



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1

Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

NOTA TÉCNICA 1050/2021 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 1ª Vara Federal da Comarca de Limeira - TRF3
- 1.3. Processo nº: 5002173-53.2021.4.03.6143
- 1.4. Data da Solicitação: 25/08/2021
- 1.5. Data da Resposta: 30/08/2021

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 23/02/1945 – 76 anos
- 2.2 Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: Bauru/SP
- 2.4. Histórico da doença: Rinossinussite Crônica grave com pólipos nasais – CID J33
Solicita Dupixente – Dupilumabe 300mg

3. Quesitos formulados pelo Magistrado

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento - Dupixente – Dupilumabe 300mg
- 4.2. Princípio Ativo: dupilumabe
- 4.3. Registro na ANVISA: 1130011750026
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:
No Sistema Único de Saúde (SUS), as alternativas de terapêutica para rinossinusite crônica com pólipos nasais envolve desde tratamento clínico ou medicamentoso, como corticoide nasal (beclometasona), corticoide oral (prednisona) e antibióticos (amoxicilina, etc). No caso cirúrgico, o SUS



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1

Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

disponibiliza, por meio do serviço especializado de otorrinolaringologia, cirurgias nasais de polipectomia.

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: Dupilumabe

4.7.2. Laboratório: SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA

4.7.3. Marca comercial: Dupixent

4.7.3. Apresentação: 300 mg/ml sol inj ct 2 ser preenc vd trans x 2,0 ml + sistema de segurança

4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 6.317,53

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 10.726,27

4.8. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA.

Referência agosto de 2021. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>

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

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal humano desenvolvido especificamente para inibir a sinalização de duas citocinas-chave, IL-4 e IL13, que são consideradas as principais perpetuadoras da inflamação tipo 2. O dupilumabe, com nome comercial Dupixent, é um medicamento que deve ser administrado no subcutâneo. A dose sugerida para rinossinusite crônica é 300 mg a cada duas semanas. O Dupixent promete oferecer uma opção de tratamento importante para pacientes cujos pólipos nasais não são adequadamente controlados com esteroides intranasais. Também reduziria a necessidade de cirurgia de pólipos nasais e esteroides orais. A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1

Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

aprovou o Dupixent (dupilumabe) para tratar adultos com doença de difícil controle. O medicamento já era aprovado nos EUA para asma grave e dermatite atópica. No Brasil, o dupilumabe já era aprovado pela Anvisa para o tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave, cuja doença não foi adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando estes tratamentos não são aconselhados. Em julho de 2020, aprovou a indicação também como tratamento complementar para rinossinusite crônica grave com pólio nasal em adultos que falharam à tratamentos prévios, ou que são intolerantes ou com contra-indicação à corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia. A nova indicação do medicamento é uma opção para os pacientes minimizarem o uso de corticoides e a necessidade de realização de mais cirurgias, que constituem a terapia padrão para a doença. Além disso, dupilumabe é o primeiro medicamento biológico focado no tratamento da inflamação tipo 2, processo inflamatório relacionado à maioria dos casos de rinossinusite crônica. A aprovação da indicação de dupilumabe para rinossinusite alérgica crônica com polipose nasal baseia-se em dois estudos clínicos de fase 3 (SINUS-24 e SINUS-52), que avaliaram o medicamento complementar a corticosteroides intranasais de tratamento padrão em comparação com placebo e corticosteroides intranasais. Nestes estudos, dupilumabe demonstrou melhora na gravidade da congestão/obstrução nasal, na perda de olfato, na função pulmonar e no controle da asma; diminuição dos pólipos nasais, além da redução de 74% da necessidade de utilização de corticosteroides sistêmicos e de 83% das cirurgias. Os estudos multicêntricos e controlados SINUS-24 e SINUS-52 reuniram 724 doentes com 18 anos ou mais de idade com utilização prévia de corticosteroides intranasais. Estes estudos incluíram doentes com RNScPN grave, apesar da cirurgia sino-nasal prévia ao tratamento com/ou que não eram elegíveis para receber corticosteroides sistêmicos nos últimos 2 anos. O uso de corticosteroides sistêmicos ou cirurgia foi permitido durante os estudos, a critério do investigador. No SINUS-24, um total de 276 doentes foram aleatorizados para receber 300mg de dupilumabe (N = 143)



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1

Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

ou placebo ($N = 133$) a cada duas semanas durante 24 semanas. No SINUS-52, 448 doentes foram aleatorizados para receber 300mg de dupilumabe ($N = 150$) a cada duas semanas por 52 semanas, 300 mg de dupilumabe ($N = 145$) a cada duas semanas até à semana 24, seguidos por 300 mg de dupilumabe a cada 4 semanas, até à semana 52 ou placebo ($N = 153$). Todos os doentes apresentaram evidência de opacificação sinusal na tomografia computadorizada de seios Lund MacKay (LMK) e 73 % a 90 % dos doentes apresentaram opacificação de todos os seios.

Em ambos os estudos, os principais objetivos secundários na semana 24 incluíram alteração da linha de base em: resultado da tomografia computadorizada de seios LMK, resultado total de sintomas (TSS), teste de identificação de odores da Universidade da Pensilvânia (UPSIT), perda diária de olfato e o Questionário Sino-Nasal 22 (SNOT-22). No conjunto dos dois estudos, foi avaliada a redução da proporção de doentes auxiliados com corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia sino-nasal, bem como a melhoria no FEV1 no subgrupo da asma. Os desfechos secundários adicionais incluíram o Questionário de Controle da Asma de 6 itens (ACQ-6) no subgrupo asma comorbidade. O dupilumabe melhorou significativamente os desfechos coprimários em ambos os estudos. Em 24 semanas, a diferença média de quadrados mínimos em NPS de tratamento com dupilumabe versus placebo foi de $-2 \cdot 06$ (IC de 95% $-2,43$ a $-1,69$; $p < 0,0001$) em SINUS-24 e $-1,80$ ($-2,10$ a $-1,51$; $p < 0,0001$) no SINUS-52; a diferença na pontuação de congestão ou obstrução nasal foi de $-0,89$ ($-1,07$ a $0,71$; $p < 0,0001$) em SINUS-52; e a diferença nas pontuações de Lund-Mackay CT foi de $-7,44$ ($-8,35$ a $-6,53$; $p < 0,0001$) no SINUS-24 e $-5,13$ ($-5,80$ a $-4,46$; $p < 0,0001$) no SINUS-52. Os eventos adversos mais comuns (nasofaringite, agravamento dos pólipos nasais e asma, cefaleia, epistaxe e eritema no local da injeção) foram mais frequentes com o placebo. Alguns cuidados devem ser tomados com relação ao uso da medicação. Segundo a bula, o dupilumabe pode causar reações alérgicas graves e problemas oculares, como conjuntivite e ceratite. Os efeitos colaterais



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1

Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

mais comuns relatados incluem reações no local da injeção e inflamação ocular e palpebral, que incluem vermelhidão, inchaço e prurido.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Melhora dos sintomas relacionados à rinossinusite alérgica crônica, reduzindo a necessidade de cirurgia de pólipos nasais e esteroides orais, consequentemente melhora na qualidade de vida.

5.3. Parecer

(X) Favorável

() Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Considerando que a autora da demanda apresenta forma de difícil controle, já tendo usado de corticoides nasais, antileucotrienos, antihistamínicos e irrigação nasal, com persistência de sintomas significativos segundo o relatório médico e que a necessidade de uso frequente de antibióticos e corticoide oral para tratamento das exacerbações e já tendo sido submetido a polipectomia, em uma de uma ocasião, com recidiva; e não sendo candidato a reabordagem, e considerando que o dupilumabe não tem efeito curativo, atuando apenas na melhora dos sintomas crônicos, portanto, não muda a história natural da doença; e que uso do dupilumabe ainda não se encontra bem estabelecido nos *guidelines*, bem como dos demais medicamentos biológicos, tratando-se de tecnologia promissora, porém de elevado custo, de acordo com as evidências disponíveis, não é possível, até o momento, determinar a superioridade do dupilumabe em relação aos demais tratamentos já existentes, pois não existem estudos comparativos, concluímos em considerar a demanda como Justificada com ressalvas, visto que a paciente já foi submetida a todos os tratamentos disponíveis para a doença que a acomete, sem melhora dos sintomas e grave



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1

Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

comprometimento à qualidade de vida. Entretanto, o uso do dupilumabe ainda não se encontra bem estabelecido nas diretrizes e *guidelines* de tratamento da rinossinusite crônica com pólipos nasais.

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

- () SIM, com potencial risco de vida
() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função
(x) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

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



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1

Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

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

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

11. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019 Nov 2;394(10209):1638-1650.

12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta648>. Acesso em 22 de fevereiro de 2021

5.6. Outras Informações:

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

Equipe NAT-Jus/SP