

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DUPILUMABUM

INDICAȚIE:

- *tratamentul dermatitei atopice moderată până la severă la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt candidați pentru terapie sistemică*
- *tratamentul dermatitei atopice severe la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani, care sunt candidați pentru terapie sistemică, cu excepția grupului populațional reprezentat de copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cu dermatită atopică severă, candidați pentru terapie sistemică și al căror tablou clinic nu este suficient de similar cu cel al adulților*

Data depunerii dosarului

29.09.2025

Numărul dosarului

68019

PUNCTAJ: 80

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: DUPILUMABUM

1.2. DC: Dupixent 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută;

Dupixent 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut;

Dupixent 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută;

Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1.3. Cod ATC: D11AH05

1.4. Data eliberării APP: 26 septembrie 2017

1.5. Deținătorul de APP: Sanofi Winthrop Industrie, Franța

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului: *Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului*

Forma farmaceutică	soluție injectabilă în seringă preumplută		soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut	
Concentrație	175 mg/ml (200 mg/seringă)	150 mg/ml (300 mg/seringă)	175 mg/ml (200 mg/pen)	150 mg/ml (300 mg/pen)
Calea de administrare	administrare subcutanată			
Mărimea ambalajului	cutie x 2 seringi preumplute		cutie x 2 stilouri injectoare (pen) preumplute	

1.8. Preț conform OMS nr.5994/2024 actualizat în M.Of. Nr. 1.220/31.12.2025:

Mărimea ambalajului	cutie x 2 seringi preumplute		cutie x 2 stilouri injectoare (pen) preumplute	
Concentrație	200 mg (175 mg/ml)	300 mg (175 mg/ml)	200 mg (150 mg/ml)	300 mg (150 mg/ml)
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	5948,19 lei	5796,03 lei	5998,09 lei	5998,09 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	2974,10 lei	2898,02 lei	2999,05 lei	2999,05 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP:

Indicație terapeutică :

Dermatită atopică

Adulți și adolescenți

Dupixent este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice moderată până la severă la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani

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.

Doze - Dermatită atopică

Adulți: Doza recomandată de dupilumab pentru pacienții adulți este de 600 mg (două injecții de 300 mg) ca doză inițială, urmată de administrarea injectabilă subcutanată a unei doze de 300 mg, la interval de 2 săptămâni.

Adolescenți (vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani)

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani este specificată în Tabelul 1.

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

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

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani

Doza recomandată de dupilumab la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani este specificată în Tabelul 2.

Tabelul 2: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, având dermatită atopică

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.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani

Doza recomandată de dupilumab la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani este specificată în Tabelul 3.

Tabelul 3: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani, având dermatită atopică

Greutate corporală a pacientului	Doză inițială	Doze ulterioare
5 kg până la mai puțin de 15 kg	200 mg (o injecție de 200 mg)	200 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)
15 kg până la mai puțin de 30 kg	300 mg (o injecție de 300 mg)	300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)

Dupilumab poate fi utilizat în asociere sau neasociat cu corticosteroizi cu administrare topică. Pot fi utilizați inhibitori de calcineurină cu administrare topică, însă aceștia trebuie să fie rezervați numai pentru zonele problematice, precum fața, gâtul, zonele intertriginoase și genitale.

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 inițial 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 re-tratați cu succes.

Mod de administrare

Administrare subcutanată.

Stiloul injector (pen-ul) preumplut de dupilumab este destinat utilizării la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste. Seringa preumplută de dupilumab este destinată utilizării la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 luni și peste. Stiloul injector (pen-ul) preumplut de dupilumab nu este destinat utilizării la copii cu vârsta sub 2 ani.

Dupilumab se administrează injectabil subcutanat la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepția unei zone circulare cu o rază de 5 cm situată periombilical. Dacă injecția este administrată de o altă persoană, poate fi utilizată și regiunea superioară a brațului.

Fiecare seringă preumplută sau stilou injector (pen) preumplut este pentru o singură utilizare.

Pentru indicațiile care necesită o doză inițială de 400 mg, administrați consecutiv două injecții de 200 mg în locuri de injectare diferite. Se recomandă utilizarea alternativă a locurilor de administrare a injecției, la fiecare injecție în parte. Evitați injectarea dupilumabului în piele sensibilă, lezată sau care prezintă echimoze ori cicatrici.

Un pacient își poate autoadministra injectabil dupilumab sau persoana care îngrijește pacientul poate administra dupilumab dacă profesionistul din domeniul sănătății stabilește că acest lucru este adecvat. Asigurați instruire corespunzătoare pacienților și/sau persoanelor cu privire la pregătirea și administrarea dupilumab, anterior utilizării, potrivit pct. Instrucțiuni de utilizare de la sfârșitul prospectului. La copiii cu vârsta de 12 ani și peste, se recomandă ca dupilumab să fie administrat de către sau sub supravegherea unui adult. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și mai puțin de 12 ani, se recomandă ca dupilumab să fie administrat de către persoana care îngrijește pacientul.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu se recomandă nicio ajustare a dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 ani).

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.

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.

Precizări SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață în România, compania Sanofi România SRL, a solicitat reevaluarea medicamentului cu DC DUPIXENT (DCI DUPILUMABUM), pentru indicația terapeutică actualizată de tratament al dermatitei atopice moderată până la severă și severă:

„Dupixent este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice moderată până la severă la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt candidați pentru terapie sistemică.

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”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 7 „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă”.

Compania a solicitat ca în cadrul evaluării să fie exclus grupul populațional reprezentat de copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cu dermatită atopică severă, care sunt candidați pentru terapie sistemică și al căror tablou clinic nu este suficient de similar cu al adulților.

Menționăm că la data prezentei evaluări, DCI DUPILUMABUM este inclus în 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, fiind compensat condiționat, în baza unui contract cost-volum pentru toate subgrupurile populaționale cuprinse în indicația actualizată de la punctul 1.9, conform *Protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (D11AH-L04AA): DERMATITA ATOPICĂ - AGENȚII BIOLOGICI: DUPILUMABUM**¹ ȘI INHIBITORI DE JAK: BARICITINIBUM**¹* aprobat și inclus în OMS/CNAS nr.564/499/2021 actualizat, introdus prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023 (prezentat mai jos).

Indicația actualizată de la punctul 1.9, a avut la bază mai multe proceduri centralizate de autorizare, conform deciziilor Comisiei Europene (CE) de mai jos:

- 26.09.2017: procedura centralizată inițială de autorizare pentru DA la adulți, pentru doza de 300 mg (**subgrupul de pacienți adulți**);
- 01.08.2019: extinderea indicației pentru DA la adolescenți (**subgrupul de pacienți adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani și < 18 ani**);
- 25.11.2020: extinderea indicației pentru DA la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani (**subgrupul de pacienți pediatrici cu vârsta ≥ 6 ani și < 11 ani**);

- 15.03.2023: extinderea indicației pentru DA la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani (**subgrupul de pacienți pediatrici cu vârsta ≥ 6 luni și < 5 ani**).

În România, compensarea DCI DUPILUMABUM pentru tratamentul dermatitei atopice moderată până la severă și severă, pentru toate subgrupurile populaționale cuprinse în indicația actualizată de la punctul 1.9, s-a realizat etapizat, în baza următoarelor decizii ANMDMR:

- Decizia inițială nr. 401/07.04.2020 de includere condiționată în Listă a DCI DUPILUMABUM pentru tratamentul DA moderată până la severă la adulți;
- Decizia nr.1303/24.09.2021 de adăugare a subgrupului populațional adolescenți;
- Decizia nr.1367/04.10.2021 de adăugare a subgrupului populațional copii 6 – 11 ani și
- Decizia nr.281/19.03.2024 de adăugare a subgrupului populațional copii 6 luni - 5 ani.

Protocolul terapeutic de prescriere al tratamentului dermatitei atopice cu agenți biologici, conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, este următorul:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (D11AH-L04AA): DERMATITA ATOPICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: DUPILUMABUM10 și INHIBITORI DE JAK: BARICITINIBUM**10**

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 caracteristica 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 considera afecțiune severă la un scor mai mare sau egal cu 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, CDLQI sau IDLQI
- 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, electroliti (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

adeverință 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 administrarea 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 remisiunea 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 moderate 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 doza 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 administrată de o altă persoană, poate fi și în 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 re-tratați 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 tabelul 1).

.....

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 re-tratați cu succes.

Copii cu vârsta între 6 - 11 ani

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

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienții 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 tabelul 2.

.....

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 re-tratați cu succes.

Copii cu vârsta între 6 luni - 5 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice forma severă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 6 luni - 5 ani care sunt candidați pentru terapie sistemică – vezi tabelul 3.

.....

Dupilumab poate fi utilizat în asociere cu dermatocorticoizi sau uneori, atunci când nu există contraindicații, cu inhibitori topici de calcineurină. La pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică poate fi avută în vedere întreruperea tratamentului. Unii pacienți cu răspuns inițial 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 re-tratați 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, cancer, 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 (formă moderat-severă (SCORAD > 25)

și

- DLQI ≥ 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-răspunsiv 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 (formă severă (SCORAD > 50)

și

- cDLQI ≥ 10

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

c) Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 luni-5 ani

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici:

- pacientul suferă de dermatită atopică formă severă (SCORAD > 50)

și

- IDLQI ≥ 10

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică.

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

Pentru tratamentul cu dupilumabum:

- copii cu vârsta sub 6 luni, 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:

- Sarcina 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 ciclosporina

- 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/iDLQI 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. sarcină, 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.(...)”

Eficacitate și siguranță clinică

Autorizarea prin procedură centralizată a indicației actualizate de la punctul 1.9 pentru medicamentul DUPIXENT (dupilumab) pentru tratamentul dermatitei atopice (DA) moderată până la severă la pacienții adulți, adolescenți și copii care necesită terapie sistemică s-a bazat în principal pe datele de eficacitate și siguranță din studiile de superioritate randomizate, dublu-orb, multicentrice, controlate cu placebo, de fază III, prezentate mai jos:

1. DA moderată până la severă la pacienții adulți

- studiul CHRONOS, care a comparat dupilumab în combinație cu un dermatocorticosteroid (DC) versus un dermatocorticosteroid în monoterapie, efectuat la 421 de pacienți adulți cu DA moderată până la severă care necesitau tratament sistemic;
- studiile SOLO 1 și SOLO 2, care au utilizat aceeași metodologie și au comparat monoterapia cu dupilumab cu un placebo, efectuate la 448, respectiv 469 de pacienți adulți cu DA moderată până la severă care au necesitat tratament sistemic;
- studiul SOLO CONTINUE (studiu de extensie al studiilor SOLO 1 și 2), efectuat la 252 de pacienți.

Studiile CHRONOS, SOLO 1, SOLO 2 și SOLO CONTINUE au fost studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, de fază III, efectuate la pacienții adulți cu DA moderată până la severă care au necesitat tratament sistemic (după eșecul tratamentelor topice). Pacienții incluși în aceste studii au avut DA moderată până la severă (scor IGA⁴ ≥ 3 și scor EASI¹ ≥ 16) și este posibil să fi fost tratați anterior cu tratamente sistemice.

Studiile CHRONOS, SOLO 1 și 2 au evaluat eficacitatea dupilumab (asociată - pentru CHRONOS - sau nu - pentru SOLO 1 și 2 - cu DC) conform a două criterii principale de evaluare: procentul de pacienți care au obținut un scor IGA = 0 sau 1 cu o reducere de cel puțin 2 puncte între includere și S16 și procentul de pacienți responderi EASI-75 între includere și S16.

Rezultatele studiilor au demonstrat superioritatea dupilumabului față de placebo, cu o diferență medie de 28% în procentul de pacienți care au obținut un scor IGA = 0 sau 1 și o diferență medie de 34% în procentul de pacienți responderi EASI-75 în studiile SOLO 1 și 2 (diferența a fost de 45,7% în studiul CHRONOS). Studiile CHRONOS și SOLO CONTINUE au demonstrat menținerea răspunsului sub tratament cu dupilumab până la 52 de săptămâni de tratament.

În studiile CHRONOS, SOLO 1 și 2, analizele post-hoc sugerează superioritatea dupilumab comparativ cu placebo în subgrupul de pacienți tratați anterior sau nu cu imunosupresoare sistemice (în special ciclosporină), precum și în subgrupul de pacienți pentru care ciclosporina (CsA) nu a fost adecvată (eșec, intoleranță, contraindicație sau nerecomandare medicală), sau care au primit anterior MTX (metotrexat) sau AZA (azatioprină).

- studiul CAFE care a comparat dupilumab + DC cu placebo + DC la 215 pacienți adulți cu dermatită atopică severă care necesitau tratament sistemic și pentru care ciclosporina nu a fost adecvată.

Pacienții incluși în acest studiu au avut dermatită atopică severă, cu un scor IGA ≥ 3 , un scor EASI ≥ 20 și leziuni cutanate $\geq 10\%$ din suprafața corporală. Aceștia nu au răspuns la tratamentul cu ciclosporină (CsA) sau au prezentat intoleranță la aceasta, sau CsA nu a fost adecvată (contraindicație sau nerecomandată din punct de vedere medical). A fost luată în considerare doar schema de dozare cu o injecție la fiecare 2 săptămâni (Q2W), validată de către APP.

În studiu au fost randomizați un număr de 325 de pacienți, inclusiv 107 în grupul tratat cu dupilumab la interval de 2 săptămâni + DC și 108 în grupul placebo + DC. Asocierea dupilumab la interval de 2 săptămâni + DC a fost superioară placebo + DC în ceea ce privește procentul de respondenți EASI-75 la săptămâna 16 (criteriu final principal), cu 62,6% respondenți față de 29,6%, o diferență de 33%, $Î\ 95\% = [20,4; 45,6]$ ($p < 0,0001$). Rezultatele au arătat, de asemenea, superioritatea grupului dupilumab + DC comparativ cu placebo + DC în ceea ce privește principalele criterii de evaluare secundare, inclusiv reducerea scorului NRS pentru prurit², reducerea scorului SCORAD³, reducerea scorului IGA⁴, îmbunătățirea calității vieții (DLQI⁵) și reducerea scorului HADS⁶ care evaluează nivelul de anxietate și depresie al pacienților. Superioritatea grupului dupilumab în ceea ce privește îmbunătățirea scorurilor de severitate a leziunilor cutanate, reducerea pruritului și creșterea calității vieții a fost relevantă clinic.

Siguranță

Conform RCP, cele mai frecvente reacții adverse în cazul terapiei cu dupilumab a DA, astmului și polipilor nazali sunt: reacții la locul injectării (inclusiv eritem, edem, prurit, durere), conjunctivită, conjunctivită alergică, artralgie, herpes oral și hipereozinofilie. Au fost raportate cazuri rare de boală a serului, reacție asemănătoare bolii serului, reacție anafilactică și keratită ulcerativă.

2. DA moderată până la severă la pacienții adolescenți (12-17 ani)

• un studiu de superioritate de fază III, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (R668-AD-1526), care a avut ca scop evaluarea eficacității și siguranței monoterapiei cu dupilumab la 16 săptămâni la pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani cu DA moderată până la severă, controlată inadecvat prin tratamente topice.

Pacienții au fost randomizați în trei grupuri de tratament (dupilumab la fiecare 2 săptămâni, dupilumab la fiecare 4 săptămâni și placebo). Sunt prezentate doar rezultatele din grupul tratat cu dupilumab la fiecare 2 săptămâni cu doza prescrisă conform autorizației de punere pe piață (APP) și grupul placebo.

Acest studiu randomizat, dublu-orb, cu durata de 16 săptămâni, a inclus 251 de adolescenți (12 până la 17 ani) cu DA moderată până la severă (IGA ≥ 3 , EASI ≥ 16 , suprafață corporală afectată $\geq 10\%$ și NRS ≥ 4), insuficient controlată prin tratamente topice. Pacienții care primiseră tratament sistemic au întrerupt tratamentul înainte de includere. În grupul tratat cu dupilumab la interval de 2 săptămâni, doza a fost administrată conform APP în funcție de greutate, adică pentru pacienții cu o greutate < 60 kg, o doză de încărcare de 400 mg în prima zi, apoi 200 mg prin injecție subcutanată (SC) la fiecare 2 săptămâni, iar pentru pacienții cu o greutate ≥ 60 kg, o doză de încărcare de 600 mg în prima zi, apoi 300 mg SC la fiecare 2 săptămâni. Criteriile de evaluare primare și secundare au fost analizate într-o secvență ierarhică care a luat în considerare ambele scheme de dozare.

În studiu au fost randomizați un număr de 251 de pacienți, dintre care 82 de pacienți în grupul tratat cu dupilumab la interval de 2 săptămâni, 84 în grupul tratat cu dupilumab la interval de 4 săptămâni și 85 în grupul placebo. Pacienții au avut o suprafață corporală (SCA) medie de 56,0% în grupul tratat cu dupilumab la interval de 2 săptămâni și 56,4% în grupul placebo, un scor SCORAD mediu de 70,6 în grupul tratat cu dupilumab la interval de 2 săptămâni și 70,4 în grupul placebo și un scor EASI mediu de 35,3 în grupul tratat cu dupilumab la interval de 2 săptămâni și 35,5 în grupul placebo.

Superioritatea dupilumabului administrat la interval de 2 săptămâni a fost demonstrată pentru ambele criterii de evaluare co-principale analizate după 16 săptămâni de tratament:

- procentul de pacienți care au obținut un scor IGA 0 sau 1 cu o reducere de ≥ 2 puncte între includere și săptămâna 16: 24,4% față de 2,4% cu placebo ($p < 0,0001$);
- procentul de pacienți responderi EASI-75: 41,5% față de 8,2% cu placebo ($p < 0,0001$).

În ceea ce privește criteriile de evaluare secundare analizate după 16 săptămâni, superioritatea dupilumabului față de placebo a fost demonstrată în special în ceea ce privește:

- modificarea scorului SCORAD (scor de la 0 la 103): -51,6 față de -7,6 ($p < 0,0001$);
- procentul de respondenți EASI-90: 23,2% față de 2,4% ($p < 0,0001$);
- procentul de pacienți cu o îmbunătățire ≥ 4 a scorului NRS pentru prurit (scor de la 0 la 10): 36,6% față de 4,8% ($p < 0,0001$);
- modificarea suprafeței corporale afectate: -30,11% față de -11,66% ($p < 0,0001$);

- variația scorului DLQI pentru calitatea vieții (scor de la 0 la 30): -8,5 față de -5,1 ($p < 0,0001$), cu toate acestea, diferența observată (3,4) nu a atins pragul de relevanță clinică (≥ 4 puncte).

Siguranță

Profilul de siguranță al dupilumab observat în studiu la adolescenții cu dermatită atopică a fost comparabil cu cel observat la adulți, principalele evenimente adverse fiind reacții la locul injectării, conjunctivită, herpes simplex oral, eozinofilie, cefalee, conjunctivită alergică, prurit ocular și blefarită.

- un studiu extins deschis al acestui studiu (R668-AD-1434, OLE) a evaluat siguranța și eficacitatea pe termen lung a dupilumabului. Toți pacienții din studiu au fost tratați cu dupilumab. Pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani au primit o doză fixă de 300 mg la fiecare 4 săptămâni. Deoarece doza de dupilumab în această fază nu a fost cea recomandată de autorizația de punere pe piață, sunt prezentate doar datele privind siguranța.

Cei 299 de pacienți incluși în studiu au primit o doză fixă de 300 mg la fiecare 4 săptămâni. Doza a fost crescută în caz de răspuns clinic insuficient în săptămâna 16, după cum urmează: pacienți ≥ 60 kg: 300 mg la fiecare 2 săptămâni și pacienți < 60 kg: 200 mg la fiecare 2 săptămâni. Expunerea totală medie a fost de 52,43 ($\pm 30,5$) săptămâni.

Un număr de 222/299 (74,2%) pacienți au prezentat cel puțin un eveniment advers. Majoritatea evenimentelor au fost de severitate ușoară până la moderată. Doi pacienți (0,7%) au prezentat un eveniment advers care a dus la întreruperea permanentă a studiului. Un număr de 54/299 de pacienți (18,1%) au prezentat un eveniment advers considerat legat de tratament. Acestea au fost în principal evenimente adverse la locul injectării [eritem ($n = 5$, 1,7%), durere ($n = 4$, 1,3%), indurație, edem ($n = 3$, 1,0% pentru fiecare EA)], conjunctivită ($n = 7$, 2,3%), nazofaringită ($n = 3$, 1,0%), conjunctivită alergică ($n = 5$, 1,3%), exacerbarea DA ($n = 4$, 1,3%) și cefalee ($n = 3$, 1,0%). Cinci pacienți (1,7%) au prezentat un eveniment advers grav, dar niciunul dintre aceste evenimente adverse grave nu a fost considerat legat de tratament și nu a dus la întreruperea permanentă a studiului. Nu au fost raportate decese în timpul studiului.

Rezultatele studiului extins OLE, care a inclus pacienți din toate studiile efectuate cu dupilumab la pacienții cu dermatită atopică, au demonstrat un profil de siguranță similar. Studiul nu a evidențiat semnale noi de toleranță specifice copilului, cu toate acestea, urmărirea toleranței este în medie de doar 52 de săptămâni.

3. DA severă la pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 6-11 ani

- Un studiu de fază III (R668-AD-1652), de superioritate față de placebo, randomizat, dublu-orb, multicentric, care a avut ca scop evaluarea la 16 săptămâni a eficacității și toleranței dupilumab în asociere cu dermatocorticosteroizi (DC), utilizați conform a 2 scheme de dozare: 100 mg/200 mg dupilumab la fiecare 2 săptămâni, în funcție de greutatea pacienților la includere sau 300 mg dupilumab la fiecare 4 săptămâni, indiferent de greutatea pacienților.

Acest studiu a fost realizat la 367 de copii cu vârste cuprinse între 6 și 11 ani cu DA severă, care nu au înregistrat răspuns la tratamentele topice. Au fost evaluate două scheme de dozare diferite pentru dupilumab:

- o schemă de tratament în funcție de greutate (< 30 kg și ≥ 30 kg), administrată la fiecare 2 săptămâni (grupul dupilumab Q2W + DC):

- pacienți < 30 kg: doză de încărcare de 200 mg în prima zi, apoi 100 mg prin injecție subcutanată (SC) la fiecare 2 săptămâni,

- pacienți ≥ 30 kg: doză de încărcare de 400 mg în prima zi, apoi 200 mg prin injecție subcutanată (SC) la fiecare 2 săptămâni,

- o schemă cu doză fixă, indiferent de greutate, administrată la fiecare 4 săptămâni (grupul dupilumab Q4W + DC): doză de încărcare de 600 mg în prima zi, apoi 300 mg prin injecție subcutanată (SC) la fiecare 4 săptămâni.

Analiza criteriilor de evaluare co-primare (răspuns IGA = 0 sau 1 și răspuns EASI 75 evaluat la săptămâna 16) și a criteriilor de evaluare secundare a fost prioritizată pentru a ține cont de multitudinea de teste.

Dupilumab în combinație cu DC a fost superior placebo pentru ambele criterii de evaluare co-primare, indiferent de schema de dozare:

- Procentul de responderi IGA = 0 sau 1 (ameliorarea simptomelor sau vindecarea aproape completă): 32,8% și 29,5% de pacienți cu răspuns în grupurile cu dupilumab la interval de 4 săptămâni + DC și respectiv, dupilumab la interval de 2 săptămâni + DC, față de 11,4% în grupul placebo + DC ($p < 0,0001$ și, respectiv, $p = 0,0004$);

- Procentul de responderi EASI 75: 69,7% și 67,2% de pacienți cu răspuns în grupurile cu dupilumab la fiecare 4 săptămâni + DC și respectiv, dupilumab la fiecare 2 săptămâni + DC, față de 26,8% în grupul placebo + DC ($p < 0,0001$ și respectiv $p = 0,0004$).

Dupilumab în asociere cu DC a fost, de asemenea, superior placebo în toate grupurile de dozare, în ceea ce privește criteriile de evaluare secundare ierarhizate, respectiv:

- procentul de pacienți cu o îmbunătățire a scorului NRS pentru prurit ≥ 4 puncte în săptămâna 16: 50,8% și 58,3% în grupurile dupilumab la interval de 4 săptămâni + DC și respectiv dupilumab la interval de 2 săptămâni + DC, față de 12,3% în grupul placebo + DC ($p < 0,0001$ pentru ambele comparații);

- procentul de pacienți care au răspuns la scorul EASI 90 în săptămâna 16: 41,8% și 30,3% în grupurile cu dupilumab la fiecare 4 săptămâni + DC și respectiv, dupilumab la fiecare 2 săptămâni + DC, față de 7,3% în grupul placebo + DC ($p < 0,0001$ pentru ambele comparații).

Calitatea vieții a fost evaluată ca și criteriu de evaluare secundar prioritar utilizând C-DLQI, pentru care dupilumab în asociere cu DC a fost superior placebo + DC, indiferent de grupul de doze studiat: modificare de -10,6 și -10,7 în grupurile dupilumab la fiecare 4 săptămâni + DC și, respectiv, la fiecare 2 săptămâni + DC, față de -6,4 în grupul placebo + DC, reprezentând diferențe de 4,2 puncte și 4,3 puncte ($p < 0,0001$), relevante clinic (≥ 4 puncte).

Siguranță

Profilul de siguranță al dupilumab la copii, pe termen scurt și mediu (2 ani de urmărire cu o expunere medie de 35 de săptămâni), a fost similar cu cel cunoscut la adolescenți și adulți, marcat în principal de infecții (în special rinofaringită, conjunctivită și infecție herpetică), reacții la locul injectării, cefalee și afecțiuni oculare de tip alergic (conjunctivită, keratită, keratoconjunctivită). În urma analizei datelor de farmacovigilență, keratita și keratita ulcerativă au fost adăugate în RCP. De asemenea, trebuie remarcat faptul că reacțiile anafilactice, inclusiv reacțiile de hipersensibilitate sistemică, erau potențiale și au fost identificate ca un risc semnificativ în Planul de gestionare a riscurilor (PGR). Au fost identificați anticorpi anti-medicament; cu toate acestea, aceștia nu au afectat eficacitatea dupilumab.

4. DA severă la pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni - 5 ani

- Un studiu de fază III, LIBERTY AD PRESCHOOL (RD668-AD-1539B), randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo, cu durata de 16 săptămâni, care a evaluat eficacitatea și siguranța dupilumab comparativ cu placebo în asociere cu corticosteroizi topici cu activitate scăzută, la 162 copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cu DA moderată până la severă, insuficient controlată prin tratamente topice.

De menționat că această populație este mai mare decât cea a indicației acordate pentru autorizația de punere pe piață (doar formele de DA severe). Protocolul a introdus un amendament pentru a impune un prag maxim de 40 de pacienți cu DA moderată (IGA = 3) pentru 120 de pacienți cu DA severă (IGA = 4). Pacienții tratați cu dupilumab au primit, la fiecare 4 săptămâni, o doză de 200 mg pentru copiii cu greutatea cuprinsă între 5 și 15 kg și 300 mg pentru copiii cu greutatea cuprinsă între 15 și 30 kg. Criteriile de evaluare secundare au fost analizate conform unei secvențe ierarhice.

162 de copii au fost incluși în studiu, cu o vârstă medie de 3,8 ani ($6,8\% < 2$ ani și $93,2\% \geq 2$ ani), iar 61,1% dintre aceștia erau de sex masculin. La includere, suprafața corporală medie afectată a fost de 58%, iar scorurile medii EASI (0-72) și NRS pentru prurit (0-10) au fost de 34,1, respectiv 7,6. Conform planificării din protocol, majoritatea pacienților au avut o formă severă (77,2% scor IGA = 4 și 22,8% scor IGA = 3). În subgrupul de pacienți cu DA severă ($n = 125$), 92,8% ($n = 116$) aveau ≥ 2 ani și 7,2% ($n = 9$) aveau < 2 ani, dintre care 6 pacienți tratați cu dupilumab. Toți pacienții < 2 ani incluși în grupul dupilumab au avut o formă severă.

Pacienții au primit în antecedente tratament sistemic cu corticosteroizi în 18,6% din cazuri și un imunosupresor sistemic non-corticosteroid în 15,5% din cazuri (în principal ciclosporină (10,6%)).

Rezultatele obținute la populația totală de studiu (DA moderată până la severă, ITT)

Rezultatele criteriilor de evaluare analizate în săptămâna 16 (populația ITT) au arătat superioritatea dupilumabului comparativ cu placebo, în asociere cu dermatocorticosteroizi, în ceea ce privește cele două criterii de evaluare co-primare analizate în săptămâna 16:

- procentul de răspunsuri IGA 0 sau 1: 27,7% față de 3,9% ($p < 0,0001$);
- procentul de răspunsuri EASI 75: 53,0% față de 10,7% ($p < 0,0001$),

precum și pentru toate criteriile secundare prioritizate, în special:

- procentul de răspunsuri EASI 90: 25,3% față de 2,8% ($p = 0,0001$);
- procentul de pacienți cu o scădere a scorului maxim de prurit ≥ 4 : 48,1% față de 8,9% ($p < 0,0001$);
- modificarea medie a durerii cutanate (scală de la 0 la 10): -3,9 față de -0,6 ($p < 0,0001$).

Rezultatele obținute în subgrupul de pacienți cu DA severă (ITT)

Analizele efectuate în subgrupul de copii cu boala DA severă (IGA = 4; $n = 63$ în grupul tratat cu dupilumab și $n = 62$ în grupul placebo) au fost planificate în protocol, dar nu au fost incluse în analiza secvențială a criteriilor de evaluare secundare ale studiului, ceea ce face ca aceste rezultate să fie exploratorii. Cu toate acestea, criteriile de evaluare au fost analizate utilizând aceeași procedură ierarhică ca și în populația totală a studiului și s-au observat rezultate similare la toate criteriile de evaluare, respectiv:

- Procentul de răspunsuri IGA 0 sau 1 în săptămâna 16: 14,3% față de 1,7%
- Procentul de răspunsuri EASI-75 în săptămâna 16: 46,0% față de 7,2%
- Procentul de răspunsuri EASI-90: 15,9% față de 0%
- Procentul de pacienți cu o scădere a scorului maxim de prurit ≥ 4 : 42,3% față de 8,8%.
- Modificarea medie a durerii cutanate (scală de la 0 la 10): -3,4 față de -0,3.

În studiul de fază III LIBERTY AD PRESCHOOL, calitatea vieții pacienților a fost evaluată utilizând o scală analogică vizuală privind calitatea somnului⁷ și două scale ale calității vieții adaptate bolilor dermatologice și copiilor, scorul C-DLQI (≥ 4 ani) și I-DQOL (< 4 ani)⁸. Calitatea vieții în familie a fost, de asemenea, evaluată utilizând scorul Dermatitis Family Index (DFI)⁹. Aceste criterii au făcut parte din criteriile de evaluare secundare ierarhice.

Rezultatele au arătat superioritatea dupilumabului în asociere cu dermatocorticosteroizi comparativ cu placebo, în ceea ce privește toate aceste criterii evaluate în săptămâna 16:

- Modificarea medie a scorului calității somnului (de la 0 până la 10): +2,0 (0,25) față de +0,3 (0,26) ($p < 0,0001$);
- Modificarea medie a scorului C-DLQI (≥ 4 ani): -10,0 în grupul dupilumab ($n = 47$) față de -2,5 în grupul placebo ($n = 38$) ($p < 0,0001$);
- Modificarea medie a scorului I-DQOL (< 4 ani): -10,9 în grupul dupilumab ($n = 36$) față de -2,0 în grupul placebo ($n = 41$) ($p < 0,0001$);
- Modificarea medie a scorului DFI: -10,5 față de -2,7 ($p < 0,0001$).

Rezultate similare (exploratorii) au fost observate la subpopulația de copii cu DA severă (IGA = 4):

- modificarea medie a scorului C-DLQI (≥ 4 ani, $n = 69$): -9,1 vs -2,6;
- modificarea medie a scorului I-DQOL (< 4 ani, $n = 56$): -9,1 vs -0,6;
- modificarea medie a scorului DFI (calitate de viață familială, 0 până la 30): -9,1 vs -2,1.

Siguranță

Procentul de pacienți care au prezentat cel puțin un eveniment advers a fost de 64% în grupul tratat cu dupilumab și de 74% în grupul placebo. Cele mai frecvente evenimente adverse observate și cele care au prezentat un interes deosebit au fost următoarele: rinofaringită: 8% în grupul tratat cu dupilumab și 9% în grupul placebo, infecții ale tractului respirator superior: 6% și respectiv 8%, conjunctivită: 3,6% și respectiv 0%, reacții la locul injectării: 2% și respectiv 3%.

¹Scorul EASI (Eczema Area and Severity Index - Indicele de severitate și zonă a eczemelor): Scor compozit evaluat de investigator pentru extinderea și severitatea eczemelor, utilizând o scală validată de la 0 la 72 (starea cea mai afectată). Acest scor corespunde valorilor: < 8 = dermatită atopică ușoară; 8-15 = dermatită atopică moderată; > 15-72 = dermatită atopică severă. O modificare de 6,6 este considerată diferența minimă de importanță clinică. Scorurile EASI-75 și EASI-90 corespund pacienților care au obținut o îmbunătățire de cel puțin 75%, respectiv 90%, a scorului EASI față de valoarea inițială.

²PP-NRS („Peak Pruritus-Numerical Rating Scale”): scală a intensității pruritului cotate de la 0 (fără prurit) la 10 (cel mai grav prurit imaginabil), evaluată în ultimele 24 de ore.

³SCORAD (SCORing Dermatită Atopică): Scor compozit al evaluării investigatorului privind extinderea și severitatea eczemelor și intensitatea pruritului și a tulburărilor de somn evaluate de pacient conform unei scale validate specifice dermatitei atopice, cuprinse între 0 și 103 (starea cea mai severă). O variație de 8,7 este considerată semnificativă clinic.

⁴Scor IGA („Investigator Global Assessment”): scorul general de evaluare a DA de către investigator, cotate de la 0 (leziuni clare) la 4 (afectare severă).

⁵DLQI (Indicele Calității Vieții în Dermatologie): Scorul de evaluare a calității vieții de către pacient în dermatologie, în ultimele 7 zile anterioare măsurării, utilizând o scală validată, nespecifică DA, de la 0 la 30 (calitatea vieții cea mai afectată). O modificare de cel puțin 4 puncte a DLQI este considerată relevantă clinic.

⁶Scorul HADS (Scala Anxietății și Depresiei Spitalicești): Scor compozit al evaluării pacientului privind anxietatea și depresia, utilizând o scală validată cuprinsă între 0 și 42.

⁷Scala Calității Somnului: Evaluează calitatea somnului din noaptea precedentă folosind o scală numerică de evaluare validată de experți în scopul studiului. Această scală se bazează pe răspunsul la o singură întrebare prin care se solicită îngrijitorilor să evalueze calitatea somnului copilului lor, atribuind un scor de la 0 (cel mai deficitar somn posibil) la 10 (cel mai bun somn posibil).

⁸Scorurile C-DLQI și I-DQOL sunt scale cu 10 elemente care evaluează calitatea vieții copiilor cu vârsta ≥ 4 ani și respectiv < 4 ani. Acestea sunt scale utilizate la copii în dermatologie, evaluate pe baza amintirilor din săptămâna precedentă. Fiecare element este cotate de la 0 la 3, iar scorul total corespunde sumei scorurilor individuale, adică un scor total cuprins între 0 și 30 (calitatea vieții foarte afectată). O diferență ≥ 4 puncte este considerată relevantă clinic.

⁹Indexul familial al dermatitei: O scală care măsoară calitatea vieții altor membri ai familiei. Este alcătuită din 10 întrebări cotate de la 0 (fără impact) la 3 (impact foarte semnificativ). Scorul total este suma scorurilor individuale pentru fiecare întrebare, adică un scor cuprins între 0 și 30.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Beneficiile terapeutice estimate de către Comisia de Transparență, ca urmare a evaluării/reevaluării indicațiilor autorizate prin procedură centralizată, de tratament a dermatitei atopice moderată până la severă și severă cu DUPIXENT (dupilumab), pentru subgrupurile populaționale incluse în indicația actualizată de la punctul 1.9, în acord cu autorizațiile de comercializare (APP) acordate de Comisia Europeană pentru aceste subgrupuri populaționale, sunt prezentate în tabelul 4 de mai jos.

Tabel nr. 4: Beneficiile terapeutice estimate, conform avizelor HAS, pentru tratamentul dermatitei atopice și/sau severe cu Dupilumab

Aviz HAS	Indicația evaluată	Beneficiul terapeutic estimat	Locul în strategia terapeutică
28 februarie 2024	Tratamentul dermatitei atopice moderată până la severă la adulții care necesită tratament sistemic – reevaluarea aceleiași indicații pentru care a fost emis avizul HAS din 11 iulie 2018	• important în tratamentul adulților cu dermatită atopică moderată până la severă care necesită tratament sistemic, în caz de eșec, intoleranță sau contraindicație la ciclosporină. • insuficient pentru a justifica rambursarea la nivel național pentru adulții cu dermatită atopică moderată până la severă care nu au răspuns la tratamentele topice și nu au primit anterior tratamente sistemice, în absența unor date comparative robuste cu ciclosporina administrată oral.	DUPIXENT (dupilumab) este un tratament sistemic de linia a doua rezervat adulților cu dermatită atopică moderată până la severă care necesită tratament sistemic, în caz de eșec, intoleranță sau contraindicație la ciclosporină. Având în vedere noile recomandări europene (2022)²¹ care au modificat, în special, recomandarea ciclosporinei în tratamentul sistemic de primă linie și recomandările americane (2023)²⁰ care au plasat ciclosporina în tratamentul sistemic de linia a doua, la fel ca anti-JAK, Comisia a reevaluat locul DUPIXENT în strategia terapeutică, în contextul noilor recomandări franceze privind gestionarea dermatitei atopice.
19 aprilie 2023	Tratamentul dermatitei atopice severe la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani care necesită tratament sistemic	important	DUPIXENT (dupilumab) este un tratament sistemic de primă linie, rezervat formelor severe de dermatită atopică în care tratamentul topic cu dermatocorticoizi a eșuat, în ciuda optimizării acestuia, în special prin măsuri de educație terapeutică în cazurile de corticofobie.
21 aprilie 2021	Tratamentul dermatitei atopice severe la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani care necesită tratament sistemic	important	Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, DUPIXENT (dupilumab) este un tratament de linia a doua, rezervat formelor severe de dermatită în care tratamentul topic cu dermatocorticoizi a eșuat.
11 martie 2020	Tratamentul dermatitei atopice moderată până la severă la adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste care necesită tratament	important	DUPIXENT (dupilumab) este un tratament sistemic de linia a doua în formele moderate până la severe de dermatită atopică la adolescenții la care tratamentele topice nu au fost eficiente.

Conform avizelor prezentate mai sus, HAS a acordat un beneficiu important pentru toate cele 4 subgrupuri cuprinse în indicația actualizată de la punctul 1.9, de tratament sistemic cu Dupilumab a DA.

NICE/SMC

Recomandările autorităților de reglementare din Marea Britanie în urma evaluării indicațiilor de tratament cu Dupilumab a dermatitei atopice moderată până la severă la pacienții adulți/adolescenți care necesită tratament sistemic, sunt prezentate în tabelul 5 de mai jos.

Tabel nr. 5: Recomandările NICE/SMC pentru tratamentul dermatitei atopice moderată până la severă cu Dupilumab

NICE Guidance/SMC	Indicația evaluată	Recomandare NICE/SMC
NICE Guidance din 1 august 2018	Tratamentul dermatitei atopice moderată până la severă la adulții candidați pentru terapie sistemică	NICE: Dupilumab este recomandat ca opțiune pentru tratamentul dermatitei atopice moderată până la severă la adulți, numai dacă: • boala nu a răspuns la cel puțin o altă terapie sistemică, cum ar fi ciclosporina, metotrexatul, azatioprina și micofenolatul de mofetil, sau acestea sunt contraindicate sau nu sunt tolerate. • compania furnizează dupilumab conform acordului comercial. Tratamentul cu dupilumab trebuie întrerupt la 16 săptămâni dacă dermatita atopică nu a răspuns adecvat. Un răspuns adecvat reprezintă: • o reducere de cel puțin 50% a scorului EASI 50 față de momentul începerii tratamentului și • o reducere de cel puțin 4 puncte a indexului DLQI față de momentul începerii tratamentului.
SMC Advice 2011 din 10 august 2018	Tratamentul dermatitei atopice moderată până la severă la adulții candidați pentru terapie sistemică	SMC: Dupilumab (Dupixent®) este acceptat pentru utilizare restricționată în cadrul NHS Scotland, respectiv la pacienții care au avut un răspuns inadecvat la imunosupresoarele sistemice existente, cum ar fi ciclosporina, sau la care un astfel de tratament este considerat inadecvat. Compania a solicitat ca SMC să ia în considerare administrarea dupilumab atunci când este poziționat pentru utilizare la pacienții adulți cu dermatită atopică moderată până la severă, care nu este controlată în mod adecvat prin terapii topice și care au contraindicații, nu tolerează, au avut un răspuns inadecvat, sau nu este recomandat din punct de vedere medical să primească tratament cu un imunosupresor sistemic. SMC a considerat că Dupilumab îndeplinește criteriile de evaluare ale unui medicament echivalent orfan , pentru această indicație.
SMC Advice 2232 din 6 decembrie 2019	Tratamentul dermatitei atopice moderată până la severă la adolescenți (≥12 până la <18 ani) , care sunt candidați pentru terapie sistemică	*SMC (ca urmare a depunerii de către companie a unei solicitări de evaluare simplificată): Dupilumab (Dupixent®) este acceptat pentru utilizare restricționată în cadrul NHS Scotland, respectiv la pacienții care au avut un răspuns inadecvat la imunosupresoarele sistemice existente, cum ar fi ciclosporina, sau la care un astfel de tratament este considerat inadecvat.

*În Scoția, companiile pot depune către SMC solicitări de evaluare simplificate pentru medicamentele noi, în special atunci când medicamentul oferă o alternativă comparabilă tratamentelor existente și are un cost similar pentru NHS. Această abordare simplificată își propune să accelereze accesul pacienților la medicamentele noi, optimizând în același timp resursele de personal și de timp ale consorțiului.

Compania Sanofi specifică faptul că "în ceea ce privește grupul populațional copii < 18 ani, pe website-ul NICE se face precizarea că evaluarea pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 18 ani nu a fost considerată eligibilă de către NHS, întrucât există o evaluare pozitivă pentru populația adultă; NHS recomandă rambursarea la copiii sub 18 ani atunci când sunt întrunite condițiile specifice din evaluarea NICE sau din politica NHS England and Improvement. (<https://www.nice.org.uk/guidance/topic-selection/gid-ta11031>).

În acord cu prevederile criteriului de evaluare 2.1 din Tabelul nr. 7, în cazul în care rapoartele NICE/SMC nu sunt disponibile pe site-urile oficiale ale acestor autorități, pe lângă declarația pe proprie răspundere referitoare la faptul că medicamentul beneficiază de compensare în Marea Britanie, fără restricții comparativ cu RCP, depusă de

reprezentantul DAPP, este necesară și depunerea documentației aferente unei evaluări de clasă efectuată de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS. În acest context, compania Sanofi a depus în cadrul documentației de evaluare, Ghidul NICE de tratament al dermatitei atopice la copiii sub 12 ani: *Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management* (link: [Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management](#)), care recomandă următoarele tratamente în cazul formelor severe de dermatită atopică: emolienți, corticosteroizi topici puternici, inhibitori topici ai calcineurinei, pansamente, fototerapie, terapie sistemică. Compania face precizarea că “medicamentele recomandate de NICE pe website-ul propriu ca terapie sistemică pentru tratamentul dermatitei atopice (cu recomandări diferite în ceea ce privește gradul de severitate și grupele de vârstă cărora li se adresează, în funcție de autorizația de punere pe piață) sunt: ciclosporină, metotrexat, azatioprină, micofenolat mofetil, dupilumab, baricitinib, abrocitinib, tralokinumab, upadacitinib, lebrikizumab, nemolizumab”.

De asemenea, pe website-ul oficial al National Eczema Society, la care face trimitere website-ul oficial NHS, la capitolul “Atopic eczema” (<https://www.nhs.uk/conditions/atopic-eczema/>), este menționat medicamentul Dupixent, utilizat pentru tratamentul dermatitei atopice moderată până la severă, la adulți și copii cu vârsta de 12 ani și peste. De asemenea, Dupixent este utilizat pentru a trata dermatita atopică severă la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani. (Microsoft Word - Dupilumab factsheet (October 2023).docx).

IQWIG/G-BA

Concluziile rapoartelor de evaluare IQWIG și deciziile G-BA finale aferente acestora, referitoare la probabilitatea și amplitudinea beneficiului adițional al Dupilumab comparativ cu terapia de comparație adecvată (ACT), pentru indicațiile autorizate prin procedură centralizată de tratament a dermatitei atopice moderată până la severă și severă la pacienții adulți, adolescenți și copii, sunt prezentate în tabelul nr. 6 de mai jos.

Tabel nr. 6: Dupilumab - probabilitatea și amplitudinea beneficiului adițional

Raport IQWIG/Decizie G-B	Indicație	Terapia de comparație adecvată ^a	Probabilitatea și amplitudinea beneficiului adițional
Raport IQWIG din 27.02.2018	Pacienți adulți cu dermatită atopică moderată până la severă care sunt candidați pentru terapie sistemică ^b	Un regim de tratament optimizat, specific pacientului, bazat pe severitatea bolii și ținând cont de terapia anterioară, respectiv următoarele terapii: - Glucocorticoizi topici din clasele 2 până la 4 - Tacrolimus (topic) - Terapie UV (UVA ^c / NB-UVB) - Glucocorticoizi sistemici (doar pentru utilizare pe termen scurt în timpul puseelor) - Ciclosporină	Indiciul unui beneficiu adițional necuantificabil

a: Este prezentată terapia de comparație adecvată stabilită de Comitetul Federal Comun (G-BA). În ceea ce privește implementarea terapiei de comparație adecvate, G-BA subliniază că terapia de comparație adecvată specificată presupune că se vor utiliza alte substanțe active alternative în caz de intoleranță; că excluderea terapiei topice și/sau sistemice pentru tratamentul dermatitei atopice nu corespunde unei implementări corecte a terapiei de comparație adecvate și că menținerea neschimbată a terapiei (anterior) inadecvate, nici ea nu corespunde terapiei de comparație adecvate. G-BA descrie că ajustarea terapiei în timpul puseelor trebuie diferențiată de ajustarea terapiei în fazele cronice, dar că aceasta nu ar trebui considerată un regim de tratament optimizat specific pacientului în cadrul indicației vizate. Pe lângă tratarea puseelor, ajustarea terapiei în fazele cronice ar trebui să fie posibilă și în cadrul studiului.

b: Condiția prealabilă este ca terapia topică singură să nu fie suficientă pentru pacienții tratați.

c: UVA1 nu este inclus aici, deoarece este exclus.

Decizie G-BA publicată la data de 19.06.2018	Dupixent este utilizat pentru tratamentul dermatitei atopice (DA) moderată până la severă la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică	Un regim de tratament optimizat, specific pacientului, bazat pe severitatea bolii și ținând cont de terapia anterioară, respectiv următoarele terapii: - Glucocorticoizi topici (TCS) din clasele 2 până la 4 - Tacrolimus (topic) - Terapie UV (UVA1/NB-UVB2) - Glucocorticoizi sistemici (doar pe termen scurt, ca parte a unei acutizări) - Ciclosporină Trebuie luat în considerare statutul respectiv de aprobare a medicamentelor.	Indiciul unui beneficiu adițional considerabil
Raport IQWiG din 28.11.2019	Adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste cu dermatită atopică moderată până la severă, care sunt candidați pentru terapie sistemică	Un regim de tratament optimizat, specific pacientului, constând în terapie topică și sistemică, în funcție de severitatea bolii și ținând cont de terapia anterioară, respectiv următoarele terapii: - Glucocorticoizi topici din clasele 2 până la 4 - Tacrolimus (topic) - Ciclosporină ^c	Indiciul unui beneficiu adițional necuantificabil ^b

a: Este prezentată terapia de comparație adecvată definită de G-BA. În ceea ce privește implementarea terapiei de comparație adecvate, G-BA subliniază, de asemenea, că terapia de comparație adecvată specificată presupune că se utilizează alte substanțe active alternative în caz de intoleranță și că o comparație exclusivă cu placebo și continuarea neschimbată a terapiei (anterior) inadecvate nu corespund terapiei de comparație adecvate. G-BA afirmă că o ajustare a terapiei în timpul puseelor trebuie diferențiată de o ajustare a terapiei în fazele cronice, dar că aceasta nu trebuie considerată un regim de tratament optimizat individual pentru pacient în cadrul indicației vizate. Pe lângă tratamentul puseelor, o ajustare a terapiei în fazele cronice ar trebui să fie posibilă și în cadrul studiului.

b: Pentru evaluarea beneficiului adițional al dupilumab comparativ cu terapia de comparație adecvată la adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste, se utilizează intervalul de vârstă ≥ 18 până la < 40 de ani din studiul CHRONOS.

c: exclusiv pentru adolescenții cu vârsta de 16 ani și peste, pentru tratamentul formelor severe de dermatită atopică de lungă durată, care nu pot fi tratate în mod adecvat cu terapia convențională.

Decizie G-BA publicată la data de 02.04.2020	Dupixent este utilizat pentru tratamentul dermatitei atopice (DA) moderată până la severă la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani , care sunt candidați pentru terapie sistemică	Un regim de tratament optimizat, specific pacientului, constând în terapie topică și sistemică, în funcție de severitatea bolii și ținând cont de terapia anterioară, inclusiv următoarele terapii: – Glucocorticoizi topici din clasele 2 până la 4 – Tacrolimus (topic) – Ciclosporină	Dovada unui beneficiu adițional necuantificabil
Raport IQWiG din 30.03.2021	Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani cu dermatită atopică severă care sunt candidați pentru terapie sistemică	Un regim de tratament optimizat, specific pacientului, în funcție de severitatea bolii și ținând cont de terapia anterioară, respectiv următoarele terapii: – Glucocorticoizi topici din clasele 2 până la 3 – Tacrolimus (topic)	Dovada unui beneficiu adițional necuantificabil
a: Este prezentată terapia de comparație adecvată definită de G-BA. În ceea ce privește implementarea terapiei de comparație adecvate, G-BA subliniază, de asemenea, că terapia de comparație adecvată specificată presupune că se utilizează alte substanțe active alternative în caz de intoleranță și că o comparație exclusivă cu placebo și continuarea neschimbată a terapiei (anterior) inadecvate nu corespund terapiei de comparație adecvate. G-BA afirmă că o ajustare a terapiei în timpul puseelor trebuie diferențiată de o ajustare a terapiei în fazele cronice, dar că aceasta nu trebuie considerată un regim de tratament optimizat specific pacientului în cadrul indicației vizate. Pe lângă tratarea puseelor, o ajustare a terapiei în fazele cronice ar trebui să fie posibilă și în cadrul studiului. Glucocorticoizii sistemici pot fi indicați la copii ca parte a terapiei pe termen scurt pentru pusee.			
Decizie G-BA publicată la data de 22.07.2021	Dupixent este utilizat pentru tratamentul dermatitei atopice severe la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani care sunt candidați pentru terapie sistemică	Un regim de tratament optimizat, specific pacientului, bazat pe severitatea bolii și ținând cont de terapia anterioară, respectiv următoarele terapii: – Glucocorticoizi topici din clasele 2 până la 3 – Tacrolimus (topic)	Dovada unui beneficiu adițional necuantificabil
Raport IQWiG din 28.06.2023	Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cu dermatită atopică severă care sunt candidați pentru terapie sistemică ^b	Un regim de tratament optimizat, specific pacientului, în funcție de severitatea bolii și ținând cont de terapia anterioară, respectiv următoarele terapii: – Glucocorticoizi topici din clasele 2 până la 3 – Tacrolimus (topic)	– Copii al căror tablou clinic este suficient de similar cu cel al adulților: Indiciul unui beneficiu adițional necuantificabil ^c * - Copii al căror tablou clinic nu este suficient de similar cu cel al adulților: Beneficiu adițional nedovedit ^c

a: Este prezentată terapia comparativă adecvată stabilită de Comitetul Federal Comun (G-BA). În ceea ce privește implementarea terapiei comparative adecvate, G-BA subliniază că terapia comparativă adecvată specificată presupune că se vor utiliza alte substanțe active alternative în caz de intoleranță și că o comparație exclusivă cu placebo nu corespunde terapiei comparative adecvate. În plus, G-BA subliniază că glucocorticoizii sistemici pot fi indicați pentru tratamentul pe termen scurt al exacerbărilor acute la copii.

b: Conform aprobării, indicația include pacienții pentru care terapia sistemică este adecvată. Pentru a determina terapia de comparație adecvată, sunt luați în considerare copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cu dermatită atopică severă pentru care este indicată terapia sistemică continuă, având în vedere că dupilumab este destinat utilizării ca terapie continuă și, prin urmare, este potrivit numai pentru pacienții pentru care este indicată terapia sistemică continuă.

c: În ceea ce privește cronicizarea și localizarea leziunilor.

Decizie G-BA publicată la data de 19.10.2023	- Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cu dermatită atopică severă, candidați pentru terapie sistemică și al căror tablou clinic este suficient de similar cu cel al adulților * - Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cu dermatită atopică severă, candidați pentru terapie sistemică și al căror tablou clinic nu este suficient de similar cu cel al adulților	Un regim de tratament optimizat, specific pacientului, bazat pe severitatea bolii și ținând cont de terapia anterioară, respectiv următoarele terapii: – Glucocorticoizi topici din clasele 1 până la 3 – Tacrolimus (topic) Un regim de tratament optimizat, specific pacientului, bazat pe severitatea bolii și ținând cont de terapia anterioară, respectiv următoarele terapii: – Glucocorticoizi topici din clasele 1 până la 3 – Tacrolimus (topic)	- Dovada unui beneficiu adițional necuantificabil - Beneficiul adițional nu este dovedit
--	--	---	--

Notă: *grup populațional pentru care compania a solicitat excluderea din cadrul evaluării.

Conform mențiunii din rapoartele de evaluare IQWiG: „Procedura pentru deducerea unei concluzii generale privind beneficiul adițional este o propunere a IQWiG. **G-BA decide asupra beneficiului adițional**”.

Astfel, G-BA a concluzionat că există dovada unui beneficiu adițional pentru Dupilumab comparativ cu ACT pentru subgrupurile de pacienți adulți, adolescenți, copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani și copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cu DA severă, candidați pentru terapie sistemică și al căror tablou clinic este suficient de similar cu cel al adulților, iar pentru subgrupul format din populația pediatrică cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cu DA severă, candidați pentru terapie sistemică și al căror tablou clinic nu este suficient de similar cu cel al adulților (în ceea ce privește cronicizarea și localizarea leziunilor), G-BA a decis că beneficiul adițional nu este dovedit.

Întrucât compania a solicitat ca în cadrul evaluării să fie exclus grupul populațional reprezentat de copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cu dermatită atopică severă, care sunt candidați pentru terapie sistemică și al căror tablou clinic nu este suficient de similar cu cel al adulților, punctajul va fi acordat pentru celelalte grupuri populaționale, conform criteriului 2.4.: DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru

care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWiG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP.

Observație: Așa cum am prezentat mai sus, **acordarea beneficiului terapeutic/beneficiului adițional față de comparator(i)** pentru Dupixent (dupilumab) pentru tratamentul dermatitei atopice (DA) moderată până la severă și severă la pacienții care necesită tratament sistemic, de către autoritățile de evaluare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța, Germania și Marea Britanie, a fost realizată pentru indicația/extinderile de indicație autorizate prin procedură centralizată, conform deciziilor Comisiei Europene (CE) prezentate anterior, respectiv:

- 26.09.2017: procedura centralizată inițială de autorizare a DA moderată până la severă la adulți pentru doza de 300 mg (subgrupul de pacienți adulți);
- 01.08.2019: extinderea indicației pentru DA moderată până la severă la adolescenți (subgrupul de pacienți adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani și < 18 ani);
- 25.11.2020: extinderea indicației pentru DA severă la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani (subgrupul de pacienți pediatrici cu vârsta ≥ 6 ani și < 11 ani);
- 15.03.2023: extinderea indicației pentru DA severă la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani (subgrupul de pacienți pediatrici cu vârsta ≥ 6 luni și < 5 ani).

Prin urmare, având în vedere că nu există publicate rapoarte de evaluare ale acestor autorități pentru indicația actualizată de la punctul 1.9, SETS va acorda punctajul aferent criteriilor de evaluare 1 și 2 corespunzătoare Tabelului nr. 7, pe baza concluziilor rapoartelor de evaluare emise de către aceste autorități pentru cele 4 subgrupuri populaționale cuprinse în indicația actualizată.

Observație: Aducem în atenție faptul că, indicația actualizată de tratament a dermatitei atopice face referire la 2 nivele de severitate diferite ale bolii, respectiv boala moderată până la severă și cea mai intensă formă a afecțiunii, cea severă.

Severitatea DA este definită conform unor scoruri clinice compozite validate care evaluează criterii obiective (intensitatea, extinderea și localizarea leziunilor cutanate) și criterii subiective (calitatea somnului, pruritul). Acestea permit clasificarea bolii în trei grupe de severitate: ușoară ($\text{SCORAD} < 25$ și/sau $\text{EASI} < 8$; IGA^{22}), **moderată ($25 \leq \text{SCORAD} \leq 50$ și/sau $8 \leq \text{EASI} \leq 21$; IGA^{22})** și **severă ($\text{SCORAD} > 50$ și/sau $\text{EASI} > 21$; IGA^{22})** (conform protocolului terapeutic prezentat de mai sus).

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Compania Sanofi România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Dupilumabum este rambursat pentru **indicația:** *“Dermatită atopică: Dermati: Adulți și adolescenți - Dupixent este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice moderată până la severă la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt candidați pentru terapie sistemică; Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani -Dupixent este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice severe la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, care sunt candidați pentru terapie sistemică; Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani -Dupixent este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice severe la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani, care sunt candidați pentru terapie sistemică și al căror tablou clinic este suficient de asemănător cu al adulților”, în total în 22 de state (21 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie), după cum urmează: Austria, Belgia, Cehia, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia și Marea Britanie.*

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Obiectivul general al tratamentului DA este de a îmbunătăți calitatea vieții pacienților prin tratarea leziunilor cutanate, prevenind riscul de suprainfecție în timpul puseelor, recidivelor precoce și xerodermiei. Toți pacienții care nu prezintă pusee inflamatorii trebuie tratați cu măsuri adjuvante (igienă, produse emoliente), iar recidivele trebuie tratate timpuriu.

Conform recomandărilor internaționale (20,21), managementul atacurilor acute, atât la adulți, cât și la copii și adolescenți, se bazează inițial pe utilizarea tratamentelor topice: dermatocorticoizi, care sunt foarte eficienți pe termen scurt și bine tolerați, iar în caz de eșec/contraindicație la dermatocorticoizi, se poate utiliza un inhibitor de calcineurină (tacrolimus).

Fototerapia este recomandată în principal în gestionarea fazei cronice, dar poate fi utilizată ca a doua linie în atacurile acute în cazul eșecului tratamentelor locale, deși accesibilitatea sa îi limitează utilizarea. La copii este utilizată foarte rar din cauza datelor limitate disponibile la acești pacienți, a condițiilor de administrare care necesită vizite de mai multe săptămâni la dermatolog și a toxicității cumulative grave (în special risc mutagen/cancerigen).

Tratamentele sistemice sunt rezervate pentru DA cronică, severă, rezistentă la corticosteroizii topici sau fototerapie, existând date insuficiente pentru a recomanda un regim de tratament optim. Alegerea tratamentului sistemic depinde de diverși factori, inclusiv comorbidități, vârstă, experiență clinică sau o posibilă dorință de a rămâne însărcinată.

În prezent, sunt disponibile tratamente sistemice non-biologice, cum ar fi ciclosporina utilizată ca tratament de primă linie și imunosupresoare utilizate în afara autorizațiilor de introducere pe piață (APP) aprobate (metotrexat, azatioprină și micofenolat mofetil). Atât la copii, cât și la adulți, utilizarea acestor terapii se bazează pe un nivel scăzut de dovezi și trebuie limitată în timp din cauza unui profil de toleranță nefavorabil pe termen lung. Conform RCP aprobat, ciclosporina este autorizată la adolescenți, însă *nu este recomandată pentru tratamentul DA severe la copii sub 16 ani*.

Terapiile biologice autorizate la nivel european pentru tratamentul DA moderată până la severă la adulți și adolescenți care necesită tratament sistemic sunt: anti-interleukinele dupilumab (autorizat și la copii cu vârsta ≥ 6 luni), tralokinumab, nemolizumab și lebrikizumab administrate subcutanat și patru inhibitori ai kinazei Janus: baricitinib (anti JAK 1 și 2) (autorizat și la copii cu vârsta ≥ 2 ani), upadacitinib (anti JAK 1 și JAK 1/3) și abrocitinib (anti JAK1) administrați oral și delgocitinib (anti JAK 1, 2 și 3) administrat topic (autorizat doar la adulți și doar pentru utilizare la nivelul mâinii).

Menționăm că, în prezent, dupilumab și baricitinib sunt singurele terapii biologice autorizate la nivel european pentru tratamentul DA severe la populația pediatrică.

Compensarea în România

Corticosteroizii și tacrolimus topici sunt utilizați ca tratamente de scurtă durată în boala ușoară și, în special, în puseele acute din boala moderată și severă.

Tacrolimus (Protopic unguent 0,03% și 1%) este inclus în Sublista C, Secțiunea C3 și este compensat conform autorizației de comercializare, pentru tratamentul de întreținere și al recurențelor la copii peste 2 ani, adolescenți și adulți cu DA moderată până la severă care nu au răspuns adecvat la terapiile convenționale, cum sunt corticosteroizii topici.

Conform APP, glucocorticosteroizii sistemici sunt recomandați pentru tratamentul puseelor acute, severe la pacienții cu DA, ghidurile europene (21) sugerând utilizarea acestora doar ca terapii de salvare.

Ciclosporina este singurul imunosupresor autorizat și compensat la pacienții cu vârsta ≥ 16 ani cu dermatită atopică severă care necesită tratament sistemic, fiind recomandat de ghiduri ca tratament sistemic de primă linie la acești pacienți.

Terapiile sistemice compensate în prezent pentru tratamentul DA, în baza unor contracte cost-volum, sunt:

- Dupilumab (Dupixent) pentru tratamentul pacienților adolescenți și adulți cu DA moderată până la severă și a pacienților pediatrici cu vârste cuprinse între 6 luni – 11 ani cu DA severă care necesită terapie sistemică și
- Baricitinib (Olmiant) pentru tratamentul pacienților adulți cu DA moderată până la severă care necesită terapie sistemică (vezi *Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (D11AH-L04AA): DERMATITA ATOPICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: DUPILUMABUM**^{1Ω} ȘI INHIBITORI DE JAK: BARICITINIBUM**^{1Ω} de mai sus*).

- Abrocitinibum (Cibinqo) autorizat pentru tratamentul dermatitei atopice, forma moderată la severă, inclusiv, la pacienții adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt candidați pentru terapie sistemică.
- Upadacitinibum (concentrațiile 15 mg, 30 mg, Rinvoq) autorizat pentru tratamentul dermatitei atopice moderate până la severe la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt candidați pentru terapie sistemică.

În acord cu definiția comparatorului conform OMS nr.861/2014 actualizat, Anexa nr.1, Art.1, lit.c):

„c) **comparator** - un medicament aferent unei **DCI care se află 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, republicată, care are **aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat**, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. **În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum- rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată**”.

Terapiile rambursate menționate anterior nu se adresează tuturor grupurilor populaționale incluse în indicația medicamentului Dupixent, astfel încât niciuna dintre aceste terapii nu poate fi considerată comparator pentru medicamentul Dupixent, utilizat pentru tratamentul dermatitei atopice. Astfel, dupilumab reprezintă singura alternativă terapeutică de tratament sistemic a DA pentru toate subgrupurile populaționale cuprinse în indicația actualizată de la punctul 1.9, respectiv pentru *tratamentul DA moderată până la severă la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și a DA severe la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani, care sunt candidați pentru terapie sistemică*.

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Cu toate că dermatita atopică, cunoscută și sub numele de eczemă, nu pune în pericol viața pacienților, cazurile severe pot duce la complicații care pot fi grave și chiar amenințătoare de viață, dacă nu sunt gestionate corespunzător. Deși nu este în mod direct fatală, eczema severă poate crește riscul de infecții și de apariție a altor probleme de sănătate.

Risc crescut de infecții: Eczema severă poate cauza leziuni ale pielii, facilitând pătrunderea bacteriilor și a virusurilor și producerea de infecții. Aceste infecții, cum ar fi celulita sau eczema herpetică, pot deveni grave dacă nu sunt tratate imediat.

Complicații sistemice: În cazuri rare, infecțiile pielii se pot răspândi în fluxul sanguin, ducând la sepsis, care este o afecțiune care pune viața în pericol.

Risc crescut de apariție a altor probleme de sănătate: Unele studii sugerează o legătură între eczema severă și un risc crescut de apariție a altor probleme de sănătate, inclusiv afecțiuni pulmonare, renale și ale vezicii urinare și chiar o mortalitate crescută din anumite cauze: <https://www.lshtm.ac.uk/newsevents/news/2021/people-severe-atopic-eczema-may-have-increased-risk-death-several-causes>.

Impactul asupra calității vieții: Eczema severă poate provoca mâncărimi intense, durere și tulburări de somn, având un impact semnificativ asupra calității generale a vieții pacienților.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/incetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Rezultatele **studiilor CHRONOS, SOLO 1, SOLO 2 și SOLO CONTINUE** randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, de fază III, efectuate la **pacienții adulți cu DA moderată până la severă** care au necesitat tratament sistemic (după eșecul tratamentelor topice), au demonstrat superioritatea dupilumabului față de placebo, cu o diferență medie de 28% în procentul de pacienți care au obținut un scor IGA = 0 sau 1 și o diferență medie de 34% în procentul de pacienți responderi EASI-75 în studiile SOLO 1 și 2 și o diferență medie de 45,7% în studiul CHRONOS. Studiile CHRONOS și SOLO CONTINUE au demonstrat menținerea răspunsului sub tratament cu dupilumab până la 52 de săptămâni de tratament.

Studiul de superioritate de fază III (R668-AD-1526), randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a avut ca scop evaluarea eficacității și siguranței monoterapiei cu dupilumab la 16 săptămâni la **pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani cu DA moderată până la severă**, controlată inadecvat prin tratamente topice, a demonstrat superioritatea dupilumabului administrat la interval de 2 săptămâni pentru ambele criterii de evaluare co-principale analizate după 16 săptămâni de tratament:

- procentul de pacienți care au obținut un scor IGA 0 sau 1 cu o reducere de ≥ 2 puncte între includere și săptămâna 16: 24,4% față de 2,4% cu placebo ($p < 0,0001$);

- procentul de pacienți responderi EASI-75: 41,5% față de 8,2% cu placebo ($p < 0,0001$).

Studiul de fază III (R668-AD-1652), de superioritate față de placebo, randomizat, dublu-orb, multicentric, care a avut ca scop evaluarea la 16 săptămâni a eficacității și toleranței dupilumab în asocieră cu dermatocorticosteroizi (DC), utilizați conform a 2 scheme de dozare: 100 mg/200 mg dupilumab la fiecare 2 săptămâni, în funcție de

greutatea pacienților la includere sau 300 mg dupilumab la fiecare 4 săptămâni (indiferent de greutatea pacienților), realizat la 367 de **copii cu vârste cuprinse între 6 și 11 ani cu DA severă**, care nu au înregistrat răspuns la tratamentele topice, a demonstrat superioritatea dupilumabului comparativ cu placebo pentru ambele criterii de evaluare co-primare, indiferent de schema de dozare:

- Procentul de responderi IGA = 0 sau 1 (ameliorarea simptomelor sau vindecarea aproape completă): 32,8% și 29,5% de pacienți cu răspuns în grupurile cu dupilumab la interval de 4 săptămâni + DC și respectiv, dupilumab la interval de 2 săptămâni + DC, față de 11,4% în grupul placebo + DC ($p < 0,0001$ și, respectiv, $p = 0,0004$);
- Procentul de responderi EASI 75: 69,7% și 67,2% de pacienți cu răspuns în grupurile cu dupilumab la fiecare 4 săptămâni + DC și respectiv, dupilumab la fiecare 2 săptămâni + DC, față de 26,8% în grupul placebo + DC ($p < 0,0001$ și respectiv $p = 0,0004$).

Studiul de fază III, LIBERTY AD PRESCHOOL (RD668-AD-1539B), randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo, cu durata de 16 săptămâni, care a evaluat eficacitatea și siguranța dupilumab comparativ cu placebo în asociere cu corticosteroizi topici cu activitate scăzută, la 162 **copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cu DA moderată până la severă** insuficient controlată prin tratamente topice, a demonstrat superioritatea dupilumabului comparativ cu placebo, în asociere cu dermatocorticoizi, în ceea ce privește cele două criterii de evaluare co-primare analizate în săptămâna 16: procentul de răspunsuri IGA 0 sau 1: 27,7% față de 3,9% ($p < 0,0001$) și procentul de răspunsuri EASI 75: 53,0% față de 10,7% ($p < 0,0001$), precum și pentru toate criteriile secundare prioritizate.

Studiile au fost prezentate detaliat în secțiunea *Eficacitate și siguranță clinică*.

Pe baza datelor de eficacitate ale studiilor prezentate anterior, dupilumab reprezintă singura alternativă terapeutică la populația de pacienți aduți și adolescenți cu DA moderată până la severă și la populația pediatrică cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani cu DA severă, insuficient controlată prin tratamente topice, care determină menținerea remisiunii sau oprirea/ încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul Orphanet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Orphanet clasifică anumite tipuri rare de sindroame de dermatită severă, care nu fac obiectul prezentei evaluări (Orphanet : Diseases).

5. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/ important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWiG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	0
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	0
TOTAL	80

6. CONCLUZII

La data prezentei evaluări, DCI DUPILUMABUM este compensat condiționat în *Listă* în baza unui contract cost-volum pentru toate subgrupurile populaționale cuprinse în indicația actualizată de tratament a dermatitei atopice de la punctul 1.9.

Compensarea DCI DUPILUMABUM pentru tratamentul dermatitei atopice moderată până la severă și severă, pentru cele 4 subgrupuri populaționale cuprinse în indicația actualizată, s-a realizat etapizat, în baza următoarelor decizii ANMDMR:

- Decizia inițială nr.401/07.04.2020 de includere condiționată în *Listă* a DCI DUPILUMABUM pentru tratamentul DA moderată până la severă la adulți;
- Decizia nr.1303/24.09.2021 de adăugare a subgrupului populațional adolescenți cu DA moderată până la severă;
- Decizia nr.1367/04.10.2021 de adăugare a subgrupului populațional copii 6 – 11 ani cu DA severă și
- Decizia nr.281/19.03.2024 de adăugare a subgrupului populațional copii 6 luni - 5 ani cu DA severă.

Având în vedere că autoritățile din Franța, Germania și Marea Britanie nu au evaluat indicația actualizată de tratament cu dupilumab a DA depusă de compania Sanofi conform cererii de evaluare, SETS a justificat acordarea punctajelor aferente criteriilor de evaluare 1 și 2 ale Tabelului nr. 7 pe baza concluziilor rapoartelor de evaluare ale acestor autorități pentru cele 4 subgrupuri populaționale cuprinse în indicația actualizată (respectiv procedura centralizată inițială de autorizare a DA moderată până la severă la adulți și extinderile de indicație).

În concluzie, în acord cu prevederile O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI DUPILUMABUM și DC Dupixent 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută; Dupixent 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut; Dupixent 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută; Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, pentru indicația:

Dupixent este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice moderată până la severă la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt candidați pentru terapie sistemică.

*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, cu excepția grupului populațional reprezentat de copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cu dermatită atopică severă, candidați pentru terapie sistemică și al căror tablou clinic nu este suficient de similar cu cel al adulților, întrunește punctajul de **includere necondiționată** în *Listă* 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, *SUBLISTA C, 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, **G31g: Dermatita atopică și alte afecțiuni dermatologice rare**, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 7.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic, în acord cu noul statut al DCI Dupilumabum de includere necondiționată, pentru medicamentul cu DCI Dupilumabum și DC Dupixent 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută; Dupixent 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut; Dupixent 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută; Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, pentru indicația *Dupixent este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice moderate până la severă la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt candidați pentru terapie sistemică; 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*, cu excepția grupului populațional reprezentat de copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cu dermatită atopică severă, candidați pentru terapie sistemică și al căror tablou clinic nu este suficient de similar cu cel al adulților.

Referințe bibliografice:

1. RCP DUPIXENT: Dupixent, INN-dupilumab
2. EPAR DUPIXENT (6-11 ani): Dupixent II-27 - EPAR
3. EPAR DUPIXENT (adolescenți): Dupixent-H-C-4390-II-0012 : EPAR - Assessment report - Variation
4. EPAR DUPIXENT (adulți): Dupixent, INN - dupilumab
5. AVIS HAS (adulți): DUPIXENT 300 mg,
6. AVIS HAS (6 luni-5ani): DUPIXENT 200 mg et 300 mg,
7. AVIS HAS (6-11 ani): 1
8. AVIS HAS (adolescenți): 1
9. NICE GUIDANCE (adulți): Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis
10. SMC ADVICE (adulți): In Confidence
11. SMC ADVICE (adolescenți): 06 March 2002
12. IQWiG (6-11 ani): A20-123 - Dupilumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0
13. IQWiG (6 luni – 5 ani): A23-25 - Dupilumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0
14. IQWiG (adulți): A17-63 - Dupilumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0
15. IQWiG (adolescenți): A19-75 - Dupilumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0
16. G-BA (adolescenți): Beschluss
17. G-BA (adulți): Beschluss
18. G-BA (6 luni-5ani): Beschluss
19. G-BA (6-11 ani): Beschluss
20. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE– and Institute of Medicine–based recommendations: <https://www.aaaai.org/Aaaai/media/Media-Library-PDFs/Allergist%20Resources/Statements%20and%20Practice%20Parameters/JTF-Atopic-Dermatitis-Guideline-2023-07-31-2026.pdf>
21. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy , 2022: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jdv.18345>
22. Validated Investigator Global Assessment scale for Atopic Dermatitis: https://www.eczemacouncil.org/assets/docs/Validated-Investigator-Global-Assessment-Scale_vIGA-AD_2017.pdf
23. Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

24. <https://www.nhs.uk/conditions/atopic-eczema/>

25. [NES Eczema Guide for HCPs 2024.pdf](#)

26. [Microsoft Word - Dupilumab factsheet \(October 2023\).docx](#)

Raport finalizat în data de: 12.01.2026

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS
Dr. Mihaela Popescu