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: Dupilumab

INDICAŢIA: ***indicat la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, ca tratament adjuvant de întreținere pentru astm bronșic sever, însoțit de inflamație de tip 2 caracterizată prin eozinofilie și/sau valori crescute ale FeNO și inadecvat controlat cu doze medii până la mari de corticosteroizi inhalatori plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere***

Data depunerii dosarului	**21.05.2020**
Număr dosar	**8297**

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: Dupilumab

1.2.1. DC: Dupixent 300 mg

1.2.1. DC: Dupixent 200 mg

1.3 Cod ATC: D11AH05

1.4. Data eliberării APP: septembrie 2017

1.5. Deținătorul APP: SANOFI-AVENTIS GROUPE-Franța

1.6. Tip DCI: indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutica, concentratia, calea de administrare, marimea ambalajului

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentraţia	300 mg (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 oţel inoxidabil, cu scut pentru ac, cu perete subţire x 2 ml sol. inj. în seringă preumplută Cutie cu 2 seringi preumplute din sticlă transparentă de tip 1 siliconată, cu un ac fix din oţel inoxidabil, cu perete subţire x 2 ml sol. inj. în seringă preumplută

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentraţia	200 mg
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu 2 stilouri injectoare (pen) preumplute x 2 ml sol. Inj. In penul preumplut Cutie cu 2 stilouri injectoare (pen) preumplute x 1,14 ml sol. Cutie cu 2 seringi preumplute x 1,14 ml sol.

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății 1165/2020:

Preţul cu amănuntul pe ambalaj Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut	5.987,81 lei
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Dupixent 300 mg soluție injectabilă	2993,905 lei

în stilou injector (pen) preumplut	

Preţul cu amănuntul pe ambalaj Dupixent 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut	5825,66 lei
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Dupixent 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut	2.912,83 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Dupixent

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Dupixent este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, ca tratament adjuvant de întreținere pentru astm bronșic sever, însoțit de inflamație de tip 2 caracterizată prin eozinofilie și/sau valori crescute ale FeNO și inadecvat controlat cu doze medii până la mari de corticosteroizi inhalatori plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere.	Doza recomandată de dupilumab la adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste) este: • La pacienți cu astm bronșic sever și care se află în tratament cu corticosteroizi orali sau la pacienți cu astm bronșic sever și dermatită atopică moderată până la severă concomitentă sau la adulți cu rinosinuzită cronică severă concomitentă, însoțită de polipoză nazală, o doză inițială de 600 mg (două injecții de 300 mg), urmată de administrarea a 300 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni. • Pentru toți ceilalți pacienți, o doză inițială de 400 mg (două injecții de 200 mg), urmată de administrarea a 200 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni. În cazul pacienților care utilizează concomitent corticosteroizi orali se poate scădea doza de corticosteroid o dată ce s-a obținut ameliorarea clinică sub tratamentul cu dupilumab. Scăderea dozei de corticosteroid trebuie realizată treptat.	• Dupilumab este recomandat pentru tratamentul de lungă durată. • Necesitatea continuării tratamentului trebuie stabilită cel puțin anual, în funcție de evaluarea pe care medicul o efectuează pacientului, din perspectiva nivelului de control al astmului bronșic.

Alte informații din RCP Dupilumab:

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥65 ani):

Nu se recomandă nicio ajustare a dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală:

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

Insuficiență hepatică:

Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică

Greutate corporală:

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

Copii și adolescenți:

Siguranța și eficacitatea dupilumab la copii cu vârsta sub 12 ani, având astm bronșic sever, nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

2.NOȚIUNI DESPRE PRIVIND ASTMUL BRONȘIC

Astmul bronșic este o boală inflamatorie cronică heterogenă, caracterizată prin inflamația cronică a căilor aeriene, cu episoade recurente de simptome variabile (respirație șuierătoare - wheezing, dispnee, constricție toracică și/sau tuse) cu funcția pulmonară scăzută[1.] Deși este recunoscut ca o afecțiune inflamatorie heterogenă a căilor respiratorii, etiologia astmului nu este pe deplin înțeleasă. Factorii de risc implicați în apariția astmului includ un complex de factori individuali și de mediu. La majoritatea pacienților cu astm bronșic, inflamația de tip 2 joacă un rol central în patogenia complexă a bolii;

Astmul este o boală eterogenă formată din fenotipuri definite, în parte, de parametrii clinici, cum ar fi vârsta de debut, prezența caracteristicilor alergice, gradul de obstrucție a căilor respiratorii, obezitatea, sexul și istoricul fumatului.[2. 3, 4] Aceste caracteristici pot fi asociate cu rezultatul și răspunsul la tratament.[4] Controlul slab al astmului a fost asociat cu un risc crescut de exacerbare a astmului, spitalizarea legată de astm,[5, 6] calitate slabă a vieții (QoL),[6] impact negativ asupra productivității[8, 9] și, eventual, un risc crescut de mortalitate.[10, 11, 12]

Studiile publicate în SUA (Peters 2014; Seys 2017) arată ca aproximativ 50% până la 70% dintre pacienții cu astm bronșic prezintă endotipul inflamator de tip 2. IL-4 și IL-13 (IL= interleukina) sunt factori determinanți principali proximali ai inflamației de tip 2 la acești pacienți 2. Mai mulți biomarkeri sunt legați de inflamația căilor respiratorii de tip 2, inclusiv oxidul azotic fracționat expirat (FeNO), imunoglobulina serică E (IgE), periostina și eozinofilele din sânge și spută. Acești biomarkeri în exces, care includ creșterea nivelului eozinofilelor din sânge, niveluri crescute de IgE seric, și/sau niveluri ridicate de FeNO (fracția de excreție a oxidului nitric în aerul expirat) reprezintă indicatori cheie ai inflamației de tip 2. Numărul crescut de eozinofile este considerat definitoriu pentru astmul eozinofilic, care este mediat de IL-4, IL-13 și IL-5; astmul alergic este caracterizat de niveluri crescute ale IgE, care sunt secretate de o clonă de limfocite B, stimulate prin intermediul IL-4 și IL-13 (Gandhi 2016; Matsusaka 2015). Valoarea FeNO este determinată de IL-4 și IL-13, iar nivelurile medii zilnice mai ridicate se corelează cu controlul mai dificil al astmului bronșic[13].

Povara astmului bronșic necontrolat

Pacienții cu astm bronșic sever necontrolat prezintă exacerbări severe frecvente, afectarea funcției pulmonare și diminuarea calității vieții, în ciuda terapiilor optimizate (standard of care).

• Astmul bronșic necontrolat reprezintă un predictor al exacerbărilor viitoare, care duc la o utilizare mai mare a resurselor medicale. Astmul bronșic foarte slab controlat este asociat cu un risc de exacerbare severă de 3,2 ori mai mare, față de astmul controlat, acest risc fiind evaluat prin numărul de spitalizări sau vizite de urgență la camera de gardă. [14]

• Funcția pulmonară, se estimează prin VEMS (sau FEV1 - Debit Expirator Maxim în prima secundă) care reprezintă volumul de aer eliminat din plămâni în prima secundă a unui expir maxim ce urmează unui inspir maxim. Cei cu funcție pulmonară scăzută, prezintă exacerbări severe și au un risc semnificativ crescut de deces.

• Pacienții cu astm bronșic necontrolat suferă, de asemenea, din cauza reducerii calității vieții ca urmare a persistentei simptomelor de astm bronșic. Conform chestionarului Marks' Asthma Quality of Life Questionnaire (M-AQLQ), pacienții cu astm bronșic necontrolat au o calitate a vieții redusa, specifică bolii, comparativ cu pacienții controlați (17, 5 vs 4, 1; P<0.001)., Acest rezultat indica tulburări de dispoziție, tulburări sociale si alte probleme de sănătate legate de astm[15].

• Utilizarea pe termen lung a tratamentului cu corticosteroizi orali prezintă riscuri clinice importante, și se asociază cu scăderea calității vieții crescând semnificativ costurile asistenței medicale, în principal ca urmare a utilizării intense a resurselor medicale, ceea ce creste sarcina economică [16].

Diagnosticul de astm

(conform Ghidului Roman de Management al Astmului al Societății Romane de Pneumologie)

Diagnosticul de astm se bazează pe recunoașterea simptomelor şi semnelor clinice sugestive şi pe excluderea altor posibile patologii care să explice simptomele. Obstrucţia bronşică reversibilă după bronhodilatator şi variabilă în timp, evaluată prin măsurarea funcției respiratorii, confirmă diagnosticul. Simptome sugestive de astm sunt: dispneea, tusea, wheezingul (respirație șuierătoare) și senzația de constricție toracică.

Simptomele astmatice pot avea caracteristici care cresc, deasemenea, probabilitatea diagnosticului:

- variabilitatea (în cursul aceleiaşi zile sau de la o zi la alta sau de la un sezon la altul) şi/sau intermitenţa (fără simptome între manifestări)
- agravarea nocturnă sau dimineaţa devreme
- apariţia după factori declanşatori specifici (alergene, antiinflamatorii nesteroidiene) sau nespecifici (fum, mirosuri puternice, aer rece, efort fizic, beta-blocante sistemice sau oculare)
- ameliorarea sau dispariţia după tratament antiastmatic.

Prezentarea clinică a astmului este foarte variabilă interindividual şi chiar la acelaşi individ în timp, din punct de vedere al aspectului şi severităţii simptomelor; pot apărea şi forme clinice particulare relativ atipice:

- tuse izolată (astmul tusiv)
- dispnee relativ continuă, accentuată la efort sau în alte circumstanţe.

Examenul fizic pulmonar poate releva semne de obstrucţie +/- hiperinflaţie:

- raluri sibilante difuze bilateral
- expir prelungit
- diminuarea difuză a murmurului vezicular

Examenul fizic este puţin sensibil în identificarea obstrucţiei bronşice difuze din astm, fiind relativ frecvent normal chiar la pacienţi simptomatici şi cu obstrucţie confirmată spirometric. Un examen fizic pulmonar normal nu exclude diagnosticul de astm.

Prezenţa anumitor factori modifică probabilitatea de astm la un pacient cu simptome de astm. Evaluarea acestor factori permite estimarea probabilității de astm care este utilă mai ales la pacienţii la care evaluarea iniţială (evaluarea clinică + spirometrie/peakflowmetrie cu test bronhodilatator) nu a permis confirmarea diagnosticului de astm.

Factori care cresc probabilitatea de astm:

- asocierea mai multor simptome de astm
- anumite caracteristici ale simptomelor prezente:
    - variabile ca intensitate în timp (chiar intermitente cu perioade asimptomatice)
    - se agravează în timpul nopţii sau dimineaţa devreme
    - apar după efort, expunere la alergene, medicamente (antiinflamatoare nesteroidiene, betablocante)
    - se ameliorează sau dispar după medicaţie antiastmatică
- antecedente personale de boli atopice (dermatită atopică, rinită alergică)
- antecedente heredocolaterale de boli atopice (astm, rinită alergică, dermatită atopică)
- raluri sibilante şi/sau expir prelungit bilateral difuz la auscultația toracică
- VEMS sau PEF scăzut fără o altă explicaţie
- eozinofilie periferică fără o altă explicaţie

Factori care scad probabilitatea de astm:

- debutul simptomelor după 40 de ani
- simptomele apar doar în context infecţios (la adult)
- tuse cronică productivă în absenţa altor simptome astmatice
- istoric vechi de fumător înainte de debutul simptomelor
- examen pulmonar normal repetat la un pacient simptomatic în momentul examinării
- PEF sau spirometrie normale la un pacient simptomatic în momentul determinării
- boli cardiace asociate.

Confirmarea diagnosticului de astm se face pe baza istoricului şi semnelor clinice care sunt baza diagnosticului în astm, dar evaluarea simptomelor ca dispneea şi wheezingul este adesea dificilă. Măsurarea funcţiei pulmonare, cu evidenţierea obstrucţiei bronşice variabile în timp şi după administrarea de substanţe bronhodilatatoare confirmă diagnosticul de astm.

DOVEZI CLINICE DUPILUMAB (EFICACITATE SI SIGURANTA)

Programul de dezvoltare pentru astm bronșic a inclus trei studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, cu grupuri paralele (DRI12544, QUEST și VENTURE) și durată a tratamentului cuprinsă între 24 și 52 de săptămâni, în care au fost înrolați în total 2888 pacienți (cu vârsta de 12 ani și peste). Pacienții au fost înrolați fără a fi necesară o valoare minimă inițială a numărului de eozinofile în sângele periferic sau a altor biomarkeri inflamatori de tip 2 (de exemplu FeNO sau IgE). Ghidurile de tratament pentru astm bronșic definesc inflamația de tip 2 ca fiind eozinofilie ≥150 celule/µl și/sau FeNO ≥20 ppb (părți pe miliard). În studiile DRI12544 și QUEST, analizele la nivel de subgrupuri prespecificate au inclus numărul de eozinofile în sângele periferic≥150 și ≥ 300 celule/ μ l și FeNO ≥25 și ≥50 ppb.

DRI12544 a fost un studiu cu durata de 24 de săptămâni, având ca scop stabilirea dozelor, care a inclus 776 pacienți (cu vârsta de 18 ani și peste) în 174 situsuri din 15 țări. Dupilumab a fost evaluat comparativ cu placebo la pacienți adulți cu astm bronșic moderat până la sever, tratat cu doze medii sau mari de corticosteroizi inhalatori și un beta agonist cu durată lungă de acțiune. Criteriul final principal de evaluare a fost modificarea VEMS (l) la săptămâna 12 față de momentul inițial. De asemenea, a fost determinată rata anualizată a exacerbărilor severe de astm bronșic pe parcursul perioadei de tratament controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni. Rezultatele au fost evaluate la nivelul populației totale cuprinse în studiu (nerestricționată de valoarea inițială minimă a numărului de eozinofile sau de alți biomarkeri inflamatori de tip 2) și la nivelul subgrupurilor, din perspectiva numărului de eozinofile în sângele periferic la momentul inițial. Conform rezultatelor studiului Dupilumab a crescut funcția pulmonară și a redus exacerbările severe la pacienții cu astm persistent necontrolat, indiferent de numărul inițial de eozinofile și a avut un profil de siguranță favorabil și, prin urmare, în plus față de corticosteroizi inhalatori plus terapia cu β 2- agoniști de lungă durată ar putea îmbunătăți viața pacienților cu tratament necontrolat astm persistent comparativ cu terapia standard singură.[18]

Liberty Asthma QUEST este un studiu de fază 3, multinațional, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, în paralel (NCT02414854) la pacienții cu astm persistent care primesc tratament continuu cu corticosteroizi inhalatori (ICS) plus unul sau două alte medicamente pentru controlul astmului. Studiu s-a desfașurat pe o perioadă de 52 de săptămâni și a inclus 1902 pacienți (cu vârsta de 12 ani și peste). Dupilumab a fost evaluat comparativ cu placebo la 107 adolescenți și 1795 pacienți adulți cu astm bronșic persistent, tratat cu doze medii sau

mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) și un al doilea tratament de control al simptomatologiei. Pacienții care au necesitat un al treilea tratament pentru controlul simptomatologiei au fost acceptați în acest studiu. Pacienții au fost randomizați fie la Dupixent 200 mg (N=631), fie la Dupixent 300 mg (N=633) la interval de 2 săptămâni (sau placebo administrat conform unei scheme similare, fie 200 mg (N = 317), fie 300 mg (N= 321) la interval de 2 săptămâni) după o doză inițială de 400 mg, 600 mg sau respectiv placebo.

Criteriile finale principale de evaluare au fost rata anualizată a evenimentelor de exacerbare severă în timpul perioadei de 52 de săptămâni, controlate cu placebo și modificarea VEMS pre-bronhodilatator la săptămâna 12 față de momentul inițial, la nivelul populației totale cuprinse în studiu (nerestricționată de valoarea inițială minimă a numărului de eozinofile sau de alți biomarkeri inflamatori de tip 2) și la nivelul subgrupelor definite din perspectiva numărului de eozinofile în sângele periferic și a FeNO la momentul inițial. Acest studiu este cel mai mare studiu controlat cu placebo în astmul bronșic necontrolat, moderat până la sever, cu un agent biologic până în prezent, și singurul studiu de fază 3 a unei terapii biologice a astmului care a înrolat pacienții, indiferent de nivelurile inițiale de biomarker de tip 2.[19]

Studiul internațional Liberty Asthma VENTURE, de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat placebo cu durata de 24 de săptămâni, a evaluat eficacitatea și siguranța dupilumab la pacienții cu astm sever administrat oral la glucocorticoizi, a demonstrat faptul că La pacienții cu astm bronșic sever dependent de glucocorticoizi, tratamentul cu dupilumab a redus consumul de glucocorticoizi pe cale orală, reducând în același timp rata exacerbărilor severe și creșterea FEV 1. Studiul a cuprins 210 pacienți cu astm bronșic, fără restricții din perspectiva valorilor inițiale ale biomarkerilor inflamatori de tip 2. Pacienți incluși în studiu necesitau corticosteroizi orali zilnic, în asociere cu utilizarea regulată a unor doze mari de corticosteroizi inhalatori și a unui tratament suplimentar de control al simptomatologiei. După optimizarea dozelor de corticosteroizi orali în timpul perioadei de screening, pacienților li s-a administrat dupilumab 300 mg (n=103) sau placebo (n=107) la interval de 2 săptămâni, timp de 24 de săptămâni, după o doză inițială de 600 mg sau placebo. Pacienților li s-a administrat în continuare, pe parcursul studiului, tratamentul lor obișnuit pentru astm bronșic; cu toate acestea, doza lor de corticosteroizi orali a fost redusă la interval de 4 săptămâni în timpul etapei de scădere a corticosteroizilor orali (săptămâna 4-20), atât timp cât s-a menținut controlul astmului bronșic. Criteriul final principal de evaluare a fost reducerea dozei de corticosteroizi orali, exprimată procentual, evaluată la nivelul populației totale cuprinse în studiu, din perspectiva unei comparații a dozei de corticosteroizi orali la săptămânile 20 până la 24, care a menținut controlul astmului bronșic cu doza de corticosteroizi orali optimizată anterior (la momentul inițial).

Modificarea procentuală a dozei de glucocorticoizi a fost de -70,1% în grupul cu dupilumab, comparativ cu -41,9% în grupul placebo (P <0,001); 80% față de 50% dintre pacienți au avut o reducere a dozei de cel puțin 50%, 69% față de 33% au avut o reducere a dozei la mai puțin de 5 mg pe zi și 48% față de 25% au întrerupt complet administrarea orală de glucocorticoizi. În ciuda reducerii dozei de glucocorticoizi, în populația generală, tratamentul

cu dupilumab a dus la o rată severă de exacerbare care a fost cu 59% (interval de încredere 95% [IC], 37 până la 74) mai mică decât cea din grupul placebo și a dus la un FEV 1care a fost cu 0,22 litri (IC 95%, 0,09 până la 0,34) mai mare. Reacțiile la locul injectării au fost mai frecvente cu dupilumab decât cu placebo (9% față de 4%).[20]

3. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

3.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - HAS

Dupixent (Dupilumab) a fost evaluat de către Comisia de Transparența din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 11 decembrie 2019.

Comisia a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de medicamentul **Dupixent** indicat la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, ca tratament adjuvant de întreținere pentru astm bronșic sever, însoțit de inflamație de tip 2 caracterizată prin eozinofilie și/sau valori crescute ale FeNO și inadecvat controlat cu doze medii până la mari de corticosteroizi inhalatori plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere a fost considerat **important**.

Comparatorii relevanți pentru Dupixent sunt medicamentele utilizate la pacienții cu astm bronșic sever. Bioterapiile disponibile în prezent în Franța nu vizează exact aceleași populații de pacienți cu astm ca dupilumab, aceste populații fiind acoperite parțial:

1. Pentru pacienții cu astm alergic persistent sever: Xolair (omalizumab), anticorp monoclonal anti-IgE.
2. Pentru pacienții cu astm eozinofilic sever, anticorpi monoclonali anti-IL-5: Fasenra (benralizumab), Nucala (mepolizumab). Cinqaero (reslizumab) este foarte puțin disponibil până în prezent în Franța.

Comisia de Transparenţă a dat aviz favorabil pentru includerea Dupixent în sistemul de compensare. Procentul de rambursare propus pentru această indicație a fost de 65%.

3.2 ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Medicamentul cu DCI Dupilumab se afla în proces de evaluare de autoritatea competenta din UK (NICE).

3.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

DUPIXENT (dupilumab) nu a fost evaluat de către The Scottish Medicines Consortium (SMC) pentru indicatia: "*tratamentul cu Dupixent este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, ca tratament adjuvant de întreținere pentru astm bronșic sever, însoțit de inflamație de tip 2 caracterizată prin eozinofilie și/sau valori crescute ale FeNO și inadecvat controlat cu doze medii până la mari de corticosteroizi inhalatori plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere*".

3.4 ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWIG

Medicamentul Dupixent a fost evaluat de Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate, IQWIG, la solicitarea, Comitetului Federal Comun (G-BA), în vederea determinării beneficiului terapeutic suplimentar. Raportul de evaluare A19-74 a fost publicat în data de 28 Noiembrie 2019.

Analiza gradului de probabilitate și amploarea beneficiului terapeutic suplimentar prezentat de Dupixent versus comparatorul potrivit în practica clinică din Germania este prezentată în tabelul de mai jos:

Tabel: Dupilumab - Probabilitatea si amploarea beneficiului suplimentar

Subindicatie	Terapie comparatoare adecvată[a]	Probabilitate si amploarea beneficiului suplimentar
Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani cu inflamație severă de tip 2b, cu insuficiență hepatică severă, care primesc deja doze mari de corticosteroizi inhalatori și cel puțin un alt medicament ca tratament de întreținere.	Escaladarea tratamentului individual al pacientului luând in considerare terapii anterioare precum: doze mari de corticosteroizi cu administrare inhalatorie (ICS) și bronhodilatoare cu durată lungă de acțiune (LABA) și anticolinergice cu durată lungă de acţiune (LAMA) sau doze mari de ICS și LABA și, eventual, LAMA și	Nu a fost dovedit beneficiu suplimentar
Adulți cu inflamație severă de tip 2 cu insuficiență hepatică severă, care primesc deja doze mari de ICS și cel puțin un alt medicament ca tratament de întreținere	Escaladarea tratamentului individuald al pacientului luand in considerare terapii anterioare și patogeneza astmului: • doze mari de ICS și LABA și LAMA sau • doze mari de ICS și LABA și, eventual, LAMA și omalizumab sau • doze mari de ICS și LABA și, eventual, LAMA și mepolizumabe sau reslizumabe sau benralizumab	Nu a fost dovedit beneficiu suplimentar

a: este prezentată terapia comparatoare adecvată stabilită de G-BA

b: Caracterizată printr-un număr crescut de granulocite eozinofile și/sau valori FeNO crescute

c: Tratamentul cu dupilumab a fost indicat numai in combinație cu doze mari de ICS și de cel puțin un alt medicament pentru tratamentul de întreținere

d: Potrivit G-BA, schema pas cu pas pentru tratamentul medicamentos din Ghidul National privind astmul bronșic in 2018 trebuia luată în considerare. Se presupune că, în indicația terapeutică a dupilumab, pacienții cu întrebarea 1 de cercetare sunt reprezentați în pașii 5-6 din schema pas cu pas pentru tratamentul medicamentos pentru copii și adolescenți, iar pacienții cu întrebări de cercetare 2 sunt reprezentați în etapele 4-5 ale schemei pas cu pas pentru tratamentul medicamentos pentru adulți. Indicația terapeutică cuprinde, de asemenea, pacienți pentru care nu mai există nicio opțiune de escaladare a tratamentului lor continuu

e: Timpul necesar pentru respectarea criteriilor aplicare/cerere

G-BA va decide cu privire la beneficiile suplimentare.

Studiile utilizate pentru evaluarea unui beneficiu suplimentar pentru grupul de pacienți considerat în comun de adolescenți și adulți au fost: RCTS DRI12544, QUEST și VENTURE. Datele privind studiile prezentate au fost irelevante pentru evaluarea beneficiului suplimentar al medicamentului dupilumab.

Așa cum s-a ilustrat în evaluarea dosarului Dupixent, datele prezentate de companie pentru evaluarea beneficiului suplimentar al dupilumab ca tratament adjuvant de întreținere la adulți cu inflamație severă de tip 2, controlată inadecvat, care primesc deja doze mari de corticosteroizi cu administrare inhalatorie și cel puțin un alt medicament de întreținere, nu sunt adecvate pentru derivarea unui beneficiu suplimentar al dupilumab în comparație cu terapia comparatoare adecvata.

Prin urmare, un beneficiu suplimentar al dupilumab nu este dovedit pentru acești pacienți.

Acest lucru se abate de la evaluarea companiei, care a demonstrează dovada beneficiului major suplimentar pentru populația comună de pacienți adolescenți și adulți pe baza subpopulaților pacienților cu doze mari de corticosteroizi cu administrare inhalatorie din studiile DRI12544 și QUEST, precum și pentru populația totală a studiului VENTURE utilizat de acesta.

3.5 ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Dupixent a fost evaluat tehnic de către de autoritățile competente din Germania (Comitetului Federal Comun - GBA), iar raportul a fost publicat în data 20 Feb 2020.

Dupixent este indicat ca terapie de întreținere adjuvantă la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani cu astm bronșic sever cu inflamație de tip 2, caracterizată printr-un număr crescut de eozinofile în sânge și/sau creșterea FeNO , care este insuficient controlată în ciuda corticosteroizilor inhalatori în doze mari (ICS) plus un alt medicament utilizat pentru terapia de întreținere.

4 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Dupilumab este rambursat în **9** state membre ale Uniunii Europene: Germania, Danemarca, Olanda, Finlanda, Suedia, Luxemburg, Austria, Franța, Slovacia.

5. DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Pentru analiza costurilor asociate tratamentului cu Dupixent *„la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, ca tratament adjuvant de întreținere pentru astm bronșic sever, însoțit de inflamație de tip 2 caracterizată prin eozinofilie și/sau valori crescute ale FeNO și inadecvat controlat cu doze medii până la mari de corticosteroizi inhalatori plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere”*, solicitantul a propus Omalizumabum (DC Xolair) drept comparator relevant, conform OMS 861/2014 actualizat.

Conform documentației depuse solicitantul a prezentat date privind costurile terapiei pentru doi comparatori: Omalizumabum (DC Xolair) respectiv DCI Benralizumabum (DC Fasenra).

În vederea efectuării calculului costurilor terapiei a fost utilizat prețul medicamentului publicat în Ordinului ministrului sănătății 1165/2020 actualizat pentru Dupixent de concentrație 300 mg si avizului de preț depus de către companie in documentație pentru Dupixent 200 mg.

- **Calculul costului terapiei cu DCI Dupilumab (DC Dupixent 300 mg)**

Dupixent 300 de mg este comercializat in cutie cu 2 seringi sau 2 stilouri injectoare (pen), cu un preţ cu amănuntul maximal cu TVA de 5.987,81 RON.

Conform RCP, doza recomandată de dupilumab la adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste) este:

- La pacienți cu astm bronșic sever și care se află în tratament cu corticosteroizi orali sau la pacienți cu astm bronșic sever și dermatită atopică moderată până la severă concomitentă sau la adulți cu rinosinuzită cronică severă concomitentă, însoțită de polipoză nazală, o doză inițială de 600 mg (două injecții de 300 mg), urmată de administrarea a 300 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni.

Costul anual pentru primul an de tratament cu DCI Dupilumab este de **80.835,3 Lei** (27 seringi x 2.993,905 Lei).

Costul anual pentru primul an de tratament cu DCI Dupilumab, în condițiile în care pentru prima doză se utilizează 3 seringi de 200 mg, este **83.586,115** lei.

- Pentru toți ceilalți pacienți, o doză inițială de 400 mg (două injecții de 200 mg), urmată de administrarea a 200 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni corespunzând săptămânilor 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49 și 51 într-un an de zile. În primul an sunt necesare 27 injecții, din care primele doua sunt pentru inițierea tratamentului.

Costul anual pentru primul an de tratament cu DCI Dupilumab este de **78,646.41 Lei** (27 seringi x 2.912,83 Lei).

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

- **Omalizumabum (DC Xolair)**

Xolair 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută (Novartis Europharm Limited) este comercializată în cutie cu 1 seringa preumpluta x 1 ml soluție injectabilă, care are un preţ cu amănuntul maximal cu TVA 1595,98 lei.

Conform RCP-ului, doza recomandată şi frecvenţa administrării adecvate de Xolair sunt stabilite în funcţie de cantitatea iniţială de IgE (UI/ml), determinată înainte de începerea tratamentului, şi greutatea corporală (kg). Înainte de administrarea dozei iniţiale, pacienţilor trebuie să li se determine concentraţia IgE prin orice determinare uzuală a IgE totale serice, pentru stabilirea dozei. Pe baza acestor determinări, pentru fiecare administrare pot fi necesare 75 până la 600 mg de Xolair, administrate fracţionat în 1 până la 4 injectări.

Este puţin probabil ca pacienţii cu concentraţia IgE mai mică de 76 UI/ml să obţină beneficii terapeutice.

Tabel. Doze folosite în funcţie de masa corporală şi de nivelul IgE serice totale determinate anterior începerii tratamentului:

Concentraţie iniţială IgE (UI/ml)	Greutate corporală (kg)								
	> 20 - 25	> 25 - 30	> 30 - 40	> 40 - 50	> 50 - 60	> 60 - 70	> 70 - 80	> 80 - 90	> 90 - 125
> 30 - 100	75	75	75	150	150	150	150	150	300
> 100 - 200	150	150	150	300	300	300	300	300	450
> 200 - 300	150	150	225	300	300	450	450	450	600
> 300 - 400	225	225	300	450	450	450	600	600	**450**
> 400 - 500	225	300	450	450	600	600	**375**	**375**	**525**
> 500 - 600	300	300	450	600	600	**375**	**450**	**450**	**600**
> 600 - 700	300	**225**	450	600	**375**	**450**	**450**	**525**	
> 700 - 800	**225**	**225**	**300**	**375**	**450**	**450**	**525**	**600**	
> 800 - 900	**225**	**225**	**300**	**375**	**450**	**525**	**600**		
> 900 - 1000	**225**	**300**	**375**	**450**	**525**	**600**			
> 1000 - 1100	**225**	**300**	**375**	**450**	**600**				
> 1100 - 1200	**300**	**300**	**450**	**525**	**600**				
> 1200 - 1300	**300**	**375**	**450**	**525**					
> 1300 - 1500	**300**	**375**	**525**	**600**					

Costul anual al terapiei cu Xolair pentru un pacient de 70 kg este de **82990,96 lei** (13 x4 x 1595,98 lei).

- **Calculul costului terapiei cu DCI BENRALIZUMABUM (DC FASENRA)**

Benralizumabum (DC Fasenra)

Fasenra 30mg soluție injectabilă în seringă preumplută (AstraZeneca AB) este comercializată în cutie cu 1 seringa preumplută de unică folosința x 1 ml soluție injectabilă, care are un preț cu amănuntul maximal cu TVA 10.550,13 lei.

Conform RCP-ului, doza recomandată de Fasenra este de 30 mg, administrată prin injecție subcutanată, la interval de 4 săptămâni pentru primele 3 doze, apoi la interval de 8 săptămâni.

Fasenra este indicat în tratamentul pe termen lung. Decizia de a continua terapia trebuie stabilită cel puțin anual, în funcție de severitatea afecțiunii, controlul exacerbărilor și numărul eozinofilelor din sânge.

Costul anual al terapiei cu DCI Benralizumabum este de **84.401,04** lei (8 doze x 10.550,13 lei).

Dupixent generează astfel economii cu 2,6% mai mult decât Xolair si cu 4,23% mai mult decât Fasenra, respectiv cu 0.96% mai mult decât Fasenra, având astfel impact bugetar neutru faţă de comparatori.

6. PUNCTAJ OBȚINUT

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1 HAS – BT1 - Beneficiu terapeutic important în indicația evaluata	**15**
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE – raport nepublicat **2.2. SMC - raport nepublicat**	**0**
2.3. IQWIG / G-BA- aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP	**15**
3. Statutul de compensare al DCI Dupilumab în statele membre ale UE– 9 țări	**20**
4. Costurile terapiei	
Impact bugetar neutru față de comparator	**15**
• **TOTAL PUNCTAJ**	**65 puncte**

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Dupilumab (DC Dupixent 300 mg)** pentru indicația: *''tratamentul la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, ca tratament adjuvant de întreținere pentru astm bronșic sever, însoțit de inflamație de tip 2 caracterizată prin eozinofilie și/sau valori crescute ale FeNO și inadecvat controlat cu doze medii până la mari de corticosteroizi inhalatori plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere,,* **întrunește punctajul de includere condiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate***.**

8. RECOMANDARI

Recomandăm actualizarea protocoalelor terapeutice astfel DCI Dupilumab (DC Dupixent 300 mg) să fie inclusă în schemele terapeutice pentru *''tratamentul la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, ca tratament adjuvant de întreținere pentru astm bronșic sever, însoțit de inflamație de tip 2 caracterizată prin eozinofilie și/sau valori crescute ale FeNO și inadecvat controlat cu doze medii până la mari de corticosteroizi inhalatori plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere,,.*

Calcul statut de compensare :

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

DC	Cost tratament lunar	Coplata pentru un nivel de compensare 50% (sublista B)	Coplata pentru un nivel de compensare 90% (sublista A)	Salariul minim brut Febr 2021	Grad de îndatorare maxim 20% din salariul minim brut)	50% din grad maxim de îndatorare
Dupixent	6.965,5 lei	3.482,75 lei	696,55 lei	2300 lei	460 lei	230 lei

Conform OMS 861/2014 cu modificările si completările ulterioare, anexa 1, art. 1 , lit. k […] *„se calculează costul tratamentului/an, se stabileşte costul minim lunar, se stabileşte nivelul contribuţiei personale lunare a pacientului pe "procent" de compensare aferente sublistelor A, B şi D din costul minim lunar; se stabileşte cuantumul maxim de îndatorare aplicând 20% la venitul minim brut în vigoare la data evaluării; dacă contribuţia personală pe nivelul de compensare 20% este mai mare sau egală cu 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuţia personală pe nivelul de compensare 20% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista D; dacă contribuţia personală pe nivelul de compensare 50% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuţia personală pe nivelul de compensare 50% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista B; dacă contribuţia personală pe nivelul de compensare 90% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus la nivel de compensare 100% într-o secţiune a sublistei C; dacă contribuţia personală pe nivelul de compensare 90% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista A”*

Referințe:

1. *Global Initiative for Asthma (GINA). 2018 GINA report, global strategy for asthma management and prevention. 2018a. http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention. Accessed April 24, 2018;*
2. *Raza A, Oriss TB, Wenzel SE, **Fenotipuri moleculare emergente de astm.** Am J Physiol Lung Cell Mol Fiziol. 2015; **308**: L130-L140*
3. *Wenzel SE. **Fenotipuri de astm: evoluția de la abordările clinice la cele moleculare.** Nat Med. 2012; **18** : 716-725;*
4. *Chung KF. **Fenotiparea astmului: o necesitate pentru o precizie terapeutică îmbunătățită și noi terapii vizate.** J Intern Med. 2016; **279** : 192-204;*
5. *Peters SP, Ferguson G., Deniz Y., Reisner C., **Astmul necontrolat: o revizuire a prevalenței, sarcinii bolii și opțiunilor de tratament.** Respir Med. 2006; **100** : 1139-1151;*
6. *Colice GL., Ostrom NK., Geller DE și colab. **Sondajul CHOICE: rate ridicate de astm persistent și necontrolat în Statele Unite.** Ann Allergy Asthma Immunol. 2012; **108** : 157-162;*
7. *Chen H., Gould MK., Blanc PD și colab. **Grupul de studiu TENOR. Controlul astmului, severitatea și calitatea vieții: cuantificarea efectului bolii necontrolate.** J Allergy Clin Immunol. 2007; **120** : 396-402;*
8. *Fletcher M., Jha A., Dunlop W și colab. **Pacientul a raportat sarcina astmului asupra utilizării resurselor și a productivității în 11 țări din Europa.** Adv Ther. 2015; **32** : 370-380;*
9. *Chen H., Blanc PD., Hayden ML și colab. **Evaluarea pierderii de productivitate și a afectării activității în astmul sever sau dificil de tratat.** Valoarea sănătății. 2008; **11** : 231-239;*
10. *Bai TR., Vonk JM., Postma DS., Boezen HM., **Exacerbările severe prezic scăderea excesivă a funcției pulmonare în astm.** Eur Respir J. 2007; **30** : 452-456;*
11. *O'Byrne, prim-ministru., Pedersen S., Lamm CJ., Toaletă bronzată Busse WW Grupul anchetatorilor START **Exacerbări severe și scăderea funcției pulmonare în astm.** Am J Respir Crit Care Med. 2009; **179** : 19-24*
12. *Sabin BR., Greenberger PA., **Capitolul 13: Astm posibil (aproape) fatal.** Alergie Astm Proc. 2012; **33** : S44-S46;*
13. *Hammad H, Lambrecht BN. **Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma.** Nat Rev Immunol. 2008;8:193-204;*

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

14. *Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS, et al.* ***Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study.*** *J Allergy Clin Immunol. 2009;124(5):895-902.e1-4 ;*
15. *Upton J, Lewis C, Humphreys E, Price D, Walker S.* ***Asthma-specific health-related quality of life of people in Great Britain: a national survey.*** *J Asthma. 2016;53(9):975-982;*
16. *Luskin AT, Antonova EN, Broder MS, Chang EY, Omachi TA, Ledford DK.* ***Health care resource use and costs associated with possible side effects of high oral corticosteroid use in asthma: a claims-based analysis.*** *Clinicoecon Outcomes Res. 2016;8:641-648;*
17. ***Ghidul de management pentru astm al Societatii Romane de Pneumologie****, https://www.srp.ro/ghiduri/Ghid%20Roman%20Management%20Astm.pdf , accesat septembrie 2020*
18. *Sally Wenzel, Mario Castro, Jonathan Corren, Jorge Masperoet all.* ***Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial*** *Lancet, 2016 Jul 2;388(10039):31-44.;*
19. *Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, Papi A, Wenzel SE and colab. Liberty Asthma QUEST:* ***Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma.*** *Adv Ther . 2018 May;35(5):737-748;*
20. *Klaus F. Rabe, D., Dr. Parameswaran Nair, Guy Brusselle and colab.* ***Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma*** *N Engl J Med . 2018 Jun 28;378(26):2475-2485;*
21. ***Rezumatul caracteristicilor produsului Dupilumab****, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191024146197/anx_146197_ro.pdf, accesat septembrie 2020;*
22. ***Raportul Comisiei de transparenta HAS Dupilumab****, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17909_DUPIXENT_PIC_EI_Avis3_CT17909&17925_EPI654.pdf, accesat septembrie 2020;*
23. ***Decizie evaluare Dupilumab-G-BA****, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4175/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-482_BAnz.pdf, accesat septembrie 2020;*
24. ***IQWIG- Commission A19-74 - Dupilumab - Extract of dossier assessment - Version 1.0****, https://www.google.com/search?q=A19-74_Dupilumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf&rlz=1C1GCEU_roRO899RO899&oq=A19-74_Dupilumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf&aqs=chrome..69i57j69i60.1521j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8 , accesat septembrie 2020.*

Raport finalizat la data de: 26.02.2020

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu