



GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS

Secretaria de Estado de Saúde

Coordenação de Farmácia e Terapêutica

Parecer nº 54/SES/SUBASS-CFT/2024

PROCESSO Nº 1320.01.0145401/2023-46

Parecer Técnico de Recomendação de Incorporação/Alteração/Exclusão de Medicamentos

1 OBJETIVO

O presente Parecer Técnico tem como objetivo avaliar a solicitação de incorporação do medicamento dupilumabe (Dupixent®) no tratamento de pacientes com asma grave com inflamação do tipo 2, com fenótipo alérgico, a partir de análise do dossiê clínico para solicitação de incorporação do medicamento encaminhado pela Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

2 TECNOLOGIAS E DEMANDANTES

O demandante Sanofi Medley Farmacêutica Ltda solicita disponibilização pela Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES-MG) do medicamento dupilumabe para o tratamento da asma grave com inflamação do tipo 2, com fenótipo alérgico, nas seguintes apresentações:

| Denominação genérica | Concentração | Laboratório | Marca comercial | Apresentação |
|----------------------|--------------|---------------------------------|-----------------|---|
| Dupilumabe | 300 mg | Sanofi Medley Farmacêutica Ltda | Dupixent® | Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 2 mL contendo 300 mg de dupilumabe: embalagem com 2 seringas. |
| Dupilumabe | 200 mg | Sanofi Medley Farmacêutica Ltda | Dupixent® | Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 1,14 mL contendo 200 mg de dupilumabe: embalagem com 2 seringas. |

3 INDICAÇÃO

Asma (CID-10):

J45.0 - Asma predominante alérgica

J45.8 - Asma mista.

4 SOBRE A DOENÇA

A asma é uma condição clínica heterogênea e complexa do trato respiratório inferior caracterizada por inflamação e obstrução das vias aéreas. É observada variabilidade significativa na apresentação dos sintomas, grau de obstrução das vias aéreas, nível de comprometimento, capacidade de resposta à medicação e frequência/gravidade das exacerbações. É marcada pela presença de sintomas respiratórios como sibilos (ou chiados), falta de ar, aperto no peito e tosse, que variam com o tempo e em intensidade, resultando em prejuízo à função respiratória. Embora não seja estritamente uma definição, esta descrição captura as características essenciais para fins clínicos. Embora a sintomatologia recorrente de sibilos e obstrução ao fluxo de ar sejam expressões típicas da asma, há variabilidade em outras características desta doença, incluindo idade de início, comorbidades, anormalidades laboratoriais e possibilidade de reversão das crises respiratórias. Em conjunto, isso indica que a asma é uma doença heterogênea, fato que é reforçado pelas diferenças nas taxas de exacerbações e remissões, assim como pelas respostas às terapias utilizadas. A heterogeneidade da asma se estende além dos fenótipos clínicos e, nas últimas duas décadas, as pesquisas estabeleceram uma série de fatores genéticos, imunológicos e ambientais que contribuem para o risco de asma e sua patogênese. A identificação de vias imunológicas específicas relacionadas a certos fenótipos clínicos permitiu o desenvolvimento de terapias direcionadas para subconjuntos de pacientes com asma. Um dos aspectos que mais importam em relação à asma é o controle da doença e suas exacerbações. Exacerbações podem ocorrer mesmo com pacientes jovens, com retrospecto de longa convivência com a doença e condições socioeconômicas favoráveis ao tratamento.

O relatório do *Global Burden of Disease*, publicado em 2019, estima que aproximadamente 260 milhões de pessoas são afetadas pela asma em todo mundo o equivalente a uma taxa padronizada por idade de 3,416 casos por 100.000 habitantes. Os países de renda média e baixa são aqueles que concentram maior incapacidade e morte prematura por asma. No Brasil, foi estimada prevalência de 8,06% (IC 95% 6,38 a 10,13) em 2019.

As diretrizes da *Global Initiative for Asthma* (GINA) categorizam a gravidade da asma como leve, moderada ou grave. A gravidade é avaliada retrospectivamente a partir do nível de tratamento necessário para controlar os sintomas e exacerbações, como segue:

- Asma leve: é definida como aquela que fica bem controlada apenas com o uso de Corticoide Inalatório (CI) + formoterol de demanda em dispositivo inalatório único ou CI + beta 2-agonistas inalatórios de curta duração (SABA) de demanda ou CI em dose baixa de manutenção + SABA de demanda.

- Asma moderada: é definida como aquela que necessita, para manter o controle da asma, tratamento com CI em dose baixa + formoterol de manutenção e resgate em dispositivo inalatório único ou CI em dose baixa + beta 2-agonistas de longa duração (LABA) de manutenção + SABA de resgate.

- Asma grave: é definida asma que requer tratamento com doses elevadas de corticosteroide inalatório (CI) e agente beta 2-agonista de longa duração (LABA) + outro medicamento controlador no ano anterior, ou uso de corticosteroide oral (CO) em pelo menos metade dos dias do ano anterior para prevenir o descontrole ou, ainda, aqueles que permanecem não controlados a despeito desta terapia.

Além dessa classificação, atualmente muitos fenótipos de asma têm sido propostos com o objetivo de propiciar um cuidado individualizado ao paciente. Apesar de não haver método reconhecidamente mais acurado para a caracterização de fenótipos, as características clínicas, fisiológicas e moleculares podem ser utilizadas para caracterização da doença. Segundo a *Diretriz Clínica do Global Initiative for Asthma* (GINA) publicada em 2023, os fenótipos mais comuns da asma são:

- Asma alérgica: geralmente se inicia na infância e está associada a um passado e/ou histórico familiar de doenças alérgicas, como dermatite atópica ou rinite alérgica. O exame de escarro realizado antes do início do tratamento pode indicar inflamação eosinofílica das vias aéreas. Os sintomas podem ser controlados adequadamente com corticoides inalatórios;
- Asma não-alérgica: asma não associada a processos alérgicos. Perfil de escarro pode ser eosinofílico, neutrofílico ou com apenas algumas células inflamatórias. Normalmente demonstram resposta a curto prazo frente ao uso de corticoides inalatórios;
- Asma de início tardio: mais frequente em mulheres que apresentam episódios asmáticos pela primeira vez na vida adulta e em pessoas com poucas características alérgicas;
- Asma com limitação persistente de fluxo aéreo: comum em algumas pessoas com asma de longa duração. Pode se desenvolver devido à remodelação da parede das vias aérea.

Dentre os vários fenótipos de asma identificados, a asma alérgica é um dos mais frequentes e facilmente reconhecíveis. Esta forma da asma muitas vezes começa na infância e está associada a um histórico pessoal ou familiar de doenças alérgicas, como eczema, rinite alérgica ou alergias alimentares e medicamentos. Este fenótipo está tipicamente associado a uma resposta imunológica mediada por IgE específica a aeroalérgenos específicos, que desencadeia uma cascata inflamatória com a liberação de citocinas que intensificam os sintomas asmáticos.

O mecanismo patogênico da asma alérgica pode ser caracterizado como mediado por células T helper-2 (Th2). Durante este processo, interações entre fatores ambientais, as respostas inflamatórias e o sistema imune do indivíduo levam ao padrão de produção destas citocinas, tais como as IL-4, IL-13 e IL-5. As ações centrais da IL-4 incluem a diferenciação das células Th0 para células Th2 e switch da produção de imunoglobulinas das células B, com predominância da produção de IgE. IgE se liga a receptores de alta afinidade presentes em mastócitos e basófilos, e na presença de antígenos específicos, degranulam e liberam mediadores inflamatórios, incluindo histamina, prostaglandinas e citocinas IL-4, IL-13, IL-5. Nas vias respiratórias inferiores, esta atividade resulta em eosinofilia, aumento da produção de muco e aumento da contratilidade da musculatura lisa.

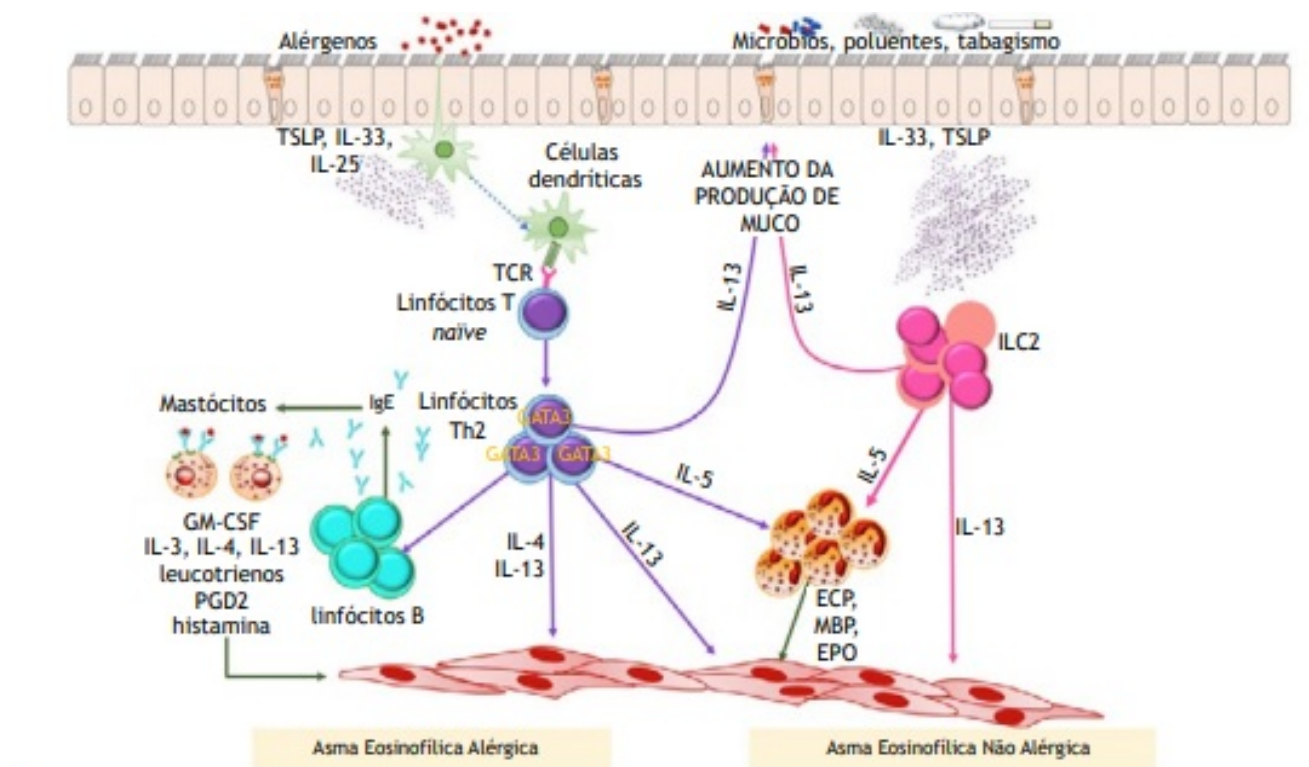


Figura 1: Mecanismos inflamatórios da asma de fenótipo T2 alto.

Fonte: Recomendações para o manejo da asma grave da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - 2021. J Bras Pneumol; 47(6), 2021.

A compreensão da fisiopatologia da asma é essencial para o manejo da doença, principalmente no paciente grave não controlado, o qual pode se beneficiar com terapias-alvo mais efetivas.

5 METODOLOGIA

A SES-MG recebeu a solicitação de incorporação do dupilumabe para tratamento da asma grave com inflamação do tipo 2, com fenótipo alérgico, no âmbito do SUS/MG. A solicitação foi encaminhada pelo fabricante do medicamento, com apresentação de dossiê clínico para respaldar a incorporação (incluídos no SEI nº 1320.01.0145401/2023-46).

Para elaboração do Parecer Técnico de Recomendação de Incorporação referente ao medicamento solicitado foi realizada uma busca por artigos e revisões sistemáticas com o intuito de avaliar as evidências científicas. As evidências apresentadas são provenientes da busca em base de dados com foco em protocolos clínicos, diretrizes terapêuticas e revisões sistemáticas que subsidiam a formulação do parecer. Logo, foram definidos os seguintes parâmetros:

5.1 Pergunta de Pesquisa:

Quais as evidências de eficácia e segurança sobre o uso de dupilumabe para pacientes no tratamento da asma grave com inflamação do tipo 2, com fenótipo alérgico?

5.2 População alvo: Pacientes com asma grave com inflamação tipo 2, com fenótipo alérgico.

5.3 Perspectiva: Foi adotada a perspectiva do SUS.

5.4 Busca de evidência científica:

Este parecer foi elaborado com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do dupilumabe no tratamento da asma grave com inflamação tipo 2, com fenótipo alérgico.

A fim de guiar a elaboração deste parecer técnico, foi realizada busca na literatura sobre intervenções terapêuticas baseadas em evidências definidas pela pergunta PICO descrita no item 5.1.

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed), EMBASE (via Elsevier), Cochrane Library, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde [BVS]). As buscas foram realizadas nos dias 26 e 27 de novembro de 2024. O principal critério de inclusão dos estudos, previamente estabelecido, foi que deveriam prioritariamente associar o medicamento dupilumabe e os pacientes com asma. Inicialmente não foram aplicados filtros para ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisão sistemática (RS). Porém, devido a um número exorbitante de artigos, foram aplicados filtros específicos de modo a apresentar delineamento de interesse com revisões sistemáticas seguidas de meta-análise. Os artigos foram empilhados e excluídas as repetições. Também foi considerado o dossiê clínico enviado pelo demandante. Todos os artigos foram triados e selecionados quando identificados como sendo de relevância para a elaboração deste parecer técnico científico.

6 TRATAMENTO

6.1 Tratamento atualmente recomendado para asma

O tratamento da asma tem como objetivo alcançar e manter o controle da doença, minimizando os sintomas e reduzindo os riscos de futuras exacerbações.

Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Asma, a abordagem terapêutica engloba intervenções não medicamentosas e medicamentosas.

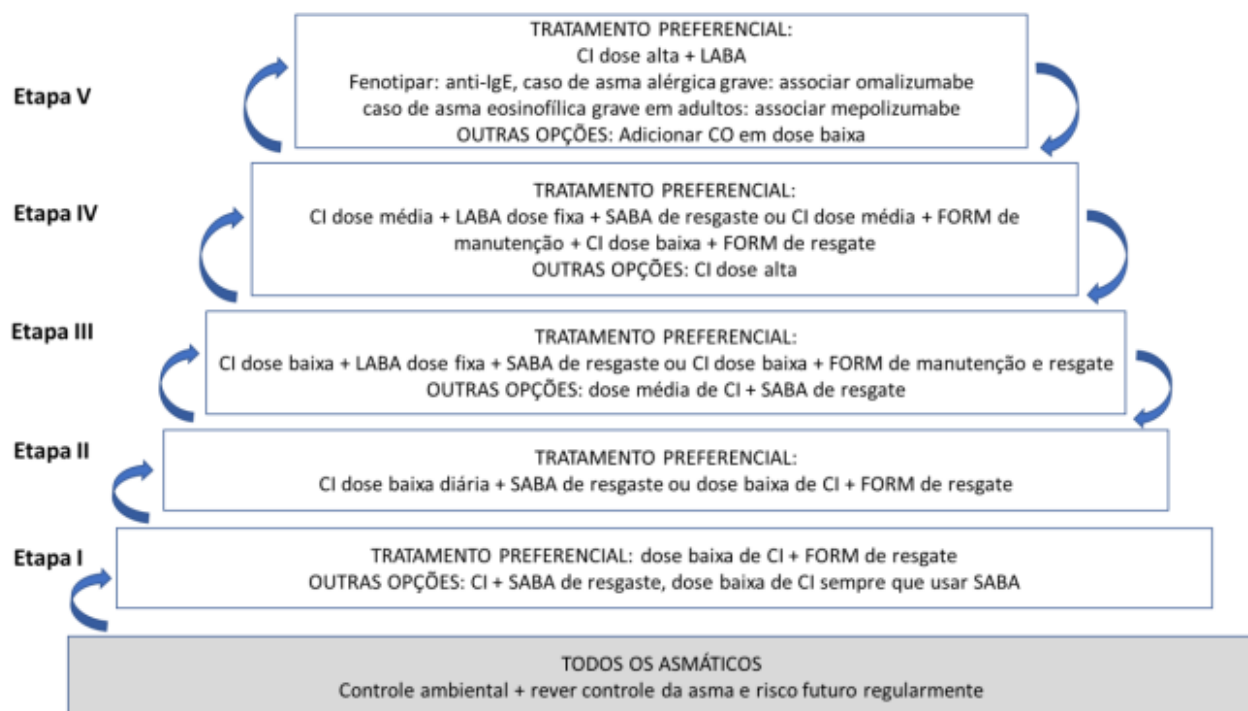
As intervenções não medicamentosas incluem a educação do paciente, considerada fundamental para o manejo da doença. Os pacientes devem ser instruídos sobre o uso correto dos dispositivos inalatórios e submetidos a um plano de ação individualizado. Além disso, a prática de exercícios físicos, a nutrição adequada e a redução de exposição a alérgenos são componentes essenciais dessa abordagem.

O tratamento farmacológico da asma é individualizado, baseando-se no nível de controle da doença, na gravidade dos sintomas e nas preferências do paciente. A via inalatória é preferida por permitir doses menores de medicamentos, proporcionando maior efeito local e menos eventos adversos sistêmicos. Os medicamentos para asma dividem-se em controladores e de alívio. Os controladores, como os CI, são a base do tratamento da asma persistente, reduzindo a inflamação e a hiper-responsividade brônquica, melhorando a função pulmonar e reduzindo o risco de exacerbações. A combinação de CI com beta-agonistas de longa duração (LABA) aumenta a eficácia anti-inflamatória, permitindo menor dose de CI e, conseqüentemente, menos eventos adversos.

No tratamento da asma grave com fenótipo alérgico, são necessárias doses elevadas de CI combinados com LABA, frequentemente acompanhados de outros medicamentos controladores. Pacientes que permanecem não controlados com este regime são considerados para o uso de imunobiológicos.

O fluxograma de tratamento da asma em de crianças de ao menos seis anos de idade,

adolescentes e adultos priorizado pelo Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) está apresentado na Figura 2.



Legenda: CI - corticoide inalatório; SABA - broncodilatador β_2 -agonista de curta duração; FORM - formoterol; LABA - broncodilatador β_2 -agonista de longa duração; Anti-IgE - anti-imunoglobulina E; CO - corticosteroide oral.

Fonte: Adaptado de GINA, 2020¹.

Figura 2: Etapas de tratamento da asma de crianças de ao menos 6 anos de idade, adolescentes e adultos no SUS.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma 2023.

No SUS estão disponíveis atualmente os seguintes medicamentos:

Quadro 1: Medicamentos disponíveis no SUS, segundo o PCDT:

| Classe terapêutica | Medicamento |
|----------------------|----------------------------|
| CI | Beclometasona e budesonida |
| LABA | Formoterol e salmeterol |
| SABA | Fenoterol e salbutamol |
| CO | Prednisona e prednisolona |
| Associação CI + LABA | Formoterol + budesonida |
| Imunobiológicos | Omalizumabe e mepolizumabe |

Legenda: CI (corticosteroide inalatório); LABA (beta 2-agonistas de longa ação); SABA (beta 2-agonistas inalatórios de curta ação; CO (corticosteroide oral).

6.2 Avaliação da tecnologia demandante

O dupilumabe, terapia proposta para incorporação, é um anticorpo monoclonal injetável que bloqueia receptores compartilhados pela interleucina-13 (IL-13) e interleucina-4 (IL-4), diminuindo a resposta inflamatória.

Na revisão de Bateman *et al.*, foi utilizado meta-análise indireta pelo método de Bucher, com o objetivo de comparar as taxas anuais de exacerbação graves da asma e a função pulmonar (avaliada pelo VEF1) em pacientes com asma persistente não controlada em uso de dupilumabe em comparação a medicamentos biológicos anti-IL-5 (benralizumabe, mepolizumabe, reslizumabe) e anti-IgE (omalizumabe). Na população de interesse desta demanda os pacientes tinham idade ≥ 12 anos, com asma persistente/descontrolada usando pelo menos doses médias a

altas de CI + LABA com nível sérico total de IgE de 30–700 UI/ml. Na análise principal, incluindo 2 estudos com 972 pacientes em uso de dupilumabe 200 mg ou 300 mg a cada 2 semanas e 2 estudos com 1.330 pacientes em uso de omalizumabe, foi conduzida uma comparação considerando somente o subgrupo eosinofílico (eosinófilo no sangue ≥ 300 cells/ μ L), e em análise de sensibilidade foram reportados desfechos para pacientes com asma com fenótipo alérgico independente da contagem de eosinófilos sanguíneos (incluídos neste relatório). Não foram identificadas diferenças significativas entre dupilumabe e omalizumabe tanto para taxa de exacerbações grave como para mudança basal de VEF1 absoluta. Menzies-Gow *et al.* com o objetivo de comparar tezepelumabe com outros imunobiológicos, conduziu uma revisão sistemática com meta-análises indiretas utilizando abordagem de comparação de tratamento simulado e uma abordagem em rede. Os desfechos de interesse foram a taxa anualizada de exacerbação e a taxa anualizada de exacerbação levando à hospitalização ou visita na emergência em pacientes com 12 anos ou mais e asma grave não controlada. Para a população de interesse neste relatório, os desfechos reportados foram provenientes de análise de sensibilidade conduzida para pacientes com fenótipo alérgico incluindo 1 estudo para dupilumabe e 4 estudos para omalizumabe, sem reporte exato do número de pacientes incluídos. Para este grupo as taxas de exacerbações entre dupilumabe e omalizumabe não apresentaram diferenças significativas.

Na saúde suplementar, o dupilumabe está disponível para o tratamento de pacientes beneficiários de planos de saúde com asma grave eosinofílica através da Resolução Normativa RN nº 513, de 31 de março de 2022. O dupilumabe poderá ser prescrito para os pacientes, quando preenchidos os critérios: asma não controlada, apesar do uso de corticoide inalatório associado a beta-2 agonista de longa duração (LABA), contagem de eosinófilos ≥ 300 células/microlitro nos últimos 12 meses, uso contínuo de corticoide oral para controle da asma nos últimos 6 meses ou 3; ou mais exacerbações asmáticas necessitando de tratamento com corticoide oral no último ano.

6.3 Vantagens e desvantagens da tecnologia em relação à terapia disponibilizada pelo SUS

Diferentemente de outros imunobiológicos disponíveis do SUS, o dupilumabe tem como alvo o receptor da interleucina 4 (IL-4), bloqueando a sinalização a IL-13 e IL-4. Estas duas interleucinas estão relacionadas à produção de IgE e ao recrutamento de células inflamatórias, hiperresponsividade e remodelação das vias aéreas.

Potenciais preditores para avaliação da resposta ao dupilumabe em pessoas com asma não controlada ou asma dependente de corticoides orais são os eosinófilos sanguíneos elevados ou o aumento da fração exalada de óxido nítrico (FeNO) – ambos considerados fortemente preditivos.

Em contrapartida, o uso do dupilumabe pode causar eventos adversos como reações alérgicas graves, incluindo reação anafilática, eritema, edema e prurido, conjuntivite alérgica, artralgia e herpes oral.

7 INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

O medicamento dupilumabe, objeto desse parecer, apresenta as seguintes apresentações: embalagem com 2 seringas preenchidas com 2ml cada, contendo 300 mg de dupilumabe e embalagem com 2 seringas preenchidas com 1,14 ml cada, contendo 200 mg de dupilumabe, uso subcutâneo. A posologia recomendada pelo fabricante para pacientes com

asma, segundo a bula é:

· Adultos e adolescentes (idade igual ou superior a 12 anos):

| Condição | Posologia |
|--|--|
| Pacientes com asma grave e que estão fazendo uso de corticosteroides oral ou pacientes que possuem asma grave e dermatite atópica de moderada a grave simultaneamente ou adultos com rinosinusite crônica grave com pólipos nasais simultaneamente | Dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguida de uma dose de 300 mg administrada a cada duas semanas (a cada 14 dias) sob a forma de injeção subcutânea. |
| Para todos os outros pacientes | Dose inicial de 400 mg (duas injeções de 200 mg), seguida de uma dose de 200 mg administrada a cada duas semanas (a cada 14 dias) sob a forma de injeção subcutânea |

· Pacientes pediátricos (6 a 11 anos de idade):

| Condição | Posologia |
|-----------------------------|-------------------------|
| Peso menor de 30 kg | 300 mg a cada 4 semanas |
| Peso maior ou igual a 30 kg | 200 mg a cada 2 semanas |

* Para pacientes pediátricos (6 a 11 anos de idade) com asma não é recomendada nenhuma dose inicial.

O demandante, em seu dossiê clínico, enviou uma avaliação econômica em saúde baseado em custo utilidade. Para o seguinte estudo, considerou o cálculo no número de pacientes a partir de 2023 utilizando a taxa de crescimento populacional para cada faixa etária, segundo o IBGE. Estimou um total de 145 pacientes elegíveis em 2023 e de 147 em 2027. A projeção da população alvo está apresentada na tabela a seguir:

| | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 |
|--------------|------|------|------|------|------|
| 6 a 11 anos | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 |
| 12 a 17 anos | 23 | 23 | 23 | 23 | 23 |
| Adulto | 104 | 105 | 106 | 106 | 107 |
| Total | 145 | 146 | 146 | 147 | 147 |

Fonte: Dossiê clínico encaminhado pela Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Considerou ainda os seguintes valores:

| Medicamento | Preço do fabricante, com alíquota de ICMS de 18% | Preço Máximo de Venda ao Governo, com alíquota de ICMS de 18% |
|-------------|--|---|
| Dupilixent® | R\$ 9.427,57 | R\$ 7.397,81 |

· De acordo com tabela CMED publicada em setembro de 2023.

Fonte: Dossiê clínico encaminhado pela Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Dessa forma, utilizando o preço de R\$ 7.397,81, segundo o demandante, e posologias previstas em bula, o impacto orçamentário com a cobertura do dupilumabe é estimado em R\$ 14.037.169,00 em 2023 e R\$ 13.813.980,00 em 2027, totalizando R\$ 68.907.684,00 ao longo de cinco anos.

| | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 |
|---------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 6 a 11 anos | R\$ 1.255.130,00 | R\$ 1.259.542,00 | R\$ 1.263.537,00 | R\$ 1.263.626,00 | R\$ 1.258.056,00 |
| 12 a 17 anos | R\$ 2.341.642,00 | R\$ 2.230.014,00 | R\$ 2.218.624,00 | R\$ 2.217.583,00 | R\$ 2.229.223,00 |

| | | | | | |
|---------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Adulto | R\$ 10.440.397,00 | R\$ 10.134.221,00 | R\$ 10.202.619,00 | R\$ 10.266.769,00 | R\$ 10.326.701,00 |
| Total | R\$ 14.037.169,00 | R\$ 13.623.777,00 | R\$ 13.684.780,00 | R\$ 13.747.978,00 | R\$ 13.813.980,00 |

Fonte: Dossiê clínico encaminhado pela Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Vale destacar, que no cálculo realizado, foi considerado apenas o custo de aquisição do dupilumabe, não sendo considerados os custos assistenciais (ambulatoriais e hospitalares) da doença.

Ainda segundo o demandante, conforme formulário preenchido, a previsão de consumo mensal para a rede é de 310 unidades, dessa forma, temos:

| | |
|---|-------------------|
| Valor unitário (segundo o fabricante) | R\$ 3.698,90 |
| Previsão de consumo mensal para a rede em unidades (segundo dados do fabricante) | 310 |
| Valor tratamento mensal de acordo com previsão de consumo | R\$ 1.146.660,55 |
| Valor tratamento anual de acordo com previsão de consumo | R\$ 13.759.923,60 |

Como forma de auxiliar na análise dos dados sobre a previsão de custo do dupilumabe, trazemos abaixo, os valores gastos com ações de judicialização para a aquisição do referido medicamento até a presente data em 2024. Vale ressaltar que os valores apresentados são provenientes da Diretoria de Cumprimento de Decisões Judiciais, área pertencente à Superintendência de Judicialização da Saúde. Atualmente, para atendimento à pacientes com CID de asma, há 16 ações judiciais para fornecimento do dupilumabe 300mg e 7 ações do dupilumabe 200mg.

| | |
|---|----|
| Número de pacientes com asma grave atendidos em 2024 em tratamento de dupilumabe 300mg | 16 |
| Número de pacientes atendidos com asma grave em 2024 em tratamento de dupilumabe 200mg | 7 |

Sobre os valores praticados em dupilumabe em ata de registro de preço para a Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, temos:

| | |
|--|--------------|
| Valor unitário do dupilumabe 200 mg, solução injetável seringa preenchida 1,14 ml | R\$ 3.865,34 |
| Valor unitário do dupilumabe 300 mg, solução injetável seringa preenchida 2 ml | R\$ 3.865,34 |

· Valor unitário do medicamento de acordo com o valor praticado em 02/12/2024

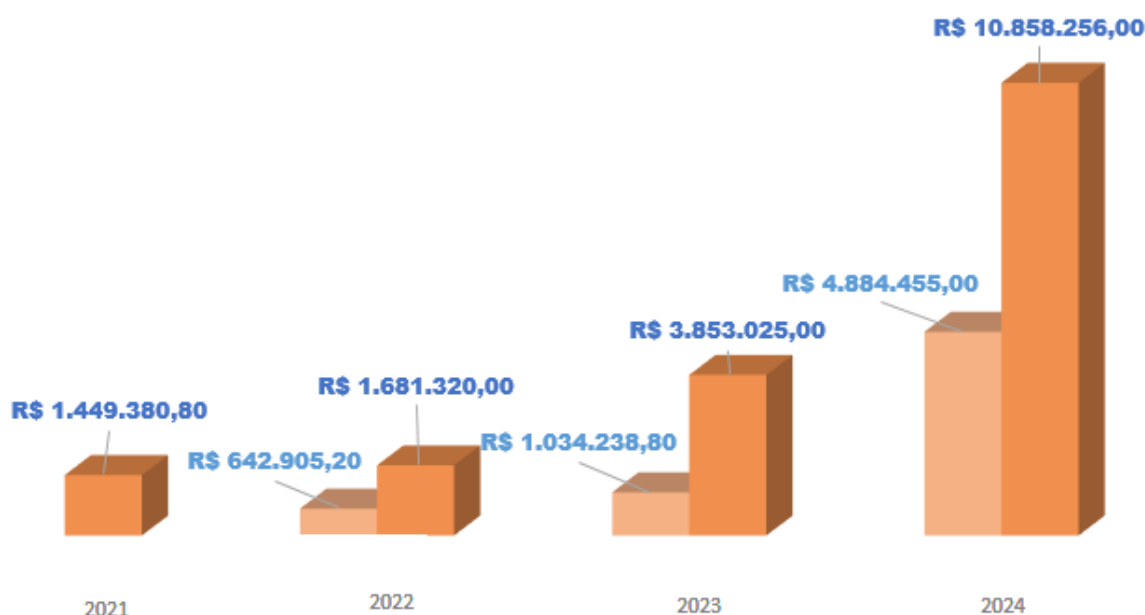
Dessa forma, considerando os valores praticados em ata de registro de preço e o atual número de pacientes judicializados, teríamos o seguinte impacto orçamentário anual, caso esses pacientes fossem atendidos por via administrativa:

| | |
|---|------------------|
| Pacientes adultos com asma grave em tratamento de dupilumabe 300mg | R\$ 1.669.826,88 |
| Pacientes pediátricos com asma grave em tratamento de dupilumabe 200mg | R\$ 703.491,88 |
| Total: | R\$ 2.373.318,76 |

Para uma análise ampla sobre o aumento do gasto com o medicamento dupilumabe para a SES-MG ao longo dos anos, destacamos os valores gastos na janela temporal entre 2021 e 2024. Cabe salientar que o medicamento dupilumabe tem se tornado um dos pilares no tratamento de diversas doenças inflamatórias crônicas, como dermatite atópica moderada a grave, asma eosinofílica e rinosinusite crônica com pólipos nasais. O aumento na prescrição deste fármaco reflete tanto a ampliação das indicações terapêuticas, quanto o aumento das evidências científicas, culminando na crescente demanda de pacientes que se beneficiam do tratamento. Vale ressaltar que os valores apresentados abaixo correspondem ao custo do medicamento, independentemente do CID dos pacientes.

| Anos | Dupilumabe 200 mg Solução injetável Seringa preenchida 1,14 ml | Dupilumabe 300 mg Solução injetável Seringa preenchida 2 ml | Total |
|--------------------|---|--|--------------------------|
| 2021 | | R\$ 1.449.380,80 | R\$ 1.449.380,80 |
| 2022 | R\$ 642.905,20 | R\$ 1.681.320,00 | R\$ 2.324.225,20 |
| 2023 | R\$ 1.034.238,80 | R\$ 3.853.025,00 | R\$ 4.887.263,80 |
| 2024 | R\$ 4.884.455,00 | R\$ 10.858.256,00 | R\$ 15.742.711,00 |
| Total Geral | R\$ 6.561.599,00 | R\$ 17.841.981,80 | R\$ 24.403.580,80 |

■ Dupilumabe 200 mg Solução injetável Seringa preenchida 1,14 ml
■ Dupilumabe 300 mg Solução injetável Seringa preenchida 2 ml



Legenda: Gastos do medicamento dupilumabe entre 2021 e 2024.

Fonte: Diretoria de Cumprimento de Decisões Judiciais

Sobre os gastos assistenciais, de acordo com a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), estima-se que no Brasil existem aproximadamente 20 milhões de asmáticos, gerando, em média, 350.000 internações anualmente, o que representa a terceira ou quarta causa de hospitalizações pelo SUS (2,3% do total), conforme o grupo etário considerado. Nenhum estudo identificado na revisão sistemática avaliou o efeito de dupilumabe sobre hospitalizações por asma especificamente em pacientes com fenótipo alérgico, porém alguns dados revelam a importância de destacarmos os custos com as hospitalizações.

Carvalho-Pinto *et al.*, avaliaram uma amostra de 74 pacientes brasileiros com asma grave, observou que 90,5% dos pacientes já foram hospitalizados pelo menos uma vez devido a exacerbação por asma, 63% reportaram cinco ou mais hospitalizações, 50% necessitaram de internação em terapia intensiva e 38% necessitaram ventilação mecânica invasiva.⁴² No SUS, as internações hospitalares relacionadas à asma ao longo do ano 2020 geraram um custo total de R\$ 29.817.929,36, com um valor médio por internação de R\$ 621,83 (variando de R\$ 524,54 até R\$ 727,48), e uma média de permanência em internação de 3,1 dias, em média (variando de 2,6 até 3,4). Portadores de asma grave não controlada procuram 15 vezes mais as unidades de emergência médica e são hospitalizados 20 vezes mais que os asmáticos moderados.

Conforme relatado no PCDT vigente de Asma do Ministério da Saúde, além do alto impacto social, o custo da asma não controlada é muito elevado para as famílias e para o sistema. Em casos de asma grave, estima-se que comprometa mais de um quarto da renda familiar entre usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), mas esse custo pode ser significativamente reduzido com o controle adequado da doença.

8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS INSTÂNCIAS

Agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde também avaliaram o dupilumabe para o tratamento da asma grave.

O *Nacional Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, recomenda o dupilumabe (200 mg) para o tratamento da asma muito grave com inflamação tipo 2 inadequadamente controlada, em pacientes com mais de 12 anos que não responderem adequadamente aos outros tratamentos biológicos (mepolizumabe, reslizumabe ou benralizumabe).

O *Scottish Medicines Consortium (SMC)* recomendada como tratamento adicional de manutenção para adultos e adolescentes com 12 anos ou mais que apresentam asma grave com inflamação tipo 2, caracterizada por aumento de eosinófilos no sangue e/ou aumento do FeNO. Esta indicação é para pacientes cuja asma não é adequadamente controlada com altas doses de CI em combinação com outro medicamento de manutenção.

Para o *Canada's Drug Agency (CDA-AMC)* (antigo *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH*), o dupilumabe é recomendado como tratamento complementar de manutenção para pacientes com idade igual ou superior a 6 anos, com asma grave de fenótipo tipo 2/eosinofílico ou asma dependente de corticosteroides orais.

Para *Haute Autorité de Santé (HAS)* o dupilumabe é recomendado como tratamento adicional modificador da doença para asma grave associada à inflamação tipo 2, caracterizada por níveis elevados de eosinófilos no sangue e/ou fração elevada de óxido nítrico exalado, em adultos e adolescentes a partir de 12 anos que estão insuficientemente controlados por doses elevadas de corticosteroides inalados combinadas com outro tratamento modificador da doença para a asma.

E por fim, para o *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)*, o dupilumabe é recomendado para o tratamento da asma severa em pacientes adultos e adolescentes a partir de 12 anos, com asma eosinofílica severa ou asma dependente de corticosteroides orais. A inclusão de dupilumabe na PBS baseia-se em avaliações da eficácia e segurança realizadas pelo *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os critérios de elegibilidade estabelecidos, os estudos incluídos se concentraram na avaliação do dupilumabe para asma grave associada à inflamação tipo 2. Para adolescentes e adultos com asma moderada a grave, quando comparado ao placebo, o dupilumabe 300 mg (a cada 2 semanas) provavelmente resulta em redução da frequência de exacerbações graves ao ano, melhora da qualidade de vida, do controle dos sintomas e da função pulmonar. Com relação ao dupilumabe 200 mg (a cada 2 semanas), resulta em redução da frequência de exacerbações graves ao ano, melhora da qualidade de vida, melhora o controle dos sintomas e pode melhorar a função pulmonar.

Ressalta-se ainda que, a CONITEC na 22ª Reunião Extraordinária da Comissão, realizada em 16 de dezembro de 2024, recomendou por unanimidade a incorporação ao SUS do dupilumabe para o tratamento de pacientes com asma grave com fenótipo alérgico.

10. RECOMENDAÇÃO

Considerando os dados e as informações apresentadas, observa-se que as evidências são robustas quanto à eficácia da tecnologia dupilumabe para o tratamento de pacientes com asma grave com inflamação do tipo 2, com fenótipo alérgico. Entretanto, o impacto orçamentário estimado é elevado, o que comprometeria a sustentabilidade financeira do SUS no estado de Minas Gerais. Portanto, **NÃO RECOMENDA-SE** a incorporação do medicamento dupilumabe pelo Estado de Minas Gerais para o tratamento da doença supracitada. Todavia, a referida tecnologia foi recomendada pelo Comitê de Medicamentos da CONITEC na 22ª Reunião Extraordinária da CONITEC. Portanto, com base na recomendação da CONITEC, o secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu incorporar, no âmbito do Ministério da Saúde, o dupilumabe para o tratamento da asma grave com fenótipo T2 alto alérgica, conforme a Portaria SECTICS/MS nº3/2055, publicada em 03 de fevereiro de 2025.

Comitê Executivo da Comissão de Farmácia e Terapêutica, conforme Resolução SES nº 9474, 23 de abril de 2024

| Nome | Área da SES | Masp | Membro | Voto |
|----------------------------------|---|-----------|---------|-----------|
| Carolina Vital Cardoso Corrêa | Diretoria de Políticas de Assistência Farmacêutica | 1286027-6 | Titular | Favorável |
| Adriana Lúcia Ferris de Assunção | Diretoria de Planejamento e Aquisição de Medicamentos | 1466687-9 | Titular | Favorável |
| Stephanie Ferreira Botelho | Diretoria de Distribuição de Medicamentos | 1485320-4 | Titular | Favorável |

| | | | | |
|--|--|------------|----------|---------------|
| Maria Auxiliadora Guerra Pedroso | Superintendência de Contratação e Processamento de Serviços de Saúde | 00290026-4 | Suplente | Favorável |
| Frederico Thadeu Campos | Superintendência de Atenção Especializada | 292509-7 | Titular | Favorável |
| Eleonora Assunção Morad Arantes | Superintendência de Vigilância Epidemiológica | 1110293- 6 | Titular | Favorável |
| Michelle Andrade Porto Costa | Superintendência de Vigilância Sanitária | 1164300-4 | Titular | Favorável |
| Tayanna Aparecida de Oliveira dos Santos | Secretaria Executiva-CFT | 1290775-4 | Titular | Favorável |
| Antônio Carlos Cioffi | Superintendência de Políticas de Atenção Hospitalar | 1042613-8 | Titular | Ausente |
| | Superintendência de Atenção Primária | | | Sem indicação |
| Ana Luísa Caires de Souza Mendonça | Superintendência de Judicialização da Saúde | 1223517-2 | Titular | Favorável |
| Maria Cristina Viegas Cançado | Superintendência de Regulação do Acesso | 1041819-2 | Titular | Favorável |
| Luciana Cássia Oliveira Barbosa | Secretaria Executiva-CFT | 1328488- 0 | Suplente | Convidada |

11. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

A equipe de elaboração do parecer declara não ter nenhum conflito de interesse em relação ao medicamento avaliado.

12. REFERÊNCIAS:

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dupixent (dupilumabe): nova indicação [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/dupixent-dupilumabe-nova-indicacao>. Acessado em: 28/11/2024.

FDA. Dupilumab - Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. Acessado em: 03/12/2024.

Mims JW. Asthma: Definitions and pathophysiology. Int Forum Allergy Rhinol. 2015;S2-6.

McCracken JL, Veeranki SP, Ameredes BT, Calhoun WJ. Diagnosis and management of asthma in adults a review. JAMA - J Am Med Assoc. 2017;318(3):279-90.

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma -2012. J Bras Pneumol v J Bras Pneumol Abril [Internet]. 2020;38(1):1-46.

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Dossiê clínico Dupilumabe (Dupixent®) para tratamento de pacientes com asma grave com inflamação do tipo 2, com fenótipo alérgico – Setembro 2023.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 20, de 20 de dezembro de 2023. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma.

Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde – Unifesp – Diadema (NUD). PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO - Dupilumabe para adolescente e adultos com asma- Novembro 2023.

Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RMd, Caçado JED, et al. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2020;46

Recomendações para o manejo da asma grave da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – 2021. *J Bras Pneumol*; 47(6), 2021.

Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324-43.

Recomendações para o manejo da asma grave da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – 2021. *J Bras Pneumol*. 2021;47(6).

Reis AP dos, Machado JAN. Biomarcadores e imunobiológicos na asma. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(4):405-15.

Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM de, Caçado JED, Rubin AS, Cerci Neto A, Cardoso AP, et al. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. *J Bras Pneumol*. 2020;46(1).

Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S, et al. Revisiting type 2-high and type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(2):161-75.

Canonica GW, Diamant Z, Dahlén S-E. Type 2 inflammation and the evolving profile of uncontrolled persistent asthma. *Eur Med J*. 2018;3(4):24-33.

Hammad H, Lambrecht BN. Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(3):193-204.

Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35-50.

Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) - 2023 Update. 2023.

Brasil. Ministério da saúde. RESOLUÇÃO NORMATIVA - RN Nº 513, DE 31 DE MARÇO DE 2022 - Altera a Resolução Normativa - RN nº 465, de 24 de fevereiro de 2021, que dispõe sobre o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde no âmbito da Saúde Suplementar, para regulamentar a cobertura obrigatória do medicamento antineoplásico oral Darolutamida para o tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração e do medicamento imunobiológico Dupilumabe para o tratamento da asma eosinofílica grave.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dupilumab for treating severe asthma with type 2 inflammation [Internet]. [citado 1o de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta751/chapter/1-Recommendations>. Acesso em:

Scottish Medicines Consortium. April 2021 decisions news release [Internet]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/about-us/latest-update/april-2021-decisions-newsrelease/> Acesso em: 04/12/2024

Scottish Medicines Consortium. Dupilumabe (Dupixent) [Internet]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dupilumab-dupixent-full-smc2317/> Acesso em: 04/12/2024

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Dupilumab [Internet]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/dupilumab-3> Acesso em: 04/12/2024

The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Dupilumab (asthma): Injection 200 mg in 1.14 mL single use pre-filled syringe, Injection 300 mg in 2 mL single use pre-filled syringe; Dupixent®. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/dupilumab-asthma-injection-200-mg-in-1-14-ml-single> Acesso em: 04/12/2024

Haute Autorité de Santé (HAS). Dupixent (dupilumab) [Internet]. Disponível em: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3135568/fr/dupixent-dupilumab Acesso em: 04/12/2024



Documento assinado eletronicamente por **Tayanna Aparecida de Oliveira dos Santos, Empregado(a) Público(a)**, em 14/03/2025, às 10:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Samira do Nascimento Mateus Nunes Lyra, Coordenador(a)**, em 14/03/2025, às 11:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Cassia Oliveira Barbosa, Servidor (a) Público (a)**, em 14/03/2025, às 11:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Auxiliadora Guerra Pedroso, Coordenador(a)**, em 21/03/2025, às 09:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Stephanie Ferreira Botelho, Servidor (a) Público (a)**, em 21/03/2025, às 15:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Frederico Thadeu Assis Figueiredo Campos, Servidor (a) Público (a)**, em 24/03/2025, às 16:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Adriana Lúcia Ferris de Assunção, Servidor (a) Público (a)**, em 25/03/2025, às 07:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Carolina Vital Cardoso, Servidor (a) Público (a)**, em 25/03/2025, às 13:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eleonora Assuncao Morad Arantes, Servidor (a) Público (a)**, em 27/03/2025, às 14:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Luisa Caires de Souza Mendonca, Assessor(a)**, em 09/04/2025, às 16:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Michelle Andrade Porto Costa, Servidor (a) Público (a)**, em 15/04/2025, às 13:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Cristina Viegas Cançado, Coordenador(a)**, em 15/04/2025, às 17:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Ávila Teixeira, Subsecretário(a)**, em 24/04/2025, às 12:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.mg.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_externo=0, informando o código verificador **104462139** e o código CRC **625EBDF0**.
