

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DUPILUMABUM

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

Data depunerii dosarului
Numărul dosarului

26.07.2024
24156

PUNCTAJ: 75

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: DUPILUMABUM

1.2. DC: Dupixent 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

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

1.3. Cod ATC: D11AH05

1.4. Data eliberării APP: 26 Septembrie 2017

1.5. Deținătorul de APP: Sanofi Winthrop Industrie, Franța

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă

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

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentrația	300 mg (150 mg/ml)
Calea de administrare	administrare subcutanată
Mărimea ambalajului	cutie cu 2 seringi preumplute din sticlă transparentă de tip 1 siliconată, cu un ac fix din oțel inoxidabil, cu perete subțire x 2 ml sol. inj. în seringă preumplută; cutie cu 2 seringi preumplute din sticlă transparentă de tip 1 siliconată, cu un ac fix din oțel inoxidabil, cu scut pentru ac, cu perete subțire x 2 ml sol. inj. în seringă preumplută; cutie cu 2 stilouri injectoare (pen) preumplute cu capac rotund și o fereastră de vizualizare ovală înconjurată cu o săgeată x 2 ml sol. inj. în pen preumplut; cutie cu 2 stilouri injectoare (pen) preumplute, cu capac pătrat cu margini și o fereastră ovală fără săgeată x 2 ml sol. inj. în pen preumplut.

1.8. Preț conform O.M.S. nr 2408/2023 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 1.080/29.10.2024:

Denumire Comercială	Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)
Dupixent 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută (pentru ambele ambalaje descrise)	5.493,03 lei	2.746,51 lei
Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut cu capac rotund	5.841 lei	2.920,5 lei
Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut cu capac pătrat	5.835,88 lei	2.917,94 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP:

Indicația terapeutică

Prurigo Nodularis (PN)

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

Doze

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

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

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

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

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.

Pentru indicațiile care necesită o doză inițială de 600 mg, trebuie administrate două injecții de 300 mg consecutiv, în locuri de injectare 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.

PRECIZARE SETS

Reprezentantul deținătorului 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: „*Dupixent este indicat pentru tratamentul adulților cu prurigo nodularis (PN) moderat până la sever, care sunt candidați pentru terapie sistemică*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, respectiv: „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*”.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS - Haute Autorité de Santé

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

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

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

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

Ținând cont de următoarele elemente::

- demonstrarea superiorității dupilumabului în comparație cu placebo în două studii dublu orb, randomizate de fază III, cu un efect semnificativ și relevant clinic asupra:

- procentului de pacienți cu o reducere a scalei numerice de evaluare a intensității pruritului ≥ 4 puncte între momentul includerii și săptămâna 12 (studiul LIBERTY-PN-PRIME2) sau săptămâna 24 (studiile LIBERTY-PN-PRIME și LIBERTY-PN-PRIME2),

- variația scorului DLQI al calității vieții (Indicele Dermatologic al Calității Vieții),
- variația scorului durerii cutanate (Skin Pain-NRS) și
- variația scorului HADS (Scala Anxietății și Depresiei de Spital) care evaluează anxietatea și depresia (în LIBERTY-PN-PRIME),

- absența demonstrării superiorității dupilumabului în comparație cu placebo asupra calității somnului, aceasta fiind puternic influențat de simptomele din prurigo nodularis,

- toleranța comparabilă cu cea observată la celelalte indicații ale dupilumabului, marcată în principal de apariția rinofaringitei, a infecțiilor ale căilor respiratorii superioare, a tulburărilor oculare (conjunctivită, keratită, keratoconjunctivită) și a reacțiilor la locul injectării,

Comisia de Transparență consideră că medicamentul Dupixent 300 mg asigură o îmbunătățire moderată a beneficiului real (ASMR III) în gestionarea prurigoului nodularis moderat până la sever la adulții care necesită tratament sistemic.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

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

- Nu există o îngrijire standard pentru prurigo nodularis, dar în cadrul NHS, îngrijirea începe de obicei cu tratamente aplicate local pe piele pentru a ameliora simptomele. Alte tratamente sunt adăugate ulterior pe măsură ce simptomele devin mai severe. Dupilumab ar putea fi utilizat ca alternativă pentru unele dintre aceste tratamente ulterioare.

- Dovezile din studiile clinice arată că dupilumab ameliorează simptomele pacienților cu prurigo nodularis în comparație cu cea mai bună îngrijire de susținere, însă studiile clinice nu au inclus multe dintre tratamentele care sunt de obicei utilizate în cadrul NHS. Astfel, rezultatele studiilor sunt incerte și nu pot fi generalizate în cadrul NHS.

- Estimările cost-eficacitate sunt incerte și peste intervalul pe care NICE îl consideră a fi o utilizare acceptabilă a resurselor NHS.

SMC - Scottish Medicines Consortium

Conform raportului de evaluare nr. SMC2598 publicat pe site-ul SMC la data de 12 Februarie 2024, **dupilumab este recomandat** în cadrul NHS Scoția pentru tratamentul adulților cu prurigo nodularis moderat până la sever, atunci când tratamentul sistemic este adecvat.

Comisia a luat această decizie ținând cont de rezultatele a două studii dublu orb, randomizate, de fază III, în care tratamentul cu dupilumab a dus la îmbunătățiri semnificative statistic și clinic ale severității pruritului (măsurată prin reducerea scalei numerice de evaluare a intensității pruritului ≥ 4 puncte de la valoarea inițială la valoarea din săptămâna 24) la pacienții cu PN, comparativ cu placebo.

IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Concluzia rapoartelor de evaluare nr. A23-82/14.09.2023 și nr. A23-24/ 28.06.2023 a fost că beneficiul adițional al terapiei cu dupilumab față de terapia de comparație adecvată, pentru indicația de la punctul 1.9 nu este dovedit. Terapia de comparație adecvată este reprezentată de cea mai bună îngrijire de susținere (terapia care oferă pacientului cel mai bun tratament posibil, optimizat individual, de susținere pentru a atenua simptomele și a îmbunătăți calitatea vieții). Aceasta poate include terapia topică de bază pentru îngrijirea pielii, glucocorticoizi topici și fototerapie UVB. Dacă este necesar, tratamentul trebuie ajustat (de exemplu, doze diferite de glucocorticoizi topici).

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

Decizia G-BA adoptată la data de 05 Octombrie 2023 referitoare la terapia cu dupilumab pentru indicația de la punctul 1.9 prevede un **beneficiu suplimentar necuantificabil** față de terapia de comparație adecvată. Terapia de comparație adecvată este reprezentată de cea mai bună îngrijire de susținere, așa cum a fost definită anterior.

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

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Sanofi România SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul Dupixent este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în **10 state membre ale Uniunii Europene** după cum urmează: Austria, Germania, Olanda, Luxemburg, Suedia, Danemarca, Franța, Spania, Cehia și Ungaria.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Prurigo nodularis (PN) este un subtip de prurigo cronic caracterizat prin prezența unor leziuni cutanate nodulare, pruriginose, distribuite simetric pe zone ale trunchiului și extremităților. Prurigoul cronic se definește prin prezența pruritului cronic timp de cel puțin 6 săptămâni și a leziunilor cutanate pruriginose multiple localizate sau generalizate. Clinic, PN se caracterizează prin prurit sever care duce la frecări și zgârieturi prelungite, repetitive și adesea necontrolabile, care culminează cu apariția nodulilor hiperkeratozici pe piele.

Pruritul este manifestarea principală întâlnită în PN și este principalul motor al poverii bolii având ca rezultat o deteriorare semnificativă a calității vieții. La pacienții cu PN mâncărimea este intensă, determinându-i pe aceștia să se scarpine și conducând la dezvoltarea unui ciclu mâncărime-zgâriere care exacerbează deteriorarea celulară a leziunilor cutanate și facilitează apariția infecțiilor secundare. Pacienții cu PN prezintă tulburări cronice ale somnului din cauza mâncărimii constante, adesea experimentează arsuri, usturime și dureri constante în zonele afectate și sunt afectați într-un procent mare de depresie cronică și anxietate. Acest cumul de simptome are un impact mare asupra calității vieții lor. Afecțiunile psihiatrice sunt frecvente la pacienții cu prurit cronic, aproximativ 70% dintre acești pacienți având o comorbiditate psihiatrică. La acei pacienți cu prurit cronic și depresie, severitatea depresiei se corelează cu intensitatea mâncărimii.

Comorbiditățile asociate cu PN precum tulburări de sănătate mintală, obezitate, tulburări endocrine/metabolice, tulburări autoimune/autoinflamatorii, tulburări cardiovasculare, tulburări renale, malignitate și atopie au fost identificate în studii epidemiologice și rapoarte de caz. Multe dintre comorbiditățile asociate sunt caracterizate de prurit și dereglare neuronală și imună și probabil contribuie la dezvoltarea PN.

Epidemiologie

Nu există date epidemiologice ample pentru PN. Un studiu european referitor la populația germană a constatat o rată globală de incidență a PN de 0,1%. În Polonia prevalența a fost estimată la 6,52 cazuri la 100 000 de persoane.

Prurigo nodularis este observat predominant la pacienții în vârstă (vârsta medie > 50 de ani) și apare rar la copii. PN afectează ambele sexe, totuși predomină în rândul populației feminine. Pacienții de rasă neagră sunt afectați în mod disproporționat în comparație cu pacienții caucazieni. Pacienții cu PN au demonstrat o mortalitate mai mare de toate cauzele în comparație cu pacienții de control fără PN, probabil din cauza comorbidităților asociate, iar pacienții cu PN din rasa neagră au avut cea mai mare mortalitate de toate cauzele în comparație cu alte rase.

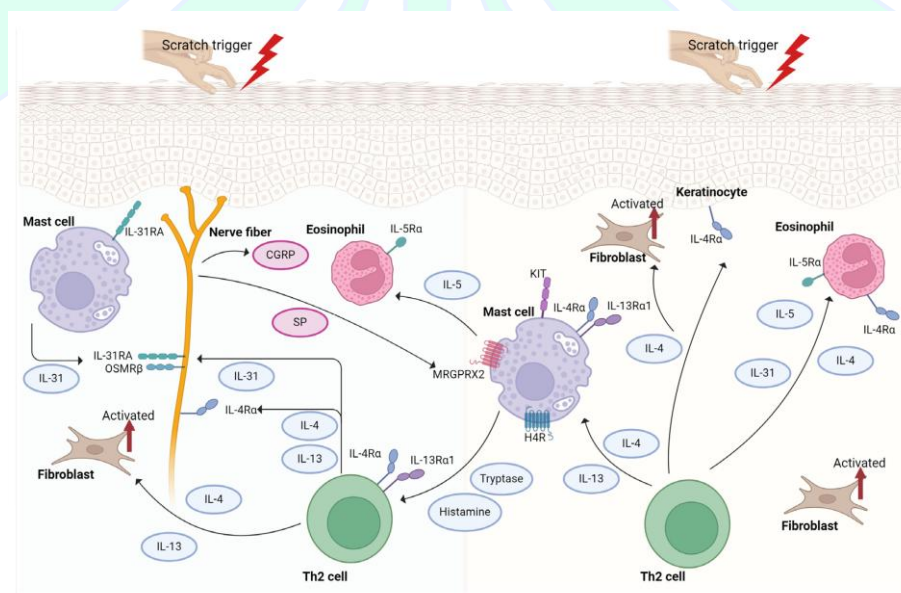
Patogeneza

Fiziopatologia PN este dependentă și condusă de ciclul zgârierurilor însoțite de mâncărime, indiferent de etiologia inițială și este caracterizată prin mecanisme sinergice mediate neuronal și imun care conduc la

hipersensibilizare neuronală. Studiile asupra leziunilor de la nivelul pielii pacienților cu PN au evidențiat creșterea densității fibrelor nervoase dermice, o creștere a expresiei neuropeptidelor și producția de citokine proinflamatorii și mediatori din keratinocite și celulele imune cutanate, cum ar fi celulele T, mastocite și eozinofile. Citokinele proinflamatorii Th2 sunt implicate în PN. Interleukinele IL-4 și IL-13 pot activa direct receptorii pentru prurit și pot provoca sensibilizare neuronală care conduce la mâncărime cronică. Citokinele de tip 2, cum ar fi IL-4 și IL-31, sunt upreglate la nivelul pielii pacienților cu PN. Legarea IL-4 și IL-31 de acești receptori neuronali poate perpetua activarea cronică a neuronilor și hipersensibilizarea neuronală. În plus, IL-4 și IL-13 sunt citokine pro-fibrotice și pot juca roluri cheie în fibroza leziunilor din PN și pot conduce chemotaxia mastocitelor și eozinofilelor către piele.

Prezentarea generală a mecanismului implicat în prurigo nodularis (PN) este prezentată în figura următoare:

Figura nr.1.



SP= substanță P; CGRP= peptidă înrudită cu gena calcitoninei; Celula Th2= celula T-helper 2.

Interacțiunea dintre keratinocite, celulele imune și inflamatorii și fibrele nervoase joacă un rol esențial în PN. Keratinocitele servesc ca o sursă semnificativă de factori de creștere și citokine inflamatorii, declanșând activarea imunității. Aceasta are ca rezultat infiltrarea crescută a celulelor imune, cum ar fi a celulelor Th2, eozinofilelor și mastocitelor, inițiind inflamația și promovând hiperproliferarea keratinocitelor. În același timp, hiperplazia neuronală dermică eliberează neuropeptide precum substanța P, activând în continuare răspunsul imun prin interacțiunea cu celulele imune și keratinocitele. Ciclul mâncărime-zgâriere exacerbează inflamația, în timp ce zgârierea provoacă leziuni mecanice ale fibrelor nervoase periferice din epidermă. În consecință, acest proces duce la dezvoltarea unei faze de cronicizare care este însoțită de dezvoltarea papulelor, nodulilor sau plăcilor, ceea ce semnifică progresia stadiului bolii.

Prezentare clinică și diagnostic

Diagnosticul de PN este determinat pe baza antecedentelor de prurit cronic, sever și pe constatarea clinică a unor noduli caracteristici, cu excoriații, hiperkeratozici, fermi, în formă de cupolă, cu vârf neted sau cu crustă, care sunt adesea distribuiți simetric. Simptomele de bază sunt prezența leziunilor pruriginose multiple (localizate sau generalizate), prezența pruritului cronic (obligatoriu: mâncărimi pe o perioadă ≥ 6 săptămâni) și antecedentele și/sau semnele unui comportament prelungit de zgâriere.

Leziunile pot fi grupate, pot varia ca număr de la o leziune la sute de leziuni și sunt prezente în zone care pot fi zgâriate sau frecate. Caracteristicile histologice includ ortocheratoză compactă proeminentă, paracheratoză focală, hipergranuloză, hiperplazie epidermică neregulată, fascicule groase de colagen dispuse perpendicular pe epidermă și fibroblaste dispuse în dermul papilar.

Management

Până la aprobarea dupilumabului, nu au existat terapii sistemice disponibile pentru tratamentul PN, opțiunile de tratament aprobate fiind limitate la corticosteroizi topici specifici, unii fiind autorizați la nivel național în UE. Identificarea și tratarea unei cauze subiacente, dacă este prezentă, este esențială pentru a minimiza pruritul recurent și pentru a evita orice tratament care ar putea fi contraindicat. Actualul ghid de consens al IFS (Forum for the Study of Itch) recomandă să se urmeze o abordare multimodală în trepte, inclusiv strategii generale de control al pruritului, tratamentul bolilor concomitente potențial pruritogene și terapia leziunilor pruriginose.

Terapiile topice cu corticosteroizi topici și inhibitori ai calcineurinei sunt utilizate ca terapii de primă linie singure sau în asociere. Se recomandă utilizarea continuă a produselor emoliente ca îngrijire antipruriginoasă de susținere. Alte terapii topice precum analogii vitaminei D3, anestezice topice, capsaicina topică, sunt de asemenea utilizate, dar lipsesc date privind eficacitatea.

Terapiile suplimentare utilizate pentru tratarea PN includ injecții intralezionale cu corticosteroizi, crioterapia și fototerapia. Fototerapia UV este o opțiune terapeutică viabilă în special pentru pacienții vârstnici cu morbidități multiple și care primesc medicație multiplă. Antihistaminicele sunt adesea utilizate în tratamentul PN, dar dovezile unui efect antipruriginos sunt scăzute.

Alte opțiuni de tratament sistemic pentru pacienții cu PN sever și cu un răspuns nesatisfăcător la terapia de primă linie sunt agenții neuromodulatori, cum ar fi gabapentinoizii, antagoniștii NKR 1, antidepressivele, antagoniștii receptorilor μ -opioizi și imunosupresoarele sistemice, cum ar fi corticosteroizi orali, ciclosporină și metotrexat.

Prurigo nodularis este o boală cronică a pielii și reprezintă o povară mare pentru pacienți datorită pruritului intens și nodulilor hiperkeratozici, având un impact substanțial asupra calității vieții. Opțiunile de tratament eficiente

disponibile în prezent pentru PN sunt limitate și există o nevoie importantă de noi terapii pentru pacienții cu PN ale căror simptome nu pot fi controlate cu opțiunile de tratament actuale.

Eficacitatea clinică a dupilumabului în prurigo nodularis (PN)

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

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

În cadrul acestor studii, vârsta medie a fost de 49,5 ani, greutatea medie a fost de 71,3 kg, 65,3% dintre pacienți au fost de sex feminin, 56,6% au fost caucazieni, 6,1% au fost de rasă neagră și 34,1% asiatici. La momentul inițial, media WI-NRS a fost de 8,5%, 66,3% au avut 20 până la 100 de noduli (moderat), 33,7% au avut peste 100 de noduli (sever), 99,7% au utilizat anterior terapii cu administrare topică, 12,5% au utilizat anterior corticosteroizi cu administrare sistemică, 20,6% au utilizat anterior imunosupresoare nesteroidiene cu administrare sistemică și 4,5% au utilizat anterior gabapentinoide. Unsprezece la sută dintre pacienți utilizau doze stabile de antidepresive la momentul inițial și au fost instruiți să continue să ia aceste medicamente în timpul studiului. 43,4% au avut antecedente de atopie (definite ca istoric medical de DA, rinită alergică/rinoconjunctivită, astm bronșic sau alergie la alimente).

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

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

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

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

	PRIME			PRIME2		
	Placebo	Dupilumab	Diferența	Placebo	Dupilumab	Diferența

	(N=76)	300 mg la interval de 2 săptămâni (N=75)	(95% ÎI) pentru Dupilumab vs. Placebo	(N=82)	300 mg la interval de 2 săptămâni (N=78)	(95% ÎI) pentru Dupilumab vs. Placebo
Proporția pacienților cu îmbunătățire (reducere) a WI-NRS cu ≥ 4 puncte față de momentul inițial în săptămâna 24 (Criteriul primar de evaluare în PRIME)^b	18,4%	60,0%	42,7% (27,76, 57,72)	19,5%	57,7%	42,6% (29,06, 56,08)
Proporția pacienților cu îmbunătățire (reducere) a WI-NRS cu ≥ 4 puncte față de momentul inițial în săptămâna 12 (Criteriul primar de evaluare în PRIME2)^b	15,8% ^a	44,0% ^a	29,2% (14,49, 43,81) ^a	22,0%	37,2%	16,8% (2,34, 31,16)
Proporția pacienților cu IGA-PN-S 0 sau 1 în săptămâna 24^b	18,4%	48,0%	28,3% (13,41, 43,16)	15,9%	44,9%	30,8% (16,37, 45,22)
Proporția pacienților cu îmbunătățire (reducere) a WI-NRS cu ≥ 4 puncte față de momentul inițial până în Săptămâna 24 și IGA PN-S 0 sau 1 în săptămâna 24^b	9,2%	38,7%	29,6% (16,42, 42,81)	8,5%	32,1%	25,5% (13,09, 37,86)
Modificarea procentuală a WI-NRS față de momentul inițial în săptămâna 24 (SE)	-22,22 (5,74)	-48,89 (5,61)	-26,67 (-38,44, 14,90)	-36,18 (6,21)	-59,34 (6,39)	-23,16 (- 33,81,-12,51)
Modificarea DLQI față de momentul inițial în săptămâna 24 (SE)	-5,77 (1,05)	-11,97 (1,02)	-6,19 (-8,34, -4,05)	-6,77 (1,18)	-13,16 (1,21)	-6,39 (-8,42, -4,36)
Modificarea durerii cutanate-NRS față de momentul inițial în săptămâna 24 (SE)^c	-2,16 (0,44)	-4,33 (0,43)	-2,17 (-3,07, -1,28)	-2,74 (0,51)	-4,35 (0,53)	-1,61 (-2,49, -0,73)
Modificarea HADS față de momentul inițial în săptămâna 24 (SE)^c	-2,02 (0,94)	-4,62 (0,93)	-2,60 (-4,52, -0,67)	-2,59 (1,03)	-5,55 (1,06)	-2,96 (-4,73, -1,19)

^aNeajustat pentru multiplicitate în PRIME.

^b Subiecți cărora li s-a administrat tratament de urgență mai devreme sau la care datele au lipsit au fost considerați non-responsivi.

^c Subiecți cărora li s-a administrat tratament de urgență mai devreme sau care l-au întrerupt din cauza lipsei eficacității au fost imputați utilizând cea mai proastă observație efectuată; alte date lipsă au fost imputate utilizând imputarea multiplă.

SE = criteriu secundar de evaluare

Debutul acțiunii în modificarea WI-NRS față de momentul inițial, definit ca primul moment în timp în care diferența față de placebo a fost și a rămas semnificativă (nominal $p < 0,05$) în media săptămânală a WI-NRS zilnic, a fost observat chiar de la Săptămâna 3 în studiul PRIME (Figura 2a) și Săptămâna 4 în studiul PRIME2 (Figura 2b).

Figura nr. 2. Modificarea medie procentuală față de momentul inițial în WI-NRS și PRIME2 până la săptămâna 24

Fig 2a. PRIME

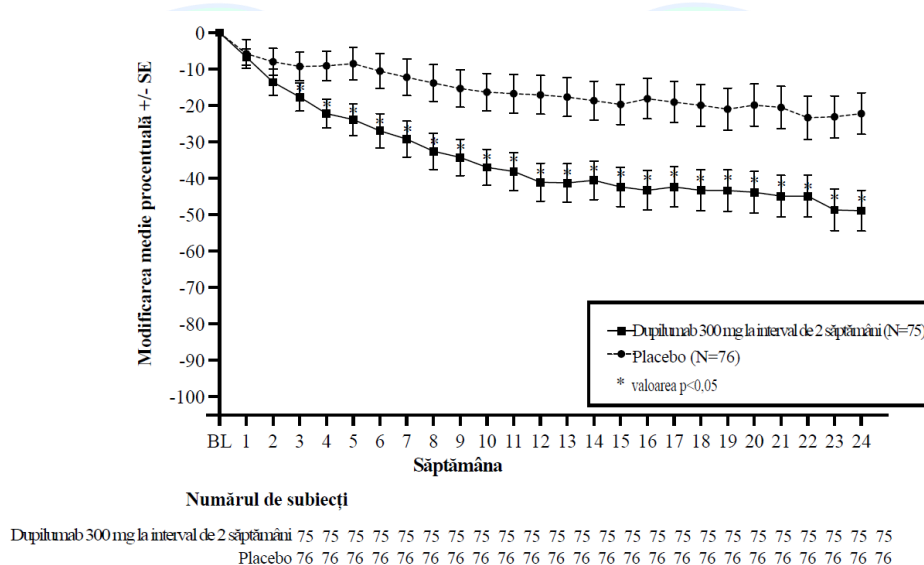
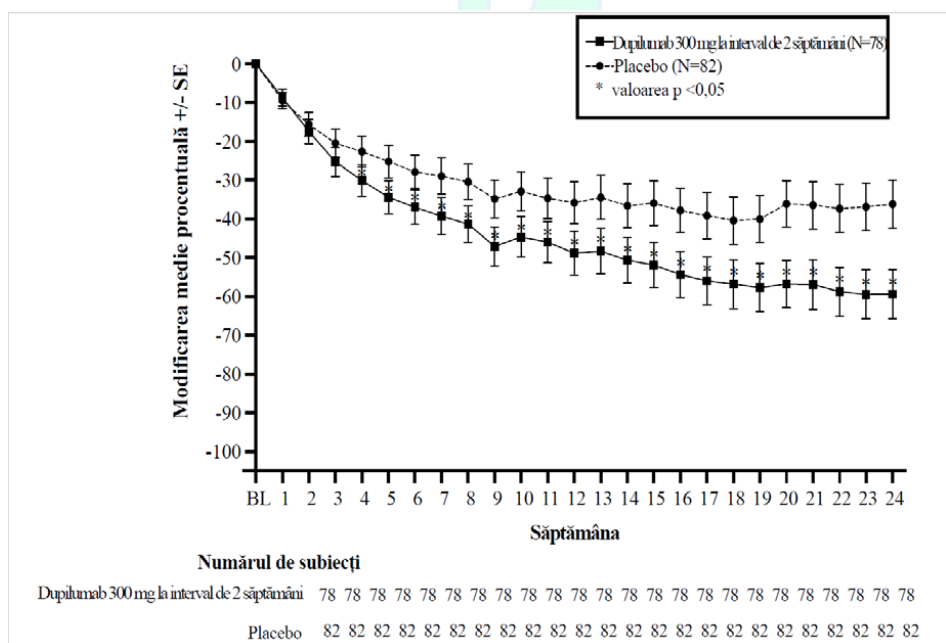


Fig 2b. PRIME2



O proporție mai mare de pacienți a prezentat îmbunătățiri al scorului WI-NRS de ≥ 4 puncte față de momentul inițial până în Săptămânile 4 și 11 în grupul cu dupilumab comparativ cu grupul cu placebo în PRIME (Figura 3a nominal $p < 0,007$) și respectiv PRIME2 (Figura 3b nominal $p < 0,013$), iar această diferență a rămas semnificativă pe parcursul perioadei de tratament.

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

Fig 3a. PRIME

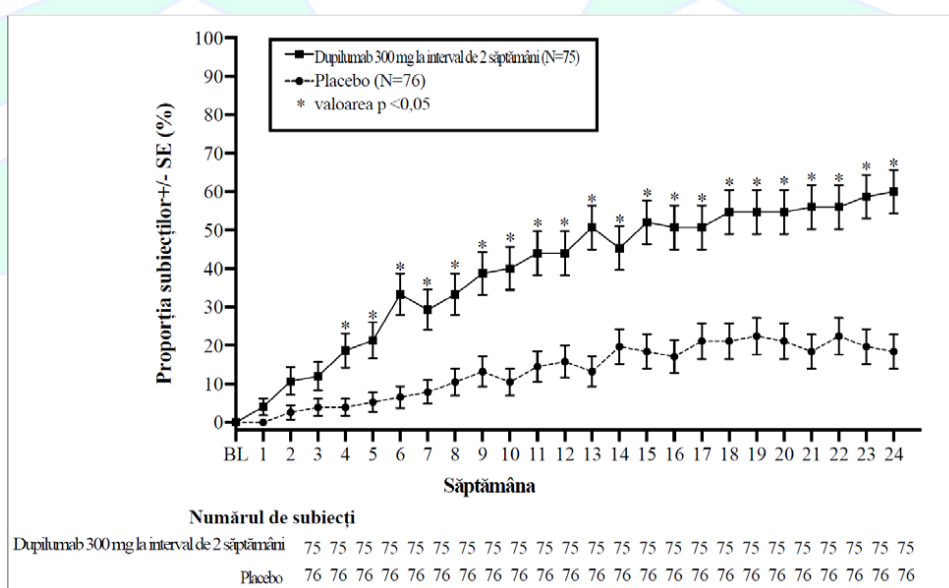
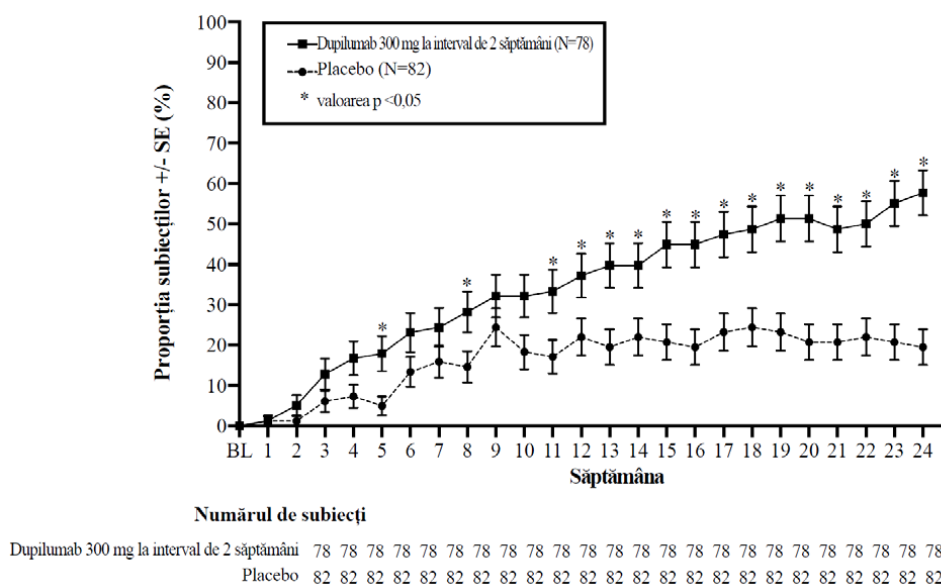


Fig 3b. PRIME2



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

Dupilumab (anticorp monoclonal uman recombinant de tip IgG4), inhibă semnalizarea celulară a interleukinei-4 și interleukinei-13. Dupilumab inhibă semnalizarea celulară a IL-4 prin intermediul receptorului de tip I (IL-4R α / γ c), precum și semnalizarea celulară a IL-4 și IL-13 prin intermediul receptorului de tip II (IL-4R α /IL-13R α). IL-4 și IL-13 sunt factori principali implicați în afecțiunile inflamatorii de tip 2 la om, cum este și prurigo nodularis. Blocarea căii IL-4/IL-13 la pacienții tratați cu dupilumab scade numeroși mediatori ai inflamației de tip 2.

IL-4R α este upreglată la nivelul leziunilor din PN, iar nivelurile plasmatice ale IL-13 sunt crescute la pacienții cu PN față de subiecții sănătoși. Prin blocarea căii de semnalizare a IL-4/IL-13, dupilumab contribuie la stoparea ciclului patologic de mâncărime-zgâriere din PN. Mai mult, deoarece IL-4R α este exprimată de fibroblaste, tratamentul cu dupilumab poate atenua fibroza cutanată.

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

Medicamentul dupilumab pentru indicația de la punctul 1.9 nu se adresează acestei categorii de pacienți.

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

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

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

Așa cum reiese din datele prezentate anterior, atât în studiul PRIME cât și în studiul PRIME2, proporția pacienților care a prezentat o îmbunătățire a scorului WI-NRS de ≥ 4 puncte față de momentul inițial atât în săptămâna 12 cât și în săptămâna 24 de tratament, a fost mai mare în grupul de tratament cu dupilumab comparativ cu grupul placebo. Odată ce tratamentul a fost întrerupt după 24 de săptămâni, în perioada de urmărire ulterioară de 12 săptămâni, a fost semnalată recidiva semnelor și simptomelor. De asemenea tratamentul cu dupilumab a îmbunătățit calitatea vieții în ceea ce privește starea de sănătate, măsurată printr-o scădere a scorului DLQI. Este de remarcat faptul că după 24 de săptămâni de tratament s-a fost observată o diferență în variația scorului DLQI mai mare de 6 puncte, această valoare fiind relevantă clinic (pragul de relevanță clinică: 4 puncte).

În concluzie putem afirma că tratamentul cu dupilumab determină încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.

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

Există puține studii privind prevalența și incidența PN în Europa.

Conform datelor prezentate în articolul *Prurigo Nodularis: Pathogenesis and the Horizon of Potential Therapeutics* publicat în luna Mai 2024, prevalența PN în țările Europene variază de la 8 la 200 de cazuri la 100.000 de persoane (de la 0,8 la 20 cazuri la 10.000 persoane), iar incidența anuală în Germania este de 0,02%. PN are un impact estimat între 36,7 și 148,3 persoane la 100.000 în SUA (de la 3,67 la 14,8 cazuri la 10 000 persoane), iar cea mai mare prevalență este observată în rândul pacienților din rasa neagră.

Studiul *Prevalence, incidence and treatment patterns of prurigo nodularis in England: a retrospective database analysis* a avut drept obiectiv evaluarea epidemiologiei și a opțiunilor de tratament ale PN ușor și moderat până la sever în Anglia. În acest studiu retrospectiv de cohortă au fost selectați 8933 de pacienți adulți (cu vârsta ≥ 18 ani) care au fost diagnosticați cu PN între 1 Aprilie 2007 și 1 Martie 2019. Prevalența și incidența au fost calculate pentru fiecare an din 2007 până în 2019. Prevalența cazurilor de PN a crescut de la 2,49 la 10 000 de locuitori în 2007 la 8,8 la 10 000 de locuitori în 2019. Datele epidemiologice ale PN din Anglia au fost în concordanță cu cele găsite în alte studii europene care au raportat o prevalență a PN ce variază de la 3,27 la 11,10 la 10.000 la nivel european.

Conform datelor prezente în raportul HAS, compania Sanofi a efectuat o analiză folosind baza de date CEGEDIM în Regatul Unit în anul 2019. Prevalența prurigoului nodularis a fost estimată la 0,09% (9 cazuri la 10.000 persoane) pe baza codul de diagnostic specific pentru prurigo nodularis.

În Polonia prevalența a fost estimată la 6,52 cazuri la 100 000 de persoane (0,65 cazuri la 10.000 persoane).

În Franța, un studiu publicat în anul 2020 și realizat pe baza registrului de date de la Spitalului Universitar din Brest a estimat prevalența PN la adulți la 0,008% (0,8 cazuri la 10,000 persoane). Autorul precizează că această prevalență este scăzută în comparație cu cea din alte țări, deoarece se bazează pe o definiție mai restrictivă a prurigoului nodularis decât cea în vigoare în prezent.

De asemenea precizăm că boala prurigo nodularis nu se regăsește în raportul întocmit de Orphanet în care este indicată prevalența bolilor rare.

Conform datelor prezentate anterior nu se poate trage concluzia ca prurigo nodularis este o afecțiune care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE.

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

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWiG deoarece autoritatea nu a	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	-
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt	-

<i>cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale</i>	
Total	75

Calculul costului terapiei – prezentat în scop informativ

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

Medicament	Preț/ UT (lei)	Costul terapiei în primul an de tratament (lei) (27 administrări)	Costul terapiei/3 ani (lei) (79 administrări)
Dupixent 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută	2.746,51 lei	74.155,77 lei	216.974,29 lei
Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut cu capac rotund	2.920,5 lei	78.853,5 lei	230.719,5 lei
Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut cu capac pătrat	2.917,94 lei	78.784,38 lei	230.517,26 lei

5. CONCLUZII

- Prurigo nodularis (PN) este o boală inflamatorie cronică a pielii caracterizată prin prurit intens și noduli fibrotici, localizați predominant pe membre și trunchi.

- Similar altor boli inflamatorii cronice ale pielii, cum ar fi psoriazisul, PN prezintă de asemenea dovezi de inflamație sistemică, cu prezența în sânge a markerilor specifici inflamației sistemice, pacienții raportând mâncărime atât în zonele pielii afectate cât și în zonele cu aspect sănătos.

- Ciclul mâncărime-zgâriere exacerbează inflamația, cu dezvoltarea unei faze de cronicizare însoțită de dezvoltarea papulelor, nodulilor sau plăcilor, ceea ce semnifică progresia stadiului bolii.

- PN afectează substanțial calitatea vieții provocând tulburări de somn intense și tulburări psihologice.

- Comorbiditățile asociate cu PN sunt reprezentate de tulburări de sănătate mintală, obezitate, tulburări endocrine/metabolice, tulburări autoimune/autoinflamatorii, tulburări cardiovasculare, tulburări renale, malignitate și atopie. Tratamentul PN urmărește să perturbe ciclurile perpetue de mâncărime-zgâriere. Cu toate acestea, managementul PN rămâne o provocare din cauza eficacității limitate a terapiilor convenționale precum corticosteroizi topici, fototerapie și imunosupresoare (ciclosporina), care adesea nu reușesc să producă răspunsuri satisfăcătoare.

- Terapia cu dupilumab s-a dovedit a fi eficientă în tratamentul adulților cu prurigo nodularis moderat până la sever, acesta blocând calea de semnalizare a IL-4/IL-13 și stopând ciclul patologic de mâncărime-zgâriere.

În concluzie, conform O.M.S. nr. 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 „*Dupixent este indicat pentru tratamentul adulților cu prurigo nodularis (PN) moderat până la sever, care sunt candidați pentru terapia sistemică*”, întrunește punctajul de includere condiționată în *Lista* care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, Sublista C, SECȚIUNEA C1 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință.

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic 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: „Dupixent este indicat pentru tratamentul adulților cu prurigo nodularis (PN) moderat până la sever, care sunt candidați pentru terapia sistemică”.

Referințe bibliografice :

1. RCP Dupixent Dupixent, INN-dupilumab (europa.eu)
2. HAS DUPIXENT 300 mg, (has-sante.fr)
3. NICE Dupilumab for treating moderate to severe prurigo nodularis (nice.org.uk)
4. SMC dupilumab-dupixent-final-jan-2024-for-website.pdf (scottishmedicines.org.uk)
5. IQWiG A23-82 - Dupilumab - Addendum to Project A23-24 - Version 1.0 (iqwig.de)
6. IQWiG A23-24 - Dupilumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 (iqwig.de)
7. GBA Beschluss (g-ba.de)
8. Epar Dupixent, INN-Dupilumab (europa.eu)
9. Prurigo Nodularis: Pathogenesis and the Horizon of Potential Therapeutics (mdpi.com)
10. Prevalence of Prurigo Nodularis in Poland - PubMed (nih.gov)
11. Prevalence, incidence and treatment patterns of prurigo nodularis in England: a retrospective database analysis | British Journal of Dermatology | Oxford Academic (oup.com)
12. Dupilumab as a novel treatment option for prurigo nodularis - ScienceDirect

Raport finalizat în data de: 05.11.2024

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu