



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DUPILUMAB

INDICAȚIA: *tratamentul dermatitei atopice severe la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani, care sunt candidați pentru terapie sistemică*

Data depunerii dosarului

20.12.2023

Număr dosar

40193

**Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin includerea unui segment
populational**





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Dupilumab

1.2.1. DC: Dupixent 200 mg (175 mg/ml)

1.2.1. DC: Dupixent 300 mg (150 mg/ml)

1.3 Cod ATC: D11AH05

1.4. Data eliberării APP: septembrie 2017

1.5. Deținătorul APP: SANOFI-AVENTIS GROUPE-Franța

1.6. Tip DCI: cunoscută

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	sol. inj. în seringă preumplută	sol. inj. în seringă preumplută
Concentrația	200 mg (175 mg/ml)	300 mg (150 mg/ml)
Calea de administrare	subcutanată	subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu 2 seringi preumplute cu scut pt. ac x 1,14 ml sol.	Cutie cu 2 seringi preumplute din sticlă transparentă de tip 1 siliconată, cu un ac fix din otel inoxidabil, cu scut pentru ac, cu perete subțire x 2ml sol. inj. în seringă preumplută

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 2 408 din 19 iulie 2023, pentru Dupixent:

	200 mg (175 mg/ml)	300 mg (150 mg/ml)
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	5.315,06 lei	5.315,06 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	2657,53 lei	2657,53 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Dupixent

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Dupixent este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice severe la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani, care sunt candidați pentru terapie sistemică. Solicitarea se referă la grupul populațional copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani.	Doza recomandată de dupilumab diferă în funcție de greutatea pacientului: <ul style="list-style-type: none">• 5 kg până la mai puțin de 15 kg: doză inițială de 200 mg (o injecție de 200 mg), urmată de 200 mg la interval de 4 săptămâni• 15 kg până la mai puțin de 30 kg: doză inițială de 300 mg (o injecție de 300 mg), urmată de 300 mg la interval de 4 săptămâni	Dupilumab este recomandat pentru tratamentul de lungă durată.



Alte informații din RCP Dupilumab:

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥65 ani):

Nu se recomandă nicio ajustare a dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală:

Nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă sunt disponibile date foarte limitate.

Insuficiență hepatică:

Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică

Greutate corporală:

Nu se recomandă nicio ajustare a dozei în funcție de greutatea corporală la pacienți cu astm bronșic și vârsta de 12 ani și peste sau la adulți cu dermatită atopică sau RSCcPN.

Copii și adolescenți:

Siguranța și eficacitatea dupilumab la copii cu vârsta sub 6 luni, având dermatită atopică, nu au fost stabilite. Siguranța și eficacitatea dupilumab la copii cu greutate corporală < 5 kg nu au fost stabilite.

Nu sunt disponibile date.

Siguranța și eficacitatea dupilumab la copii cu vârsta sub 6 ani, având astm bronșic sever, nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, având RSCcPN nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Siguranța și eficacitatea dupilumab la copii cu vârsta sub 18 ani, diagnosticați cu PN, nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Siguranța și eficacitatea dupilumab la copii cu vârsta sub 12 ani, diagnosticați cu EE, nu au fost stabilite.

1.10. Compensarea actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Dupilumab este menționat în **SUBLISTA C** aferentă **DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%** la **SECȚIUNEA C1 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință**, în **G31g: Dermatita atopica**, poziția 1. Tratamentul cu acest medicament se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății, în baza contractelor cost-volum încheiate și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

Protocolul aferent medicamentului cu DCI DUPILUMABUM aprobat prin OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, este cuprins în Anexa nr. 2. Protocoale terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente unor afecțiuni/grup de afecțiuni, poziția 27, cod protocol D11AH-L04AA și este următorul:



Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (D11AH-L04AA): DERMATITA ATOPICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: DUPILUMABUM1Ω ȘI INHIBITORI DE JAK: BARICITINIBUM**1Ω*)**

Protocol terapeutic pentru tratamentul dermatitei atopice cu terapii biologice sau inhibitori de JAK (D11AH-L04AA)

*) Introdus prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023.

1. Dermatita atopică (D.A.) este o afecțiune inflamatorie cronică, care afectează în mod caracteristic prima copilărie dar poate debuta la toate grupele de vârstă. Aproximativ 60% din cazuri apar în primul an de viață, și până la 85% debutează până la 5 ani. Se apreciază prevalența ca fiind între 10 - 25% la copii și 2 - 4% până la 10% la adulți.

D.A. este o afecțiune multifactorială din care menționăm mecanisme genetice (predispoziția ereditară), factori imunologici, afectarea funcției de barieră tegumentară etc. În prezent se discută despre probabilitatea de a exista endotipuri ale acestei afecțiuni.

Din cauza polimorfismului lezional diagnosticul diferențial este esențial pentru această afecțiune care pretează deseori la confuzii de diagnostic, uneori cu afecțiuni extrem de severe cum ar fi spre exemplu limfoamele cutanate (afecțiuni care reprezintă contraindicații relative sau absolute pentru aceste terapii).

2. Scoruri și Clasificare

Clasificarea dermatitei atopice are în vedere indicatori clinici: suprafața tegumentului afectat, regiunea topografică afectată și caracteristică afectării cutanate precum și simptome subiective sintetizate în scorul SCORAD (SCoring Atopic Dermatitis). Valoarea maximă a acestui scor este de 103.

Dermatita atopică:

- forma ușoară SCORAD < 25
- forma moderată SCORAD 25-50
- forma severă SCORAD > 50

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic. Se consideră afecțiune severă la un scor mai mare de 10.

3. Diagnosticul pacientului cu D.A.

- diagnosticul pacientului suferind de D.A. se realizează pe baza anamnezei, a diagnosticului diferențial (extrem de important mai ales pentru limfoame cutanate sau alte malignități), antecedentelor heredocolaterale și personale și a examenului clinic cu obiectivare prin scorul SCORAD

- calitatea vieții pacientului suferind de D.A. se evaluează pe baza scorului DLQI

- pentru diagnosticul de certitudine se utilizează criteriile Hanifin & Rajka (vezi anexa 6).

- pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenților biologici sau inhibitori de Janus Kinaze (JAK) sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu D.A. forma moderat-severă aflat în tratament cu agent biologic sau inhibitori de JAK (Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, electroliți (Na⁺, K⁺), ASAT, ALAT, GGT, IgE, LDH (opțional), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA (opțional în cazul Dupilumab), radiografie pulmonară. La inițierea terapiei biologice/inhibitori de JAK pacientul va prezenta adevărată de la medicul de familie cu bolile cronice pentru îngrijire cărora este în evidență. În cazul afecțiunilor care reprezintă contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică este obligatorie pentru toți pacienții cu D.A. în tratament cu agent biologic sau inhibitori de JAK. În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicului curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

4. Tratamentul pacientului cu D.A.

D.A. este o afecțiune cu evoluție cronică, cu numeroase episoade de acutizare. Tratamentele utilizate până în prezent în D.A. își propun să obțină remisiunea sau diminuarea leziunilor și să reducă simptomatologia subiectivă până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor de acutizare nu este previzibilă și nu poate fi prevenită prin administrare unei terapii topice. Din aceste considerente și nu numai, medicația în D.A. trebuie să fie eficientă și sigură în administrare pe termen lung.



Terapia topică constituie o opțiune de tratament frecvent utilizată atât ca monoterapie în formele ușoare cât și ca terapie adjuvantă în formele moderat-severe. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii, indiferent dacă vorbim despre dermatocorticoizi, inhibitori topici de calcineurină sau creme emoliente.

Tratamentul D.A. cu raze ultraviolete poate da rezultate satisfăcătoare. Se poate utiliza atât PUVA (UVA plus 8-metoxi psoralen) cât și UVB cu bandă îngustă. Aceste terapii se pot efectua atât în spital cât și în ambulatoriu.

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu ciclosporină sau corticoterapie sistemică (în special în pusee), în funcție de particularitatea cazului. Pentru remisiune leziunilor de D.A. se pot efectua și tratamente combinate.

Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenți biologici sau inhibitori de JAK induce remisiuni de lungă durată și permite o calitate a vieții normală a pacienților cu forme moderat sau severe de D.A.

5. Terapiile biologice disponibile în România

Dupilumab - este un anticorp monoclonal uman de tip IgG4 produs în celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO), cu ajutorul tehnologiei ADN recombinant. Realizează o acțiune duală, inhibitoare asupra semnalizării celulare a IL-4/IL-13 (receptorul alfa al interleukinei 4).

Adulți-peste 18 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice forma moderată la severă la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza de dupilumab pentru pacienții adulți este de 600 mg (două injecții de 300 mg) ca doză inițială, urmată de administrare injectabilă subcutanată a unei doze de 300 mg, la interval de 2 săptămâni. Dupilumab se administrează injectabil subcutanat la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepția unei zone circulare cu o sferă de 5 cm situată periombilical. Dacă injecția este administrativă de o altă persoană, poate fi și regiunea superioară a brațului.

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienți cu răspuns parțial pot prezenta ulterior o îmbunătățire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuși posibil ca pacienții să fie retratați cu succes.

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 - 17 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice forma moderată la severă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 12 - 17 ani care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani este variabilă în funcție de greutatea corporală. Astfel pentru cei cu greutate sub 60 kg doza inițială este de 400 mg (două injecții de 200 mg) urmată la intervale de câte două săptămâni de câte o doză de 200 mg. Pentru cei cu greutate de 60 kg sau mai mare doza inițială este de 600 mg (două injecții de 300 mg) urmată de administrarea de 300 mg din două în două săptămâni (vezi tabel 1).

Tabelul 1: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani

Greutate corporală a pacientului	Doză inițială	Doze ulterioare (administrare la interval de 2 săptămâni)
sub 60 kg	400 mg (două injecții de 200 mg)	200 mg
60 kg sau peste	600 mg (două injecții de 300 mg)	300 mg

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienți cu răspuns parțial pot prezenta ulterior o îmbunătățire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuși posibil ca pacienții să fie retratați cu succes.

Copii cu vârsta între 6 - 11 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice forma severă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 6 - 11 ani care sunt candidați pentru terapie sistemică.



Doza recomandată de dupilumab pentru pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani este variabilă în funcție de greutatea corporală. Astfel pentru cei cu greutate între 15 kg până la mai puțin de 60 kg doza inițială este de 300 mg (o injecție de 300 mg) în ziua 1 urmată de o doză de 300 mg în ziua 15 și apoi urmată de o doză de 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)*, începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15. * La pacienții cu greutatea corporală de 15 kg până la mai puțin de 60 kg, dozele ulterioare (de întreținere) pot fi crescute la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului. Pentru cei cu greutate de 60 kg și mai mare doza inițială este de 600 mg (două injecții de 300 mg) urmată de administrarea de 300 mg din două în două săptămâni (Q2W)-vezi tabel 2.

Tabelul 2: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani

Greutate corporală a pacientului	Doză inițială	Doze ulterioare
15 kg până la mai puțin de 60 kg	300 mg (o injecție de 300 mg) în Ziua 1, urmată de o doză de 300 mg în Ziua 15	300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)*, începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15
60 kg sau peste	600 mg (două injecții de 300 mg)	300 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W)
*) La pacienții cu greutatea corporală de 15 kg până la mai puțin de 60 kg, doza poate fi crescută la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului curant.		

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienți cu răspuns parțial pot prezenta ulterior o îmbunătățire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuși posibil ca pacienții să fie retratați cu succes.

6. Terapii cu inhibitori de JAK disponibile în România

Baricitinib - este inhibitor pentru subtipurile JAK1 și JAK2. Este o terapie cu administrare orală care acționează la nivel intracelular.

Indicație terapeutică: adulți cu vârsta peste 18 ani care prezintă forme moderate sau severe de dermatită atopică și care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de 4 mg/zi administrată pe cale orală cu multă apă. Dacă pacienții omit să își administreze o doză, se recomandă să ia doza respectivă cât mai curând. Nu se recomandă o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Pentru pacienții aflați în zona de risc pentru utilizarea inhibitorilor de JAK (în special cei cu afecțiuni CV, tromboze venose sau risc de embolie, cancere, infecții severe, marii fumători) sau cei cu vârsta peste 65 de ani și la care nu există alternativă terapeutică eficientă se recomandă inițierea terapiei cu doza de 2 mg/zi. În cazul în care nu este suficientă această doză se poate recomanda doza de 4 mg/zi. Pentru această categorie de pacienți este necesar consult de specialitate în aria de risc în care se află.

a) Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici/inhibitori de JAK pentru pacienții adulți (peste 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici/inhibitori de JAK:

- pacientul suferă de dermatită atopică (forma moderat-severă (SCORAD > 25) de peste 6 luni

și

- DLQI \geq 10

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:



- a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător) după cel puțin 2 luni de la inițierea tratamentului și

- îmbunătățire a scorului DLQI cu mai puțin de 5 puncte de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 2 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care menționăm:

- o corticoterapie sistemică

- o ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic

- o fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie (minim 4 ședințe/săptămână)

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

- sunt cu o boală cu recădere rapidă

Notă:

pentru următoarele categorii de pacienți:

- cu afecțiuni CV,

- cu tromboze venose sau risc de embolie,

- cu afecțiuni onco-hematologice

- cu infecții severe,

- marii fumători

- cu vârsta peste 65 de ani

terapia cu inhibitorii de JAK se inițiază doar dacă nu există alternativă terapeutică eficientă și beneficiul terapeutic depășește riscurile.

b) Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6-17 ani

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici:

- pacientul suferă de dermatită atopică (forma moderat-severă (SCORAD > 25) de peste 6 luni

și

- cDLQI \geq 10

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:

- a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător) după cel puțin 2 luni de la inițierea tratamentului și

- îmbunătățire a scorului cDLQI cu mai puțin de 5 puncte de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 2 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care menționăm:

- o corticoterapie sistemică

- o fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie (minim 4 ședințe/săptămână)

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

- sunt cu o boală cu recădere rapidă

7. Consimțământul pacientului



Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei biologice. Informații scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie.

Pacientul va semna declarația de consimțământ la inițierea terapiei biologice. (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 6 - 17 ani, declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

8. Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici/inhibitorii de JAK:

Pentru tratamentul cu dupilumabum:

- copii cu vârsta sub 6 ani, având dermatită atopică

Pentru tratamentul cu baricitinibum:

- vârsta sub 18 ani

- pacienți cu un număr absolut de limfocite (ALC) mai mic de $0,5 \times 10^9$ celule/l, număr absolut de neutrofile (ANC) mai mic de 1×10^9 celule/l, sau care au o valoare a hemoglobinei mai mică de 8 g/dl

- pacienți cu clearance-ul creatininei < 30 ml/minut

Toți pacienții trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute de inițierea terapiei biologice.

Contraindicații absolute (se vor exclude):

- Pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoza activă, infecții oportuniste;

- Antecedente de hipersensibilitate la medicament, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

- 3. Administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (excepție pentru situații de urgență unde se solicită avizul explicit al medicului infecționist)

- Orice alte contraindicații absolute recunoscute agenților biologici sau inhibitorilor de JAK .

Contraindicații relative:

- Sarcină și alăptare

- Infecții parazitare (Helminth)

- Simptome acute de astm, stare de rău astmatic, acutizări, bronhospasm acut etc

- Afecțiuni însoțite de eozinofilie

- Infecție HIV sau SIDA

- Afecțiuni maligne sau premaligne

- PUVA-terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporină

- Conjunctivită și cheratită

- Tromboză venoasă profundă sau embolism pulmonar

- Hepatită virală cu virus B sau C

- Afecțiuni cardiovasculare (infarct miocardic, accident vascular cerebral, fibrilație atrială)

- Orice alte contraindicații relative recunoscute agenților biologici sau inhibitorilor de JAK

EVALUAREA TRATAMENTULUI

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacității terapeutice.

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic și biologic al pacientului. Sunt esențiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariției unor evenimente medicale care necesită intervenția medicului.

Eficacitatea clinică se definește prin obținerea unui răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice.

Ținta terapeutică se definește prin:

- scăderea cu 50% a scorului SCORAD față de momentul inițierii

și

- scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI/cDLQI față de momentul inițierii

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic/inhibitor de JAK se face atunci când la evaluarea atingerii țintei terapeutice nu s-a obținut ținta terapeutică. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe. În situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei (deși pacientul se află în



ținta terapeutică - de ex. sarcina, intervenție chirurgicală etc.), tratamentul poate fi reluat după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice/cu inhibitori de JAK.

Dacă se întrerupe voluntar tratamentul biologic sau cu inhibitori de JAK pentru o perioadă de minim 12 luni, este necesară reluarea terapiei convenționale sistemice și doar în cazul unui pacient nonresponder (conform definiției anterioare) sau care prezintă reacții adverse importante și este eligibil conform protocolului se poate reiniția terapia biologică sau cu inhibitori de JAK. Dacă întreruperea tratamentului este de data mai mică și pacientul este responder conform definiției de mai sus, se poate continua terapia biologică sau cu inhibitori de JAK.

Calendarul evaluatorului:

1. evaluare pre-tratament
2. evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice la 3 luni
3. prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice.
4. monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice (vezi anexa 4 sau anexa 5).

1. Evaluarea de pre-tratament

Pacientul trebuie evaluat de inițierea tratamentului cu agent biologic/cu inhibitor de JAK (evaluare pretratament) prin următoarele de investigații:

Severitatea bolii	SCORAD și DLQI/cDLQI
Stare generală (clinica de simptomatologie și examen)	
Infecție TBC*)	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA
Teste serologice	- HLG, VSH - creatinină, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH (opțional)
Urina	analiza urinii
Radiologie	Radiografie cardio-pulmonară
Alte date de laborator semnificative	- după caz
*) Opțional, pentru Dupilumab, obligatorie pentru inhibitorii de JAK	

2. Evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranța terapeutică și eficacitatea clinică la 3 luni de la inițierea terapiei cu agent biologic/inhibitor de JAK prin următoarele investigații:

Severitatea bolii	SCORAD și DLQI/cDLQI reduse
Stare generală (clinica de simptomatologie și examen)	
Teste serologice	- HLG, VSH - creatinină, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH (opțional)
Urina	- analiza urinii
Alte date de laborator semnificative	- după caz

3. Prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice/inhibitor de JAK

Severitatea bolii	SCORAD redus cu 50% față de momentul inițierii și DLQI/cDLQI (scăderea scorului cu minim 5 puncte față de momentul inițierii)
Teste serologice	HLG, VSH creatinină, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH (opțional)
Urina	Analiza urinii
Alte date de laborator semnificative	după caz



4. Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice

		Monitorizare
Severitatea bolii	- SCORAD redus cu 50% față de scorul inițial	la fiecare 6 luni
	- DLQI/cDLQI (menținerea reducerii scorului cu minim 5 puncte față de scorul inițial).	
Stare generală (clinica de simptomatologie și examen)	Manifestări clinice (simptome și/sau semne) sugestive pentru: infecții, malignați etc.	la fiecare 6 luni
Infecție TBC*)	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA	După primele 12 luni pentru pacienții care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanată sau IGRA. Începând cu al doilea an și pentru aceștia se solicită doar avizul medicului pneumolog Pentru ceilalți pacienți doar evaluarea anuală a medicului pneumoftiziolog Dacă se consideră necesar de către medicul pneumoftiziolog sau dermatolog se efectuează din nou analizele (test cutanat sau IGRA).
Teste serologice	HLG, VSH	la fiecare 6 luni
	creatinină, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH (opțional)	la fiecare 6 luni
Urina	analiza urinii	la fiecare 6 luni
Radiologie	radiografie cardio-pulmonară	Anual
Alte date de laborator semnificative	după caz	după caz

***) Obligatorie pentru inhibitorii de JAK.**

PRESCRIPTORI: tratamentul se inițiază și se continuă de medici din specialitatea dermatologie-venerologie. Aceștia au obligația de a introduce pacientul în Registrul Național de Dermatită Atopică.

Anexa Nr. 1

SCORUL DLQI pentru adulți

Scorul DLQI

Scorul DLQI - Dermatologic Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie.

Scorul DLQI poate fi utilizat pentru oricare afecțiune cutanată.

Pacientul la cele 10 întrebări referindu-se la experiența sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

Scorul DLQI pentru adulți

Unitatea sanitară:

Nume pacient:

Semnătură pacient:

Adresa:

Data:

Diagnostic:

Nume și parafă medic:

Scor:



Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ați simțit **senzații de mâncărime, înțepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?
Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc
2. În ultima săptămână, cât ați fost de **jenat sau conștient** de boală datorită pielii dvs.?
Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc
3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei și a grădinii**?
Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant
4. În ultima săptămână, cât de mult a influențat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-ați îmbrăcat?
Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant
5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activitățile sociale** sau cele **de relaxare**?
Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant
6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicați un **sport**?
Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant
7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la **serviciu** sau **studiu**?
Da/Nu Nerelevant
Dacă "nu" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?
Mult/Puțin/Deloc
8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăți cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiați sau rude**?
Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant
9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăți sexuale**?
Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant
10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecțiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?
Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.
©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

- 0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului
- 2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului
- 6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului
- 11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului
- 21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

Unitatea sanitară:

Data:

Scor:

Nume:

Vârsta:

Nume părinți:

Nume și parafă medic



Adresa:

Diagnostic:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzația de **mâncărime, rană, durere** sau ai simțit **nevoia de a te scărpină**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conștient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat pielea **relațiile cu prietenii**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălțăminte diferită sau specială** din cauza pielii?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influențat pielea ta **ieșitul afară, jocurile sau activitățile preferate**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

6. În ultima săptămână, cât de mult ai evitat **înotul sau alte sporturi** din cauza problemei tale de piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **școală**? Dacă da: Cât de mult ți-a influențat pielea **lucrul la școală**?

Oprirea școlii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Ultima săptămână a fost **vacanță**? Dacă da: Cât de mult a influențat problema ta de piele **plăcerea vacanței**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alții din cauza pielii tale pentru că **ți-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ți-au pus întrebări sau te-au evitat**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat problema ta de piele **somnul**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului

- 1 pentru "puțin"

- 2 pentru "mult"

- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului

2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului

6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului

11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului

21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

Anexa Nr. 2

Declarație de consimțământ pacient adult

DECLARAȚIE DE CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul/Subsemnata menționez că mi-a fost explicat pe înțelesul meu diagnosticul, planul de tratament și mi s-au comunicat informații cu privire la gravitatea bolilor, precum și



Alte boli semnificative

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC D.A. (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Certificat de diagnostic de D.A.: anul ____ luna __

Data debutului: anul ____ luna __

III. TERAPII CLASICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiei

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse*), ineficiență etc.)

*) Termenele de "reacții adverse" se referă la **reacții adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează la această categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la alta terapie actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

Medicament	Doza actuală	Din data de:	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză - DA/NU

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU D.A.:

Medicament	Doză	Data începerii	Observații (motivul introducerii)

VI. EVALUAREA CLINICĂ:

Date: __/__/____

Greutate (kg): ___ Talie (cm): ___

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor SCORAD			
Scor DLQI (se vor anexa formulare semnate de pacient și semnate și parafate de medicul dermatolog curant)			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autentificată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			



Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
Electroliți (Na ⁺ , K ⁺)			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
IgE			
LDH			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC SAU INHIBITOR JAK PROPUS:

INIȚIERE

Medicament (denumire comercială) (DCI)

	interval	administrare a datelor	doza	mod administrare
1	Vizita inițială	zz/ll/a		
2	Vizita de evaluare	zz/ll/a		

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legat de terapia D.A. (descriere a RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege fiecare eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:

Bună Necorespunzătoare

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

NOTĂ:

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Național de D.A. Este obligatorie introducerea în Registrul Național de D.A. și a unui pacient care are terapie convențională sistemică din momentul inițierii acesteia sau din momentul preluării pacientului de către medicul dermatolog curant (cu menționarea la rubrica de observații din Registrul a documentelor justificative - nr. de înregistrare consultație, rețetă etc.) pentru a avea dovada eligibilității acestuia.** Completa fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, la șase luni de la inițierea terapiei biologice/cu inhibitor de JAK și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize



Afecțiuni cutanate			
Neoplasme - descrieți localizarea			
Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC D.A. (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Certificat de diagnostic de D.A.: anul ____ luna __

Data debutului: anul ____ luna __

III. TERAPII CLASICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapilor

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse*), ineficiență etc.)

*) Termenele de "reacții adverse" se referă la **reacții adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează la această categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la alta terapie actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

Medicament	Doza actuală	Din data de:	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză - DA/NU

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU D.A.:

Medicament	Doză	Data începerii	Observații (motivul introducerii)

VI. EVALUAREA CLINICĂ:

Date: __/__/____

Greutate (kg): ____ Talie (cm): ____

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor SCORAD			
Scor cDLQI (se vor anexa formulare semnate de părinte/tutore legal și semnate și parafate de medicul dermatolog curant)			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.



Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
Electroliti (Na+, K+)			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
IgE			
LDH			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau			
IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUS:

INIȚIERE | |

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

	<i>interval</i>	<i>administrare a datelor</i>	<i>doza</i>	<i>mod administrare</i>
1	Vizita inițială	zz/ll/a		
2	Vizita de evaluare	zz/ll/a		

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legat de terapia D.A. (descriere a RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege fiecare eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....

X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:

Bună | | Necorespunzătoare | |

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....





NOTĂ:

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Național de D.A. Este obligatorie introducerea în Registrul Național de D.A. și a unui pacient care are terapie convențională sistemică din momentul inițierii acesteia sau din momentul preluării pacientului de către medicul dermatolog curant (cu menționarea la rubrica de observații din Registrul a documentelor justificative - nr. de înregistrare consultație, rețetă etc.) pentru a avea dovada eligibilității acestuia.** Completa fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, la șase luni de la inițierea terapiei biologice și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc.) la medicul curant pentru eventuala solicitare a ale forurilor abilitate.

Anexa Nr. 6

Standardul de diagnosticare a Hanifin & Rajika

1. Trebuie să aibă trei sau mai multe caracteristici de bază descrise mai jos

(1) Prurit

(2) Morfologia și distribuția tipică:

- Lichenificare flexurală la adulți

- Erupții faciale și pe zonele de flexie la sugari și copii

(3) Dermatită cronică sau cu recăderi

(4) Antecedente personale sau familiale de atopie (astm bronșic, rinită, dermatită atopică)

2. Trebuie să aibă trei sau mai multe caracteristici minore următoarele:

(1) Xeroza

(2) Ihtioză/hiperlinearitate palmară, keratoză pilară

(3) Reacție imediată (de tip I) la testele cutanate

(4) IgE seric crescut

(5) Vârsta precoce a debutului

(6) Tendința spre infecții cutanate (în special Staph. aureus și herpes simplex)

(7) Dermatită nespecifică a mâinii sau piciorului

(8) Eczema mamelonară

(9) Cheilită

(10) Conjunctivită recurentă

(11) Pliul infraorbital Dennie - Morgan

(12) Keratoconus

(13) Cataractă subcapsulară anterioară

(14) Pigmentare periorbitală

(15) Paloare facială, eritem facial

(16) Pitiriazis alb

(17) Pliuri anterioare ale gâtului

(18) Prurit indus de hipersudorație

(19) Intoleranță la lână și solvenți lipidici

(20) Dermatita foliculară

(21) Intoleranță alimentară

(22) Leziuni influențate de mediu și factori emoționali

(23) Dermografism alb și albire întârziată.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNEI DCI COMPENSATE

În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, **pentru un segment sau grup populațional nou**/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru



medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr.1. la O 861/2014.

Aplicantul a solicitat actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Dupilumab prin includerea unui grup populațional nou, respectiv **copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani**.

2.1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Adăugarea unui nou segment populațional pentru DCI Dupilumab în indicația compensată, răspunde unei categorii de pacienți cu dermatită atopică severă și care sunt candidați pentru terapie sistemică. Se crește astfel adresabilitatea pacienților cu dermatita atopică prin adăugarea unui noi segment populațional copii cu dermatită atopică severă cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani, care sunt candidați pentru terapie sistemică, conform RCP.

În prezent, medicamentul cu DCI Dupilumabum se regăsește în *Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate și, conform "Protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (D11AH-L04AA): DERMATITA ATOPICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: DUPILUMABUM**1Ω ȘI INHIBITORI DE JAK: BARICITINIBUM**1Ω", poate fi prescris pacienților din România în indicația dermatită atopică, la următoarele grupuri de pacienți:*

- Adulți-peste 18 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatiei atopice forma moderată la severă la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.

- Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12-17 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatiei atopice forma moderată la severă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 12-17 ani care sunt candidați pentru terapie sistemică.

- Copii cu vârsta între 6-11 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatiei atopice forma severă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 6-11 ani care sunt candidați pentru terapie sistemică.

În data de 17.03.2023, pe site-ul European Medicines Agency a fost publicată Decizia nr. C(2023)1871 (final) de modificare a autorizației de comercializare acordată prin Decizia C(2017)6644(final) pentru „Dupixent - dupilumab”, *medicament de uz uman, decizie prin care a fost adăugat în cadrul indicației terapeutice menționate un grup populațional nou, respectiv copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani*”.

Eficacitatea și siguranța dupilumab + TCS la copii au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat (AD-1539) efectuat la 162 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani, cu DA moderată până la severă (populație în intenție-de-tratament, ITT) definită printr-un scor IGA ≥ 3 (scala de la 0 la 4),



un scor EASI ≥ 16 (scala de la 0 la 72) și o implicare minimă a BSA de ≥ 10 . Din cei 162 de pacienți, 125 de pacienți au avut DA definită de un scor IGA de 4. Pacienții eligibili înrolați în acest studiu au avut un răspuns anterior inadecvat la medicația topică. Înrolarea a fost stratificată în funcție de greutatea inițială (≥ 5 kg până la < 15 kg și ≥ 15 kg până la < 30 kg).

Pacienților din grupul de tratament cu dupilumab la interval de 4 săptămâni + TCS, având greutatea corporală ≥ 5 kg până la < 15 kg la momentul inițial, li s-a administrat o doză inițială de 200 mg în Ziua 1, urmată de 200 mg la interval de 4 săptămâni începând cu săptămâna 4 și până în săptămâna 12, iar pacienților cu greutatea corporală ≥ 15 kg până la < 30 kg la momentul inițial li s-a administrat o doză inițială de 300 mg în Ziua 1, urmată de 300 mg la interval de 4 săptămâni începând cu săptămâna 4 și până în săptămâna 12. Pacienților li s-a permis administrarea tratamentului de salvare, la latitudinea medicului investigator. Pacienții cărora li s-a administrat tratament de salvare au fost considerați non-responsivi.

În AD-1539, vârsta medie a fost 3,8 ani, greutatea corporală mediană a fost 16,5 kg, 38,9% dintre pacienți au fost de sex feminin, 68,5% au fost de rasă caucaziană, 18,5% au fost de rasă neagră și 6,2% au fost de rasă asiatică. La momentul inițial, valoarea medie a ariei suprafeței corporale interesată a fost de 58,4%, iar 15,5% au beneficiat de tratament anterior cu imunosupresoare sistemice nesteroidiene. De asemenea, la momentul inițial, scorul mediu EASI a fost 34,1, iar media săptămânală a scorului zilnic pentru intensitatea maximă a pruritului a fost 7,6 pe o scală de la 0 la 10. Per total, 81,4% dintre subiecți au prezentat cel puțin o comorbiditate de tip alergic; 68,3% au prezentat alergii alimentare, 52,8% au prezentat alte alergii, 44,1% au prezentat rinită alergică, iar 25,5% au prezentat astm bronșic.

Aceste caracteristici ale bolii la momentul inițial au fost comparabile între populațiile cu DA moderată până la severă și cele cu DA severă.

Criteriul principal co-primar de evaluare a fost proporția de pacienți cu valori ale IGA 0 sau 1 (tegumente „intacte” sau „aproape intacte”, cu o îmbunătățire de cel puțin 2 puncte) și proporția de pacienți cu scor EASI-75 (îmbunătățire de cel puțin 75% a scorului EASI) de la momentul inițial la săptămâna 16. Criteriul principal de evaluare a fost proporția de pacienți cu valori ale IGA 0 (tegumente „intacte”) sau 1 (tegumente „aproape intacte”) la săptămâna 16.

În acest studiu, dupilumab a îmbunătățit semnificativ calitatea vieții corelate cu starea de sănătate, măsurată prin CDLQI (la 85 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 4 ani și 5 ani) și IDQOL (la 77 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 3 ani). În populația în intenție-de-tratament ITT s-au observat modificări medii mai mari ale scorurilor CDLQI și IDQOL prin metoda celor mai mici pătrate de la momentul inițial până la săptămâna 16 în grupul cu dupilumab + TCS (-10,0 și -10,9) comparativ cu grupul placebo + TCS (-2,5 și respectiv -2,0), ($p < 0,0001$).

În populația cu DA severă au fost observate îmbunătățiri similare atât la CDLQI, cât și la IDQOL.



Eficacitatea și siguranța pe termen lung a dupilumab + TCS la copii și adolescenți cu dermatită atopică moderată până la severă care au participat la studiile clinice anterioare cu dupilumab + TCS au fost evaluate într-un studiu de extensie deschis (AD-1434). Datele de eficacitate din acest studiu sugerează că beneficiul clinic furnizat în săptămâna 16 a fost susținut până în săptămâna 52. Profilul de siguranță al dupilumab la pacienții supravegheați până în săptămâna 52 a fost similar cu profilul de siguranță observat în săptămâna 16 în studiul AD-1539.

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, vârsta nu a afectat clearance-ul dupilumab la adulți și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 17 ani. La copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani, clearance-ul a crescut odată cu vârsta, dar este ajustat prin regimul de doză recomandat.

2.2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Dupilumab, cu indicația propusă pentru evaluare, este compensat în **3 țări UE**: Austria, Germania și Franța.

2.3. Nivel de compensare similar

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Dupilumab este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C1 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, în G31g: Dermatita atopică.

3. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu DCI Dupilumab cu indicația „**tratamentul dermatitei atopice severe la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani, care sunt candidați pentru terapie sistemică.**” întrunește criteriile de **adăugare** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*



4. RECOMANDĂRI

Recomandăm completarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Dupilumab cu adăugarea segmentului populațional *copii cu dermatită atopică severă cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani, care sunt candidați pentru terapie sistemică.*

Referințe bibliografice

1. European Comission, Union Register of medicinal products for human use, RCP Dupixent. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230315158583/anx_158583_ro.pdf;
2. HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 „pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate”, cu modificările și completările din data de 12.04.2023;
3. DECIZIE DE PUNERE ÎN APLICARE A COMISIEI din 15.3.2023 de modificare a autorizației de comercializare a „Dupixent - dupilumab”, medicament de uz uman, acordată prin Decizia C(2017)6644(final) https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230315158583/dec_158583_ro.pdf
4. ORDIN emis de Ministerul Sănătății Publice Nr. 564 din 04 mai 2021 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 04 mai 2021 „pentru aprobarea protocolelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora”, Publicat în M.Of. Nr. 242 bis/11.03.2022;
5. ORDIN Nr. 861*) din 23 iulie 2014 „pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac”, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr.1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020.

Raport finalizat la data de: 19.03.2024

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu