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

INDICAȚII: ***tratamentul dermatitei atopice forma moderată până la severă la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică***

Data depunerii dosarului	**10.11.2020**
Numărul dosarului:	**17883**

Recomandare: adăugare forma farmaceutică

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 stilou injector (pen) preumplut

1.3. Cod ATC: D11AH05

1.4. Data eliberării APP: 02/2017

1.5. Deținătorul de APP: Sanofi-Aventis Groupe-Franța reprezentat prin S.C. Sanofi Romania SRL

1.6. Tip DCI: cunoscută

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

Forma farmaceutică	**Sol inj. In stilou injector (pen) preumplut**
Concentrația	300 mg
Calea de administrare	subcutanata
Mărimea ambalajului	Cutie cu 2 stilouri injectoare (pen) preumplute x 2 ml sol. inj. in pen preumplut

1.8. Preț conform O.M.S nr. 1165/2020 actualizat:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	**5.825,66 Lei**
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	2.912,83 Lei

1.1. Indicații terapeutice și dozele de administrare conform RCP Dupixent:

Indicaţie	**Doza recomandată**	**Durata medie a tratamentului**
Dupixent este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice forma moderată până la severă la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.	Doza recomandată de dupilumabum pentru pacienții adulți este de 600 mg (două injecții subcutanate de 300 mg) ca doză inițială, urmată de administrarea injectabilă subcutanată a unei doze de 300 mg, la interval de 2 săptămâni. Dupilumabum poate fi utilizat în asociere sau neasociat cu corticosteroizi cu administrare topică. Pot fi utilizați și inhibitorii de calcineurină cu administrare topică, însă aceștia trebuie să fie rezervați numai pentru zonele problematice, precum fața, gâtul, zonele intertriginoase și genitale.	Tratament cronic

1.10. Compensare actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 *pentru aprobarea Listei 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, republicată în Monitorul Oficial medicamentul cu DCI Dupilumab este menționat în SUBLISTA C *aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%* la 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 în G31g: Dermatita atopică, poziția 1, notat cu semnul specific încheierii contractelor cost-volum „Ω".

Condițiile de rambursare a medicamentului dupilumab ca terapie pentru indicațiile enumerate la punctul 1.9, prevăzute în Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 *pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în 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,* aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare (Ordin care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. nr. 866/649/2020 publicat în M.Of.), sunt:

*„ 1. **Dermatita atopică (D.A.)** este o afecţiune inflamatorie cronică, care afectează în mod caracteristic prima copilărie dar poate debuta la toate grupele de vârstă. Aproximativ 60% din cazuri apar în primul an de viaţă, şi până la 85% debutează până la 5 ani. Se apreciază prevalenţa ca fiind între 10 - 25% la copii şi 2 - 4% până la 10% la adulţi. D.A. este o afecţiune multifactorială din care menţionăm mecanisme genetice (predispoziţia ereditară), factori imunologici, afectarea funcţiei de barieră tegumentară etc. În prezent se discută despre probabilitatea de a exista endotipuri ale acestei afecţiuni.*

2. Scoruri şi Clasificare

Clasificarea dermatitei atopice are în vede indicatori clinici: suprafaţa tegumentului afectat, regiunea topografică afectată şi caracteristica afectării cutanate precum şi simptome subiective sintetizate în scorul SCORAD (SCoring Atopic Dermatita). Valoarea maximă a acestui scor este de 103.

Dermatita atopică:

- forma uşoară SCORAD < 25

- forma moderată SCORAD 25 - 40

- forma severă SCORAD > 40

Pentru evaluarea pacienţilor se folosesc şi elemente referitoare la calitatea vieţii pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) şi se apreciază răspunsul terapeutic. Se consideră afecţiune severă la un scor mai mare de 10.

3. Diagnosticul pacientului cu D.A.

- diagnosticul pacientului suferind de D.A. se realizează pe baza anamnezei, antecedentelor heredocolaterale şi personale şi a examenului clinic cu obiectivare prin scorul SCORAD

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

- pentru diagnosticul de certitudine se utilizează criteriile Hanifin & Rajka (vezi anexa 4).

- pentru iniţierea şi monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenţilor biologici sunt necesare investigaţii pentru eventuale reacţii adverse sau complicaţii conform Fişei de evaluare şi monitorizare a pacientului cu D.A. forma moderat-severă aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, electroliţi (Na+, K+), ASAT, ALAT, GGT, IgE, LDH, examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA, radiografie pulmonară. La iniţierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverinţă de la medicul de familie cu bolile cronice pentru îngrijire cărora este în evidenţă. În cazul afecţiunilor care reprezintă contraindicaţii relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică este obligatorie pentru toţi pacienţii cu D.A. în tratament cu agent biologic. În funcţie de particularităţile medicale ale pacientului, medicului curant va solicita şi alte evaluări paraclinice şi interdisciplinare.

4. Tratamentul pacientului cu D.A.

D.A. este o afecţiune cu evoluţie cronică, cu numeroase episoade de acutizare. Tratamentele utilizate până în prezent în D.A. îşi propun să obţină remisiunea sau diminuarea leziunilor şi să reducă simptomatologia subiectiva până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariţia puseelor de acutizare nu este previzibilă şi nu poate fi prevenită prin administrare unii terapii topice. Din aceste considerente şi nu numai, medicaţia în D.A. trebuie să fie eficientă şi sigură în administrare pe termen lung.

Terapia topică constituie o opţiune de tratament frecvent utilizată atât ca monoterapie în formele uşoare cât şi ca terapie adjuvantă în formele moderat-severe. Eficienţa acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii, indiferent dacă vorbim despre dermatocorticoizi, inhibitori topici de calcineurina sau creme emoliente.

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

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

Terapia sistematică actuală cu utilizarea de agenţi biologici induce remisiuni de lungă durată şi permite o calitate a vieţii normală a pacienţilor cu forme moderat sau severe de D.A.

5. Terapiile biologice disponibile în România

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

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice forma moderată la severă la pacienţii adulţi care sunt candidaţi pentru terapie sistemică.

Doza de dupilumab pentru pacienţii adulţi este de 600 mg (două injecţii de 300 mg) ca doza iniţială, urmată de administrare injectabilă subcutanată a unei doze de 300 mg, la interval de 2 săptămâni. Dupilumab se administrează injectabil subcutanat la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepţia unei zone circulare cu o sferă de 5 cm situată periombilical. Dacă injecţia este administrativă de o alta persoană, poate fi şi i regiunea superioara a braţului.

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

Unii pacienţi cu răspuns parţial pot prezenta ulterior o îmbunătăţire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuşi posibil ca pacienţii să fie retrataţi cu succes.

6. Criterii de includere în tratamentul cu agenţi biologici pentru pacienţii adulţi (peste 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienţilor pentru agenţi biologici:

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

şi

- DLQI > 10

şi

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

şi

- eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii:

• a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător) după cel puţin 2 luni de la iniţierea tratamentului şi

- îmbunătăţire a scorului DLQI cu mai puţin de 5 puncte de scorul de la iniţierea tratamentului, după cel puţin 2 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care menţionăm:

o corticoterapie sistemică

o ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic

o fototerapie UVB cu banda îngustă sau PUVA terapie(minim 4 şedinţe/săptămâna)

sau

• a devenit intolerant sau are contraindicaţii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

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

sau

• sunt cu o boală cu recădere rapidă

7. Consimţământul pacientului

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile şi beneficiile terapii biologice. Informaţii scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziţie timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declaraţia de consimţământ la iniţierea terapiei biologice. (a se vedea Anexa 2).

8. Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu agenţi biologici

Toţi pacienţii trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic şi investigaţiile cerute de iniţierea terapiei biologice.

Contraindicaţii absolute (se vor exclude):

1. Pacienţi cu infecţii severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoza activă, infecţii oportuniste;

2. Antecedente de hipersensibilitate la duplilumab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;

3. 3.Administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (excepţie pentru situaţii de urgenţă unde se solicită avizul explicit al medicului infecţionist)

4. Orice alte contraindicaţii absolute recunoscute agenţilor biologici.

Contraindicaţii relative:

1. Sarcina şi alăptare

2. Infecţii parazitare (Helminth)

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

4. Afecţiuni însoţite de eozinofilie

5. Infecţie HIV sau SIDA

6. Afecţiuni maligne sau premaligne

7. PUVA-terapie peste 200 şedinţe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina

8. Conjunctivita şi cheratita

9. Orice alte contraindicaţii relative recunoscute agenţilor biologici

EVALUAREA TRATAMENTULUI

Evaluarea tratamentului este realizata pentru siguranţa pacientului şi pentru demonstrarea eficacităţii terapeutice.

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic şi biologic al pacientului. Sunt esenţiale pentru detectarea cât mai rapida a apariţiei unor evenimente medicale care necesita intervenţia medicului.

Eficacitatea clinica se defineşte prin obţinerea unui răspuns la tratament faţă de momentul iniţial, obiectivat prin scorurile specifice.

Ţinta terapeutică se defineşte prin:

- scăderea cu 50% a scorului SCORAD faţă de momentul iniţierii

şi

- scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI faţă de momentul iniţierii

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic se face atunci când la evaluarea atingerii ţintei terapeutice nu s-a obţinut ţinta terapeutice. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariţiei unei reacţii adverse severe. În situaţiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice (deşi pacientul se afla în ţinta terapeutică - de ex. sarcina, intervenţie chirurgicală etc.), tratamentul poate fi reluat după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice.

Dacă se întrerupe voluntar tratamentul biologic pentru o perioadă de minim 12 luni, este necesară reluarea terapiei convenţionale sistemice şi doar în cazul unui pacient nonresponder (conform definiţiei anterioare) sau care prezintă reacţii adverse importante şi este eligibil conform protocolului se poate reiniţia terapia biologică. Dacă întreruperea tratamentului biologic este de data mai mică şi pacientul este responder conform definiţiei de mai sus, se poate continua terapia biologică.

Calendarul evaluatorului:

1. evaluare pre-tratament

2. evaluarea siguraţiei terapeutice şi a eficacităţii clinice la 3 luni

3. prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la iniţierea terapiei biologice.

4. monitorizarea menţinerii ţintei terapeutice şi a siguranţei terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a ţintei terapeutice (vezi 3.).

1. Evaluarea de pre-tratament

Pacientul trebuie evaluat de iniţierea tratamentului cu agent biologic (evaluare pre-tratament) prin următoarele de investiţii:	
Severitatea bolii	*SCORAD şi DLQI*
Stare generală (clinica de simptomatologie şi examen)	
Infecţie TBC	*- testul cutanat tuberculinic sau*
	- IGRA
Teste serologice	*- HLG, VSH*
	- creatinina, uree, electroliţi (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH
Urina	*analiza urinii*

Radiologie	*Radiografie cardio-pulmonară*
Alte data de laborator semnificativ	*- după caz*

2. Evaluarea siguranţei terapeutice şi a eficacităţii clinice

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranţa terapeutică şi eficacitatea clinică la 3 luni de la iniţierea terapiei cu agent biologic prin următoarele investigaţii:	
Severitatea bolii	*SCORAD şi DLQI reduse*
Stare generală (clinica de simptomatologie şi examen)	
Teste serologice	*- HLG, VSH*
	- creatinina, uree, electroliţi (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH
Urina	*- analiza urinii*
Alte data de laborator semnificativ	*- după caz*

3. Prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la iniţierea terapiei biologice	
Severitatea bolii	*SCORAD redus cu 50% faţă de momentul iniţierii şi DLQI (scăderea scorului cu minim 5 puncte faţă de momentul iniţierii)*
Teste serologice	*HLG, VSH*
	creatinina, uree, electroliţi (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH
Urina	*Analiza urinii*
Alte data de laborator semnificativ	*după caz*

4. Monitorizarea menţinerii ţintei terapeutice şi a siguranţei terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a ţintei terapeutice		
		Monitorizare
Severitatea bolii	*- SCORAD redus cu 50% faţă de scorul iniţial* *- DLQI (menţinerea reducerii scorului cu minim 5 puncte faţă de scorul iniţial).*	*la fiecare 6 luni*
Stare generală (clinica de simptomatologie şi examen)	*Manifestări clinice (simptome şi/sau semne) sugestive pentru: infecţii, malignaţi etc.*	*la fiecare 6 luni*
Infecţie TBC	*- testul cutanat tuberculic* *sau* *- IGRA*	*După primele 12 luni pentru pacienţii care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanată sau IGRA.* *Începând cu al doilea an şi pentru aceştia se solicită doar avizul medicului pneumolog* *Pentru ceilalţi pacienţi doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog* *Dacă se consideră necesar de către medicul pneumo-ftiziolog sau dermatolog se efectuează din nou analizele (test cutanat sau IGRA).*
Teste serologice	*HLG, VSH*	*la fiecare 6 luni*
	creatinina, uree, electroliţi (Na+, K+),	*la fiecare 6 luni*

	TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT,IgE, LDH	
Urina	*analiza urinii*	*la fiecare 6 luni*
Radiologie	*radiografie cardio-pulmonară*	*Anual*
Alte data de laborator semnificativ	*după caz*	*după caz*

PRESCRIPTORI: tratamentul se iniţiază şi se continuă de medici din specialitatea dermatologie-venerologie.
Aceştia au obligaţia de a introduce pacientul în Registrul Naţional de Dermatită Atopică.

Anexa Nr. 1

SCORUL DLQI pentru adulţi

Scorul DLQI
Scorul DLQI - Dermatologic Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie.
Scorul DLQI poate fi utilizat pentru oricare afecţiune cutanată.
Pacientul la cele 10 întrebări referindu-se la experienţa sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:
Scorul DLQI pentru adulţi

Unitatea sanitară:	*Data:*
Nume pacient:	*Diagnostic:*
Semnătura pacient:	*Nume şi parafa medic:*
Adresa:	*Scor:*

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

1. În ultima săptămână, cât de mult aţi simţit senzaţii de mâncărime, înţepături, dureri sau rană la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât aţi fost de jenat sau conştient de boală datorită pielii dvs.?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la cumpărături sau cu îngrijirea casei şi a grădinii?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat problema dvs de piele alegerea hainelor cu care v-aţi îmbrăcat?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele activităţile sociale sau cele de relaxare?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicaţi un sport?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la serviciu sau studiu?

Da/Nu Nerelevant
Dacă "nu" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?
Mult/Puţin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăţi cu partenerul sau oricare din prietenii apropiaţi sau rude?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăţi sexuale?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă tratamentul pentru afecţiunea dvs., de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

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

- 1 pentru "puţin"

- 2 pentru "mult"

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

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

Interpretarea scorului:

0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului

2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului

6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului

11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului

21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

Anexa Nr. 2

Declaraţie de consimţământ pacient adult

DECLARAŢIE DE CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul/Subsemnata ..... menţionez că mi-a fost explicat pe înţelesul meu diagnosticul, planul de tratament şi mi s-au comunicat informaţii cu privire la gravitatea bolilor, precum şi posibilele reacţii adverse sau implicaţii pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv într-o eventuala sarcina şi îmi asum şi însuşesc tratamentele propuse şi voi respecta indicaţiile date.

Am luat la cunoştinţă că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidenţialitatea deplină asupra datelor mele personale şi medicale, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătăţirea îngrijirii mele medicale, cât şi la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienţilor.

|¯| (pentru paciente) Declar pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei nu sunt însărcinată şi nu alăptez şi mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunţ medicul curant dermato-venerolog.

Am înţeles informaţiile prezentate şi declar în deplină cunoştinţă de cauză că mi le însuşesc în totalitate, aşa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr. .....

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

Pacient: (completaţi cu MAJUSCULE)	*Medic: (completaţi cu majuscule)*
NUME	*NUME .....*
PRENUME	*PRENUME .....*
Semnătura pacient:	*Semnătura şi parafa medic:*
Data: _ _/_ _/_ _ _ _	

Anexa Nr. 3

Fişa de evaluare şi monitorizare a pacientului adult cu D.A. forma moderat-severă aflat în tratament cu agent biologic	
PACIENT	
Nume	*Prenume .....*
Data naşterii: |¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|	*CNP: |¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|*

Adresa .....
.....
Telefon .....
Medic curant dermatolog:
Nume ..... Prenume .....
Unitatea sanitară .....
Adresa de corespondenţă .....
Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....
Parafa: Semnătura:
I. CO-MORBIDITĂŢI:
Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la fiecare rubrică, iar dacă răspunsul este DA, furnizaţi detalii)

	DA/NU	*Data diagnostic (lună/an)*	*Tratament actual*
Infecţii acute			
Infecţii recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Astm bronşic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă |¯| oral |¯| insulină |¯|			
Afecţiuni sanguine - descrieţi			
Reacţii (boli) alergice locale |¯| - generale |¯|			
Afecţiuni cutanate			

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

Neoplasme - descrieţi localizarea			
Spitalizări			
Intervenţii chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC D.A. (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)
Certificat de diagnostic de D.A.: anul _ _ _ _ luna _ _
Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _
III. TERAPII CLASICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pretratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiilor
(în cazul modificării dozelor se trece data de începere şi de oprire pentru fiecare doza)

Medicament	*Doză*	*Data începerii*	*Data opririi*	*Observaţii (motivul întreruperii, reacţii adverse*), ineficienţă etc.)*
**) termenele de "reacţii adverse" se referă la reacţii adverse majore, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează la această categorie şi nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.*				
În caz de intoleranţă MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexaţi documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizaţi detalii privitor la alta terapie actuală.				

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

Medicament	*Doza actuală*	*Din data de:*	*Puteţi confirma că pacientul foloseşte continuu această doză - DA/NU*

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU D.A.:

Medicament	*Doză*	*Date începerii*	*Observaţii (motivul introducerii)*

VI. EVALUAREA CLINICĂ:
Date: _ _/_ _/_ _ _ _ _
Greutate (kg): _ _ _ Talie (cm): _ _ _

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

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:
Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog
Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	*Data*	*Rezultat*	*Valori normale*
VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			

Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
Electroliţi (Na+, K+)			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
IgE			
LDH			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau			
IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUS:
INIŢIERE |¯|
Agent biologic (denumire comercială) ..... (DCI) .....

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

IX. REACŢII ADVERSE (RA) legat de terapia D.A. (descriere a RA apărute de la completarea ultimei fişe de evaluare; prin RA se înţelege fiecare eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate faţă de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....

X. COMPLIANŢA LA TRATAMENT:

Bună |¯| Necorespunzătoare |¯|

XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:

.....

NOTA:

Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Datele se introduc obligatoriu în Registrul Naţional de D.A. Este obligatorie introducerea în Registrul Naţional de D.A. şi a unui pacient care are terapie convenţională sistemică din momentul iniţierii acesteia sau din momentul preluării pacientului de către medicul dermatolog curant (cu menţionarea la rubrica de observaţii din Registru a documentelor justificative - nr. de înregistrare consultaţie, reţeta etc.) pentru a avea dovada eligibilităţii acestuia.

Completarea fişei se face la iniţierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice, la şase luni de la iniţierea terapiei biologice şi apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, rezultate analize medicale etc.) la medicul curant pentru eventuala solicitare a forurilor abilitate.

Anexa Nr. 4

Standardul de diagnosticare a Hanifin & Rajika

1. Trebuie să aibă trei sau mai multe caracteristici de bază descrise mai jos
(1) Prurit
(2) Morfologia şi distribuţia tipică:
- Lichenificare flexurală la adulţi
- Erupţii faciale şi pe zonele de flexie la sugari şi copii
(3) Dermatită cronică sau cu recăderi
(4) Antecedente personale sau familiale de atopie (astm bronşic, rinită, dermatită atopică)
2. Trebuie să aibă trei sau mai multe caracteristici minore următoarele:

(1) Xeroza
(2) Ihtioză/hiperlinearitate palmară, keratoză pilară
(3) Reacţie imediată (de tip I) la testele cutanate
(4) IgE seric crescut
(5) Vârsta precoce a debutului
(6) Tendinţa spre infecţii cutanate (în special Staph. aureus şi herpes simplex)
(7) Dermatită nespecifică a mâinii sau piciorului
(8) Eczema mamelonară
(9) Cheilită
(10) Conjunctivită recurentă
(11) Pliul infraorbitar Dennie -Morgan
(12) Keratoconus
(13) Cataractă subcapsulară anterioară
(14) Pigmentare periorbitară
(15) Paloare facială, eritem facial
(16) Pitiriazis alb
(17) Pliuri anterioare ale gâtului
(18) Prurit indus de hipersudoraţie
(19) Intoleranţă la lâna şi solvenţi lipidici
(20) Dermatita foliculară
(21) Intoleranţă alimentară
(22) Leziuni influenţate de mediu şi factori emoţionali
(23) Dermografism alb şi albire întârziată

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 modificat prin ordinul nr. 1353 din 31 iulie 2020, **adăugarea** este definită ca *includerea în cadrul aceleași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populaţional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale […] Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adaugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz,* ***comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.***

2.1. *Creare adresabilitate pacienți:* Dupilumab se administrează în tratamentul dermatitei atopice forma moderată până la severă la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică, 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. Pentru doza inițială de 600 mg se administrează consecutiv două injecții de Dupixent 300 mg, în două locuri de administrare diferite.

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.

2.2. *Nivel de compensare similar:* DCI Dupilumab este menționat în SUBLISTA C *aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%* la 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 în G31g: Dermatita atopică, poziția 1, notat cu semnul specific încheierii contractelor cost-volum „Ω".

2.3. *Statele Membre UE în care DCI Dupilumab este compensat:* Conform declaraţiei pe proprie răspundere a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă, Dupixent este rambursat în 10 ţări din Uniunea Europeană: Anglia, Franţa, Germania, Italia, Austria, Danemarca, Finlanda, Olanda, Suedia, Luxemburg.

2.4. Impactul bugetar

Conform OMS 861/2014 modificat şi completat prin OMS 1353/2020, *Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz,* ***comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.***

În vederea efectuării calculului costurilor terapiei au fost utilizate prețurile medicamentelor publicate în Canamed versiunea publicată la 1 iulie 2020, cu modificările şi completările ulterioare:

Dupixent 300 de mg este comercializat în cutie cu 2 seringi preumplute cu un preţ cu amănuntul maximal cu TVA de 5.825,66 RON.

Dupixent 300 de mg este comercializat in cutie cu 2 stilouri injectoare (pen) preumplute cu un preţ cu amănuntul maximal cu TVA de 5.825,66 RON.

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

Astfel:

Costul anual al terapiei cu Dupilumab 300 mg comercializat în cutie cu 2 seringi preumplute pentru un pacient este de 78.646,41 lei (27 x 2912,83 lei).

Costul anual al terapiei cu Dupilumab 300 mg comercializat în cutie cu 2 stilouri injectoare (pen) pentru un pacient este de 78.646,41 lei (27 x 2912,83 lei).

Conform O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, în cazul situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru.

3. Recomandări

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Dupilumab pentru indicaţia :" *tratamentul dermatitei atopice forma moderată până la severă la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică"* prin includerea noii forme faraceutice.

Raport finalizat la data de: 24.08.2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu