

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DUPILUMABUM

INDICAȚIE: pentru tratamentul adulților cu prurigo nodularis (PN) moderat până la sever, care sunt candidați pentru terapie sistemică

Data depunerii dosarului

29.09.2025

Numărul dosarului

68020

PUNCTAJ: 80

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: DUPILUMABUM

1.2. DC: 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 cu indicație terapeutică nouă

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

Forma farmaceutică	soluție injectabilă în seringă preumplută	soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Concentrație	150 mg/ml	
Calea de administrare	Subcutanată	
Mărimea ambalajului	Cutie cu 2 seringi preumplute din sticlă transparentă de tip 1 siliconată, cu un ac fix din oțel inoxidabil, cu scut pentru ac, cu perete subțire x 2 ml sol. inj. în seringă preumplută (2 ani)	Cutie cu 2 stilouri injectoare (pen) preumplute cu capac rotund și o fereastră de vizualizare ovală înconjurată cu o săgeată x 2 ml sol. inj. în pen preumplut (3 ani)
	Cutie cu 2 seringi preumplute din sticlă transparentă de tip 1 siliconată, cu un ac fix din oțel inoxidabil cu perete subțire x 2 ml sol. inj. în seringă preumplută (2 ani)	Cutie cu 2 stilouri injectoare (pen) preumplute, cu capac pătrat cu margini și o fereastră ovală fără săgeată x 2 ml sol. inj. în pen preumplut (3 ani)

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5.994/2024 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 1.086/25.11.2025:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 2 seringi preumplute din sticlă transparentă de tip 1 siliconată, cu un ac fix din oțel inoxidabil, cu scut pentru ac, cu perete subțire x 2 ml sol. inj. în seringă preumplută (2 ani)	Cutie cu 2 stilouri injectoare (pen) preumplute cu capac rotund și o fereastră de vizualizare ovală înconjurată cu o săgeată x 2 ml sol. inj. în pen preumplut (3 ani)
	Cutie cu 2 seringi preumplute din sticlă transparentă de tip 1 siliconată, cu un ac fix din oțel inoxidabil cu perete subțire x 2 ml sol. inj. în seringă preumplută (2 ani)	Cutie cu 2 stilouri injectoare (pen) preumplute, cu capac pătrat cu margini și o fereastră ovală fără săgeată x 2 ml sol. inj. în pen preumplut (3 ani)
Concentrație	150 mg/ml	

Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	5.796,03	5.998,09
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	2.898,015	2.999,045

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Dupixent este indicat pentru tratamentul adulților cu prurigo nodularis (PN) moderat până la sever, care sunt candidați pentru terapia sistemică.

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie să fie inițiat de către medici cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care dupilumab este indicat.

Doze

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienții adulți este o doză inițială de 600 mg (două injecții de 300 mg), urmată de 300 mg administrate la interval de două săptămâni.

Dupilumab poate fi utilizat în asociere sau nu cu corticosteroizi topici.

Datele studiului clinic privind PN sunt disponibile pentru pacienții tratați până la 24 de săptămâni. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat niciun răspuns după 24 de săptămâni de tratament pentru PN.

Doză omisă

Dacă o doză săptămânală este omisă, administrați doza cât mai curând posibil, începând o nouă schemă terapeutică de la această dată.

Dacă este omisă administrarea unei doze la interval de două săptămâni, injecția trebuie administrată în decurs de 7 zile de la doza omisă, apoi reluați schema terapeutică inițială a pacientului. Dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 7 zile, așteptați până la următoarea doză conform programului inițial.

Dacă este omisă administrarea unei doze la interval de 4 săptămâni, injecția trebuie administrată în decurs de 7 zile de la doza omisă, apoi reluați schema terapeutică inițială a pacientului. Dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 7 zile, administrați doza, începând o nouă schemă terapeutică de la această dată.

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.

Greutate corporală

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

Copii și adolescenți

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

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

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

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

Siguranța și eficacitatea dupilumab la copii cu vârsta sub 1 an sau cu o greutate corporală < 15 kg, diagnosticați cu EE, nu au fost stabilite.

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

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

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 destinate 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 600 mg, administrați consecutiv două injecții de 300 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 care îngrijesc pacienții 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.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: alte medicamente de uz dermatologic, medicamente pentru dermatită, altele decât corticosteroizi,.

Dupilumab este un anticorp monoclonal uman recombinant de tip IgG4 care inhibă semnalizarea celulară a interleukinei-4 și interleukinei-13. Dupilumab inhibă semnalizarea celulară a IL-4 prin intermediul receptorului de tip I (IL-4Rα/γc), precum și semnalizarea celulară a IL-4 și IL-13 prin intermediul receptorului de tip II (IL-4Rα/IL-13Rα). IL-4 și IL-13 sunt factori principali implicați în afecțiunile inflamatorii de tip 2 la om, cum sunt dermatita atopică, astmul bronșic, RSCcPN, PN, EE, BPOC și USC. Blocarea căii IL-4/IL-13 la pacienții tratați cu dupilumab scade numeroși mediatori ai inflamației de tip 2.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Sanofi Romania SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI DUPILUMABUM și cu DC: *Dupixent 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută și Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut*, pentru indicația terapeutică: „Dupixent este indicat pentru tratamentul adulților cu prurigo nodularis (PN) moderat până la sever, care sunt candidați pentru terapia sistemică”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă”.

Prurigo Nodularis (PN)- caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Prurigo nodularis (PN) este o afecțiune cutanată cronică, caracterizată clasic prin noduli multipli, fermi, de culoare similară pielii sau roz, localizați frecvent pe suprafețele extensoare ale membrelor. Leziunile sunt intens pruriginoase, iar afecțiunea poate apărea la orice vârstă. Este adesea asociată cu o altă tulburare de hipersensibilitate cutanată, precum dermatita atopică sau pruritul cronic de diverse etiologii.

Diagnosticul este în principal clinic, deși anumite condiții pot mima PN, necesitând diagnostic diferențial. Afecțiunea este asociată cu o morbiditate fizică și psihologică semnificativă și este frecvent refractară la tratament. La pacienții cu PN avansat poate fi necesară o gamă largă de măsuri generale, intervenții farmacologice și terapii psihologice.

Pruritul este manifestarea centrală în PN și principalul determinant al poverii bolii, rezultând într-o afectare semnificativă a calității vieții. La pacienții cu PN, pruritul este caracteristic intens, determinând scărpinare repetată și conducând la dezvoltarea unui ciclu prurit-scărpinare, care agravează leziunile cutanate și favorizează infecțiile secundare. Pacienții cu PN raportează pierderi cronice de somn din cauza pruritului continuu, experimentează frecvent senzații constante de arsură, înțepătură sau durere în zonele afectate și suferă adesea de depresie și anxietate cronice. Această constelație de simptome are un impact major asupra calității vieții.

Afecțiunile psihiatrice sunt frecvente la pacienții cu prurit cronic, aproximativ 70% dintre aceștia având o comorbiditate psihiatrică. La pacienții cu prurit cronic și depresie, severitatea depresiei se corelează cu intensitatea pruritului.

O varietate de comorbidități este asociată cu PN, incluzând tulburări de sănătate mintală, obezitate, tulburări endocrine/metabolice, boli autoimune/auto-inflamatorii, afecțiuni cardiovasculare, boli renale, malignități și atopie. Studiile epidemiologice și seriile de cazuri au demonstrat că pacienții cu PN prezintă o povară mai mare de comorbidități comparativ cu controalele de aceeași vârstă și gen, precum și comparativ cu pacienții cu dermatită atopică sau psoriazis, având totodată o utilizare crescută a serviciilor medicale de specialitate. Multe dintre comorbiditățile asociate sunt caracterizate prin prurit și disfuncții neuronale și imunologice, contribuind probabil la dezvoltarea PN.

PN este o afecțiune benignă, cu un prognostic în general favorabil. Este o boală cronică, de obicei precedată de o cauză subiacentă de prurit. Cu toate acestea, PN reprezintă o entitate distinctă față de cauzele subiacente și poate persista chiar și după rezolvarea condiției predispozante.

Epidemiologie

Date epidemiologice ample pentru PN sunt limitate. Un studiu european recent, realizat într-o populație din Germania, a identificat o rată de incidență globală a PN de 0,1%. Prevalența în Polonia a fost estimată la 6,52 cazuri la 100.000 de persoane.

Prurigo nodularis este observat predominant la pacienții vârstnici (vârsta mediană >50 de ani) și apare rar la copii. Afecțiunea afectează ambele sexe, însă există o predominanță la femei. Pacienții de culoare prezintă o afectare disproporționată comparativ cu pacienții caucazieni.

Deși pacienții cu PN au demonstrat o mortalitate de toate cauzele mai mare decât pacienții de control fără PN — probabil datorită poverii ridicate de comorbidități — pacienții de culoare cu PN au înregistrat cea mai mare mortalitate de toate cauzele comparativ cu alte rase.

Management și tratament

Nu există terapii sistemice aprobate pentru tratamentul PN, iar opțiunile terapeutice aprobate sunt limitate la câteva corticosteroizi topici (TCS), dintre care unii sunt autorizați la nivel național în UE. Identificarea și tratarea unei cauze subiacente, dacă este prezentă, este esențială pentru a reduce pruritul recurent și pentru a evita tratamentele care pot fi contraindicate. Ghidul de consens actual al International Forum for the Study of Itch (IFSI) recomandă o abordare multimodală, în etape, care include strategii generale de control al pruritului, tratamentul bolilor concomitente potențial pruritogene și terapia leziunilor pruriginoase.

Terapia topică, precum corticosteroizii topici (TCS) și inhibitorii topici ai calcineurinei (TCI), este utilizată ca tratament de primă linie, singură sau în combinație. Utilizarea continuă a emolientelor este recomandată ca măsură

de susținere cu efect antipruritic. Alte terapii topice, precum analogii de vitamina D3, anestezicele topice sau capsaicina topică, sunt de asemenea utilizate, însă datele privind eficacitatea acestora sunt limitate.

Terapiile suplimentare utilizate în tratamentul PN includ injecții intralezionale cu corticosteroizi, crioterapie și fototerapie. Fototerapia UV reprezintă o opțiune terapeutică viabilă, în special pentru pacienții vârstnici cu multimorbidități și polimedicație. Antihistaminicele sunt frecvent utilizate în tratamentul PN, însă dovezile privind efectul lor antipruritic sunt limitate.

Alte opțiuni de tratament sistemic pentru pacienții cu PN sever și răspuns nesatisfăcător la terapia de primă linie includ agenți neuromodulatori precum gabapentinoidele, antagoniștii receptorilor NK1, antidepresivele și antagoniștii receptorilor μ -opioizi, precum și imunosupresoare sistemice precum corticosteroizii orali, ciclosporina și metotrexatul.

Prurigo nodularis este o boală cutanată cronică, cu o povară semnificativă datorită pruritului intens și nodulilor hiperkeratozici, având un impact major asupra calității vieții. În prezent, nu există terapii sistemice aprobate. Opțiunile terapeutice eficiente disponibile sunt limitate și nu conduc întotdeauna la un răspuns satisfăcător la pacienții cu PN. Tratamentul PN rămâne dificil și de lungă durată. *Având în vedere terapiile disponibile în prezent, există o nevoie medicală importantă pentru opțiuni de tratament destinate pacienților cu PN care nu pot fi controlați prin tratamentele actuale.*

Eficacitate și siguranță clinică

Programul de dezvoltare pentru prurigo nodularis (PN) a inclus două studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, multicentrice, cu grupuri paralele (PRIME și PRIME2) cu o durată de 24 de săptămâni, la 311 pacienți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu PN moderat până la sever, definit ca prurit sever ($WI-NRS \geq 7$ pe o scală de la 0 la 10) și un număr mai mare sau egal cu 20 de leziuni nodulare, a căror boală nu a fost controlată adecvat prin terapii topice eliberate pe bază de prescripție medicală sau atunci când aceste terapii nu sunt recomandate. PRIME și PRIME2 au evaluat efectul dupilumab asupra ameliorării pruritului, precum și efectul acestuia asupra leziunilor PN, Indicelui Dermatologic al Calității Vieții (DLQI), Scalei Anxietății și Depresiei de Spital (HADS) și durerii cutanate.

În cadrul acestor două studii, pacienților li s-a administrat fie dupilumab 600 mg subcutanat (două injecții de 300 mg) în ziua 1, urmat de 300 mg la interval de două săptămâni timp de 24 de săptămâni, fie placebo corespunzător.

În cadrul acestor studii, vârsta medie a fost de 49,5 ani, greutatea medie a fost de 71,3 kg, 65,3% dintre pacienți au fost de sex feminin, 56,6% au fost caucazieni, 6,1% au fost de rasă neagră și 34,1% asiatici. La momentul inițial, media WI-NRS a fost de 8,5%, 66,3% au avut 20 până la 100 de noduli (moderat), 33,7% au avut peste 100 de noduli (sever), 99,7% au utilizat anterior terapii cu administrare topică, 12,5% au utilizat anterior corticosteroizi cu administrare sistemică, 20,6% au utilizat anterior imunosupresoare nesteroidiene cu administrare sistemică și 4,5% au utilizat anterior gabapentinoide. Unsprezece la sută dintre pacienți utilizau doze stabile de antidepresive la

momentul inițial și au fost instruiți să continue să ia aceste medicamente în timpul studiului. 43,4% au avut antecedente de atopie (definite ca istoric medical de DA, rinită alergică/rinoconjunctivită, astm bronșic sau alergie la alimente).

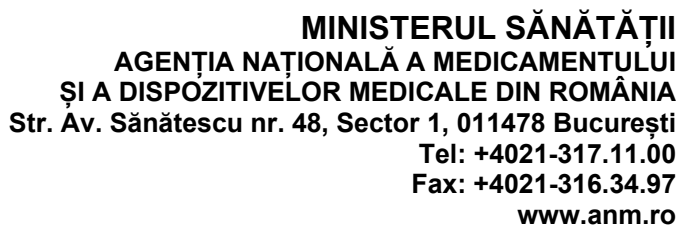
WI-RNS este compus dintr-un singur element, evaluat pe o scală de la 0 („fără prurit”) la 10 („cel mai intens prurit imaginabil”). Participanților li s-a cerut să evalueze intensitatea celui mai sever prurit (mâncărime) din ultimele 24 de ore folosind această scală. IGA PN-S este o scală care măsoară cu aproximație numărul de noduli utilizând o scală de 5 puncte de la 0 (clar) la 4 (sever).

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost proporția de pacienți cu îmbunătățire (reducere) a WI-RNS cu ≥ 4 . Criteriile finale secundare cheie de evaluare au inclus proporția de participanți cu IGA PN-S 0 sau 1 (echivalentul a 0-5 noduli).

Rezultatele privind eficacitatea pentru PRIME și PRIME2 sunt prezentate în Tabelul nr. 1 și Figurile 1 și 2.

Tabelul nr. 1: Rezultatele criteriilor primare și secundare de evaluare în PRIME and PRIME2

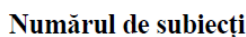
	PRIME			PRIME2		
	Placebo (N=76)	Dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni (N=75)	Diferența (95% ÎI) pentru Dupilumab vs. Placebo	Placebo (N=82)	Dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni (N=78)	Diferența (95% ÎI) pentru Dupilumab vs. Placebo
Proporția pacienților cu îmbunătățire (reducere) a WI-NRS cu ≥ 4 puncte față de momentul inițial în săptămâna 24 (Criteriul primar de evaluare în PRIME) ^b	18,4%	60,0%	42,7% (27,76, 57,72)	19,5%	57,7%	42,6% (29,06, 56,08)
Proporția pacienților cu îmbunătățire (reducere) a WI-NRS cu ≥ 4 puncte față de momentul inițial în săptămâna 12 (Criteriul primar de evaluare în PRIME2) ^b	15,8% ^a	44,0% ^a	29,2% (14,49, 43,81) ^a	22,0%	37,2%	16,8% (2,34, 31,16)
Proporția pacienților cu IGA-PN-S 0 sau 1 în săptămâna 24 ^b	18,4%	48,0%	28,3% (13,41, 43,16)	15,9%	44,9%	30,8% (16,37, 45,22)
Proporția pacienților cu îmbunătățire (reducere) a WI-NRS cu ≥ 4 puncte față de momentul inițial până în Săptămâna 24 și IGA PN-S 0 sau 1 în săptămâna 24 ^b	9,2%	38,7%	29,6% (16,42, 42,81)	8,5%	32,1%	25,5% (13,09, 37,86)



a - Neajustat pentru multiplicitate în PRIME.
b - Subiecți cărora li s-a administrat tratament de urgență mai devreme sau la care datele au lipsit au fost considerați non-responsivi.
c - Subiecți cărora li s-a administrat tratament de urgență mai devreme sau care l-au întrerupt din cauza lipsei eficacității au fost imputați utilizând cea mai proastă observație efectuată; alte date lipsă au fost imputate utilizând imputarea multiplă.

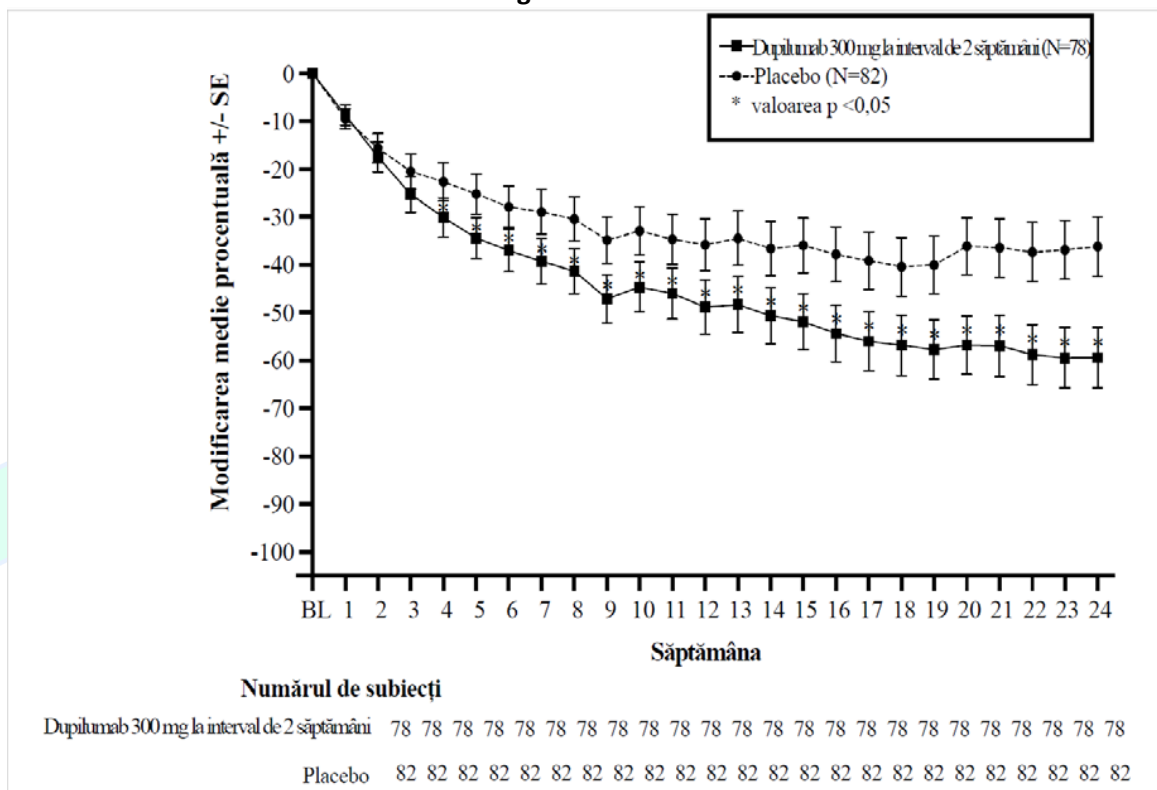
SE = criteriu secundar de evaluare

Figura nr. 1. Modificarea medie procentuală față de momentul inițial în WI-NRS și PRIME2 până la săptămâna 24
Fig 1a. PRIME



9

Fig 1b. PRIME2



O proporție mai mare de pacienți a prezentat îmbunătățiri al scorului WI-NRS de ≥ 4 puncte față de momentul inițial până în Săptămânile 4 și 11 în grupul cu dupilumab comparativ cu grupul cu placebo în PRIME (Figura 2a nominal $p < 0,007$) și respectiv PRIME2 (Figura 2b nominal $p < 0,013$), iar această diferență a rămas semnificativă pe parcursul perioadei de tratament.

Figura nr 3 . Proporția pacienților care au prezentat o îmbunătățire a scorului WI-NRS ≥ 4 în timp în PRIME și PRIME2

Fig 3a. PRIME

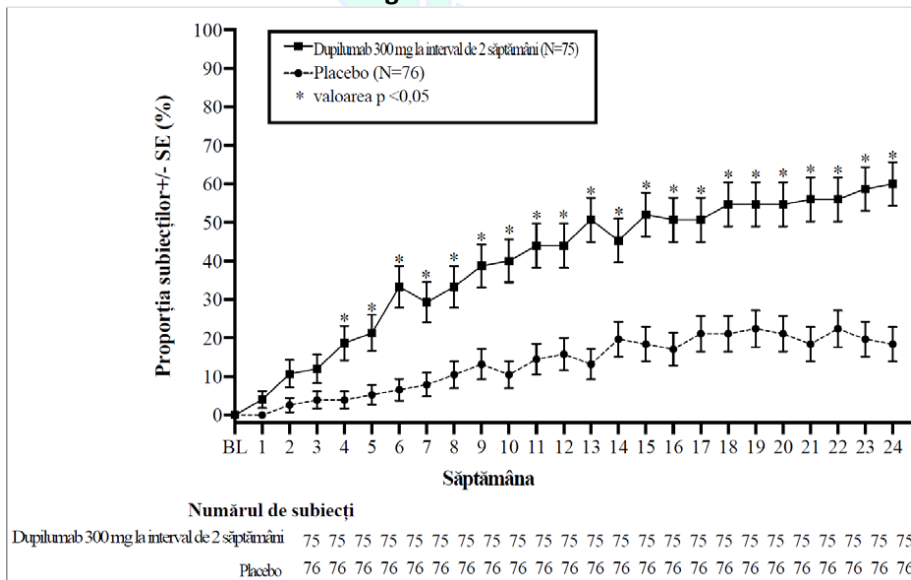
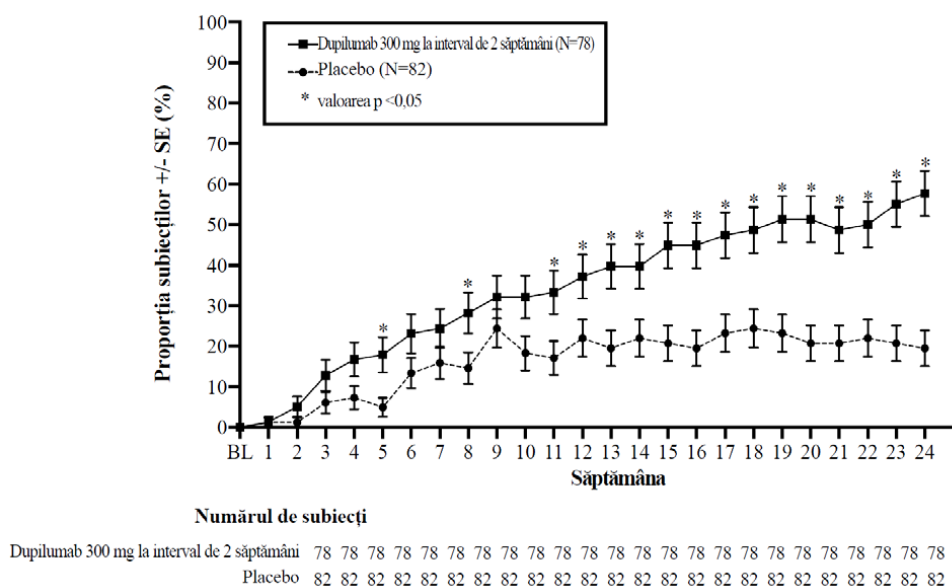


Fig 3b. PRIME2



Efectele tratamentului la subgrupuri (vârstă, sex, cu sau fără istoric medical de atopie și tratament de fond, inclusiv imunosupresoare) în PRIME și PRIME2 au fost în concordanță cu rezultatele populației de studiu generale. Odată ce tratamentul a fost întrerupt după 24 de săptămâni, în perioada de urmărire de 12 săptămâni, a fost semnalată recidiva semnelor și simptomelor.

Profilul de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse în dermatită atopică, astm bronșic și RSCcPN sunt reacții la locul de administrare a injecției (inclusiv eritem, edem, prurit, durere și inflamație), conjunctivită, conjunctivită alergică, artralgie, herpes oral și eozinofilie. Ca reacție adversă suplimentară în EE și BPOC, au fost raportate echimoze la locul de administrare a injecției. În BPOC și USC au fost raportate suplimentar reacții adverse la locul de administrare a injecției, cum ar fi indurație și dermatită. Reacții adverse suplimentare, cum ar fi erupția cutanată la locul injectării, au fost raportate în BPOC și hematom la locul injectării în USC. Au fost raportate cazuri rare de boală a serului, reacții asemănătoare cu boala serului, reacție anafilactică și keratită ulcerativă.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Datele de siguranță ale dupilumab prezentate în tabelul 2 au provenit în principal din 12 studii placebo-controlate, randomizate, care au inclus pacienți cu dermatită atopică, astm bronșic și RSCcPN. Aceste studii au inclus 4.206 pacienți cărora li s-a administrat dupilumab și 2.326 pacienți cărora li s-a administrat placebo pe parcursul perioadei controlate și sunt reprezentative pentru profilul general de siguranță pentru dupilumab.

În tabelul 2 sunt enumerate reacțiile adverse observate în studiile clinice și/sau după punerea pe piață, prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, utilizând următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$); rare ($\geq$

1/10.000 și < 1/1.000); foarte rare (< 1/10.000), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul nr. 2: Lista reacțiilor adverse

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
<i>Infecții și infestări</i>	Frecvente	Conjunctivită* Herpes oral*
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Frecvente	Eozinofilie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Mai puțin frecvente	Angioedem#
	Rare	Reacție anafilactică Reacție sub formă de boala serului Reacție asemănătoare bolii serului
<i>Tulburări oculare</i>	Frecvente Mai puțin frecvente	Conjunctivită alergică* Keratită*# Blefarită*+ Prurit ocular*+ Xeroftalmie*+ Keratită ulcerativă*+#+
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Mai puțin frecvente	Erupție cutanată facială#
<i>Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Frecvente	Artralgie#
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		Reacții la nivelul locului de injectare (inclusiv eritem, edem, prurit, durere, inflamație și echimoze)

*- tulburările oculare și herpesul oral au apărut, predominant, în studiile pentru indicația în dermatita atopică.

+ - frecvențele pentru prurit ocular, blefarită și xeroftalmie au fost frecvente, iar pentru keratita ulcerativă au fost mai puțin frecvente în studiile pentru indicația în dermatita atopică.

- din raportări după punerea pe piață.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipersensibilitate

După administrarea dupilumab, au fost raportate cazuri de reacție anafilactică, angioedem și boala serului/reacții asemănătoare cu boala serului.

Evenimente asociate cu conjunctivită și keratită

În studiile efectuate în dermatita atopică, conjunctivita și keratita au apărut mai frecvent în cazul pacienților cu dermatită atopică la care s-a administrat dupilumab, comparativ cu placebo. Majoritatea pacienților cu conjunctivită sau keratită s-au recuperat sau erau în curs de recuperare pe parcursul perioadei de tratament. În studiul pe termen lung efectuat în dermatita atopică, OLE (AD-1225), la 5 ani, frecvențele corespunzătoare conjunctivitei și keratitei au rămas similare cu cele din brațul cu dupilumab, provenite din studiile placebo-controlate efectuate în dermatita atopică. La pacienții cu astm bronșic și BPOC, frecvența conjunctivitei și a keratitei a fost mică și similară între dupilumab și placebo. La pacienții cu RSCcPN și PN, frecvența conjunctivitei a fost mai mare în cazul

tratamentului cu dupilumab comparativ cu placebo, deși mai scăzută față de frecvența observată la pacienții cu dermatită atopică. La pacienții cu EE și USC, frecvența conjunctivitei a fost scăzută și similară între grupurile dupilumab și placebo. Nu au fost raportate cazuri de keratită în programul de dezvoltare pentru RSCcPN, PN, EE și USC.

Eczema herpeticum

În studiile cu monoterapie administrată timp de 16 săptămâni, efectuate la adulți pentru dermatită atopică, apariția eczemei herpeticum a fost raportată la < 1% dintre pacienții din grupurile de tratament cu dupilumab și la < 1% dintre pacienții din grupul cu administrare de placebo. În studiul privind tratamentul cu dupilumab + corticosteroizi cu administrare topică, utilizat timp de 52 săptămâni pentru dermatită atopică, efectuat la adulți, apariția eczemei herpeticum a fost raportată la 0,2% dintre pacienții grupurilor de tratament cu dupilumab + corticosteroizi cu administrare topică și la 1,9% dintre pacienții din grupul în care a fost utilizat placebo + corticosteroizi cu administrare topică. În studiul pe termen lung OLE (AD-1225), aceste frecvențe au rămas stabile la 5 ani.

Eozinofilie

Pacienții tratați cu dupilumab au prezentat o primă creștere medie a numărului de eozinofile față de valoarea inițială mai amplă comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo în indicații precum dermatita atopică, astm bronșic, RSCcPN, BPOC și USC. Numărul de eozinofile a scăzut până aproape de valoarea inițială pe parcursul tratamentului administrat în cadrul studiului și a revenit la valorile inițiale în timpul studiului de extensie, deschis, efectuat pentru evaluarea siguranței în astmul bronșic (TRAVERSE). În studiul pe termen lung OLE (AD-1225), valorile medii ale eozinofilelor sanguine au scăzut la valori sub cele inițiale până în săptămâna 20 și s-au menținut până la 5 ani. În PN nu a fost observată creșterea numărului mediu de eozinofile sanguine, comparativ cu placebo (PRIME și PRIME2). Numărul mediu și numărul median de eozinofile sanguine au scăzut până la valoarea inițială sau au rămas sub valoarea inițială pe parcursul tratamentului administrat în cadrul studiului în EE și în cadrul studiului (BOREAS și NOTUS) în BPOC.

Eozinofilia apărută în cursul tratamentului (≥ 5000 celule/ μ l) a fost observată la < 3% dintre pacienții tratați cu dupilumab și la < 0,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo (studiile SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST și VOYAGE; SINUS-24 și SINUS-52; PRIME, și PRIME2; TREET Părțile A și B; BOREAS și NOTUS; și CUPID Studiile A, B și C).

Eozinofilia apărută în cursul tratamentului (≥ 5000 celule/ μ l) a fost observată la 8,4% dintre pacienții tratați cu dupilumab și la 0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo în studiul AD-1539, numărul median de eozinofile scăzând sub valoarea inițială la sfârșitul perioadei de tratament.

Infecții

În studiile clinice cu monoterapie administrată timp de 16 săptămâni, pentru dermatită atopică, efectuate la adulți, infecțiile grave au fost raportate la 1,0% dintre pacienții din grupul cu administrare de placebo și la 0,5% dintre pacienții tratați cu dupilumab. În studiul CHRONOS, cu durata de 52 săptămâni, efectuat la adulți pentru dermatită atopică, infecțiile grave au fost raportate la 0,6% dintre pacienții din grupul cu administrare de placebo și la 0,2% dintre pacienții tratați cu dupilumab. În studiul pe termen lung OLE (AD-1225), frecvențele infecțiilor grave au rămas stabile la 5 ani.

În datele cumulate privind siguranța, provenite din studiile clinice pentru indicația în astmul bronșic, nu s-a observat nicio creștere a incidenței globale a infecțiilor în cazul administrării dupilumab, comparativ cu placebo. În datele cumulate privind siguranța pentru 24 săptămâni, infecțiile grave au fost raportate la 1,0% dintre pacienții tratați cu dupilumab și la 1,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. În studiul QUEST cu durata de 52 săptămâni, infecțiile grave au fost raportate la 1,3% dintre pacienții tratați cu dupilumab și la 1,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

La nivelul datelor de siguranță totalizate, provenite din studiile clinice privind RSCcPN, nu a fost observată nicio creștere a incidenței globale a infecțiilor în cazul administrării dupilumab, comparativ cu placebo. În studiul SINUS-52 cu durata de 52 săptămâni, infecțiile grave au fost raportate la 1,3% dintre pacienții tratați cu dupilumab și la 1,3 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Nu s-a observat o creștere a incidenței globale a infecțiilor în timpul tratamentului cu dupilumab în comparație cu placebo în grupul de siguranță pentru studiile clinice PN. În grupul de siguranță, infecții grave au fost raportate la 1,3% dintre pacienții tratați cu dupilumab și la 1,3% dintre pacienții tratați cu placebo.

Incidența generală a infecțiilor a fost numeric mai mare în cazul administrării dupilumab (32,0%) comparativ cu placebo (24,8%) în grupul de siguranță de 24 săptămâni din studiile TREET (Părțile A și B) pentru EE. Incidența generală a infecțiilor a fost numeric mai mare la pacienții cărora li s-a administrat placebo (41,2%) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat dupilumab (35,8%) în studiul KIDS (Partea A) pentru EE. În grupul de siguranță de 24 de săptămâni din studiile TREET (Părțile A și B) pentru EE, au fost raportate infecții grave la 0,5% dintre pacienții tratați cu dupilumab și 0% dintre pacienții tratați cu placebo. Nu au fost raportate infecții grave în studiul KIDS (Partea A) pentru EE. Infecțiile tractului respirator superior compuse din mai mulți termeni, inclusiv, dar fără a se limita la, COVID-19, sinuzită și infecția tractului respirator superior, au fost numeric mai mari în cazul pacienților cărora li s-a administrat dupilumab (17,2%) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (10,3%) în studiul TREET (Părțile A și B) pentru EE și la pacienții cărora li s-a administrat dupilumab (26,9%) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (20,6%) în studiul KIDS (Partea A) pentru EE.

Nu s-a observat nicio creștere a incidenței generale a infecțiilor la pacienții tratați cu dupilumab comparativ cu placebo în grupul de siguranță din studiile clinice BPOC. Infecțiile grave au fost raportate la 4,9% dintre pacienții tratați cu dupilumab și la 4,8% dintre pacienții tratați cu placebo.

În grupul de siguranță din studiile clinice privind USC nu s-a observat nicio creștere a incidenței generale a infecțiilor la pacienții tratați cu dupilumab comparativ cu placebo. În grupul de siguranță, infecții grave au fost observate la 0,5% dintre pacienții tratați cu dupilumab și la 0,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Imunogenitate

Ca în cazul tuturor proteinelor cu indicații terapeutice, există un potențial de imunogenitate asociat cu dupilumab.

În general, răspunsurile exprimate ca titru de anticorpi anti-medicament (AAM) nu au fost asociate cu un impact asupra expunerii, siguranței sau eficacității dupilumab.

Aproximativ 5% dintre pacienții cu dermatită atopică, astm bronșic sau RSCcPN cărora li s-a administrat dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni, timp de 52 de săptămâni, au prezentat titruri de AAM anti-dupilumab; aproximativ 2% au prezentat răspunsuri persistente ale AAM și aproximativ 2% au prezentat anticorpi neutralizanți. Rezultate similare au fost observate la adulți diagnosticați cu PN cărora li s-a administrat dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni timp de 24 de săptămâni, copii (vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani) cu dermatită atopică, cărora li s-a administrat dupilumab 200 mg la interval de 2 săptămâni, 200 mg la interval de 4 săptămâni sau 300 mg la interval de 4 săptămâni, timp de 16 săptămâni, și la pacienți (vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani) cu astm bronșic cărora li s-a administrat dupilumab 100 mg la interval de 2 săptămâni sau 200 mg la interval de 2 săptămâni, timp de 52 săptămâni. În studiul pe termen lung OLE (AD-1225), au fost observate răspunsuri similare ale AAM la pacienții adulți cu dermatită atopică tratați cu dupilumab timp de până la 5 ani.

Aproximativ 16% dintre pacienții adolescenți cu dermatită atopică, cărora li s-a administrat dupilumab 300 mg sau 200 mg la interval de 2 săptămâni, timp de 16 săptămâni, au dezvoltat anticorpi împotriva dupilumab; aproximativ 3% au prezentat răspunsuri persistente ale AAM, iar aproximativ 5% au prezentat anticorpi neutralizanți.

Aproximativ 9% dintre pacienții cu astm bronșic cărora li s-a administrat dupilumab 200 mg la interval de 2 săptămâni, timp de 52 de săptămâni, au dezvoltat anticorpi la dupilumab; aproximativ 4% au prezentat răspunsuri persistente ale AAM și 4% au prezentat anticorpi neutralizanți.

Aproximativ 1% dintre pacienții cu vârsta de 1 an și peste cu EE cărora li s-a administrat dupilumab 300 mg în fiecare săptămână QW (≥ 40 kg), 300 mg la interval de 2 săptămâni Q2W (≥ 30 până la < 60 kg), 200 mg la interval de 2 săptămâni Q2W (≥ 15 până la < 30 kg) sau 100 mg la interval de 2 săptămâni Q2W (≥ 5 până la < 15 kg), timp de 52 de săptămâni, au dezvoltat anticorpi la dupilumab; răspunsurile AAM nu au fost nici persistente, nici neutralizante.

Aproximativ 8% dintre pacienții cu BPOC cărora li s-a administrat dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni, timp de 52 de săptămâni, au dezvoltat anticorpi la dupilumab; aproximativ 3% au prezentat răspunsuri persistente de AAM și aproximativ 3% au prezentat anticorpi neutralizanți.

Aproximativ 4,7% dintre pacienții adulți cu USC cărora li s-a administrat dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni și pacienții adolescenți cu USC cărora li s-a administrat dupilumab 300 mg sau 200 mg la interval de 2 săptămâni timp de 24 săptămâni au dezvoltat anticorpi la dupilumab; aproximativ 0,5% au prezentat răspunsuri persistente de AAM și aproximativ 1% au prezentat anticorpi neutralizanți.

Indiferent de grupa de vârstă sau populația de pacienți, până la 7% dintre pacienții din grupurile în care s-a administrat placebo au avut rezultate pozitive pentru anticorpi anti-dupilumab; până la 3% au prezentat răspunsuri persistente de AAM și până la 2% au prezentat anticorpi neutralizanți.

Mai puțin de 1% dintre pacienții cărora li s-a administrat dupilumab în scheme de tratament aprobate au prezentat răspunsuri cu titruri mari de anticorpi anti-medicament asociate cu expunere și eficacitate reduse. În plus, a existat un pacient cu boala serului și un alt pacient cu reacție adversă asemănătoare cu boala serului (< 0,1%) asociate cu titruri mari de anticorpi anti-medicament.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, prin avizul adoptat la data de 22 martie 2023 acordă un **beneficiu terapeutic important** pentru medicamentul cu DCI DUPILUMABUM și cu DC: Dupixent 300 mg (soluție injectabilă în seringă preumplută și soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut) pentru indicația terapeutică: „Dupixent este indicat pentru tratamentul adulților cu prurigo nodularis (PN) moderat până la sever, care sunt candidați pentru terapia sistemică”.

Comisia de Transparență a luat această decizie ținând cont de următoarele elemente:

- Prurigo nodularis moderat până la sever este o boală cronică gravă, rară, invalidantă, marcată de o afectare majoră a calității vieții pacienților.
- Dupixent 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută sau stilou injector (pen) preumplut, este un medicament cu un raport eficacitate/efecte adverse important; este un tratament sistemic de primă linie pentru pacienții adulți cu prurigo nodularis moderat până la sever.
- Nu există alternative terapeutice validate. Alternativele disponibile în cazul eșecului tratamentelor locale și fototerapiei sunt utilizate în afara indicațiilor aprobate, au adesea eficacitate scăzută și au efecte adverse semnificative care nu permit utilizarea prelungită.

Locul în strategia terapeutică: medicamentul Dupixent 300 mg este un **tratament sistemic de primă linie**.

Ținând cont de următoarele elemente:

- demonstrarea superiorității dupilumabului în comparație cu placebo în două studii dublu orb, randomizate de fază III, cu un efect semnificativ și relevant clinic asupra:
 - procentului de pacienți cu o reducere a scalei numerice de evaluare a intensității pruritului ≥ 4 puncte între momentul includerii și săptămâna 12 (studiul LIBERTY-PN-PRIME2) sau săptămâna 24 (studiile LIBERTY-PN-PRIME și LIBERTY-PN-PRIME2),
 - variația scorului DLQI al calității vieții (Indicele Dermatologic al Calității Vieții),
 - variația scorului durerii cutanate (Skin Pain-NRS) și
 - variația scorului HADS (Scala Anxietății și Depresiei de Spital) care evaluează anxietatea și depresia (în LIBERTY-PN-PRIME),
- absența demonstrării superiorității dupilumabului în comparație cu placebo asupra calității somnului, aceasta fiind puternic influențat de simptomele din prurigo nodularis,
- toleranța comparabilă cu cea observată la celelalte indicații ale dupilumabului, marcată în principal de apariția rinofaringitei, a infecțiilor ale căilor respiratorii superioare, a tulburărilor oculare (conjunctivită, keratită, keratoconjunctivită) și a reacțiilor la locul injectării,

Comisia de Transparență consideră că medicamentul Dupixent 300 mg (dupilumab) *asigură o îmbunătățire moderată a beneficiului real (ASMR III)* în tratamentul adulților cu prurigo nodularis moderat până la sever, care necesită tratament sistemic.

NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

Conform raportului de evaluare nr. TA955 publicat pe site-ul NICE la data de 13 martie 2024, ***dupilumab nu este recomandat pentru tratamentul adulților cu prurigo nodularis moderat până la sever, atunci când tratamentul sistemic este adecvat***. Comisia a luat această decizie ținând cont de următoarele considerente:

- Nu există o îngrijire standard pentru prurigo nodularis, dar în cadrul NHS, îngrijirea începe de obicei cu tratamente aplicate local pe piele pentru a ameliora simptomele. Alte tratamente sunt adăugate ulterior pe măsură ce simptomele devin mai severe. Dupilumab ar putea fi utilizat ca alternativă pentru unele dintre aceste tratamente ulterioare.
- Dovezile din studiile clinice arată că dupilumab ameliorează simptomele pacienților cu prurigo nodularis în comparație cu cea mai bună îngrijire de susținere, însă studiile clinice nu au inclus multe dintre tratamentele care sunt de obicei utilizate în cadrul NHS. Astfel, rezultatele studiilor sunt incerte și nu pot fi generalizate în cadrul NHS.
- Estimările cost-eficacitate sunt incerte și peste intervalul pe care NICE îl consideră a fi o utilizare acceptabilă a resurselor NHS.

SMC (Scottish Medical Consortium)

Conform avizului SMC2598 publicat pe site-ul SMC la data de 12 februarie 2024, **dupilumab (Dupixent®)** este **recomandat** în cadrul NHS Scoția *pentru tratamentul adulților cu prurigo nodularis moderat până la sever, atunci când tratamentul sistemic este adecvat*. Comisia a luat această decizie ținând cont de rezultatele a două studii dublu orb, randomizate, de fază III, în care tratamentul cu dupilumab a dus la îmbunătățiri semnificative statistic și clinic ale severității pruritului (măsurată prin reducerea scalei numerice de evaluare a intensității pruritului ≥ 4 puncte de la valoarea inițială la valoarea din săptămâna 24) la pacienții cu PN, comparativ cu placebo.

IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)

Concluzia rapoartelor de evaluare nr. A23-82/14.09.2023 și nr. A23-24/ 28.06.2023 a fost că **beneficiul adițional al terapiei cu dupilumab față de terapia de comparație adecvată**, pentru indicația terapeutică: „Dupixent este indicat pentru tratamentul adulților cu prurigo nodularis (PN) moderat până la sever, care sunt candidați pentru terapia sistemică”, **nu este dovedit**. Terapia de comparație adecvată este reprezentată de cea mai bună îngrijire de susținere (terapia care oferă pacientului cel mai bun tratament posibil, optimizat individual, de susținere pentru a atenua simptomele și a îmbunătăți calitatea vieții). Aceasta poate include terapia topică de bază pentru îngrijirea pielii, glucocorticoizi topici și fototerapie UVB. Dacă este necesar, tratamentul trebuie ajustat (de exemplu, doze diferite de glucocorticoizi topici).

G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Decizia G-BA adoptată la data de 05 octombrie 2023 referitoare la terapia cu dupilumab pentru indicația terapeutică: „Dupixent este indicat pentru tratamentul adulților cu prurigo nodularis (PN) moderat până la sever, care sunt candidați pentru terapia sistemică”, prevede un **beneficiu suplimentar necuantificabil** față de terapia de comparație adecvată. Terapia de comparație adecvată este reprezentată de cea mai bună îngrijire de susținere, așa cum a fost definită anterior.

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

Reprezentatul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Sanofi Romania SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI DUPILUMABUM și cu DC: Dupixent 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută și Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, pentru indicația terapeutică: „Dupixent este indicat pentru tratamentul adulților cu prurigo nodularis (PN) moderat până la sever, care sunt candidați pentru terapia sistemică”, este **rambursat pentru indicația menționată în total în 14 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: : Austria, Germania, Olanda, Luxemburg, Suedia, Danemarca, Franța, Spania, Cehia, Ungaria, Belgia, Italia, Portugalia și Irlanda.

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

Prurigo nodularis (PN) este o afecțiune cutanată cronică și benignă, caracterizată prin prurit sever și noduli hiperkeratozici, cu impact major asupra calității vieții, dar *fără consecințe asupra speranței de supraviețuire*. Pacienții cu prurigo nodularis *nu prezintă o reducere a speranței de viață*, iar eventualele creșteri ale mortalității observate în unele studii sunt atribuite comorbidităților asociate și nu bolii în sine.

Medicamentul cu DCI DUPILUMABUM și cu DC: Dupixent 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută și Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, indicat pentru *tratamentul adulților cu prurigo nodularis (PN) moderat până la sever, nu se încadrează în criteriul referitor la DCI-uri noi destinate bolilor rare sau stadiilor evolutive cu prognostic sever*, deoarece prurigo nodularis este o afecțiune **benignă și cronică**, asociată cu un impact major asupra calității vieții, dar **fără a reduce speranța medie de supraviețuire**. **Pacienții cu prurigo nodularis nu prezintă o speranță de viață sub 24 de luni, iar boala nu este clasificată ca boală rară.**

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**

Evaluarea dovezilor clinice disponibile privind eficacitatea dupilumab în prurigo nodularis (PN) evidențiază un profil terapeutic favorabil, susținut de rezultate consistente în studiile clinice de fază avansată.

Analiza datelor din studiile PRIME și PRIME2, prezentate anterior, evidențiază faptul că o proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu dupilumab a înregistrat o reducere ≥ 4 puncte a scorului WI-NRS față de valoarea inițială la săptămânile 12 și 24, comparativ cu lotul placebo. Întreruperea tratamentului la 24 de săptămâni a fost urmată, în perioada de urmărire de 12 săptămâni, de reapariția semnelor și simptomelor, ceea ce indică necesitatea continuării terapiei pentru menținerea răspunsului clinic.

De asemenea, terapia cu dupilumab a determinat îmbunătățiri semnificative din punct de vedere clinic ale calității vieții, aspect reflectat prin reducerea scorului DLQI. La 24 de săptămâni, diferența în variația scorului DLQI a depășit 6 puncte, depășind pragul de relevanță clinică de 4 puncte și confirmând un beneficiu perceput de pacienți asupra stării generale de sănătate.

Având în vedere aceste rezultate, se poate concluziona că **tratamentul cu dupilumab contribuie la menținerea unui control terapeutic al bolii și la prevenirea progresiei către forme avansate de severitate pe o durată mai mare de 3 luni, îndeplinind astfel criteriul referitor la încetinirea evoluției bolii.**

Pe baza dovezilor clinice disponibile, în special rezultatele convergente ale studiilor PRIME și PRIME2, dupilumab demonstrează un beneficiu terapeutic semnificativ în managementul prurigo nodularis. Tratamentul conduce la o ameliorare sustenabilă a pruritului și a lezionalității cutanate, precum și la îmbunătățirea calității vieții, depășind pragurile de relevanță clinică stabilite. În plus, *persistența efectelor terapeutice pe o durată mai mare de trei luni și recidiva simptomelor după întreruperea tratamentului susțin rolul său în încetinirea evoluției bolii către stadii avansate de severitate.*

Astfel, ***dupilumab îndeplinește criteriul 4.2.b privind menținerea remisiunii sau încetinirea progresiei unei boli rare pentru care opțiunile terapeutice sunt limitate, justificând includerea sa ca intervenție cu valoare terapeutică semnificativă.***

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

Se menționează că Sanofi România SRL a depus anterior o solicitare de evaluare a dosarului aferent medicamentului cu DCI DUPILUMABUM și cu DC: Dupixent 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută și Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, pentru indicația terapeutică: „Dupixent este indicat pentru tratamentul adulților cu prurigo nodularis (PN) moderat până la sever, care sunt candidați pentru terapia sistemică”. Dosarul a fost înregistrat la ANMDMR cu nr. 24156/26.07.2024 și a fost evaluat în conformitate cu criteriile prevăzute în tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv „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”.

În urma finalizării procesului de evaluare, a fost emisă Decizia Președintelui ANMDMR nr. 1269/06.11.2024 privind includerea condiționată în Listă (punctaj 75). Această decizie a fost contestată de către solicitant, argumentând că nu au fost acordate cele 10 puncte aferente criteriului 4.3 din tabelul nr. 7 al OMS nr. 861/2014 actualizat, criteriu referitor la: „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”.

Se precizează că datele disponibile privind prevalența și incidența prurigo nodularis în Europa sunt limitate, iar această afecțiune nu este menționată în rapoartele Orphanet referitoare la bolile rare. Compania a prezentat date din statistici locale (Franța, Anglia, Polonia), conform cărora prevalența PN s-ar încadra în limitele definiției europene pentru boli rare.

Având în vedere variabilitatea prevalențelor raportate la nivel european, Comisia pentru soluționarea contestațiilor a recomandat solicitarea unui punct de vedere din partea Comisiei de Specialitate Dermato-Venerologie cu privire la prevalența prurigo nodularis în România. În acest sens, ANMDMR a transmis Comisiei de Dermato-Venerologie a Ministerului Sănătății, prin adresa înregistrată la ANMDMR cu nr. 133990/12.12.2024 și la MS cu nr. Reg2/39254/16.12.2024, o solicitare de informații referitoare la incidența și prevalența PN moderat până la sever în România.

Răspunsul Comisiei de Dermato-Venerologie, transmis prin poșta electronică și înregistrat la ANMDMR cu nr. 8899/11.02.2025, menționează că: „întrucât în România nu au fost efectuate studii de prevalență asupra bolnavilor cu prurigo nodular și urmărind literatura de specialitate și articolele publicate cu date de prevalență a acestei afecțiuni, am observat o prevalență comunicată de 72 la 100.000 a populației de peste 18 ani”.

În concluzie, pe baza datelor furnizate de Comisia de Dermato-Venerologie, **prevalența estimată a prurigo nodularis, respectiv 7,2 la 10.000 de persoane, depășește pragul stabilit de definiția europeană pentru bolile rare, care sunt definite ca afecțiuni ce afectează cel mult 5 din 10.000 de persoane.**

Pe baza informațiilor transmise de Comisia de Dermato-Venerologie a Ministerului Sănătății, care indică o prevalență estimată a prurigo nodularis de **72 la 100.000 de persoane adulte** (echivalentul a **7,2 la 10.000 de locuitori**), rezultă că această afecțiune depășește **pragul epidemiologic de 5 la 10.000**, stabilit la nivel european pentru încadrarea unei boli ca fiind rară. În absența unor studii de prevalență derulate în România și având în vedere datele publicate în literatura de specialitate la nivel internațional, prevalența estimată nu îndeplinește criteriul de raritate definit în OMS nr. 861/2014 pentru aplicarea punctajului corespunzător criteriului **4.3**.

Prin urmare, în conformitate cu datele epidemiologice disponibile și cu definiția europeană a bolilor rare, **prurigo nodularis nu poate fi încadrat în prezent în categoria afecțiunilor rare, iar criteriul 4.3 nu poate fi considerat aplicabil pentru acordarea punctajului suplimentar solicitat.**

Calculul costurilor terapiei – prezentat în scop informativ

Tratamentul trebuie să fie inițiat de către medici cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care dupilumab este indicat.

Doze

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienții adulți este o doză inițială de 600 mg (două injecții de 300 mg), urmată de 300 mg administrate la interval de două săptămâni.

Dupilumab poate fi utilizat în asociere sau nu cu corticosteroizi topici.

Datele studiului clinic privind PN sunt disponibile pentru pacienții tratați până la 24 de săptămâni. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat niciun răspuns după 24 de săptămâni de tratament pentru PN.

Având în vedere prevederile OMS nr. 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Art.23:

Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. **Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici.** Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”,

calculul costurilor terapiei se va efectua pentru o perioadă de **3 ani calendaristici**.

Prețul conform avizului de preț aprobat de Ministerul Sănătății nr. 5.994/2024 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 1.086/25.11.2025:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 2 seringi preumplute din sticlă transparentă de tip 1 siliconată, cu un ac fix din oțel inoxidabil, cu scut pentru ac, cu perete subțire x 2 ml sol. inj. în seringă preumplută (2 ani)	Cutie cu 2 stilouri injectoare (pen) preumplute cu capac rotund și o fereastră de vizualizare ovală înconjurată cu o săgeată x 2 ml sol. inj. în pen preumplut (3 ani)
	Cutie cu 2 seringi preumplute din sticlă transparentă de tip 1 siliconată, cu un ac fix din oțel inoxidabil cu perete subțire x 2 ml sol. inj. în seringă preumplută (2 ani)	Cutie cu 2 stilouri injectoare (pen) preumplute, cu capac pătrat cu margini și o fereastră ovală fără săgeată x 2 ml sol. inj. în pen preumplut (3 ani)
Concentrație	150 mg/ml	
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	5.796,03	5.998,09
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	2.898,015	2.999,045

Luând în considerare cele de mai sus, costul terapiei per pacient, pentru o perioadă de un 3 ani calendaristici, este prezentat în tabelul 3.

Tabelul nr. 3: Calculul costurilor terapiei

Medicament	Preț/ UT (lei)	Costul terapiei în primul an de tratament (lei) (27 administrări)	Costul terapiei/3 ani (lei) (79 administrări)
Dupixent 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută	2.898,015	78.246,405	228.943,185
Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut	2.999,045	80.974,215	236.924,555

Observație:

Menționăm faptul că, în calculul costurilor terapiei nu s-au luat în considerare și situațiile când sunt necesare ajustări ale dozelor întrucât nu deținem date disponibile din practica clinică națională referitoare la procentul de pacienți care ar necesita ajustări ale dozelor, conform precizărilor din RCP. Calculul costurilor terapiei s-a realizat pe baza dozelor recomandate a medicamentului evaluat, conform ordinului amintit anterior.

5. PUNCTAJ

Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI 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	15

considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP

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: 10

- 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

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

- Prurigo nodularis (PN) este o afecțiune cutanată cronică, caracterizată clasic prin noduli multipli, fermi, de culoare similară pielii sau roz, localizați frecvent pe suprafețele extensoare ale membrelor. Leziunile sunt intens pruriginoase, iar afecțiunea poate apărea la orice vârstă. Este adesea asociată cu o altă tulburare de hipersensibilitate cutanată, precum dermatita atopică sau pruritul cronic de diverse etiologii.
- O varietate de comorbidități este asociată cu PN, incluzând tulburări de sănătate mintală, obezitate, tulburări endocrine/metabolice, boli autoimune/auto-inflamatorii, afecțiuni cardiovasculare, boli renale, malignități și atopie.
- Date epidemiologice ample pentru PN sunt limitate. Un studiu european recent, realizat într-o populație din Germania, a identificat o rată de incidență globală a PN de 0,1%. Prevalența în Polonia a fost estimată la 6,52 cazuri la 100.000 de persoane.
- PN este o afecțiune benignă, cu un prognostic în general favorabil. Este o boală cronică, de obicei precedată de o cauză subiacentă de prurit. Cu toate acestea, PN reprezintă o entitate distinctă față de cauzele subiacente și poate persista chiar și după rezolvarea condiției predispozante.

- Nu există terapii sistemice aprobate pentru tratamentul PN, iar opțiunile terapeutice aprobate sunt limitate la câteva corticosteroizi topici (TCS), dintre care unii sunt autorizați la nivel național în UE. Identificarea și tratarea unei cauze subiacente, dacă este prezentă, este esențială pentru a reduce pruritul recurent și pentru a evita tratamentele care pot fi contraindicate. Ghidul de consens actual al International Forum for the Study of Itch (IFSI) recomandă o abordare multimodală, în etape, care include strategii generale de control al pruritului, tratamentul bolilor concomitente potențial pruritogene și terapia leziunilor pruriginoase.
- Alte opțiuni de tratament sistemic pentru pacienții cu PN sever și răspuns nesatisfăcător la terapia de primă linie includ agenți neuromodulatori precum gabapentinoidele, antagoniștii receptorilor NK1, antidepresivele și antagoniștii receptorilor μ -opioizi, precum și imunosupresoare sistemice precum corticosteroizii orali, ciclosporina și metotrexatul.
- Tratamentul PN rămâne dificil și de lungă durată. Având în vedere terapiile disponibile în prezent, există o nevoie medicală importantă pentru opțiuni de tratament destinate pacienților cu PN care nu pot fi controlați prin tratamentele actuale.
- În UE este aprobat medicamentul Dupixent (dupilumabum) pentru tratamentul adulților cu prurigo nodularis (PN) moderat până la sever, care sunt candidați pentru terapia sistemică.
- Dupilumab este un anticorp monoclonal uman recombinant de tip IgG4 care inhibă semnalizarea celulară a interleukinei-4 și interleukinei-13. Dupilumab inhibă semnalizarea celulară a IL-4 prin intermediul receptorului de tip I (IL-4R α / γ c), precum și semnalizarea celulară a IL-4 și IL-13 prin intermediul receptorului de tip II (IL-4R α /IL-13R α). IL-4 și IL-13 sunt factori principali implicați în afecțiunile inflamatorii de tip 2 la om, cum sunt dermatita atopică, astmul bronșic, RSCcPN, PN, EE, BPOC și USC. Blocarea căii IL-4/IL-13 la pacienții tratați cu dupilumab scade numeroși mediatori ai inflamației de tip 2.
- Studiile clinice PRIME și PRIME2 au evaluat efectul dupilumab asupra ameliorării pruritului, precum și efectul acestuia asupra leziunilor PN, Indicelui Dermatologic al Calității Vieții (DLQI), Scalei Anxietății și Depresiei de Spital (HADS) și durerii cutanate.

În concluzie, conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI DUPILUMABUM** și cu **DC: Dupixent 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută și Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut**, pentru indicația terapeutică: „Dupixent este indicat pentru tratamentul adulților cu prurigo nodularis (PN) moderat până la sever, care sunt candidați pentru terapia sistemică”, întrunește punctajul de **incluere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, 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.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI DUPILUMABUM** și cu **DC: Dupixent 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută și Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut**, pentru indicația terapeutică: „Dupixent este indicat pentru tratamentul adulților cu prurigo nodularis (PN) moderat până la sever, care sunt candidați pentru terapia sistemică”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Dupixent ([Dupixent, INN-dupilumab](#))
2. EPAR Dupixent ([Dupixent, INN-Dupilumab](#))
3. Aviz HAS ([DUPIXENT 300 mg](#))
4. Ghid NICE ([Dupilumab for treating moderate to severe prurigo nodularis](#))
5. Aviz SMC ([dupilumab-dupixent-final-jan-2024-for-website.pdf](#))
6. Raport IQWiG ([A23-24 - Dupilumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0](#))
7. Addendum IQWiG ([A23-82 - Dupilumab - Addendum to Project A23-24 - Version 1.0](#))
8. Raport G-BA ([Beschluss](#))
9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459204/>
10. Prurigo Nodularis: Pathogenesis and the Horizon of Potential Therapeutics ([mdpi.com](#))
11. Prevalence of Prurigo Nodularis in Poland - PubMed ([nih.gov](#))
12. Prevalence, incidence and treatment patterns of prurigo nodularis in England: a retrospective database analysis | British Journal of Dermatology | Oxford Academic ([oup.com](#))
13. Dupilumab as a novel treatment option for prurigo nodularis - ScienceDirect

Raport finalizat în data de: 15.12.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

Șef Serviciu SETS
Dr. Mihaela Popescu, Medic Sp.