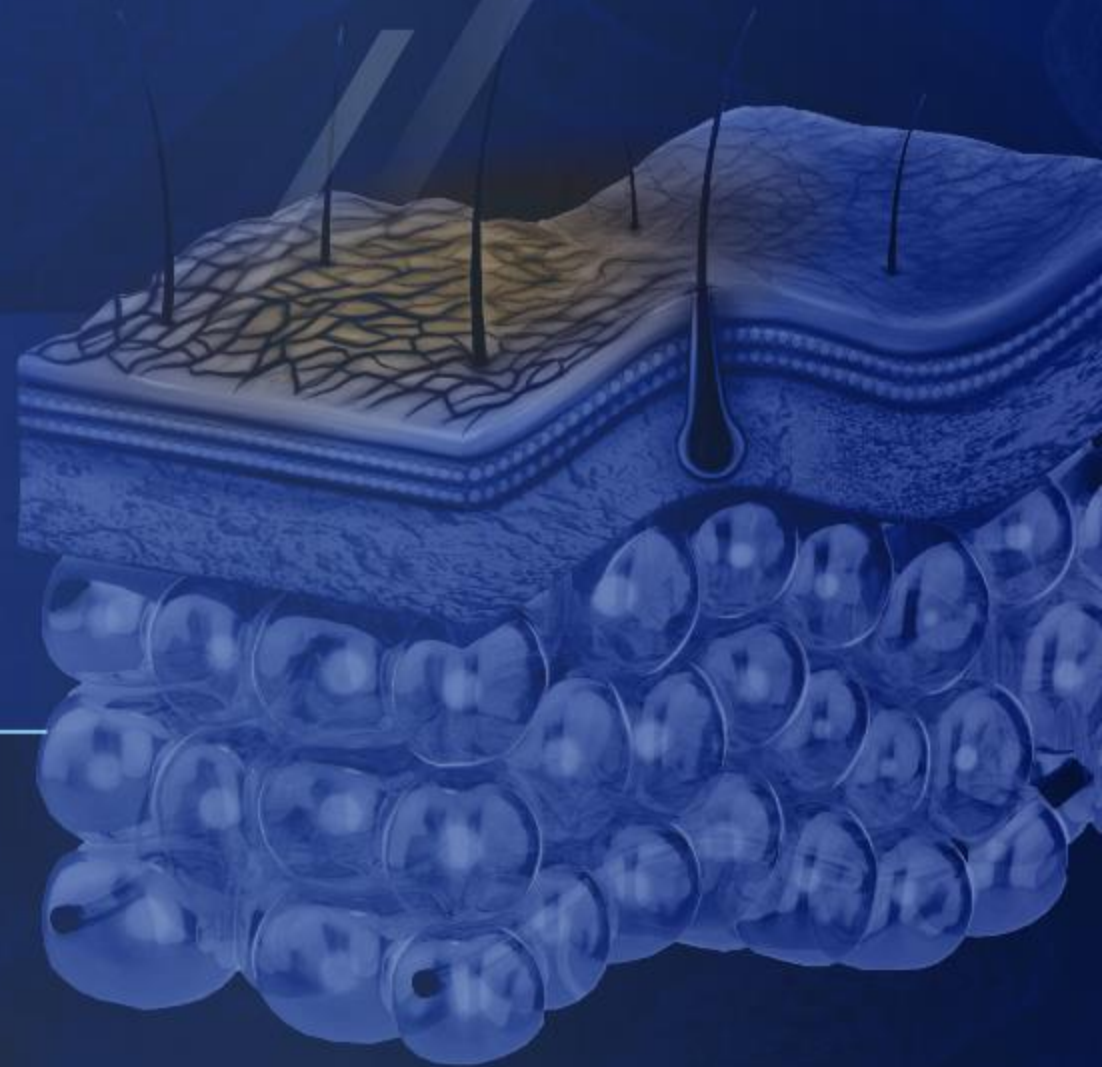
1. Cobertura obrigatória do **dupilumabe** para pacientes adultos com dermatite atópica grave com indicação de tratamento sistêmico e que apresentem falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina, que atendam a pelo menos um dos seguintes critérios:

- a. **SCORAD** superior a 50;
- b. **EASI** superior a 21;
- c. **DLQI** superior a 10.



OBRIGADO

sanofi



MAT-BR-2204691 – Setembro/2021

UAT 55 – DUPILUMABE

TRATAMENTO DE PACIENTES COM DERMATITE ATÓPICA GRAVE

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

9ª Reunião Técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

13 de setembro de 2022

- **Protocolo:** 2022.2.000081.
- **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, e que atendam a pelo menos um dos seguintes critérios: a) SCORAD superior a 50; b) EASI superior a 21; c) DLQI superior a 10.

PERGUNTA: O DUPILUMABE é eficaz/efetivo e seguro para pacientes com dermatite atópica grave, não respondedores ou intolerantes ao tratamento com ciclosporina quando comparado ao placebo ou tratamento de suporte?

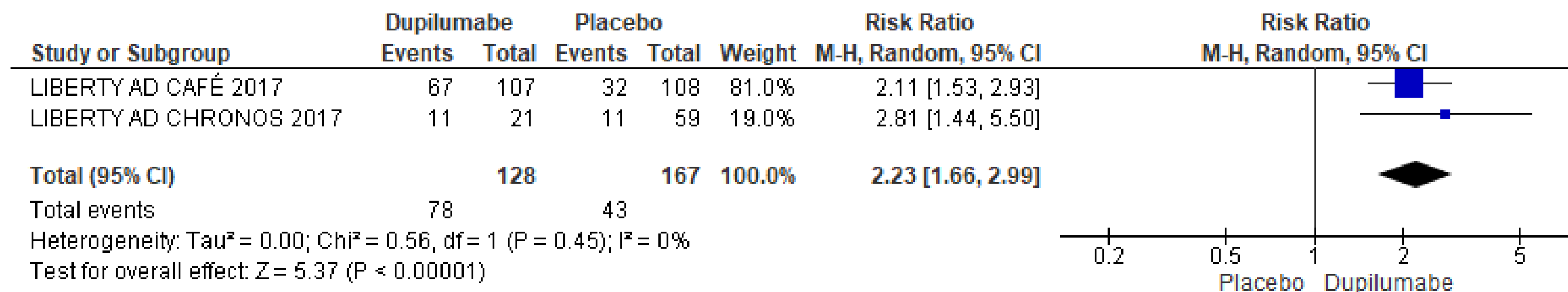
P (População)	Pacientes adultos com dermatite atópica grave com indicação de tratamento sistêmico e que apresentem falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina, que atendam a pelo menos um dos seguintes critérios: a) SCORAD superior a 50; b) EASI superior a 21; c) DLQI superior a 10.
I (Intervenção)	DUPILUMABE (Dupixent®) associado ou não ao tratamento de suporte.
C (Comparador)	Placebo ou tratamento de suporte.
O (Desfechos)	Primários: extensão e gravidade da doença (escores EASI, IGA, SCORAD, BSA); intensidade do prurido (escala PP- NRS); e eventos adversos graves. Secundários: quaisquer eventos adversos; controle dos sintomas, incluindo alteração de sono (escore POEM), ansiedade e depressão (escore HADS); e qualidade de vida (escore DLQI).
T (Tipos de estudo)	Ensaio clínico randomizado (ECR)

- ❑ Uma revisão sistemática foi conduzida pelo parecerista.
- ❑ Não foram identificados estudos avaliando apenas pacientes com dermatite atópica **GRAVE (população de interesse)**. Portanto, os pareceristas optaram por incluir os ECR que avaliaram pacientes com dermatite atópica **MODERADA a GRAVE, com resposta inadequada ou intolerantes à ciclosporina**. Porém, as incertezas relacionadas à evidência indireta derivada do desvio da população de interesse foram consideradas.
- ❑ Foram incluídos 4 ECR (relatados por 23 publicações): LIBERTY AD CAFÉ, LIBERTY AD CHRONOS, LIBERTY AD SOLO 1 e LIBERTY AD SOLO 2.
- ❑ Os resultados dos estudos LIBERTY AD CHRONOS, LIBERTY AD SOLO 1 e LIBERTY AD SOLO 2 para a população de interesse (adultos com dermatite atópica grave, intolerantes ou refratários à ciclosporina), foram relatados apenas em resumos de congresso, como análises *post hoc*.
- ❑ Nos estudos LIBERTY AD SOLO 1 e LIBERTY AD SOLO 2 as estimativas de tamanho de efeito foram agrupadas. Assim, esses estudos foram incluídos no RAC, mas não contribuíram com as análises dos desfechos considerados.

Estudo	LIBERTY AD CAFÉ	LIBERTY AD CHRONOS	LIBERTY AD SOLO 1 **	LIBERTY AD SOLO 2 **
População de interesse (n)	<ul style="list-style-type: none"> Adultos (≥ 18 anos) com dermatite atópica moderada a grave. <ul style="list-style-type: none"> Resposta inadequada aos corticosteroides tópicos ou sem indicação para uso nos 6 meses prévios ao estudo. Histórico de exposição prévia à ciclosporina com resposta inadequada, intolerância e/ou toxicidade inaceitável. <ul style="list-style-type: none"> Inelegíveis à ciclosporina. EASI ≥ 20, IGA ≥ 3, BSA $\geq 10\%$. 325 participantes randomizados 	<ul style="list-style-type: none"> Adultos (≥ 18 anos) com dermatite atópica moderada a grave, há pelo menos 3 anos. <ul style="list-style-type: none"> Resposta inadequada à corticosteroides tópicos com ou sem inibidores tópicos de calcineurina e/ou tratamento sistêmico documentado nos últimos seis meses. <ul style="list-style-type: none"> EASI ≥ 16, IGA ≥ 3. 740 participantes randomizados. 	<ul style="list-style-type: none"> Adultos (≥ 18 anos) com dermatite atópica moderada a grave (IGA 3 ou 4) há pelo menos três anos. <ul style="list-style-type: none"> Resposta inadequada a tratamentos tópicos ou não ser elegível ao seu uso. 671 participantes randomizados 	<ul style="list-style-type: none"> Adultos (≥ 18 anos) com dermatite atópica moderada a grave (IGA 3 ou 4) há pelo menos três anos. <ul style="list-style-type: none"> Resposta inadequada a tratamentos tópicos ou não ser elegível ao seu uso. 708 participantes randomizados
Intervenção (n)	Dupilumabe (posologia recomendada em bula) + corticosteroide tópico	Dupilumabe (posologia recomendada em bula) + corticosteroide tópico Subgrupo com resposta inadequada à ciclosporina (n = 21)	Dupilumabe (posologia recomendada em bula) Subgrupo com resposta inadequada à ciclosporina (n = 104)	Dupilumabe (posologia recomendada em bula)
Comparadores (n)	Placebo + corticosteroide tópico (n = 108)	Placebo + corticosteroide tópico (n = 315) Subgrupo com resposta inadequada à ciclosporina (n = 59)	Placebo (n = 224) Subgrupo com resposta inadequada à ciclosporina (n = 88)	Placebo (n = 236)

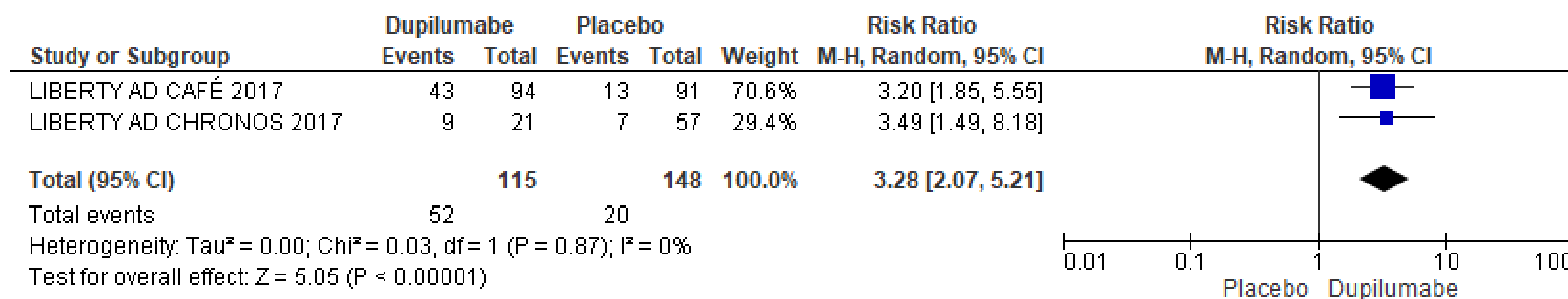
❑ Resultados por desfecho:

- EASI-75 (proporção de pacientes com melhora \geq 75% no escore EASI): RR 2,23; IC 95% 1,66 a 2,99 (aumento de 2,23 vezes na proporção de pacientes com melhora \geq 75% no escore EASI com o uso de dupilumabe) - evidência de certeza muito baixa



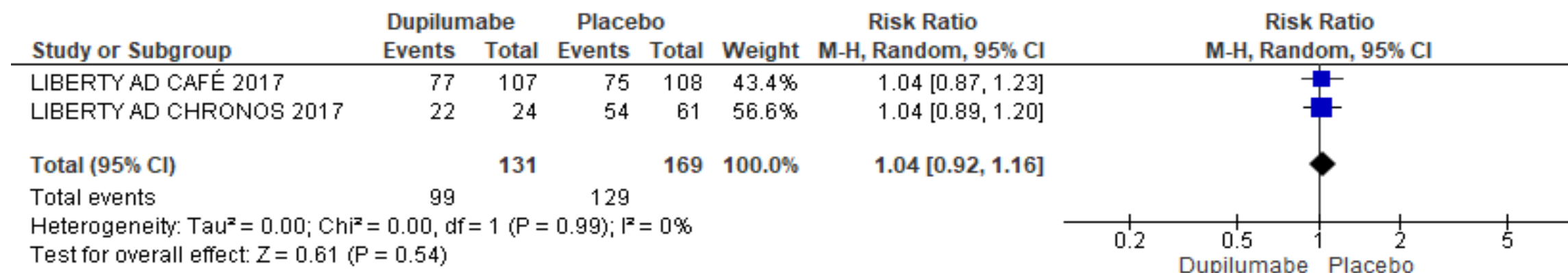
- IGA (proporção de pacientes com escore IGA 0 [sem lesão] ou 1 [quase sem lesão]): RR 2,89; IC 95% 1,71 a 4,88 (aumento de 2,89 vezes na proporção de pacientes com escore IGA 0 ou 1) - evidência de baixa certeza.
- SCORAD-50 (proporção de pacientes com melhora \geq 50% no escore SCORAD): RR 2,56; IC 95% 1,81 a 3,62 (aumento de 2,56 vezes na proporção de pacientes com melhora \geq 50% no escore SCORAD com o uso de dupilumabe) - evidência de baixa certeza.

- BSA (redução percentual da área corporal afetada em relação ao baseline): mudança do baseline DM -19,6; IC 95% - 20,0 a -19,1 (redução da área corporal afetada de 19,6% com o uso de dupilumabe) - evidência de baixa certeza.
- Intensidade do prurido (proporção de pacientes com redução ≥ 4 [MCID] pontos na escala PP-NRS [0 a 10]): RR 3,28; IC 95% 2,07 a 5,21 (aumento de 3,28 vezes na proporção de pacientes com redução ≥ 4 pontos na escala PP-NRS com o uso de dupilumabe) - evidência de certeza muito baixa.



- Eventos adversos graves: RR 1,01; IC 95% 0,14 a 7,30 (IC 95% não significativo, incluindo uma redução de 86% a um aumento de 7 vezes no risco de eventos adversos graves com o uso de dupilumabe) - evidência de certeza muito baixa.

- Quaisquer eventos adversos: RR 1,04; IC 95% 0,92 a 1,16 (IC 95% não significativo, incluindo uma redução de 8% a um aumento de 16% no risco de quaisquer eventos adversos com o uso de dupilumabe) - evidência de certeza muito baixa.



- Qualidade de vida (escala DLQI, 0 a 30 pontos; quanto maior, pior a qualidade de vida; MCID=4): mudança do baseline DM -5,0; IC 95% -5,1 a -4,8 (melhora de 5,0 pontos na escala DLQI com o uso de dupilumabe) - evidência de baixa certeza.
- Controle dos sintomas (alteração de sono pela escala POEM, 0 a 28 pontos, quanto maior, pior o sono; MCID=4): mudança do baseline DM -7,60; IC 95% -7,76 a -7,44 (melhora de 7,60 pontos na escala POEM com o uso de dupilumabe) - evidência de baixa certeza.
- Status de ansiedade e depressão (escore total HADS, 0 a 42 pontos, quanto maior, pior o status; MCDI = não encontrado): mudança do baseline DM -3,80; IC 95% -3,95 a -3,65 (melhora de 3,8 pontos no escore total HADS com o uso de dupilumabe) - evidência de baixa certeza.

QUALIDADE METODOLÓGICA

- ❑ O parecerista utilizou a primeira versão da ferramenta RoB da Cochrane para avaliar o risco de viés dos estudos (permite avaliação do domínio relato seletivo dos desfechos).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): Extensão e gravidade da doença	Blinding of participants and personnel (performance bias): Intensidade do ruído	Blinding of participants and personnel (performance bias): Eventos adversos graves	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualquer evento adverso	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualidade de vida	Blinding of participants and personnel (performance bias): Controle dos sintomas	Blinding of outcome assessment (detection bias): Extensão e gravidade da doença	Blinding of outcome assessment (detection bias): Intensidade do ruído	Blinding of outcome assessment (detection bias): Eventos adversos graves	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualquer evento adverso	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualidade de vida	Blinding of outcome assessment (detection bias): Controle dos sintomas	Incomplete outcome data (attrition bias): Extensão e gravidade da doença	Incomplete outcome data (attrition bias): Intensidade do ruído	Incomplete outcome data (attrition bias): Eventos adversos graves	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualquer evento adverso	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualidade de vida	Incomplete outcome data (attrition bias): Controle dos sintomas	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
LIBERTY AD CAFÉ 2017	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
LIBERTY AD CHRONOS 2017	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
LIBERTY AD SOLO 1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
LIBERTY AD SOLO 2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-

- LIBERTY AD CAFÉ: **baixo risco de viés** para todos os domínios.
- LIBERTY AD CHRONOS: **alto risco de viés** para os domínios:
 - Dados incompletos dos desfechos (perda de 14% no grupo intervenção e 33% no grupo placebo; e não há descrição do número de perdas no subgrupo de interesse);
 - Relato seletivo dos desfechos (nem todos os desfechos planejados foram relatados na análise da população de interesse);
 - Outros vieses (a análise de subgrupo de interesse foi derivada de análise post hoc).
- LIBERTY AD SOLO 1: **alto risco de viés** para os domínios:
 - Dados incompletos dos desfechos (perda de 10,3% no grupo intervenção e 22% no grupo placebo; desequilíbrio entre os grupos; e não há descrição do número de perdas no subgrupo de interesse);
 - Relato seletivo dos desfechos (nem todos os desfechos planejados foram relatados na análise da população de interesse);
 - Outros vieses (a análise de subgrupo de interesse foi derivada de análise post hoc).
- LIBERTY AD SOLO 2: **alto risco de viés** para os domínios:
 - Dados incompletos dos desfechos (perda de 8% no grupo intervenção e 22% no grupo placebo; desequilíbrio entre os grupos; e não há descrição do número de perdas no subgrupo de interesse);
 - Relato seletivo dos desfechos (nem todos os desfechos planejados foram relatados na análise da população de interesse);
 - Outros vieses (a análise de subgrupo de interesse foi derivada de análise post hoc).

CERTEZA DA EVIDÊNCIA - GRADE

Dupilumabe para o tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica grave, não respondedores ou intolerantes ao tratamento com ciclosporina

População: adultos com dermatite atópica grave, não respondedores ou intolerantes ao tratamento com ciclosporina

Contexto: ambulatorial

Intervenção: dupilumabe associado a terapia de suporte

Comparação: placebo associado a terapia de suporte

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
	Risco com Dupilumabe	Risco com Placebo				
EASI-75 (proporção de pacientes com melhora ≥ 75% no escore EASI-75) 16 a 52 semanas	257 por 1.000	574 por 1.000 (427 a 770)	RR 2,23 (1,66 a 2,99)	295 (2 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	Há incertezas sobre o efeito do dupilumabe na proporção de pacientes com melhora ≥ 75% no escore EASI-75
IGA (proporção de pacientes com escore IGA 0 ou 1) 16 semanas	139 por 1.000	401 por 1.000 (238 a 678)	RR 2,89 (1,71 a 4,88)	215 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^{b,c}	Dupilumabe pode resultar em aumento (3 vezes) na proporção de pacientes com escore IGA 0 ou 1 (LIBERTY AD CAFE).
SCORAD (proporção de pacientes que atingiram ≥ 50% no escore SCORAD) 16 semanas	259 por 1.000	664 por 1.000 (469 a 939)	RR 2,56 (1,81 a 3,62)	215 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^{b,c}	Dupilumabe pode resultar em aumento (2,5 vezes) na proporção de pacientes que ≥ 50% no escore SCORAD (LIBERTY AD CAFE).
BSA (redução percentual da área corporal afetada em relação ao <i>baseline</i>) 16 semanas	-	Redução de 19,6% (20,0 a 19,1 menor)	-	215 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^{b,c}	Dupilumabe pode resultar em maior redução da área corporal acometida (19,6%). (LIBERTY AD CAFE).
Intensidade do prurido (PP-NRS) (proporção de pacientes com redução ≥4 pontos na escala PP-NRS [0 a 10]) 16 a 52 semanas	135 por 1.000	443 por 1.000 (280 a 704)	RR 3,28 (2,07 a 5,21)	263 (2 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c}	Há incertezas sobre o efeito do dupilumabe na intensidade do prurido.

CERTEZA DA EVIDÊNCIA - GRADE

Eventos adversos graves 16 semanas	19 por 1.000	19 em 1.000 (3 a 21)	RR 1,01 (0,14 a 7,04)	215 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,d}	Há incertezas sobre o efeito do dupilumabe no risco de eventos adversos graves (LIBERTY AD CAFE).
Quaisquer eventos adversos 16 a 52 semanas	763 por 1.000	794 por 1.000 (702 a 885)	RR 1,04 (0,92 a 1,16)	300 (2 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,d}	Há incertezas sobre o efeito do dupilumabe no risco de quaisquer eventos adversos.
Qualidade de vida (escala DLQI, 0 a 30 pontos; quanto maior, pior a qualidade de vida) 16 semanas	-	Redução de 5,0 pontos (5,1 a 4,8 menor)	-	215 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^{b,c}	Dupilumabe pode resultar em melhora (5,0 pontos) da qualidade de vida (LIBERTY AD CAFE).
Controle dos sintomas (alteração de sono; escala POEM, 0 a 28 pontos, quanto maior, pior o sono) 16 semanas	-	Redução de 7,6 pontos (7,7 a 7,4 menor)	-	215 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^{b,c}	Dupilumabe pode resultar em melhora (7,6 pontos) na frequência de sintomas (LIBERTY AD CAFE).
Status de ansiedade e depressão (score total HADS, 0 a 42 pontos, quanto maior, pior o status) 16 semanas	-	Redução de 3,8 pontos (3,95 a 3,65 menor)	-	215 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^{b,c}	Dupilumabe pode resultar em melhora (3,8 pontos) do status de ansiedade e depressão (LIBERTY AD CAFE).

*O risco no grupo intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo; BSA: body surface area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area Severity Index; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IGA: Investigator's Global Assessment; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; PP-NRS: Peak Pruritus Numerical Rating Scale; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis.

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

Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Muito baixa: há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada

Explicações

- Limitações metodológicas: viés de atrito, relato seletivo e outras fontes de viés (redução de dois níveis).
- Evidências indiretas (*indirectness*): os ECR incluem pacientes com dermatite atópica moderada a grave e não apenas grave como proposto pelo PROPONENTE.
- Imprecisão: pequeno tamanho amostral (redução de um nível).
- Imprecisão: amplo IC 95%, compatível tanto com aumento quanto com redução significativa do risco (redução de um nível), poucos eventos, pequeno tamanho amostral (redução de dois níveis).


- **Tipo de estudo:** Custo-utilidade
- **Comparadores:** Cuidados usuais
- **RCUI – AVAQ:** R\$ 311.347/AVAQ

- **Elementos para cautela na interpretação dos resultados:** Ausência de dados de utilidade oriundos da população brasileira. Além disso, há limitações associadas às análises *post hoc* apresentadas e a inclusão de pacientes com dermatite atópica moderada na revisão sistemática.


- **AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS** (alteração nos parâmetros epidemiológicos para estimativa da população-alvo e adoção de cotas de mercado mais conservadoras que as do proponente - optou-se pelo uso de parâmetros internacionais publicados em avaliação econômica realizada pelo ICER Institute – EUA).
- **População-alvo calculada pelo método epidemiológico:** média anual de 21.466 pacientes
- **Comparadores:** Tratamento de suporte e placebo + tratamento de suporte
- **Difusão:** 5% a 25%, progressivamente até o quinto ano
- **Impacto orçamentário incremental:** média anual de R\$ 376 milhões






Obrigado!

 DISQUE ANS
0800 701 9656

 Formulário eletrônico
www.gov.br/ans

 Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS

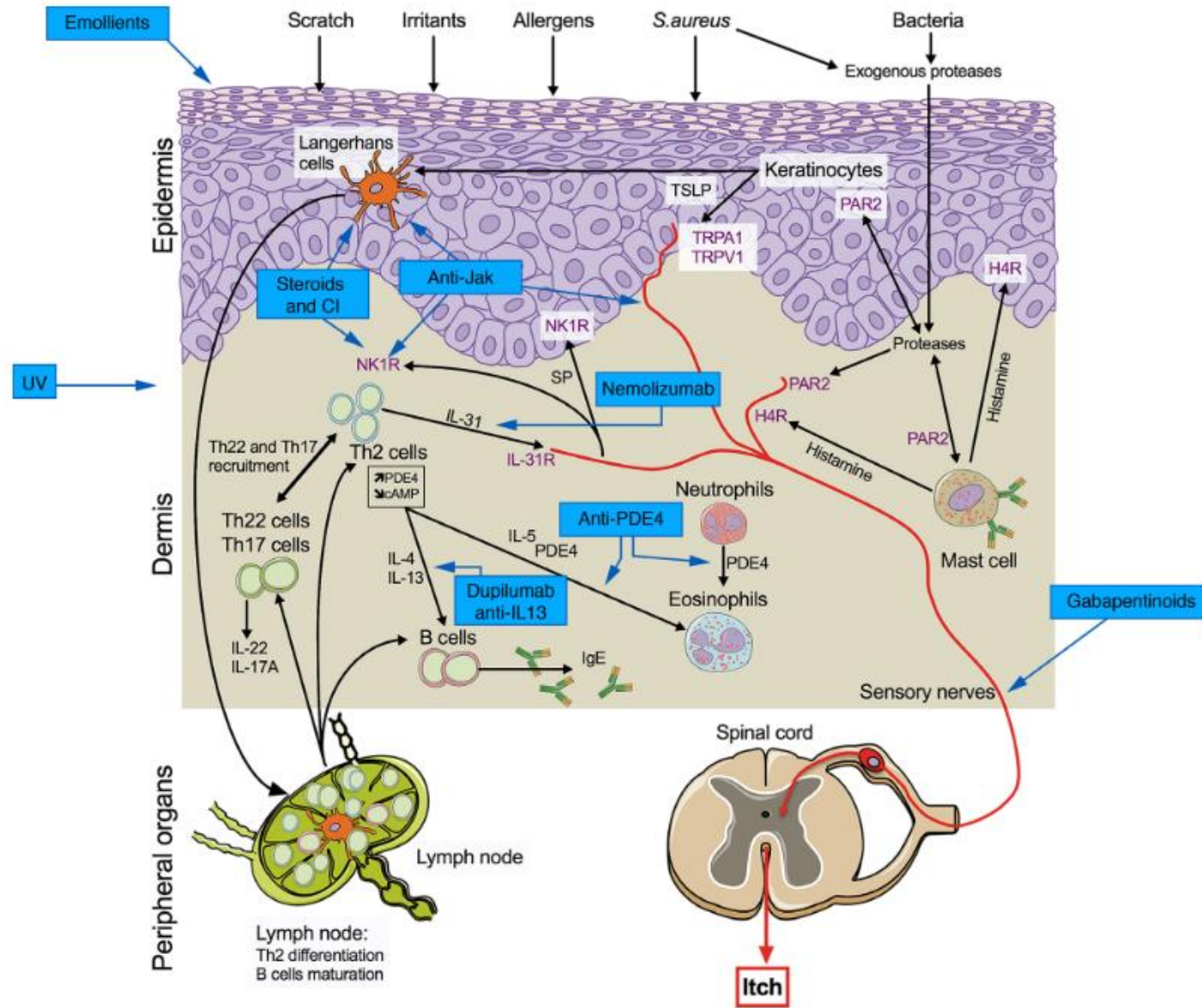
 Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105

 [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)

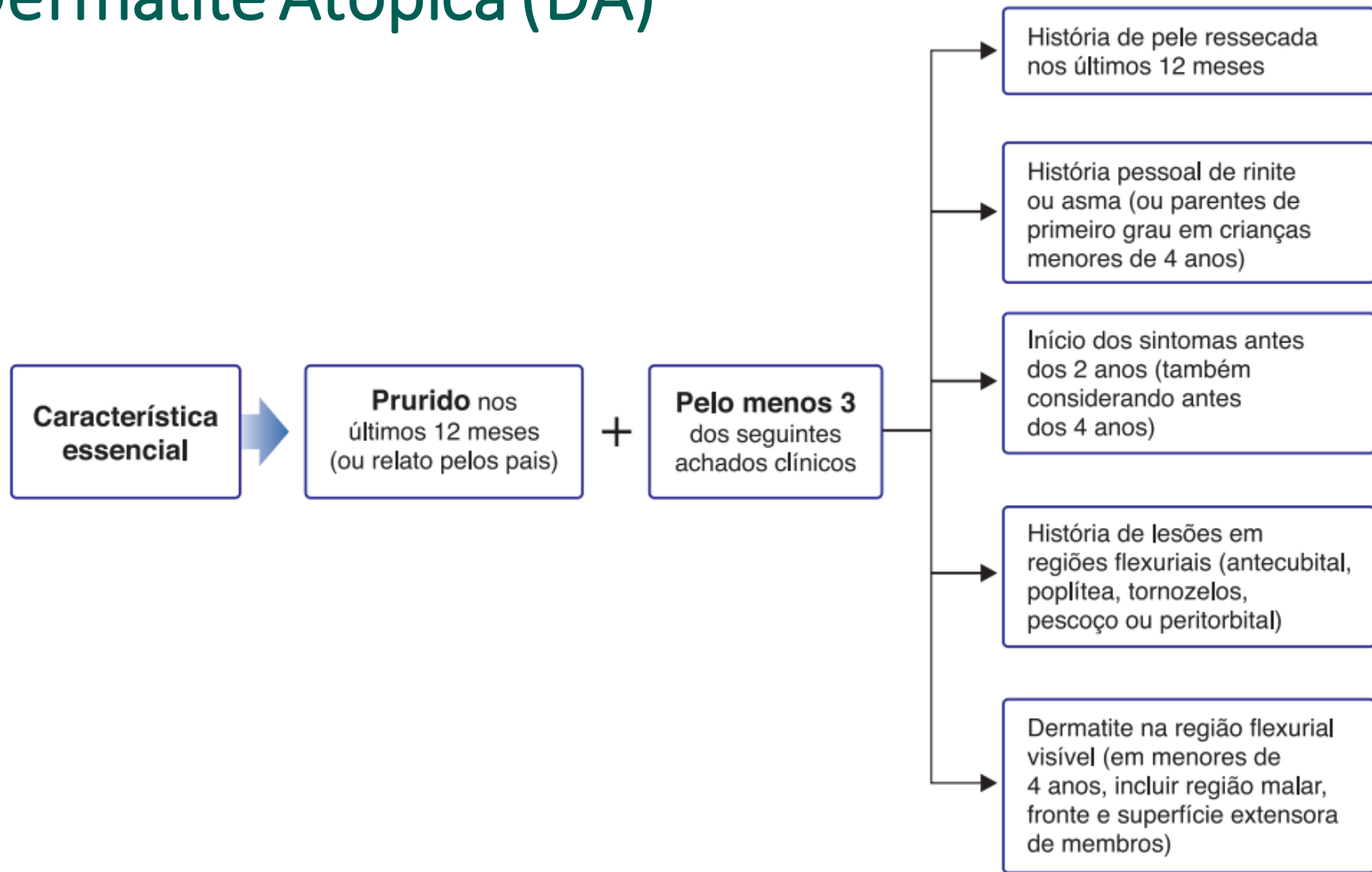
Dupilumabe para dermatite atópica como
tratamento sistêmico em 2ª linha
UAT 55

Unimed 

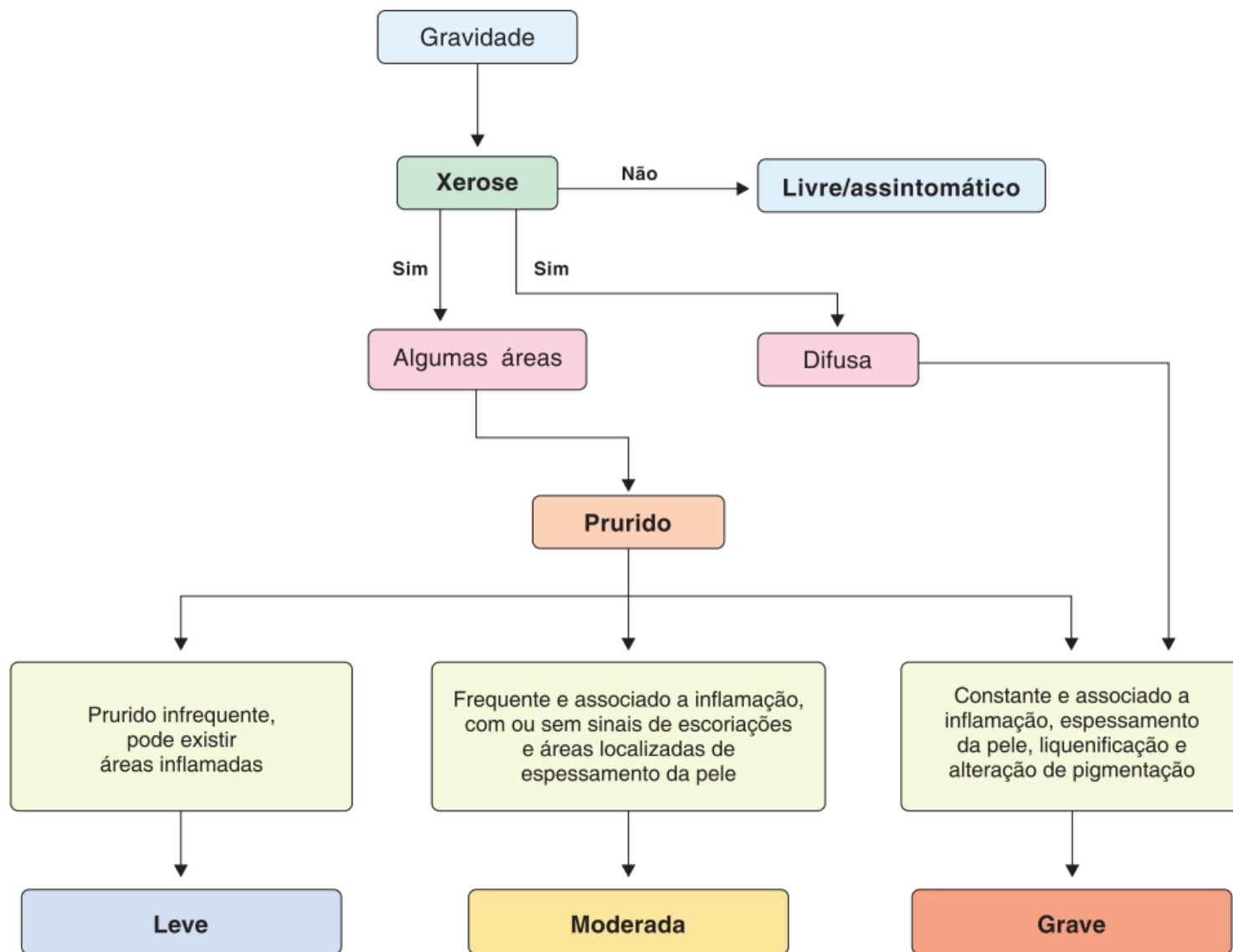
Dermatite Atópica (DA)



Dermatite Atópica (DA)

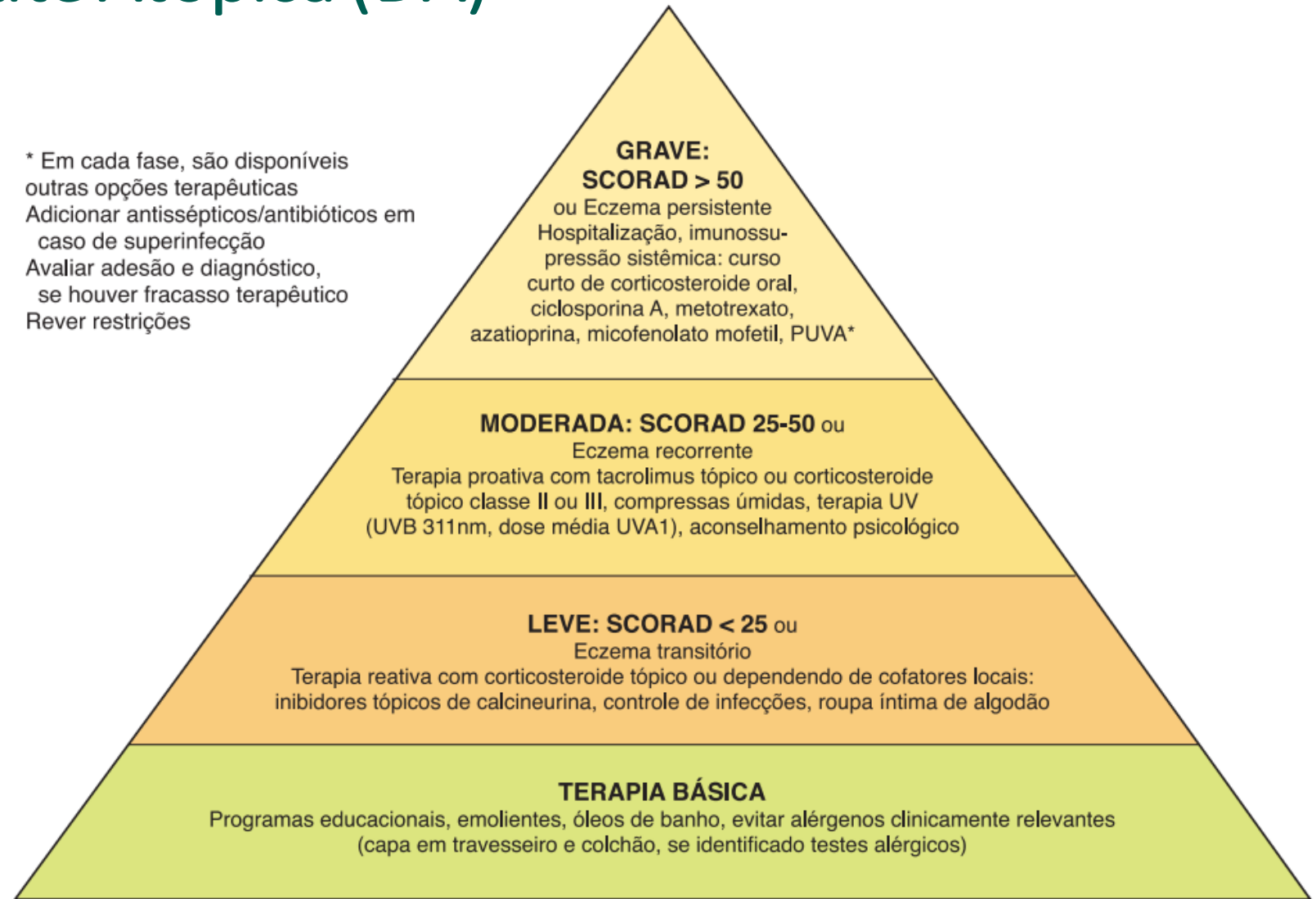


Dermatite Atópica (DA)



Dermatite Atópica (DA)

* Em cada fase, são disponíveis outras opções terapêuticas
Adicionar antissépticos/antibióticos em caso de superinfecção
Avaliar adesão e diagnóstico, se houver fracasso terapêutico
Rever restrições



Proposta de incorporação no ROL

Cobertura obrigatória do dupilumabe para 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:

- *SCORAD superior a 50;*
- *EASI superior a 21;*
- *DLQI superior a 10.*

Digno de nota, essa DUT proposta está harmonizada com a DUT número 65.5, sobre o uso de imunobiológicos na psoríase, utilizando o mesmo ponto de corte para o DLQI, além de escores específicos para a doença.

Ciclosporina oral para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave

CONITEC – Julho/2022

No Brasil, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), **não há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) sobre o cuidado da DA.**

Tendo em vista que a ciclosporina é aprovada pela Anvisa para o tratamento dessa condição e está disponível no SUS para outras indicações, o presente relatório foi desenvolvido com o **objetivo de compreender a viabilidade da ampliação da indicação do medicamento no SUS.**

CONITEC – Julho/2022

A certeza geral de evidências variou de muito baixa a baixa para a comparação com placebo, betametasona e prednisolona em todos os desfechos.

RCEIs de R\$ 12.315,23 por AVAQ. Ainda, estima-se que mais de 250 mil pessoas por anos possam usar o medicamento. Isso geraria um impacto orçamentário de R\$ 221,5 milhões no primeiro ano e cerca de **R\$ 1,3 bilhão em cinco anos.**

Foi deliberado que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com **recomendação preliminar desfavorável à incorporação da ciclosporina** para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave, no SUS.

Para essa recomendação, a Conitec considerou que a evidência acerca da eficácia do medicamento é escassa e heterogênea, enquanto que seus eventos adversos são bastante conhecidos.

Características demográficas e utilização de recursos por pacientes com dermatite atópica no Sistema Único de Saúde (SUS)

Demographic characteristics and use of resources by patients with atopic dermatitis in the Brazilian Unified Health System (SUS)

André Santos¹, Aline Barbosa², Alexandre Taminato², Isabelle Malbouisson³, Fernando Laredo²

DOI: 10.21115/JBES.v13.n3.p279-87

Objetivo

O estudo tem por objetivo entender as características demográficas e a utilização de recursos com relação ao tratamento da DA no Sistema Único de Saúde (SUS), com relação aos procedimentos e medicamentos utilizados e ao impacto financeiro dessa doença na perspectiva do sistema público de saúde.

Métodos

Estudo observacional retrospectivo de dados secundários e públicos provenientes do SUS, disponibilizados pelo Departamento de Informática do SUS (Datapus), acessado por meio do endereço eletrônico ftp://ftp.datasus.gov.br/.

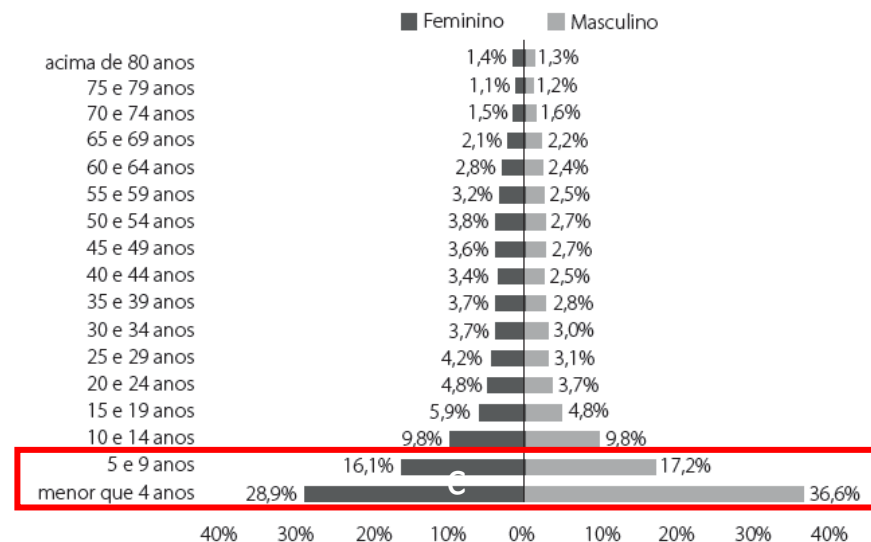
Caraterização da população

Foram identificados 27.813 pacientes que realizaram algum procedimento (ambulatorial ou hospitalar) relacionado diretamente ao CID-10 L.20. Foi observado que 55,1% dos pacientes eram do sexo feminino e 44,9%, do sexo masculino.

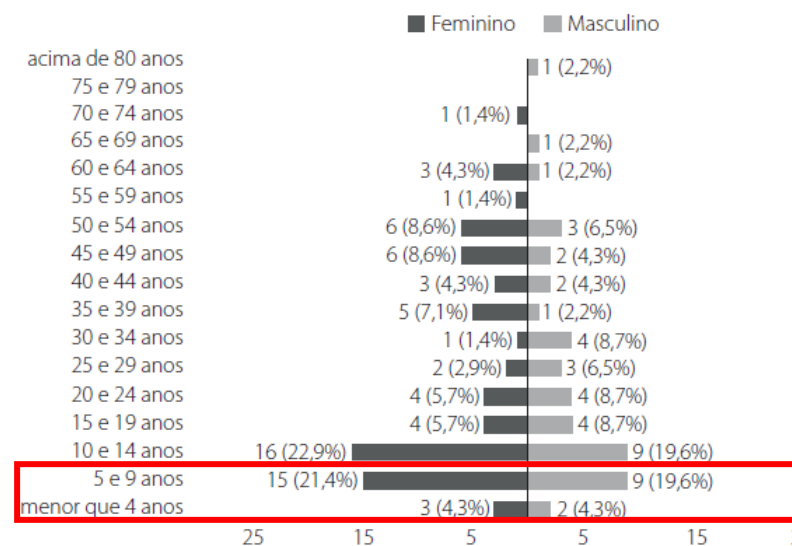
Dispensação de medicamentos

Com relação aos medicamentos, foram identificados 116 pacientes que utilizaram alguma das terapias de interesse, as quais constituem terapias sistêmicas utilizadas no tratamento das formas moderadas a graves da DA, sendo apenas a ciclosporina aprovada no Brasil para tal uso, na população adulta. A ciclosporina foi o medicamento mais utilizado (67 registros/53%), seguida pelo metotrexato (36/28%), azatioprina (20/16%) e micofenolato de mofetila (4/3%).

Pirâmide etária dos pacientes identificados por meio do CID-10 L.20.



Pirâmide etária dos pacientes que utilizaram algum dos medicamentos de interesse.



Dupilumabe (Dupixent®) para o tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica grave

Parecer Técnico Científico

Estudo	População	n (dupilumabe / placebo)	Idade (anos)	Sexo masculino	Escore EASI	Escore SCORAD	Escore DLQI	Duração do estudo (semanas)
R668-AD-1117 ¹¹⁷⁻¹¹⁹	Adultos com DA moderada a grave há pelo menos 3 anos, com resposta inadequada a corticosteroide tópico ou sem indicação para uso.	64 / 61	Dupilumabe : 39,4 ± 12,1 Placebo: 37,2 ± 13,1	Dupilumabe: 41 (64,1) Placebo: 40 (65,6)	Dupilumabe: 33,8 ± 14,5 Placebo: 32,9 ± 13,8	Dupilumabe : 68,5 ± 12,6 Placebo: 67,1 ± 13,6	Dupilumabe: 14,5 ± 7,20 Placebo: 12,8 ± 6,20	Tratamento: 16 Seguimento: 32
LIBERTY AD SOLO 1 ⁹¹	Adultos com DA moderada a grave há pelo menos 3 anos, com resposta inadequada a corticosteroide tópico ou sem indicação para uso.	224 / 224	Dupilumabe : 38,0 (27,5 a 48,0) Placebo: 39,0 (27,0 a 50,5)	Dupilumabe: 130 (58) Placebo: 118 (53)	Dupilumabe: 30,4 (21,5 a 40,8) Placebo: 31,8 (22,2 a 43,8)	Dupilumabe : 65,1 (56,5 a 77,4) Placebo: 67,0 (58,0 a 77,6)	Dupilumabe: 13,0 (8,0 a 19,0) Placebo: 14,0 (9,0 a 20,0)	Tratamento: 16 Seguimento: 28 (ou inclusão em estudo de extensão logo após o término da 16ª semana)
LIBERTY AD SOLO 2 ⁹¹	Adultos com DA moderada a grave há pelo menos 3 anos, com resposta inadequada a corticosteroide tópico ou sem indicação para uso.	233 / 236	Dupilumabe : 34,0 (25,0 a 46,0) Placebo: 35,0 (25,0 a 47,0)	Dupilumabe: 137 (59) Placebo: 132 (56)	Dupilumabe: 28,6 (21,0 a 40,1) Placebo: 30,5 (22,1 a 41,7)	Dupilumabe : 67,8 (57,3 a 76,7) Placebo: 68,9 (58,6 a 78,5)	Dupilumabe: 15,0 (10,0 a 21,0) Placebo: 15,0 (9,0 a 22,0)	Tratamento: 16 Seguimento: 28 (ou inclusão em estudo de extensão logo após o término da 16ª semana)
LIBERTY AD CHRONOS ^{88,120-124}	Adultos com DA moderada a grave há pelo menos 3 anos, com resposta inadequada a corticosteroide tópico ou sem indicação para uso.	106 / 315	Dupilumabe : 40,5 (28,0 a 49,0) Placebo: 34,0 (25,0 a 45,0)	Dupilumabe: 62 (58%) Placebo: 193 (61%)	Dupilumabe: 30,9 (22,3 a 41,6) Placebo: 29,6 (22,2 a 40,8)	Dupilumabe : 69,7 (60,4 a 79,8) Placebo: 64,1 (55,9 a 76,1)	Dupilumabe: 13,5 (8,0 a 20,0) Placebo: 14,0 (9,0 a 20,0)	Tratamento: 52 Seguimento: 64

Dupilumabe (Dupixent®) para o tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica grave

Parecer Técnico Científico

LIBERTY AD CAFÉ^{125,126}	Adultos com DA moderada a grave, com resposta inadequada a corticosteroide tópico ou sem indicação para uso nos 6 meses prévios ao início do estudo e <u>histórico de exposição com resposta inadequada a ciclosporina</u> , ou sem exposição prévia e ineleáveis a ciclosporina.	107 / 108	Dupilumabe : 38,0 (25,0 a 47,0) Placebo: 37,5 (29,0 a 49,0)	Dupilumabe: 65 (60,7) Placebo: 68 (63,0)	Dupilumabe: 31,6 (25,2 a 39,2) Placebo: 31,7 (24,2 a 40,7)	Dupilumabe : 66,7 (61,1 a 76,2) Placebo: 67,5 (58,5 a 76,6)	Dupilumabe: 14,0 (8,0 a 22,0) Placebo: 13,0 (7,0 a 19,5)	Tratamento: 16 Seguimento: 28
JADE COMPARE¹²⁷⁻¹²⁹	Adultos com DA moderada a grave há pelo menos um ano, com resposta inadequada a corticosteroide tópico, sem indicação para uso ou necessidade de tratamento sistêmico nos 6 meses prévios ao início do estudo.	242 / 131	Dupilumabe : 37,1 ± 14,6 Placebo: 37,5 ± 15,2	Dupilumabe: 108 (44,6) Placebo: 77 (58,8)	Dupilumabe: 30,4 ± 12 Placebo: 31 ± 12,6	Dupilumabe : 67,9 ± 11,4 Placebo: 67,8 ± 12	Dupilumabe: 15,6 ± 6,7 Placebo: 15,2 ± 6,9	Tratamento: 16 Seguimento: 20
Zhao et al., 2021¹³⁰	Adultos com DA moderada a grave há pelo menos 3 anos, com resposta inadequada a corticosteroide tópico ou sem indicação para uso.	82 / 83	Dupilumabe : 28,0 (24,0 a 35,0) Placebo: 26,0 (21,0 a 35,0)	Dupilumabe: 58 (70,7) Placebo: 60 (72,3)	Dupilumabe: 30,3 (22,8 a 42,9) Placebo: 31,0 (24,5 a 39,8)	Dupilumabe : NA Placebo: NA	Dupilumabe: 18,5 (12,0 a 22,0) Placebo: 18,0 (14,0 a 23,0)	Tratamento: 16 Seguimento: 28

Dados apresentados como média ± DP, mediana (IQR) ou n de pacientes (%).

DA: dermatite atópica; DLQI: Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (*Dermatology Life Quality Index*); DP: desvio padrão; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; IQR: intervalo interquartil; NA: não avaliado; SCORAD: Índice de Gravidade da Dermatite Atópica (*SCORing Atopic Dermatitis*).

Fonte: elaboração própria.

Dupilumabe (Dupixent®) para o tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica grave

Parecer Técnico Científico

5.3.5. Evidência complementar

Foram identificados na literatura quatro estudos que não se encaixaram nos critérios de elegibilidade aplicados na revisão sistemática conduzida. Entretanto, apresentam dados importantes para avaliar a eficácia e segurança de dupilumabe a longo prazo. Dessa forma, optou-se por descreve-los como forma complementar à evidência apresentada anteriormente. Os estudos de Griffiths 2021 e de De Bruin-Weller 2017 realizaram análise combinada de subgrupos de pacientes com uso prévio de imunossupressores sistêmicos, utilizando dados primários não disponíveis nas publicações dos estudos originais. O estudo LIBERTY SOLO CONTINUE não apresentou os resultados dos pacientes que receberam dupilumabe a cada duas semanas de forma isolada, a análise feita no estudo combinou os pacientes que fizeram uso de dupilumabe 300 mg a cada duas semanas com os pacientes que fizeram uso semanal do medicamento. Já o estudo de Silverberg 2022 apresenta resultados agrupados de sete estudos para o desfecho hospitalização.

Post hoc

Dupilumabe (Dupixent®) para o tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica grave

Parecer Técnico Científico

7. Considerações finais

No total, foram incluídos sete estudos avaliando a eficácia de dupilumabe em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave. Em comparação a placebo, dupilumabe reduziu o escore EASI em 35,6% (IC 95% -39,2 a -31,9), o escore SCORAD em 34,1% (IC 95% -34,5 a -28,2) e o DLQI em 4,9 pontos (IC 95% -5,4 a -4,3), resultados clinicamente e estatisticamente significativos, com qualidade da evidência alta conforme GRADE. Não foi observado aumento significativo no número de eventos adversos.

Resultados consistentes foram observados em na nossa população de maior interesse: pacientes com intolerância, contraindicação ou não respondedores a ciclosporina. Essa população foi avaliada por quatro estudos (LIBERTY AD CAFÉ, SOLO 1, SOLO 2 e LIBERTY AD CHRONOS), totalizando 503 pacientes. Em comparação a placebo, dupilumabe reduziu o escore EASI em 38,2% (IC 95% -46,8 a -29,5), o escore SCORAD em 30,7% (IC 95% -36,9 a -24,5) e o DLQI em 5,5 pontos (IC 95% -6,8 a -4,3), permanecendo com qualidade de evidência alta de acordo com o GRADE.

Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ)

Objectives To evaluate efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids (TCS) in adults with atopic dermatitis with inadequate response to/intolerance of CsA, or for whom CsA treatment was medically inadvisable.

Methods In this 16-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase III trial, patients were randomized 1 : 1 : 1 to subcutaneous dupilumab 300 mg weekly (qw) or every 2 weeks (q2w) or placebo. All received concomitant medium-potency TCS from Week -2 through Week 16; dosage could be tapered if lesions cleared, or stopped for adverse reactions to TCS.

Conclusions Dupilumab + TCS significantly improved signs and symptoms of atopic dermatitis and QoL in adults with a history of inadequate response to/intolerance of CsA, or for whom CsA treatment was medically inadvisable. No new safety signals were identified.

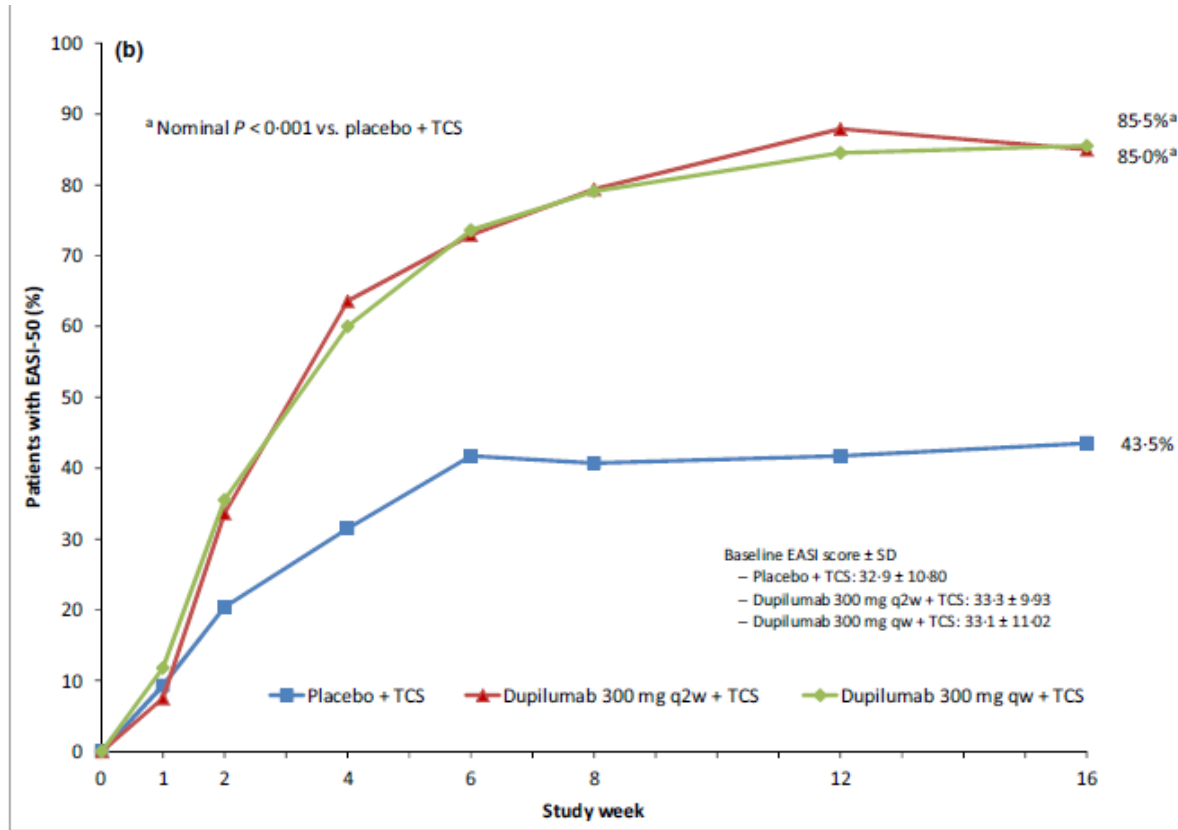
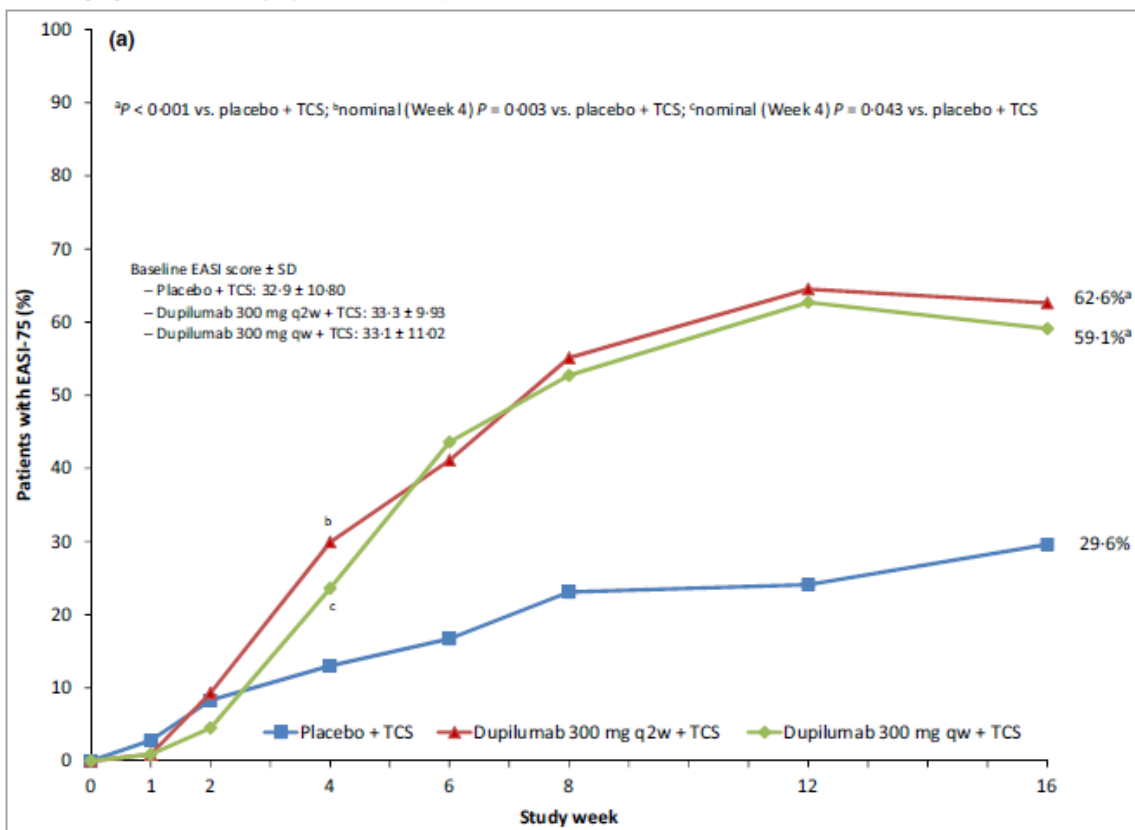


Fig 2. (a) Proportion of patients achieving EASI-75 (primary end point); (b) proportion of patients achieving EASI-50; (c) proportion of patients achieving EASI-90; (d) proportion of patients with prior CsA use achieving EASI-75. CsA, ciclosporin A; EASI, Eczema Area and Severity Index; EASI-50, $\geq 50\%$ improvement in EASI score; EASI-75, $\geq 75\%$ improvement in EASI score; EASI-90, $\geq 90\%$ improvement in EASI score; q2w, every 2 weeks; qw, weekly; SD, standard deviation; TCS, topical corticosteroids.

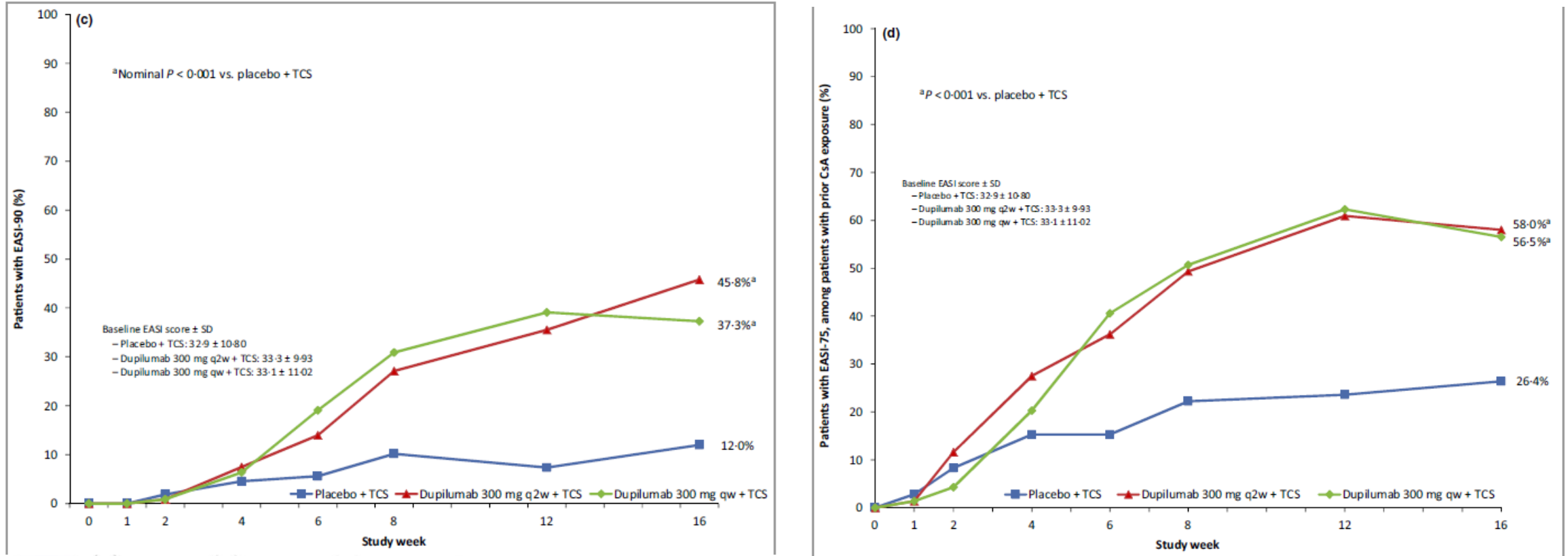


Fig 2. (a) Proportion of patients achieving EASI-75 (primary end point); (b) proportion of patients achieving EASI-50; (c) proportion of patients achieving EASI-90; (d) proportion of patients with prior CsA use achieving EASI-75. CsA, ciclosporin A; EASI, Eczema Area and Severity Index; EASI-50, $\geq 50\%$ improvement in EASI score; EASI-75, $\geq 75\%$ improvement in EASI score; EASI-90, $\geq 90\%$ improvement in EASI score; q2w, every 2 weeks; qw, weekly; SD, standard deviation; TCS, topical corticosteroids.

ORIGINAL ARTICLE

Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis

N ENGL J MED 384;12 NEJM.ORG MARCH 25, 2021

METHODS

In a phase 3, double-blind trial, we randomly assigned patients with atopic dermatitis that was unresponsive to topical agents or that warranted systemic therapy (in a 2:2:2:1 ratio) to receive 200 mg or 100 mg of abrocitinib orally once daily, 300 mg of dupilumab subcutaneously every other week (after a loading dose of 600 mg), or placebo; all the patients received topical therapy. The primary end points were an Investigator's Global Assessment (IGA) response (defined as a score of 0 [clear] or 1 [almost clear] on the IGA [scores range from 0 to 4], with an improvement of ≥ 2 points from baseline) and an Eczema Area and Severity Index–75 (EASI-75) response (defined as $\geq 75\%$ improvement from baseline in the score on the EASI [scores range from 0 to 72]) at week 12. The key secondary end points were itch response (defined as an improvement of ≥ 4 points in the score on the Peak Pruritus Numerical Rating Scale [scores range from 0 to 10]) at week 2 and IGA and EASI-75 responses at week 16.

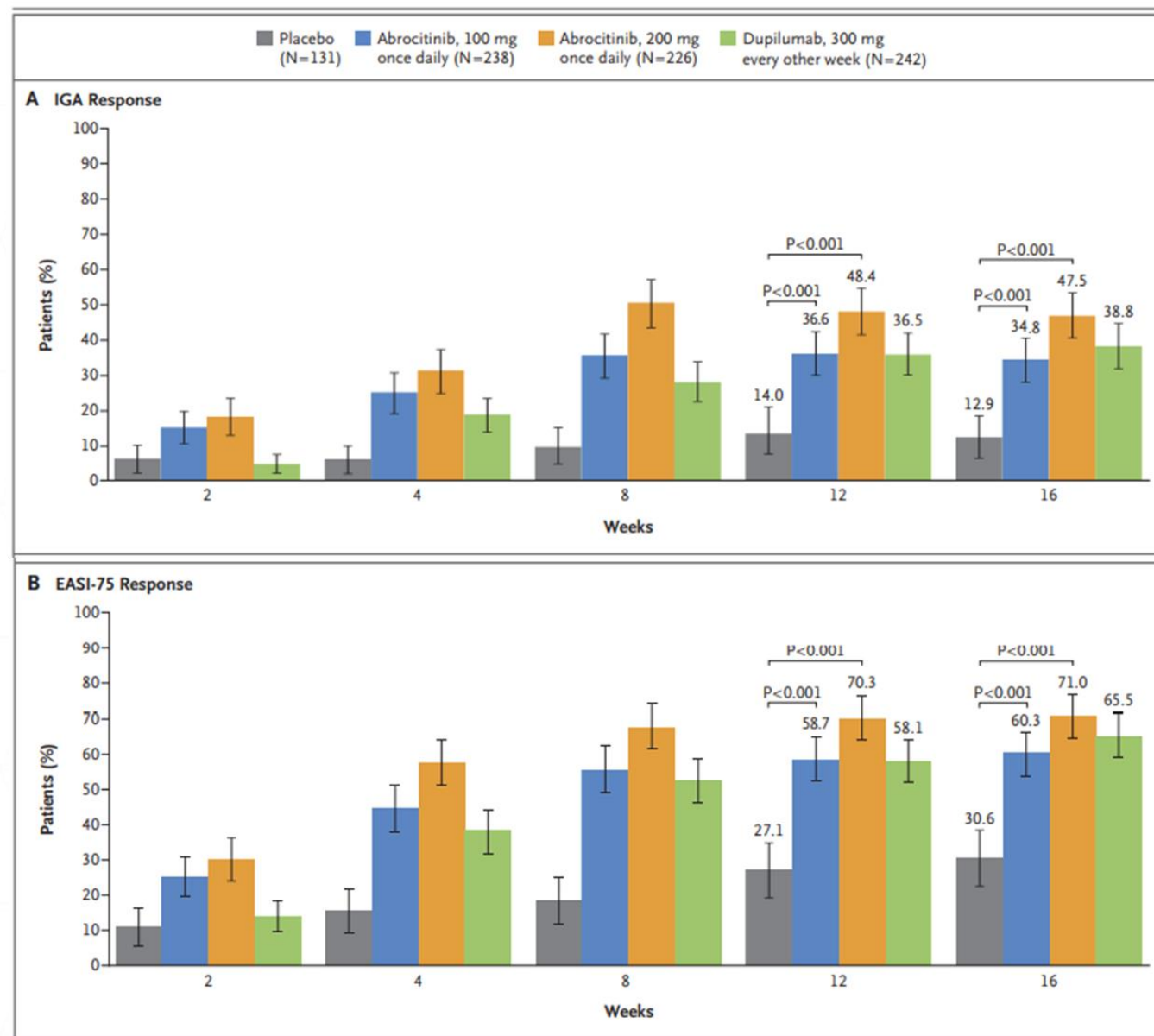


Figure 2. IGA and EASI-75 Responses.

Panel A shows the percentages of patients in who had an Investigator's Global Assessment (IGA) response (defined as a score of 0 [clear] or 1 [almost clear], with an improvement of ≥ 2 points from baseline [scores range from 0 to 4]) over time. Panel B shows the percentages of patients who had an Eczema Area and Severity Index-75 (EASI-75) response (defined as $\geq 75\%$ improvement from baseline in the score on the EASI [scores range from 0 to 72]) over time. P values are shown for between-group comparisons that were controlled for multiplicity.

RESULTS

A total of 838 patients underwent randomization; 226 patients were assigned to the 200-mg abrocitinib group, 238 to the 100-mg abrocitinib group, 243 to the dupilumab group, and 131 to the placebo group. An IGA response at week 12 was observed in 48.4% of patients in the 200-mg abrocitinib group, 36.6% in the 100-mg abrocitinib group, 36.5% in the dupilumab group, and 14.0% in the placebo group ($P < 0.001$ for both abrocitinib doses vs. placebo); an EASI-75 response at week 12 was observed in 70.3%, 58.7%, 58.1%, and 27.1%, respectively ($P < 0.001$ for both abrocitinib doses vs. placebo). The 200-mg dose, but not the 100-mg dose, of abrocitinib was superior to dupilumab with respect to itch response at week 2. Neither abrocitinib dose differed significantly from dupilumab with respect to most other key secondary end-point comparisons at week 16. Nausea occurred in 11.1% of the patients in the 200-mg abrocitinib group and 4.2% of those in the 100-mg abrocitinib group, and acne occurred in 6.6% and 2.9%, respectively.

CONCLUSIONS

In this trial, abrocitinib at a dose of either 200 mg or 100 mg once daily resulted in significantly greater reductions in signs and symptoms of moderate-to-severe atopic dermatitis than placebo at weeks 12 and 16. The 200-mg dose, but not the 100-mg dose, of abrocitinib was superior to dupilumab with respect to itch response at week 2. Neither abrocitinib dose differed significantly from dupilumab with respect to most other key secondary end-point comparisons at week 16. (Funded by Pfizer; JADE COMPARE ClinicalTrials.gov number, NCT03720470.)

CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation

This recommendation supersedes the CADTH Canadian Drug Expert Committee recommendation for this drug and indication dated June 27, 2018.

RECOMMENDATION

The CADTH Canadian Drug Expert Committee recommends that dupilumab should be reimbursed for the treatment of atopic dermatitis only if the following conditions are met.

Conditions for Reimbursement

Initiation criteria

1. Patients aged 12 years and older with moderate-to-severe atopic dermatitis whose disease is not adequately controlled with topical prescription therapies or when those therapies are not advisable.
2. Patients must have had an adequate trial or be ineligible for each of the following therapies: phototherapy (where available), methotrexate, and cyclosporine.
3. Patients who have had an adequate trial phototherapy, methotrexate, and/or cyclosporine must have documented refractory disease or intolerance.
4. The physician must provide the Eczema Area and Severity Index (EASI) score and Physician Global Assessment score at the time of initial request for reimbursement.
5. The maximum duration of initial authorization is six months.

Renewal criteria

1. The physician must provide proof of beneficial clinical effect when requesting continuation of reimbursement, defined as a 75% or greater improvement from baseline in the EASI score (EASI-75) six months after treatment initiation.
2. The physician must provide proof of maintenance of EASI-75 response from baseline every six months for subsequent authorizations.

Prescribing conditions

1. The patient must be under the care of a dermatologist.
2. Dupilumab is not to be used in combination with phototherapy or immunosuppressant drugs, such as methotrexate or cyclosporine.

Pricing conditions

Reduction in price.

Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis

1 Recommendations

1.1 Dupilumab is recommended as an option for treating moderate to severe atopic dermatitis in adults, only if:

- the disease has not responded to at least 1 other systemic therapy, such as ciclosporin, methotrexate, azathioprine and mycophenolate mofetil, or these are contraindicated or not tolerated
- the company provides dupilumab according to the [commercial arrangement](#).

1.2 Stop dupilumab at 16 weeks if the atopic dermatitis has not responded adequately. An adequate response is:

- at least a 50% reduction in the Eczema Area and Severity Index score (EASI 50) from when treatment started and
- at least a 4-point reduction in the Dermatology Life Quality Index (DLQI) from when treatment started.

Dupilumabe (Dupixent®) para o tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica grave

Avaliação Econômica em Saúde

O modelo foi adaptado a partir de modelo internacional, desenvolvido para a Sanofi S.A. e Regeneron Pharmaceuticals, Inc. pela RTI Health Solutions, sendo adaptado para o Brasil. O modelo original consta na publicação de Kuznik e colaboradores, e abrange diferentes populações-alvo para o uso de dupilumabe, incluindo uso em primeira linha de tratamento sistêmico, em comparação a ciclosporina.¹⁴ Nessa adaptação consideramos apenas a comparação com cuidados usuais, em pacientes não respondedores, intolerantes ou não candidatos ao uso de ciclosporina, conforme proposição da DUT. Assim, a adaptação considerou dados de efetividade para essa população a partir do estudo LIBERTY AD CAFÉ e do subgrupo de interesse do estudo LIBERTY AD CHRONOS.^{12,13}

O modelo consiste em uma árvore de decisão de curta duração (52 semanas), seguida por um modelo de cadeias de Markov, com horizonte de tempo de vida ('lifetime'). (Figura 1 e Figura 2)

Dupilumabe (Dupixent®) para o tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica grave

Avaliação Econômica em Saúde

Digno de nota, para efetividade foi considerada correção para meio de ciclo, com o ganho de utilidade ocorrendo somente a partir da semana oito do modelo (correspondente a metade do período de 16 semanas para a qual há avaliação da resposta ao tratamento nos estudos CAFÉ e CHRONOS). A mesma correção de metade de ciclo foi utilizada para a avaliação da resposta em 52 semanas, assim como para o modelo de cadeias de Markov.

Tabela 2: Principais características dos modelos.

Característica	Definição
Tipo de avaliação econômica e modelo	Árvore de decisão, seguida por modelo de Markov, para análise de custo-utilidade.
População	Pacientes adultos com dermatite atópica grave, não tolerantes ou não-respondedores a ciclosporina, ou sem indicação clínica de uso.
Intervenção	Dupilumabe
Comparador	Cuidados usuais
Horizonte temporal	Tempo de vida (<i>lifetime</i>), com censura aos 100 anos
Perspectiva de custos	Saúde Suplementar
Taxa de desconto	5% para custos e para efetividade
Resultados	- Custo médio dos tratamentos - Anos de vida ajustados para qualidade (QALY) para cada um dos tratamentos - Razão de custo-utilidade incremental (R\$/QALY)
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística
Cálculo das estimativas	Árvore de decisão (primeiras 52 semanas), seguidas de modelo de Markov. Realizado no software Microsoft Excel

Dupilumabe (Dupixent®) para o tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica grave

Avaliação Econômica em Saúde

Tabela 3: Resumo dos parâmetros clínicos utilizados nos modelos.

Parâmetro	Dupilumabe	Cuidados usuais
Idade média	38,1 anos	38,1 anos
Proporção de homens	60%	60%
Resposta clínica em 16 semanas	73,1%	27,8%
Resposta clínica em 52 semanas	68,6%	21,3%
Taxa anual de descontinuação	3,7%	NA
Utilidade basal	0,535	0,535
Utilidade em respondedores	0,882	0,535
Utilidade em não respondedores	0,535	0,535

Como limitação, é importante salientar a ausência de dados de utilidade oriundos da população brasileira. Desta forma, optamos pelo uso de parâmetros internacionais recentemente publicados em avaliação econômica realizada pelo ICER - EUA.

Dupilumabe (Dupixent®) para o tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica grave

Avaliação Econômica em Saúde

Tabela 5: Apresentação, custo e posologia do dupilumabe.

Intervenção	Posologia	Apresentação	Custo (PF 18%)
Dupilumabe	Dose de ataque: 600mg SC. Após, 300mg, SC, a cada 2 semanas.	300 MG SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 2,0 ML	R\$ 8.927,63

Preços conforme CMED, abril de 2022. Posologia segue recomendação de bula.

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos.

Tabela 9: Avaliação da custo-utilidade incremental do dupilumabe, comparada a cuidados usuais.

RCUI (em relação a cuidados usuais) - Custo por QALY ganho					
	Custo	Efetividade (Utilidade)	Utilidade incremental	Custo incremental	RCUI
Dupilumabe	R\$1.022.400	11,89	--	--	R\$ 311.347 / QALY
Cuidados usuais	R\$124.788	9,00	2,88	R\$ 897.611	

Aplicada taxa de desconto de 5% para custos e efetividade

RCUI: razão de custo-utilidade incremental.

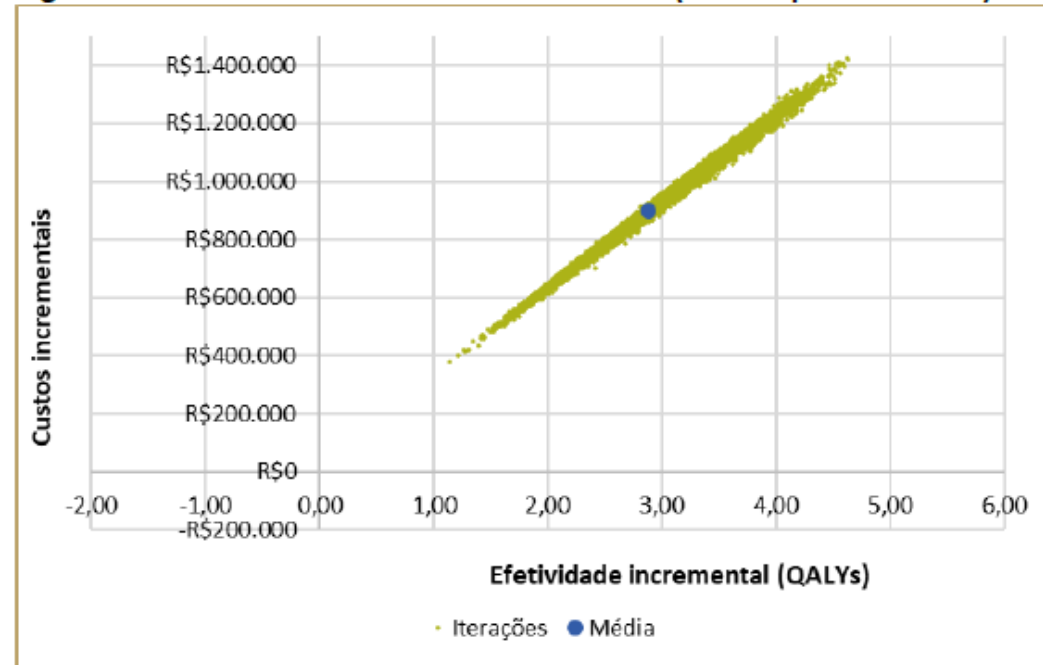
Dupilumabe (Dupixent®) para o tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica grave

Avaliação Econômica em Saúde

Tabela 11: Resultados da análise probabilística para a avaliação da custo-utilidade incremental do dupilumabe, comparado a cuidados usuais.

	Dupilumabe – média (DP)	Cuidados usuais – média (DP)
Custos totais	R\$ 1.049.466 (169.873)	R\$ 124.698 (24.638)
QALYs totais	11,98 (0,57)	9,00 (0,03)
Custo incremental	R\$ 924.768	--
Utilidade incremental	2,98	--
RCUI	R\$ 310.579/QALY	--

Figura 5: Plano de custo-utilidade incremental (análise probabilística).



Dupilumabe (Dupixent®) para o tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica grave

Avaliação do Impacto Orçamentário

Tabela 3: Estimativa da população alvo - pacientes com dermatite atópica candidatos ao uso de dupilumabe.

População:	2023	2024	2025	2026	2027
Brasil	216.284.269	217.684.462	219.029.093	220.316.530	221.545.234
Saúde suplementar	48.901.873	49.218.457	49.522.478	49.813.567	50.091.377
Adultos	38.639.457	39.023.144	39.381.984	39.728.312	40.062.581
Pacientes com DA (prevalência)	1.043.265	1.053.625	1.063.314	1.072.664	1.081.690
Pacientes com diagnóstico de DA	387.051	390.895	394.489	397.958	401.307
Pacientes em acompanhamento médico	205.137	207.174	209.079	210.918	212.693
Pacientes com dermatite atópica grave	17.026	17.195	17.354	17.506	17.653
Pacientes que iniciaram ciclosporina	14.592	14.737	14.872	15.003	15.129
Pacientes com falha ou intolerância a ciclosporina (população elegível)	5.020	5.069	5.116	5.161	5.204

Dupilumabe (Dupixent®) para o tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica grave

Avaliação do Impacto Orçamentário

Tabela 11: Impacto orçamentário total e por beneficiário da saúde suplementar.

Avaliação do impacto orçamentário						
	2023	2024	2025	2026	2027	2023-2027
População Saúde Suplementar	48.901.873	49.218.457	49.522.478	49.813.567	50.091.377	
Pacientes em uso de Dupilumabe	502	603	772	937	1.100	
Pacientes que obtiveram controle adequado	344	509	670	829	984	
Custo incremental com tratamento (dupilumabe)	R\$ 48.338.382	R\$ 64.113.545	R\$ 83.276.495	R\$ 102.076.878	R\$ 120.507.546	R\$ 418.312.845
Custo incremental com acompanhamento clínico	-R\$ 2.761.346	-R\$ 4.080.979	-R\$ 5.375.654	-R\$ 6.645.835	-R\$ 7.891.184	-R\$ 26.754.996
Impacto orçamentário	R\$ 45.577.036	R\$ 60.032.567	R\$ 77.900.842	R\$ 95.431.043	R\$ 112.616.362	R\$ 391.557.849
Impacto orçamentário por beneficiário (por ano)	R\$ 0,93	R\$ 1,22	R\$ 1,57	R\$ 1,92	R\$ 2,25	R\$ 1,58

Tabela 12: Resultados do impacto orçamentário na análise de sensibilidade.

Cenário	2023	2024	2025	2026	2027	2023 - 2027
Referência (R\$)	45.577.036	60.032.567	77.900.842	95.431.043	112.616.362	391.557.849
Desconsiderando custos assistenciais (R\$)	48.338.382	64.113.545	83.276.495	102.076.878	120.507.546	418.312.845
Maior taxa de adoção: 20-60% (R\$)	91.154.072	120.065.133	155.801.683	190.862.086	225.232.724	783.115.698
Considerando uso de dupilumabe para asma eosinofílica (R\$)	41.481.806	54.635.297	70.891.510	86.841.190	102.475.593	356.325.397

Considerações finais

- Dupilumabe tem sua maior validação e está incorporado na asma eosinofílica grave;
- Não há estudos cabeça-cabeça comparando o dupilumabe e outros imunossuppressores sistêmicos quanto a eficácia e segurança;
- Há evidência que sugere maior efetividade para inibidor da JAK em comparação ao dupilumabe nos desfechos de IGA e EASI-75;
- Elevado RCUI de R\$ 311.347,00 / QALY (\approx 8x PIB per capita);
- Recomendação contrária a incorporação, a menos que seu custo seja reduzido;

9ª Reunião da COSAÚDE - Discussão de tecnologias

13/09/2022

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ADRIANA DE MEDEIROS CAVALCANTI	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
2	ALINE MONTE DE MESQUITA	ANS
3	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
4	ANETE MARIA GAMA	ANS
5	ANNA PAULA NASCIMENTO DE SOUSA	ANS
6	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
7	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
8	BRUNA ROCHA SILVEIRA	CRÔNICOS DO DIA A DIA - CDD
9	BRUNO RODRIGUES ROSA	FEDERAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
10	CAMILA FERREIRA BATISTA	CDD
11	CARLA DE FIGUEIREDO SOARES	ANS
12	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
13	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
14	CARMEN LÚCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM COFEN
15	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
16	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
17	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
18	CRISTINA NOBUKO ONO	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
19	DANIEL BARAUNA	CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS - CMB
20	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
21	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
22	DANIELE PINTO DA SILVEIRA	ANS
23	DAVY DOURADO SOUZA SILVA	SECRETARIA NACIONAL DO CONSUMIDOR - MJSP

24	DEISE ARAUJO SOUZA	CNC
25	EDUARDO ROCKER RAMOS	UNIMED PARANÁ
26	FABIANA BOSNICH	SANOFI
27	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E PREVIDÊNCIA
28	FELIPE UMEDA VALLE	ANS (CAECS)
29	FLAVIA HARUMI RAMOS TANAKA	ANS
30	FRANCISCO JOSE DE FREITAS LIMA	UNIMED DO BRASIL
31	GEORGIA ANTONY GOMES DE MATOS	SERVIÇO SOCIAL DA INDÚSTRIA - DEPARTAMENTO NACIONAL - SESI DN
32	GUILHERME BENEDINI DAMIAN	UCB BIOPHARMA
33	GUILHERME DE SOUZA CABRAL MUZY	CRÔNICOS DO DIA A DIA
34	HAROLDO ZILLIG PORTO	FUNDAÇÃO PROCON-SP
35	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
36	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
37	LALESCA CRISTINE RANGEL AQUINO	ANS
38	LUIS GUILHERME TEIXEIRA DOS SANTOS	CFM
39	MAÍRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS
40	MARIA ALICE MELLO CHAVES	UNIDAS
41	MARTA SUNDFELD	ANS
42	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AM
43	NORMA DE PAULA MOTTA RUBINI	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA (ASBAI) - AMB
44	PABLO MIBIELLI FREDERICO	ANS - DIPRO
45	PATRICIA GÓES	ANS
46	PAULO ANTONIO OLDANI FELIX	SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA
47	PEDRO USON	HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
48	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
49	RAFAEL PEDREIRA VINHAS	ANS
50	RENATA DE CAMPOS LOPES DA SILVA	ANS
51	RICARDO SAAD HENRIQUES	BAYER
52	SILVANA M B KELLES	UNIMED DO BRASIL; UNIMED BH

53	SIMONEI BONATO	CMB
54	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
55	TANIA MARIA ONZI PIETROBELLI	TANIA MARIA ONZI PIETROBELLI
56	TANIA MARIA ONZI PIETROBELLI	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA
57	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAUDE