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

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DUPILUMABUM

INDICAȚIE: Rinosinuzită cronică însoțită de polipoză nazală (RSCcPN)

Dupixent este indicat ca terapie adăugată împreună cu corticosteroizi administrați intranazal pentru tratamentul adulților cu RSCcPN severă, în cazul cărora terapia cu corticosteroizi sistemici și/sau intervenția chirurgicală nu asigură controlul adecvat al bolii

Data depunerii dosarului	**03.06.2022**
Numărul dosarului	**8083**

PUNCTAJ: 65

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

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 cunoscută cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică:

Forma farmaceutică	*Soluție injectabilă (injecție)*
Concentrație	*Fiecare seringă preumplută pentru o singură utilizare conține dupilumab 300 mg în 2 ml soluție (150 mg/ml)*
Calea de administrare	*Administrare subcutanată*
Mărimea ambalajului	*Cutie cu 2 stilouri injectoare (pen) preumplute x 2 ml sol. inj. in pen preumplut* *Cutie cu 2 seringi preumplute din sticlă transparenta de tip 1 siliconata, cu un ac fix din*

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Mărimea ambalajului	*Cutie cu 2 stilouri injectoare (pen)*	*Cutie cu 2 seringi preumplute*
Concentrație	*(150 mg/ml)*	*(150 mg/ml)*
Preţul cu amănuntul pe ambalaj	*5949,77*	*5315,06*
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	*2974,88*	*2657,53*

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică :

Rinosinuzită cronică însoțită de polipoză nazală (RSCcPN)

Dupixent este indicat ca terapie adăugată împreună cu corticosteroizi administrați intranazal pentru tratamentul adulților cu RSCcPN severă, în cazul cărora terapia cu corticosteroizi sistemici și/sau intervenția chirurgicală nu asigură controlul adecvat al bolii.

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.

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienți adulți este o doză inițială de 300 mg, urmată de 300 mg administrate la interval de 2 săptămâni. Dupilumab este recomandat pentru tratamentul de lungă durată. Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat niciun răspuns după 24 de săptămâni de tratament pentru RSCcPN. Unii pacienți cu răspuns parțial inițial pot prezenta ameliorare ulterior, în condițiile tratamentului continuat după 24 de săptămâni.

Dacă este omisă administrarea unei doze, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil. Ulterior, trebuie reluată administrarea dozei la momentul planificat obișnuit.

Mod de administrare

Administrare subcutanată.

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.

Se recomandă utilizarea alternativă a locurilor de administrare a injecției, la fiecare injecție în parte. Dupilumab nu trebuie administrat injectabil la nivelul pielii sensibile, lezate sau care prezintă echimoze ori cicatrici.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu se recomandă nicio ajustare a dozei la pacienţii vârstnici.

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică.

Greutate corporală

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

Copii și adolescenți

Siguranţa şi eficacitatea dupilumab la copii cu vârsta sub 6 ani, având dermatită atopică, nu au fost stabilite. Siguranța și eficacitatea dupilumab la copii cu greutate corporală < 15 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.

Precizare DETM

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, Sanofi România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Dupilumabum și DC Dupixent 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută ; Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, pentru indicația terapeutică *„Rinosinuzită cronică însoțită de polipoză nazală (RSCcPN)*

Dupixent este indicat ca terapie adăugată împreună cu corticosteroizi administrați intranazal pentru tratamentul adulților cu RSCcPN severă, în cazul cărora terapia cu corticosteroizi sistemici și/sau intervenția chirurgicală nu asigură controlul adecvat al bolii.”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7 la ordin, 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 şi pentru care nu există comparator relevant în Listă.”*

Deținătorul autorizației de introducere pe piață a depus la dosar dovada derulării pe teritoriul României a studiului clinic: *“A Randomized, 24-Week Treatment, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Dupilumab Every Other Week, in Patients with Bilateral Nasal Polyposis on a Background Therapy with Intranasal Corticosteroids”*, Protocol nr. EFC14146, versiune 1/04.08.2016, conform autorizaţiei ANMDMR nr. 30081C/06.04.2017.

Studiul s-a desfășurat în 5 centre din țară: Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova, Centrul Medical de Diagnostic și Tratament Ambulatoriu Neomed SRL Brașov, SC Adria Med SRL, Centrul Medical Galenus Târgu Mureș, Spitalul Clinic C.F. Cluj-Napoca, Spitalul Clinic “Sf. Maria” Bucureşti.

Rinosinuzita cronică este o problemă de sănătate semnificativă, care afectează 5-12% din populația generală. La pacienții adulți, rinosinuzita cronică, cu sau fără polipoză nazală, este definite prin prezența a două sau mai multe simptome dintre care cel puțin unul ar trebui să fie obstrucția nazală, congestia sau scurgerile nazale (secreții anterioare sau posterioare), ± însoțite de durere facială sau presiune, ± reducerea sau pierderea mirosului, semne endoscopice de polipoză nazală și/sau secreții nazale mucopurulente cu originea în meatul mijlociu și/sau edem sau obstrucția mucoasei nazale la nivelul meatului mijlociu, ce evoluează pe o durată de peste 12 săptămâni. Poate asocia modificări imagistice (CT): modificări ale mucoasei la nivelul complexului ostiomeatal sau la nivelul sinusurilor.

Conform ghidului *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020*, publicat în Rhinology, Official Journal of the European and International Rhinologic Societies and of the Confederation of European ORL-HNS, Dupilumabum este singurul anticorp monoclonal pentru care este aprobat pentru tratamentul CRSwNP în acest moment. Se recomandă să se administreze Dupilumabum pacienților cu cu CRSwNP care îndeplinesc criteriile pentru tratament cu anticorpi monoclonali.

Therapy	Level of evidence	GRADE recommendation
Nasal irrigation with saline	Ia	There are a large number of trials evaluating the efficacy of nasal irrigation. However, the quality of the studies is not always very good which makes it difficult to give a strong recommendation. However, the data show: Nasal irrigation with isotonic saline or Ringer's lactate has efficacy in CRS patients. There is insufficient data to show that a large volume is more effective than a nasal spray. The addition of xylitol, sodium hyaluronate, and xyloglucan to nasal saline irrigation may have a positive effect. The addition of baby shampoo, honey, or dexpanthenol as well as higher temperature and higher salt concentration do not confer additional benefit. The steering group advises the use of nasal saline irrigation with isotonic saline or Ringer's lactate with or without the addition of xylitol, sodium hyaluronate, and/or xyloglucan and advises against the use of baby shampoo and hypertonic saline solutions due to side effects.
Aspirin treatment after desensitization (ATAD) with oral aspirin in N-ERD	Ia	Oral ATAD has been shown to be significantly more effective and clinically relevant than placebo in improving QOL (measured with SNOT) and total nasal symptom score in patients with N-ERD. However, the change in SNOT from treating with oral ATAD compared to placebo did not reach the clinically important mean difference. ATAD reduced symptoms after six months compared to placebo. However, ATAD is associated with significant adverse effects, and the risks of not taking the medication strictly on a daily basis puts a burden on patient and caregiver. Based on these data, the EPOS2020 steering group suggests that ATAD can be a treatment for N-ERD patients with CRSwNP whenever there is confidence in the patient's compliance.
Aspirin treatment after desensitization (ATAD) with nasal lysine aspirin in N-ERD	1b (-)	ATAD with lysine aspirin and platelet inhibitors (like Pradugrel) have not been shown to be an effective treatment in CRSwNP patients with N-ERD and are not advised.
Low salicylate diet	Ib	Diets, like low salicylate diet have been shown to improve endoscopic scores and may improve symptoms compared to a normal diet in patients with N-ERD. However, the quality of the evidence at this moment is not enough to draw further conclusions.
Local and systemic antifungal treatments	1a (-)	Local and systemic antifungal treatments do not have a positive effect of QOL, symptoms and signs of disease in patients with CRS. The EPOS2020 steering group advises against the use of anti-mycotics in CRS.
Anti-IgE	Ib	Anti-IgE therapy has been proposed as a promising biologic therapy for CRS. Two RCTs that evaluated anti-IgE monoclonal antibody did not show impact on disease specific QOL but one study did show an effect on the physical domain of SF-36 and AQLQ. One study demonstrated lower symptom scores (change from baseline in anti IgE group) for nasal congestion, anterior rhinorrhoea, loss of sense of smell, wheeze and dyspnoea, a significant reduction of NPS on endoscopic examination, and Lund-MacKay scores on radiologic imaging. Due to the small study population in the existing studies, further studies with larger population sizes are needed and are underway. The available data are insufficient to advise on the use of anti-IgE in CRSwNP at this moment.
Anti-Il-5	Ib	There is only one large sufficiently powered study with Mepolizumab that showed a significant reduction in patients' need for surgery and an improvement in symptoms. Unlike in CRS, there is a significant experience with anti-Il5 in other type 2 driven diseases like asthma that do show a favourable safety profile so far. The EPOS2020 steering group advises use of mepolizumab in patients with CRSwNP fulfilling the criteria for treatment with monoclonal antibodies (when approved).
Anti IL-4/IL-13 (IL-4 receptor α)	Ia	At the moment the only anti-Il-4 treatment studied in CRS is dupilumab. Dupilumab is the only monoclonal antibody that is approved for the treatment of CRSwNP so far. When evaluating all trials with dupilumab, the drug seems to induce conjunctivitis in trials in patients with atopic dermatitis but not in trials with asthma and CRSwNP. No other adverse events have been reported in the literature until now. The EPOS steering group advises to use dupilumab in patients with CRSwNP fulfilling the criteria for treatment with monoclonal antibodies.

Eficacitate și siguranță clinică

Profilul de siguranță al dupilumab administrat la adulții cu CRSwNP până în săptămâna 52 a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat în săptămâna 24.

Programul de dezvoltare clinică privind rinosinuzita cronică însoțită de polipoză nazală (RSCcPN) a inclus două studii randomizate, dublu-orb, cu grupuri paralele, multicentrice, controlate cu placebo (SINUS-24 și SINUS-52) desfășurate la 724 de pacienți cu vârsta de 18 ani și peste, aflați în tratament de fond cu corticosteroizi administrați intranazal (CSIN). Aceste studii au inclus pacienți cu RSCcPN severă în pofida intervenției chirurgicale la nivel rinosinusal sau a tratamentului cu corticosteroizi sistemici în ultimii doi ani sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul cu corticosteroizi sistemici în ultimii doi ani. Pe parcursul studiilor, la latitudinea medicului investigator,

a fost permisă utilizarea tratamentului de salvare cu corticotseroizi sistemici sau intervenție chirurgicală. Toți pacienții au prezentat dovezi de opacifiere sinusală potrivit scorului Lund MacKay (LMK) sinusal pe baza rezultatelor imagistice obținute la tomografie computerizată, iar 73% până la 90% dintre pacienți au prezentat opacifierea tuturor sinusurilor. Pacienții au fost stratificați pe baza antecedentelor de intervenție chirurgicală anterioară și astm bronșic/boală respiratorie exacerbată de antiinflamatoare nonsteroidiene (BRE-AINS) concomitent(ă).

Criteriile finale principale de evaluare coroborate au fost modificarea scorului endoscopic pentru polipi nazali (SPN) la nivel bilateral în săptămâna 24 față de valorile inițiale, potrivit evaluării secretizate efectuate de către referenți la nivelul laboratorului central, precum și modificarea scorului de obstrucție/congestie nazală (CN), valori medii pentru un interval de 28 zile, în săptămâna 24 față de momentul initial, potrivit jurnalului zilnic al pacienților. În cazul SPN, polipii localizați la nivelul fiecărei narine au fost evaluați cu ajutorul unei scale nominale (categoriale) (0=fără polipi; 1=polipi de dimensiuni mici în meatul mijlociu, care nu ating în plan descendent marginea inferioară a cornetului mijlociu; 2=polipi care ating în plan descendent limita inferioară a cornetului mijlociu; 3=polipi de dimensiuni mari, care ating marginea inferioară a cornetului inferior sau polipi localizați median, la nivelul cornetului mijlociu; 4=polipi de dimensiuni mari, care determină obstrucție completă la nivelul cavității nazale inferioare). Scorul total a însumat scorurile obținute în partea stângă și în partea dreaptă. Congestia nazală a fost evaluată zilnic de către subiecți, cu ajutorul unei scale de severitate nominale (categoriale) de la 0 la 3 (0=fără simptome; 1=simptome ușoare; 2=simptome moderate; 3=simptome severe).

În studiul SINUS-24 a fost observată eficacitatea semnificativă din punct de vedere statistic și relevantă clinic, pe baza îmbunătățirii scorului SPN endoscopic bilateral în săptămâna 24. În perioada post-tratament, în care pacienților nu li s-a administrat dupilumab, efectul tratamentului s-a diminuat în timp. Rezultate similare au fost observate și în studiul SINUS-52, atât în săptămâna 24, cât și în săptămâna 52, cu o îmbunătățire progresivă în timp.

În ambele studii au fost observate îmbunătățiri semnificative ale CN și ale severității anosmiei evaluate zilnic, încă de la prima evaluare efectuată în săptămâna 4. Diferența medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate în cazul CN, în săptămâna 4 la grupul cu dupilumab comparativ cu placebo a fost 0,41 (IÎ 95%: 0,52, 0,30) în cadrul studiului SINUS-24 și -0,37 (IÎ 95%: -0,46, -0,27) în cadrul studiului SINUS-52. Diferența medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate în cazul anosmiei în săptămâna 4 la grupul cu dupilumab comparativ cu placebo a fost 0,34 (IÎ 95%: -0,44, -0,25) în cadrul studiuliui SINUS-24 și -0,31 (IÎ 95%: -0,41, -0,22) în cadrul studiului SINUS-52.

În studiile SINUS-24 și SINUS-52 a fost observată scăderea proporției de pacienți cu anosmie. La momentul inițial, 74% până la 79% dintre pacienți au prezentat anosmie, proporție care a fost redusă în săptămâna 24 la 24% în cadrul studiului SINUS-24 și la 30% în cadrul studiului SINUS-52, comparativ cu nicio schimbare în cazul placebo. Îmbunătățirea debitului inspirator maxim nazal (DIMN) a fost observată în săptămâna 24, în cadrul studiilor SINUS-24 și SINUS-52. Diferența medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate în cazul grupului de tratament cu dupilumab comparativ cu placebo a fost 40,4 l/min (IÎ 95%: 30,4; 50,4) și respectiv 36,6 l/min (IÎ 95%: 28,0; 45,3).

Tabelul 1, Rezultate privind criteriile finale de evaluare principale și secundare în studiile referitoare la RSCcPN

	SINUS -24					SINUS -52				
	Placebo (n=133)		**Dupilumab 300 mg la 2 săptămâni (n=143)**		**Diferență medie LS *vs.* placebo (IÎ 95%)**	**Placebo (n=153)**		**Dupilumab 300 mg la 2 săptămâni (n=295)**		**Diferență medie LS *vs* placebo (IÎ 95%)**
Criterii finale principale de evaluare în săptămâna 24										
Scoruri	Valoare medie inițială	Modificare medie LS	Valoare medie inițială	Modificare medie LS		Valoare medie inițială	Modificare medie LS	Valoare medie inițială	Modificare medie LS	
SPN	5,86	0,17	5,64	-1,89	-2,06 (-2,43; -1,69)	5,96	0,10	6,18	-1,71	-1,80 (-2,10; -1,51)
CN	2,45	-0,45	2,26	-1,34	-0,89 (-1,07; -0,71)	2,38	-0,38	2,46	-1,25	-0,87 (-1,03; -0,71)
	SINUS -24					SINUS -52				
	Placebo (n=133)		**Dupilumab 300 mg la 2 săptămâni (n=143)**		**Diferență medie LS *vs.* placebo (IÎ 95%)**	**Placebo (n=153)**		**Dupilumab 300 mg la 2 săptămâni (n=295)**		**Diferență medie LS *vs* placebo (IÎ 95%)**
Criterii finale secundare cheie de evaluare în săptămâna 24										
Scoruri	Valoare medie inițială	Modificare medie LS	Valoare medie inițială	Modificare medie LS		Valoare medie inițială	Modificare medie LS	Valoare medie inițială	Modificare medie LS	
Scor sinusal LMK pe baza rezultatelor imagistice obținute la TC	19,55	-0,74	18,55	-8,18	-7,44 (-8,35; -6,53)	17,65	-0,09	18,12	-5,21	-5,13 (-5,80; -4,46)
Scor total al simptomelor	7,28	-1,17	6,82	-3,77	-2,61 (-3,04; -2,17)	7,08	-1,00	7,30	-3,45	-2,44 (-2,87; -2,02)
TIMUP	14,44	0,70	14,68	11,26	10,56 (8,79; 12,34)	13,78	-0,81	13,53	9,71	10,52 (8,98; 12,07)
Anosmie	2,73	-0,29	2,70	-1,41	-1,12 (-1,31; -0,93)	2,72	-0,23	2,77	-1,21	-0,98 (-1,15; -0,81)
SNOT-22	50,87	-9,31	48,0	-30,43	-21,12 (-25,17; -17,06)	53,48	-10,40	51,02	-27,77	-17,36 (-20,87; -13,85)
SVA	7,96	-1,34	7,42	-4,54	-3,20 (-3,79; -2,60)	7,98	-1,39	8,01	-4,32	-2,93 (-3,45; -2,40)

Scăderea scorului indică îmbunătățire, cu excepția TIMUP, în cazul căruia creșterea indică îmbunătățire.
Scorul total al simptomelor este un scor de severitate compus care constă din suma simptomelor zilnice de CN, anosmie și rinoree anterioară/posterioară.
CN = congestie nazală, SPN = Scor endoscopic pentru polipi nazali; LMK = Scorul total Lund-MacKay pe baza rezultatelor imagistice obținute la TC; TIMUP = Testul de identificare a mirosurilor elaborat de Universitatea din Pennsylvania; SNOT-22 (22-item Sino-Nasal Outcome Test) = Test-chestionar cu 22 elemente privind problemele rinosinusale; STS = Scorul total al simptomelor; SVA = Scala vizuală analogă pentru rinosinuzită (toate valorile $p < 0,0001$, (toate valorile semnificative statistic vs placebo cu ajustare pentru multiplicitate), valori nominale pentru SVA)

Tabelul 2 Rezultate privind eficacitatea în săptămâna 52 din studiul SINUS-52

	Placebo (n=153)		Dupilumab 300 mg la 2 săptămâni (n=150)		Diferență medie LS *vs* placebo (IÎ 95%)	Dupilumab 300 mg la 2 săptămâni-la 4 săptămâni (n=145)		Diferență medie LS *vs* placebo (IÎ 95%)
	Valoare medie inițială	Modificare medie LS	Valoare medie inițială	Modificare medie LS		Valoare medie inițială	Modificare medie LS	
SPN	5,96	0,15	6,07	-2,24	-2,40[a] (-2,77; -2,02)	6,29	-2,06	-2,21[b] (-2,59; -1,83)
CN	2,38	-0,37	2,48	-1,35	-0,98[a] (-1,17; -0,79)	2,44	-1,48	-1,10[b] (-1,29; -0,91)
Scorul sinusal LMK pe baza rezultatelor imagistice obținute la TC	17,65	0,11	18,42	-6,83	-6,94[b] (-7,87; -6,01)	17,81	-5,60	-5,71[b] (-6,64; -4,77)
Scorul total al simptomelor	7,08	-0,94	7,31	-3,79	-2,85[b] (-3,35; -2,35)	7,28	-4,16	-3,22[b] (-3,73; -2,72)
TIMUP	13,78	-0,77	13,46	9,53	10,30[b] (8,50; 12,10)	13,60	9,99	10,76[b] (8,95; 12,57)
Anosmie	2,72	-0,19	2,81	-1,29	-1,10[b] (-1,31; -0,89)	2,73	-1,49	-1,30[b] (-1,51; -1,09)
SNOT-22	53,48	-8,88	50,16	-29,84	-20,96[a] (-25,03; -16,89)	51,89	-30,52	-21,65[b] (-25,71; -17,58)
SVA	7,98	-0,93	8,24	-4,74	-3,81[b] (-4,46; -3,17)	7,78	-4,39	-3,46[b] (-4,10; -2,81)

Scăderea scorului indică îmbunătățire, cu excepția TIMUP, în cazul căruia creșterea indică îmbunătățire. Scorul total al simptomelor este un scor de severitate compus care constă din suma simptomelor zilnice de CN, anosmie și rinoree anterioară/posterioară.
CN = congestie nazală, SPN = Scor endoscopic pentru polipi nazali; LMK = Scorul total Lund-MacKay pe baza rezultatelor imagistice obținute la TC; TIMUP = Testul de identificare a mirosurilor elaborat de Universitatea din Pennsylvania; SNOT-22 (22-item Sino-Nasal Outcome Test) = Test-chestionar cu 22 elemente privind problemele rinosinusale; STS = Scorul total al simptomelor; SVA = Scala vizuală analogă pentru rinosinuzită ([a]valoare $p < 0,0001$ (toate valorile semnificative statistic vs placebo cu ajustare pentru multiplicitate); [b]valoare nominală $p < 0,0001$)

Pacienții cu rinosinuzită și scor SVA > 7 la momentul inițial au obținut, în săptămâna 24, valori ale scorului SVA ≤ 7 într-o porporție mai mare în cazul apartenenței la grupul de tratament cu dupilumab comparativ cu placebo (83,3% comparativ cu 39,4% în studiul SINUS-24 și 75,0% comparativ cu 39,3% în studiul SINUS-52).

În cadrul analizei pre-specificate și ajustate pentru multiplicitate a datelor agregate obținute în cadrul a două studii, tratamentul cu dupilumab a avut drept consecință scăderea semnificativă a utilizării corticosteroizilor sistemici și a necesității de a efectua intervenție chirurgicală rinosinusală comparativ cu placebo (Indice de risc 0,24; IÎ 95%: 0,17; 0,35) (vezi figura 6). Proporția pacienților care au necesitat corticosteroizi sistemici a fost redusă cu 74% (Indice de risc 0,26; IÎ 95%: 0,18; 0,38).

Numărul total anual de cure de corticosteroizi sistemici a fost redus cu 75% (Risc relativ 0,25; IÎ 95%:

0,17; 0,37). Valoarea medie a dozei anuale de corticosteroizi sistemici (în mg) prescrise la nivel individual în perioada de tratament a fost cu 71% mai mică în grupul de tratament cu dupilumab agregat comparativ cu grupul placebo agregat (60,5 [531,3] mg comparativ cu 209,5 [497,2] mg). Proporția pacienților care au necesitat o intervenție chirurgicală a fost redusă cu 83% (Indice de risc 0,17; IÎ 95%: 0,07; 0,46).

Efectele dupilumab asupra criteriilor finale principale coroborate de evaluare a SPN și a congestiei nazale, precum și asupra criteriului final secundar cheie de evaluare a scorului LMK sinusal pe baza rezultatelor imagistice obținute la TC au fost concordante la pacienții cu intervenții chirurgicale rinosinusale în antecedente și la cei fără intervenții chirurgicale rinosinusale în antecedente.

La pacienții cu astm bronșic concomitent, s-a observat o îmbunătățire semnificativă a rezultatelor pentru VEMS și ACQ-6 în săptămâna 24, indiferent de valorile inițiale ale eozinofilelor în sângele periferic. Valoarea agregată a modificării medii ajustate prin metoda celor mai mici pătrate față de valoarea inițială a VEMS în săptămâna 24 pentru dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni a fost 0,14 *vs* -0,07 l în cazul placebo, pentru o diferență de 0,21 l (IÎ 95%: 0,13; 0,29). În plus, s-au observat îmbunătățiri ale VEMS de la prima evaluare ulterioară momentului inițial, în săptămâna 8 din studiul SINUS-24 și în săptămâna 4 din studiul SINUS-52. În ambele studii au fost observate îmbunătățiri ale ACQ-6 la pacienții cu astm bronșic concomitent. Răspunsul la tratament a fost definit ca o îmbunătățire a scorului de 0,5 sau mai mult. Diferența medie ajustată prin metoda celor mai mici pătrate în grupul de tratament cu dupilumab *versus* placebo în săptămâna 24 a fost -0,76 (IÎ 95%: -1,00 până la -0,51) în studiul SINUS-24 și -0,94 (IÎ 95%: -1,19; -0,69) în studiul SINUS-52.

În săptămâna 24 din studiul SINUS-24, rata de răspuns potrivit ACQ-6 pentru dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni a fost 56% *versus* 28% în cazul placebo (indice de probabilitate 3,17; IÎ 95%: 1,65; 6,09). În studiul SINUS-52, rata de răspuns ACQ-6 pentru dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni a fost 46% *versus* 14% pentru placebo în săptămâna 52 (indice de probabilitate 7,02; IÎ 95%: 3,10; 15,90).

La pacienții cu BRE-AINS, efectele dupilumab asupra criteriilor finale principale de evaluare a SPN și CN și criteriului final secundar cheie de evaluare a scorului LMK sinusal pe baza rezultatelor imagistice obținute la TC au fost concordante cu cele observate la nivelul populației totale cu RSCcPN.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

ETM BAZATĂ PE ESTIMAREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC (SMR) - HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 16 septembrie 2020, consideră că **beneficiul real** al terapiei adiţionale cu medicamentul cu DCI Dupilumabum și DC Dupixent 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută; Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, ca terapie adăugată împreună cu corticosteroizi administrați intranazal pentru tratamentul adulților cu RSCcPN severă, în cazul cărora terapia cu corticosteroizi sistemici și intervenția chirurgicală nu asigură controlul adecvat al bolii, este **important.** Raportul HAS situează taratmentul cu Dupilumabum după corticoterapia sistemică și după intervenția chirurgicală, remarcând nevoia medicală parțial acoperită de existența unor alternative (operații noi la unii pacienți).

Comisia a solicitat ca într-o perioadă de maximum 5 ani, să fie prezentate rezultatele unui studiu observațional descriptiv care să evalueze asocierea tratamentului cu dupilumabum, ca tratament suplimentar, la corticoterapia nazală, pentru pacienții adulții cu polipoză nazo-sinusală severă insuficient controlată de corticosteroizi sistemici și intervenții chirurgicale.

ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Conform ghidului de evaluare publicat la data de 9 septembrie 2020, NICE nu poate emite o recomandare în ceea ce privește utilizarea medicamentului cu DCI Dupilumabum și DC Dupixent 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută; Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, ca terapie adăugată împreună cu corticosteroizi administrați intranazal pentru tratamentul adulților cu RSCcPN severă, în cazul cărora terapia cu corticosteroizi sistemici și/sau intervenția chirurgicală nu asigură controlul adecvat al bolii, întrucât Sanofi a transmis că nu intenționează să depună documentele în vederea evaluării. Sanofi consideră că nu există suficiente dovezi că terapia cu dupilumabum reprezintă o utilizare rentabilă a resurselor NHS pentru această populație de pacienţi.

SMC - Scottish Medical Consortium

Conform avizului SMC nr. 2324/4 decembrie 2020, Dupixent (Dupilumabum) nu este acceptat pentru utilizare în cadrul NHSScotland, pentru că nu există o solicitare din partea deținătorului autorizației de punere pe piață, pentru indicația de la punctul 1.9.

IQWIG/G-BA

IQWIG - Institut fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit imGesundheitswesen

Concluzia raportului A19-96 din data de 27 februarie 2020 la raportul de evaluare A 22-35 este următoarea:

Tabel nr. 4. Evaluarea beneficiului suplimentar

Indicație	***Terapia de comparație adecvată***	***Probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar***
Adulți cu RSCcPN severă, în cazul cărora terapia cu corticosteroizi sistemici și/sau intervenția chirurgicală nu asigură controlul adecvat al bolii	*terapie cu corticosteroizi topici (budesonidă sau furoat de mometazonă)*	*Beneficiu necuantificabil, spre semnificativ clinic.*

G-BA der Gemeinsame Bundesausschuss

G-BA: Decizia G-BA adoptată în data de 14 mai 2020 stabileşte că medicamentul Dupixent este indicat ca terapie suplimentară împreună cu corticosteroizi administrați intranazal pentru tratamentul adulților cu RSCcPN severă, în cazul cărora terapia cu corticosteroizi sistemici și/sau intervenția chirurgicală nu asigură controlul adecvat al bolii, dovedind un **beneficiu adăugat semnificativ** față de terapia de comparație adecvată (furoat de mometazonă).

Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care nu răspund la tratament după 24 de săptămâni. Unii pacienți, cu un răspuns parțial inițial, pot beneficia de continuarea tratamentului peste 24 de săptămâni.

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

Sanofi România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI INCLISIRAN este rambursat, pentru indicaţia de la punctul 1.9, în ***8*** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Finlanda, Franța, Germania, Italia, Luxemburg, Portugalia și Țările de Jos.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 de luni/pacienţii pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 şi 12 luni.

Polipoza nazală nu asociază mortalitate semnificativă. Morbiditatea implică afectarea calității vieții, obstrucție nazală, anosmie, sinuzită cronică, cefalee, drenaj posterior al secrețiilor.

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

a) creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.

Pacienții cu rinosinuzită cronică însoțită de polipoză nazală au risc crescut de recidivă și pot necesita intervenții chirurgicale de revizie. În articolul *,,Prognosis of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps Using Preoperative Eosinophil/Basophil Levels and Treatment Compliance", publicat în Am J Rhinol Allergy 2018 Sep;32(5):440-446. doi: 10.1177/1945892418793523*, un procent de 63,7% dintre pacienți nu au prezentat perioade de recidivă postoperator, pe o perioadă de urmărire de 15 luni.

4.3 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului, conform informaţiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din ţările europene/statistici locale.

Site-ul OrphaNet nu încadrează rinosinuzita cronică sau polipoza nazală în categoria bolilor rare. Rinosinuzita cronică ce asociază polipoză nazală reprezintă un subtip de rinosinuzită caracterizată prin prezența polipilor non-maligni în cavitatea nazală sau sinusurile paranazale.

Conform documentației depuse de către solicitant, în articolul ,,Noutăți în diagnosticul rinosinuzitei cronice" publicat în Revista Română de ORL vol. XXXVIII, nr. 3 din 2020, rinosinuzita este o patologie importantă și frecventă în toată lumea.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	*Punctaj*
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, 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	
2.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul negativ din partea autorităţii de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau nu există raport	*0*
2.4DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportulde evaluare a autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adiţional faţă de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricţii comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA şi nu au fost evaluate de către IQWIG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricţii comparativ cu RCP	*15*
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE şi Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România	
3.2 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 8 – 13 state membre ale UE şi Marea Britanie	***20***
3.5. ***DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente:*** ***(i) autorizaţia de studii clinice şi raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicaţia depusă;*** *(ii) evaluarea EUnetHTA pe indicaţia depusă;* *(iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervenţional pentru colectarea de date reale pentru indicaţia depusă.*	***45****
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 de luni/pacienţii pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 şi 12 luni	*0*
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: *a) creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni; sau* *b) determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni*	*0*
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului, conform informaţiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din ţările europene/statistici locale	*0*
TOTAL	***65***

**) Cele 45 de puncte substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Franţa (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) şi Germania (IQWIG/G-BA) descrise la pct. 1 şi 2 ale tabelului.*

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Dupilumabum și DC Dupixent 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută; Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de ***includere condiţionată*** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, SECŢIUNEA C1, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din preţul de referinţă.*

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață a depus la dosar declaraţia de exprimare a intenţiei de angajare într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat, în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în *Listă*.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu ***CI Dupilumabum și DC Dupixent*** *300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută; Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut***,** pentru indicația terapeutică:

„Rinosinuzită cronică însoțită de polipoză nazală (RSCcPN)

Dupixent este indicat ca terapie adăugată împreună cu corticosteroizi administrați intranazal pentru tratamentul adulților cu RSCcPN severă, în cazul cărora terapia cu corticosteroizi sistemici și/sau intervenția chirurgicală nu asigură controlul adecvat al bolii".

Referinţe bibliografice:

1. *RCP (https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2022/20221216157996/anx_157996_ro.pdf)*
2. *Raport SMC (https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5708/dupilumab-dupixent-non-sub-final-dec-2020docx-for-website.pdf)*
3. *Raport IQWIG (https://www.iqwig.de/download/a19-96_dupilumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf)*
4. *Raport HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT 18438_DUPIXENT_PNS_PIC_EI_AvisDef_CT18438_EPI698.pdf)*
5. *Decizie G-BA (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4283/2020-05-14_AM-RL-XII_Dupilumab_D-505_BAnz.pdf)*
6. *Raport NICE (https://www.nice.org.uk/guidance/ta648/resources/dupilumab-for-treating-chronic-rhinosinusitis-with-nasal-polyps-terminated-appraisal-pdf-82609144907461)*
7. *EPAR (https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/dupixent-epar-summary-public_ro.pdf)*
8. *Gghidurile EPOS 2020 (https://epos2020.com/Documents/supplement_29.pdf)*
9. *ORDIN Nr. 861 din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor şi metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentaţiei care trebuie depusă de solicitanţi, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea*

indicaţiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, precum şi a căilor de atac, Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020

10. *ORDIN Nr. 443 din 23 februarie 2022 pentru aprobarea preţurilor maximale ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deţinătorii de autorizaţie de punere pe piaţă a medicamentelor sau reprezentanţii acestora, distribuitorii angro şi furnizorii de servicii medicale şi medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relaţii contractuale cu Ministerul Sănătăţii, casele de asigurări de sănătate şi/sau direcţiile de sănătate publică judeţene şi a municipiului Bucureşti, cuprinse în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor autorizate de punere pe piaţă în România, a preţurilor de referinţă generice şi a preţurilor de referinţă inovative, Publicat în M.Of. Nr. 1.248/23.12.2022*
11. *Prognosis of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps Using Preoperative Eosinophil/Basophil Levels and Treatment Compliance (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30112918/)*

Raport finalizat in data de: 15.02.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu