



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DUPILUMABUM

INDICAȚIE: *la adulți ca terapie adăugată de întreținere pentru boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) necontrolată, caracterizată prin eozinofilie, în asociere cu un corticosteroid inhalator (CSI), un beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune (LABA) și un antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune (LAMA) sau în asociere cu un LABA și un LAMA, dacă un CSI nu este adecvat*

Data depunerii dosarului
Numărul dosarului

02.09.2024
27866

PUNCTAJ: 65



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. 1.159/20.11.2024:

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	5841 lei	2.920,5 lei
Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut cu capac pătrat	5835,88 lei	2.917,94 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP:

Indicația terapeutică

Boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

Dupilumab este indicat la adulți ca terapie adăugată de întreținere pentru boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) necontrolată, caracterizată prin eozinofilie, în asociere cu un corticosteroid inhalator (CSI), un beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune (LABA) și un antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune (LAMA) sau în asociere cu un LABA și un LAMA, dacă un CSI nu este adecvat.

Doze

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienții adulți este de 300 mg, administrată la interval de două săptămâni. Dupilumab este destinat tratamentului pe termen lung. Administrarea tratamentului pentru mai mult de 52 de săptămâni nu a fost studiată. Trebuie luată în considerare întreruperea administrării la pacienții care nu au prezentat niciun răspuns după 52 de săptămâni de tratament pentru BPOC.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică.

Greutate corporală

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea dupilumab la copii cu vârsta sub 18 ani diagnosticați cu BPOC 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.

Mecanism de acțiune

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

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 la adulți ca terapie adăugată de întreținere pentru boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) necontrolată, caracterizată prin eozinofilie, în asociere cu un corticosteroid inhalator (CSI), un beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune (LABA) și un antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune (LAMA) sau în asociere cu un LABA și un LAMA, dacă un CSI nu este adecvat*”, 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*”.

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Sanofi România SRL, a depus la dosar autorizația de studii clinice și rapoartele finale care dovedesc derularea pe teritoriul României a două studii clinice:

- “*A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallelgroup, 52-week pivotal study to assess the efficacy, safety, and tolerability of dupilumab in patients with moderate-to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with type 2 inflammation*” (BOREAS, Protocol nr. EFC15804, EudraCT: 2018-001953-28). Studiul s-a desfășurat în 8 centre din țară.

- “*A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 52-week pivotal study to assess the efficacy, safety, and tolerability of dupilumab in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with type 2 inflammation*” (NOTUS, Protocol nr. EFC15805, EudraCT: 2018-001954-91). Studiul s-a desfășurat în 6 centre din țară.

2. 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 **3 state membre ale Uniunii Europene** după cum urmează: Cehia, Germania, Luxemburg.

3. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

BPOC reprezintă una din primele 3 cauze de deces la nivel mondial, 90% dintre acestea survenind în țările cu venituri mici și medii. În anul 2012, BPOC a fost cauza a peste 3 milioane de decese, reprezentând 6 % din mortalitatea globală. Această boală, care poate fi atât prevenită cât și tratată, este o cauză majoră de morbiditate și mortalitate la nivel mondial, multe persoane prezentând această afecțiune timp de mai mulți ani. Decesul prematur poate fi cauzat de boala în sine sau de complicațiile asociate. Se preconizează că povara BPOC va crește în deceniile următoare din cauza expunerii continue la factorii de risc ai BPOC și a îmbatrânirii populației.

BPOC este o afecțiune pulmonară complexă, caracterizată prin prezența unor simptome respiratorii cronice (dispnee, tuse, producție de spută) din cauza unor afecțiuni ale căilor respiratorii (bronșită, bronșiolită) și/sau a alveolelor (emfizem), ceea ce provoacă obstrucția persistentă, adesea progresivă a fluxului de aer. Boala apare ca răspuns la expunerea cronică la stimuli nocivi precum fum de tutun, combustibili pe bază de biomasă, poluanți, gaze. Pot apărea perioade de agravare acută a simptomelor respiratorii, și anume **exacerbările, care duc la progresia ulterioară a bolii.**

Epidemiologie și factori de risc

BPOC este o afecțiune foarte răspândită și în rapoartele recente se estimează că în anul 2019, aproximativ 391,9 milioane de pacienți au avut BPOC, cu o prevalență medie estimată la nivel mondial de 13,1% (IC 95%: 10,2–15,6%), cu distribuții similare în Europa (12,4% 95% CI: 8,8–16,0%), America, (13,2%; 95% CI: 10,5–15,9%) și Asia (13,5%; 95% CI: 10,0–16,0%).

BPOC rezultă ca urmare a unei interacțiuni complexe între mediu și factori genetici, care au loc de-a lungul vieții individului și care pot deteriora plămânii și/sau pot modifica procesele normale de dezvoltare sau îmbătrânire a acestora. Principalii factori care conduc la BPOC sunt fumatul, inhalarea de particule și gaze toxice din aerului casnic și exterior. Factorii care țin de individ (precum dezvoltarea anormală a plămânilor și îmbătrânirea pulmonară accelerată) pot contribui și ei. Exacerbările sunt adesea declanșate de infecții virale respiratorii, dar și infecțiile bacteriene și

factorii de mediu, cum ar fi poluarea și temperatura ambiantă, pot iniția și/sau amplifica aceste evenimente. Atunci când sunt asociate cu infecții virale, exacerbările sunt adesea mai severe, durează mai mult și favorizează mai multe spitalizări, așa cum se observă în timpul sezonului de iarnă.

Patogeneza

Markeri ai inflamației de tip 2, precum IL-4 și IL-5 din spută, au fost identificați la subgrupuri de pacienți cu BPOC și sunt legați de un număr crescut de eozinofile în sângele periferic. Mai mult, niveluri crescute de IL-4 și IL-13 au fost observate la pacienții cu BPOC în timpul exacerbărilor acute.

Un număr mai mare de eozinofile în sângele periferic a fost raportat la un subgrup de pacienți (de până la 40% dintre pacienții cu BPOC) cu caracteristici clinice distincte, precum exacerbări respiratorii frecvente, o limitare mai severă a fluxului de aer și astfel, un risc crescut de mortalitate. S-a demonstrat că numărul de eozinofile din sânge se corelează cu numărul de eozinofile din spută. Studiile au arătat că numărul eozinofilelor sangvine reprezintă un factor predictor pentru eficiența CSI (asociați la tratamentul bronhodilatator de întreținere) pentru prevenirea exacerbărilor. Există o asocieră între numărul de eozinofile și efectele CSI: la un număr scăzut de eozinofile nu a fost observat niciun efect sau acesta a fost nesemnificativ (< 100 celule/ μL), efectele crescând progresiv la valori mai mari ale eozinofiliei (pragul de ≥ 300 celule/ μL poate fi utilizat pentru a identifica pacienții cu cea mai mare probabilitate de a beneficia de tratament cu CSI).

Prezentare clinică, diagnostic

Pacienții cu BPOC suferă de obicei de dispnee, limitarea activităților și/sau tuse. Dispneea cronică și progresivă este cel mai caracteristic simptom al BPOC. Tusea însoțită de spută este prezentă la până la 30% dintre pacienți. Aceste simptome pot varia de la o zi la alta și se pot manifesta cu mulți ani înainte de apariția limitării fluxului de aer. Limitarea semnificativă a fluxului de aer poate fi prezentă și fără dispnee cronică și/sau tuse și producție de sputa și vice versa. Pacienții cu BPOC severă prezintă adesea evenimente respiratorii acute (exacerbări) caracterizate prin simptome respiratorii crescute.

BPOC este însoțită adesea de comorbidități care pot avea un impact semnificativ asupra evoluției bolii. Aceste afecțiuni pot imita și/sau agrava o exacerbare acută. Bolile cardiovasculare sunt comorbidități comune și importante în BPOC. Cancerul pulmonar este frecvent întâlnit la persoanele cu BPOC și este o cauză majoră de deces.

Conform ghidurilor GOLD 2023 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), o evaluare completă a simptomelor BPOC (evaluarea dispneei folosind scala mMRC (chestionarul modificat al British Medical Research Council), testul de evaluare BPOC (CAT)) și istoricul exacerbărilor sunt utilizate pentru a determina severitatea bolii și pentru a stabili terapia farmacologică. În funcție de severitatea limitării fluxului de aer sunt definite patru clase (GOLD 1-4) ca: gradul GOLD 1 (ușor, VEMS $\geq 80\%$ din valoarea prezisă), gradul GOLD 2 (moderat, VEMS $\geq 50\%$ și $< 80\%$ din valoarea prezisă), gradul GOLD 3 (sever, VEMS $\geq 30\%$ și $< 50\%$ din valoarea prezisă) sau GOLD grad 4 (foarte sever, VEMS $< 30\%$ din valoarea prezisă). Aceste grade de boală fac parte dintr-o strategie de evaluare combinată a simptomelor și

a riscului exacerbărilor. Din anul 2023 GOLD propune o evoluție suplimentară a instrumentului de evaluare combinată "ABCD" care recunoaște relevanța clinică a exacerbărilor, independent de nivelul simptomatologiei pacientului. Grupele GOLD A și B sunt formate din pacienți fără antecedente de exacerbări frecvente sau severe, cu povara simptomelor scăzută, respectiv, ridicată. Conform GOLD 2023, pacienții cu antecedente de ≥ 2 exacerbări moderate sau ≥ 1 exacerbări care au dus la spitalizare în anul precedent sunt incluși în grupul GOLD E (grupurile C și D sunt acum fuzionate într-un singur grup, grupul „E” pentru a evidenția relevanța clinică a exacerbărilor).

O evaluare a gradului de reversibilitate (de exemplu, modificarea VEMS (volumul expirator maxim pe secundă) după administrarea unui bronhodilatator) poate fi de interes clinic în boala pulmonară obstructivă. Cu toate acestea, ghidurile actuale nu mai recomandă evaluarea gradului de reversibilitate în BPOC pentru a lua deciziile în ceea ce privește tratamentul, deoarece gradul de reversibilitate este variabil în timp și nu s-a demonstrat că diferențiază în mod fiabil diagnosticul de astm bronșic de BPOC și nici nu prezice răspunsul la terapii.

Management

Strategia de management al BPOC stabilă se bazează în principal pe evaluarea simptomelor și istoricul exacerbărilor, scopul principal al tratamentului fiind de a reduce simptomele și riscul viitoarelor exacerbări.

Renunțarea la fumat are cea mai mare capacitate de a influența istoria naturală a BPOC. Cu toate acestea, o proporție semnificativă dintre pacienții cu BPOC continuă să fumeze, în ciuda faptului că știu că au boala (aproximativ 40% dintre pacienții cu BPOC sunt fumători actuali).

Conform ghidurilor actuale GOLD 2023, pe lângă renunțarea la fumat, standardul de îngrijire pentru pacienții cu risc crescut de exacerbare a BPOC (grupa GOLD E) include bronhodilatatoarele inhalatorii (LABA+LAMA); adăugarea CSI pentru a forma „terapia triplă” (CSI+LABA+LAMA) este recomandată pacienților cu eozinofile în sânge $\geq 0,3$ Giga/L (echivalent cu ≥ 300 celule/ μ L). Recomandarea pentru terapia inhalatorie standard de îngrijire nu diferă pentru pacienți în funcție de fenotip (de exemplu, bronșită cronică și/sau emfizem).

În cazul unei exacerbări acute, se recomandă beta2-agoniști inhalatori cu acțiune scurtă (SABA), cu sau fără agenți anticolinergici cu acțiune scurtă. La pacienții cu exacerbări severe, corticosteroizii sistemici și antibioticele pot îmbunătăți funcția pulmonară (VEF1, volum expirator forțat într-o secundă) și oxigenarea și pot scurta timpul de recuperare, inclusiv durata spitalizării.

Sunt necesare noi opțiuni de tratament pentru pacienții cu BPOC severă, cu fenotip eozinofilic, cu risc ridicat de exacerbări care pot accelera progresia bolii și mortalitatea, care sunt tratați cu triplă terapie standard maximă (CSI+LABA+LAMA).

Eficacitatea clinică a dupilumabului în boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

Programul pentru boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) a inclus două studii randomizate, în regim dublu-orb, multicentrice, cu grupuri paralele, controlate cu placebo (BOREAS și NOTUS) cu durata tratamentului de 52 de

săptămâni, care au înrolat în total 1874 de pacienți adulți cu BPOC pentru a evalua dupilumab ca terapie adăugată de întreținere.

Ambele studii au înrolat pacienți cu un diagnostic de BPOC cu limitare moderată până la severă a fluxului de aer (raportul VEMS(1)/FVC post-bronhodilatator <0,7 și VEMS(1) post-bronhodilatator de 30% până la 70%), tuse productivă cronică timp de cel puțin 3 luni în ultimul an și un număr minim de eozinofile în sânge de 300 celule/ μ L la screening. Pacienții erau inadecvat controlați având un scor pentru dispnee al Consiliului de Cercetare Medicală (CMR) ≥ 2 (interval 0-4) și un istoric de exacerbări de cel puțin 2 exacerbări moderate sau 1 severă în anul precedent, în pofida administrării terapiei triple de întreținere, constând dintr-un antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune (LAMA), beta-agonist cu durată lungă de acțiune (LABA) și corticosteroid inhalator (CSI). Pacienților li s-a permis să primească terapie de întreținere constând dintr-un LAMA și un LABA, dacă un CSI nu a fost adecvat. Exacerbările au fost definite ca severitate moderată, dacă a fost necesar tratament cu corticosteroizi sistemici și/sau antibiotice sau severe, dacă acestea au dus la spitalizare sau supraveghere timp de peste 24 de ore într-o secție de urgențe sau unitate de îngrijiri de urgență.

În ambele studii, pacienții au fost randomizați pentru a li se administra dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni sau placebo, în plus față de tratamentul de întreținere de fond, timp de 52 de săptămâni.

În ambele studii, criteriul principal de evaluare a fost rata anualizată a exacerbărilor moderate sau severe ale BPOC în timpul perioadei de tratament de 52 de săptămâni. Criteriile de evaluare secundare au inclus modificarea față de momentul inițial a VEMS(1) pre-bronhodilatator în populația generală și în subgrupul de pacienți cu FeNO ≥ 20 ppb la momentul inițial în săptămânile 12 și 52, modificarea față de momentul inițial a scorului total din Chestionarul St. George privind funcția respiratorie (SGRQ) în săptămâna 52 și rata anualizată de exacerbări moderate sau severe ale BPOC în subgrupul de pacienți cu FeNO ≥ 20 ppb la momentul inițial în timpul perioadei de tratament de 52 de săptămâni.

Datele demografice și caracteristicile la momentul inițial ale studiilor BOREAS și NOTUS sunt furnizate în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1: Date demografice și caracteristici la momentul inițial (BOREAS și NOTUS)

Parametru	BOREAS (N = 939)	NOTUS (N = 935)
Vârstă medie (ani) (\pm DS)	65,1 (8,1)	65,0 (8,3)
Subiecți de sex masculin (%)	66,0	67,6
Subiecți de rasă caucaziană (%) ^c	84,1	89,6
Media istoricului de fumători (pachet-ani) (\pm DS)	40,48 (23,35)	40,3 (27,2)
Fumători actuali (%)	30	29,5
Emfizem (%)	32,6	30,4
Durata medie a BPOC (ani) (\pm DS)	8,8 (6,0)	9,3 (6,4)

Numărul mediu de exacerbări moderate ^a sau severe ^b în anul precedent (± DS)	2,3 (1,0)	2,1 (0,9)
Numărul mediu al exacerbărilor severe ^b în anul precedent (± DS)	0,3 (0,7)	0,3 (0,6)
Medicații de fond pentru BPOC la randomizare: CSI/LAMA/LABA (%)	97,6	98,8
Valoare medie a raportului VEMS(1)/CVF post-bronhodilatator (± DS)	0,49 (0,12)	0,50 (0,12)
Valoare medie VEMS(1) pre-bronhodilatator (l) (± DS)	1,30 (0,46)	1,36 (0,50)
Valoare medie VEMS(1) post-bronhodilatator (l) (± DS)	1,40 (0,47)	1,45 (0,49)
VEMS(1) post-bronhodilatator prezis, valoare medie exprimată procentual (%) (± DS)	50,6 (13,1)	50,1 (12,6)
VEMS(1) post-bronhodilatator prezis <50%, valoare medie exprimată procentual (%) (± DS)	467 (49,7)	478 (51,3)
Valoare medie a scorului total SGRQ (± DS)	48,42 (17,42)	51,5 (17,0)
Valoare medie a scorului total E-RS:BPOC (± DS)	12,9 (7,1)	13,3 (7,0)
Valoare medie a scorului BODE (± DS)	4,06 (1,66)	4,0 (1,6)
FeNO, valoare medie exprimată în ppb (părți pe miliard) (± DS)	24,3 (22,4)	24,6 (26,0)
Număr mediu de eozinofile la momentul inițial (± DS), celule/μl	401 (298)	407 (336)
Număr median de eozinofile în sânge la momentul inițial (celule/μl) (Q1-Q3)	340 (240-460)	330 (220-460)

CSI = corticosteroid inhalator; LAMA = antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune; LABA = agonist beta cu durată lungă de acțiune; VEMS(1) = volum expirator maxim în prima secundă a unui expir forțat și complet; CVF = capacitate vitală forțată; FeNO = fracția oxidului nitric în aerul expirat; BODE = indice de masă corporală, obstrucție a fluxului de aer, dispnee, capacitate de efort

^aExacerbări tratate fie cu corticosteroizi sistemici și/sau antibiotice

^bExacerbări care necesită spitalizare sau supraveghere timp de peste 24 de ore într-o secție de urgențe sau o unitate de primiri urgențe

^cÎn BOREAS, 0,5% dintre participanți erau de culoare și 14,3% erau asiatici. În studiul NOTUS, 1,3% dintre participanți erau de culoare și 1,1% erau asiatici.

Exacerbări

În ambele studii, dupilumab a demonstrat o reducere semnificativă statistic a ratei anualizate a exacerbărilor moderate sau severe ale BPOC, comparativ cu placebo, atunci când a fost adăugat la tratamentul de întreținere de fond (vezi tabelul nr.2).

Tabelul nr. 2: Rata anualizată a exacerbărilor moderate sau severe ale BPOC în BOREAS și NOTUS

Studiu	Tratament (N)	Rata (exacerbări/an)	Raportul ratei vs placebo (95% ÎI)	Reducerea ratei de exacerbare vs placebo (%)
Criteriu de evaluare primar: Exacerbări moderate ^a sau severe ^b ale BPOC				
BOREAS	Dupilumab 300 mg la interval de 2 săptămâni (N=468)	0,78	0,705 (0,581, 0,857) ^c	30%
	Placebo (N=471)	1,10		
NOTUS	Dupilumab 300 mg o dată la 2 săptămâni (N=470)	0,86	0,664 (0,535, 0,823) ^d	34%
	Placebo (N=465)	1,30		
Componenta cumulată a criteriului de evaluare primar ^e : Exacerbări severe ^b ale BPOC				
	Dupilumab	0,08	0,674	33%
BOREAS și NOTUS	300 mg o dată la 2 săptămâni (N=938)		(0,438 to 1,037)	
	Placebo (N=936)	0,12		

^aExacerbări tratate fie cu corticosteroizi sistemici și/sau antibiotice

^bExacerbări care necesită spitalizare sau supraveghere timp de >24 de ore într-o secție de urgențe/o unitate de îngrijiri de urgență sau care au ca rezultat decesul

^cvaloare p = 0,0005

^dvaloare p = 0,0002

^eAnaliza componentei criteriului de evaluare primar nu a fost ajustată pentru multiplicitate

În ambele studii, numărul mediu cumulată de exacerbări moderate sau severe observate pe parcursul a 52 de săptămâni a fost mai mic la pacienții cărora li s-a administrat dupilumab comparativ cu placebo (vezi figura 1a și 1b).

Fig 1a. BOREAS

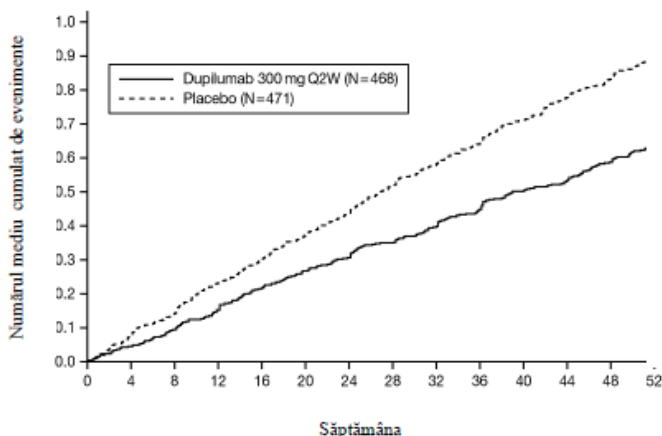
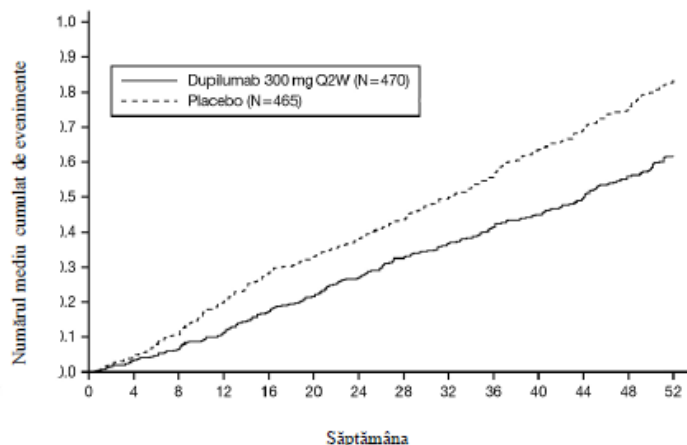


Fig 1b. NOTUS



Perioada de timp până la prima exacerbare moderată sau severă a BPOC a fost mai lungă pentru pacienții cărora li s-a administrat dupilumab comparativ cu placebo în BOREAS (Risc relativ: 0,803; ÎI 95%: 0,658, 0,980) și NOTUS (Risc relativ: 0,71; ÎI 95%: 0,57, 0,889).

În cadrul analizei subgrupurilor de pacienți cu FeNO inițial mai crescut (≥ 20 ppb) în BOREAS (N=383), tratamentul cu dupilumab a redus semnificativ statistic rata anualizată a exacerbărilor moderate sau severe ale BPOC comparativ cu placebo (Raportul cotelor: 0,625; ÎI 95%: 0,45, 0,869; $p=0,005$). În studiul NOTUS, tratamentul cu dupilumab a determinat o reducere semnificativă nominală a ratei anualizate a exacerbărilor moderate sau severe ale BPOC la subgrupul de pacienți cu FeNO (≥ 20 ppb) la momentul inițial (N=355) comparativ cu placebo (Raportul cotelor: 0,471; ÎI 95%: 0,328, 0,675; $p<0,0001$).

Reducerea ratei anualizate a exacerbărilor moderate sau severe au fost observate la toate subgrupurile predefinite, inclusiv vârsta, sexul, rasa, statutul de fumător, numărul de eozinofile din sânge, numărul de exacerbări din anul anterior (≤ 2 , 3 și ≥ 4), CSI în doză mare la momentul inițial și VEMS(1) ($<50\%$, $\geq 50\%$). La pacienții cu emfizem, reducerea ratei exacerbărilor moderate sau severe a fost în concordanță cu populația generală.

Funcția pulmonară

În ambele studii, dupilumab a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a VEMS(1) prebronhodilatator în săptămânile 12 și 52, comparativ cu placebo, atunci când a fost adăugat la terapia de întreținere de fond (vezi tabelul 3). S-au observat ameliorări mai mari ale funcției pulmonare (modificarea medie a LS față de momentul inițial a VEMS(1) pre-bronhodilatator) la pacienții tratați cu dupilumab comparativ cu placebo, începând chiar de la săptămâna 2 (BOREAS) (prima evaluare) și săptămâna 4 (NOTUS) și au fost susținute în săptămâna 52 (a se vedea figurele 2a și 2b). În BOREAS, s-au observat ameliorări rapide ale VEMS(1) post-bronhodilatator, ale raportului VEMS(1) post-bronhodilatator/CVF și ale CVF pre-bronhodilatator în cazul tratamentului cu dupilumab, comparativ cu placebo,

Începând chiar din săptămâna 2 (prima evaluare) și până în săptămâna 52. În studiul NOTUS, s-au observat îmbunătățiri rapide ale VEMS(1) post-bronhodilatator și ale raportului post-bronhodilatator VEMS(1)/CVF în cazul tratamentului cu dupilumab, comparative cu placebo, începând chiar de la săptămâna 8 și respectiv săptămâna 2, și s-au menținut până în săptămâna 52.

Tabelul 3: Modificarea medie față de momentul inițial a criteriilor de evaluare privind funcția pulmonară în BOREAS și NOTUS

	BOREAS			NOTUS		
	Dupiluma b (N=468)	Place bo (N=47 1)	Diferența (95% ÎI) pentru	Dupiluma b (N=470)	Place bo (N=46 5)	Diferența (95% ÎI) pentru
			Dupilumab vs. Placebo			Dupilumab vs. Placebo
Modificarea VEMS(1) pre- bronhodilatator în săptămâna 12 față de momentul inițial, media LS (ES)	0,160 (0,018)	0,077 (0,018)	0,083 (0,042 to 0,125) ^a	0,139 (0,017)	0,057 (0,017)	0,082 (0,040 to 0,124) ^f
Modificarea VEMS(1) pre- bronhodilatator în săptămâna 52 față de momentul inițial, media LS (ES) ^k	0,153 (0,019)	0,070 (0,019)	0,083 (0,038 to 0,128) ^b	0,115 (0,021)	0,054 (0,020)	0,062 (0,011 to 0,113) ^e
Modificarea VEMS(1) post- bronhodilatator de la intrarea în studiu până în săptămâna 12, media LS (ES)	0,156 (0,018)	0,084 (0,018)	0,072 (0,030 to 0,115) ^c	0,136 (0,020)	0,06 4 (0,02 0)	0,072 (0,023 to 0,121) ^h
Modificarea față de momentul inițial a raportului post- bronhodilatator VEMS(1)/CVF în săptămâna 12, media LS (SE)	0,037 (0,004)	0,023 (0,004)	0,014 (0,005 to 0,023) ^d	0,030 (0,004)	0,01 3 (0,00 4)	0,017 (0,006 to 0,028) ⁱ
Modificarea față de momentul inițial a pre- bronhodilatator CVF în săptămâna 12, media LS (SE)	0,098 (0,022)	0,029 (0,022)	0,069 (0,016 to 0,121) ^e	0,083 (0,024)	0,01 8 (0,02 4)	0,066 (0,005 to 0,126) ^j

LS = ajustare prin metoda celor mai mici pătrate; ES = eroare standard; VEMS(1) = volum expirator maxim în prima secundă a unui expir forțat și complet; CVF = capacitate vitală forțată;

^avaloare p < 0,0001, ^bvaloare p = 0,0003 (toate semnificative statistic comparativ cu placebo, cu ajustare pentru multiplicitate)

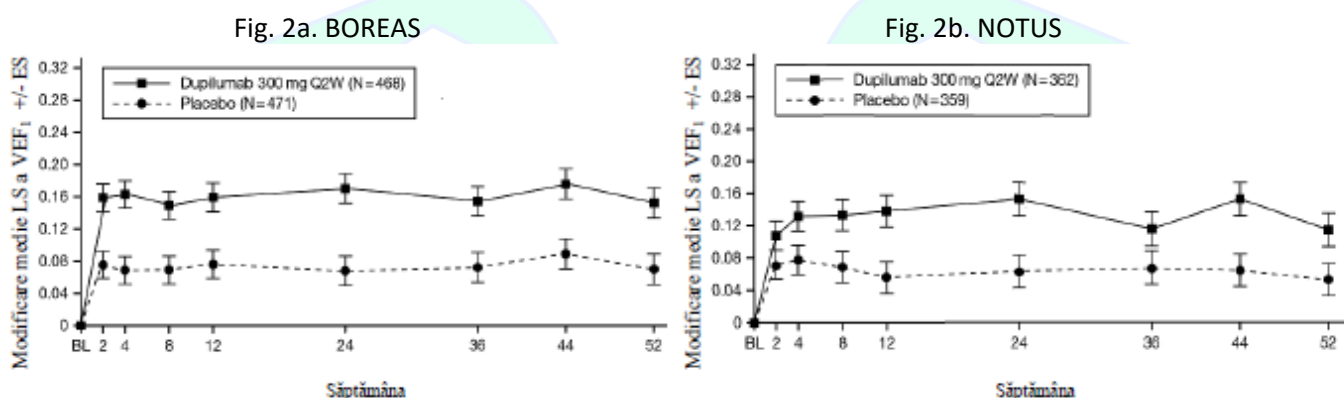
^cvaloare nominală p = 0,0010, ^dvaloare nominală p = 0,0016, ^evaloare nominală p = 0,0103

^fvaloare p = 0,0001, ^gvaloare p = 0,0182 (toate semnificative statistic comparativ cu placebo, cu ajustare pentru multiplicitate)

^hvaloare nominală p = 0,0042, ⁱvaloare nominală p = 0,0020, ^jvaloare nominală p = 0,0327

^kRezultatele privind eficacitatea pentru modificarea medie față de momentul inițial a VEMS(1) pre-bronhodilatator în săptămâna 52 sunt prezentate pentru 721 din 935 de pacienți care au finalizat perioada de tratament de 52 de săptămâni sau au întrerupt studiul la momentul analizei datelor.

Figura 2: Modificarea medie față de momentul inițial a VEMS(1) pre-bronhodilatator (l) în timp la BOREAS și NOTUSa



^aRezultatele privind eficacitatea pentru modificarea medie față de momentul inițial a VEMS(1) pre-bronhodilatator în săptămâna 52 sunt prezentate pentru 721 din 935 de pacienți care au finalizat perioada de tratament de 52 de săptămâni sau au întrerupt studiul la momentul analizei datelor.

În analiza subgrupului de pacienți cu FeNO la momentul inițial mai mare (≥ 20 ppb) în BOREAS (N=383), tratamentul cu dupilumab a îmbunătățit semnificativ statistic VEMS(1) pre-bronhodilatator față de momentul inițial în săptămâna 12 (modificare medie LS: 0,232 dupilumab față de 0,108 placebo; diferență medie LS: 0,124 [ÎI 95%: 0,045, 0,203]; $p=0,002$) și săptămâna 52 (modificare medie LS: 0,247 dupilumab față de 0,120 placebo; diferență medie LS: 0,127 [ÎI 95%: 0,042, 0,212]; $p=0,003$) comparativ cu placebo. În studiul NOTUS, s-a observat o îmbunătățire semnificativă statistic față de momentul inițial la subgrupul de pacienți cu FeNO la momentul inițial mai mare (≥ 20 ppb) în săptămâna 12 (N=355; modificare medie LS: 0,221 dupilumab față de 0,081 placebo; diferență medie LS: 0,141 [ÎI 95%: 0,058, 0,223]; $p=0,001$). Tratamentul cu dupilumab a îmbunătățit VEMS(1) prebronhodilatator în săptămâna 52 la subgrupul de pacienți cu FeNO inițial mai crescut (≥ 20 ppb) comparativ cu placebo în NOTUS (N=264; modificarea medie LS: 0,176 dupilumab față de 0,095 placebo; diferența medie LS: 0,081 [ÎI 95%: -0,019, 0,181]), dar nu a îndeplinit semnificația statistică.

S-au observat îmbunătățiri ale funcției pulmonare, măsurate prin VEMS(1) pre-bronhodilatator, la toate subgrupurile predefinite, inclusiv vârsta, sexul, rasa, statutul de fumător, numărul de eozinofile din sânge, numărul de exacerbări din anul anterior (≤ 2 , 3 și ≥ 4), valoarea CSI în doză mare la momentul inițial și valoarea VEMS(1) post-bronhodilatator preconizată la momentul inițial ($< 50\%$, $\geq 50\%$). La pacienții cu emfizem, îmbunătățirea funcției pulmonare măsurată prin VEMS(1) prebronhodilatator a fost consecventă cu populația generală.

Calitatea vieții corelată cu starea de sănătate

În BOREAS, s-a observat o ameliorare semnificativă statistic a scorului total SGRQ la pacienții tratați cu dupilumab comparativ cu placebo (modificarea medie a LS: -9,73 dupilumab față de -6,37 placebo; diferența medie a LS: -3,36 [Î 95%: -5,46, -1,27]; p=0,0017). În studiul NOTUS, dupilumab a îmbunătățit nominal scorul total SGRQ în săptămâna 52 comparativ cu placebo (modificarea medie a LS: -9,82 dupilumab față de -6,44 placebo; diferența medie a LS: -3,37; Î 95%: -5,81, -0,93]; p=0,007).

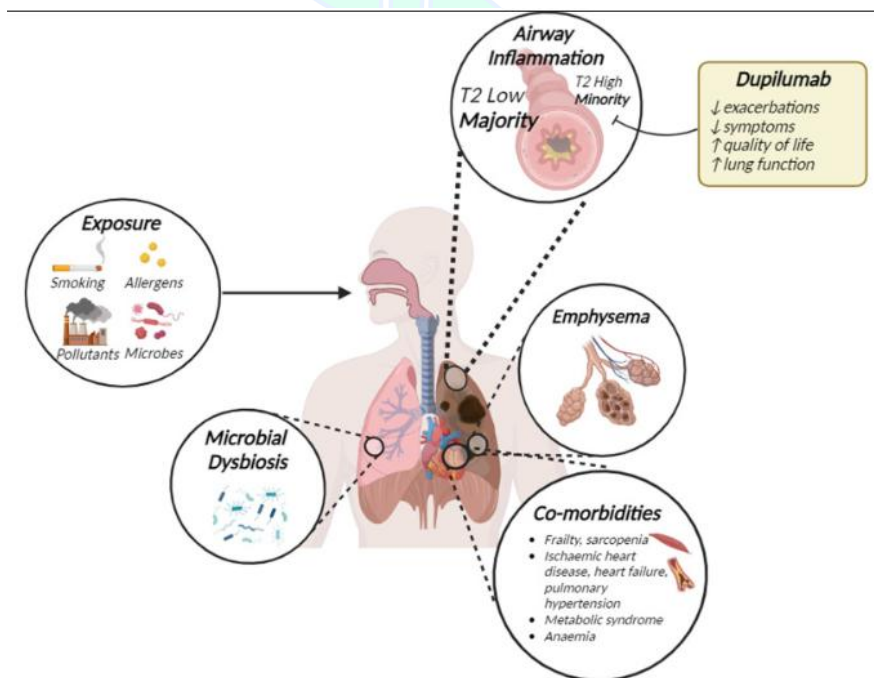
Pacienți cu VEMS(1) post-bronhodilatator <30% sau >70%

Pacienții cu VEMS(1) post-bronhodilatator <30% sau >70% la selecție au fost excluși din BOREAS și NOTUS. Cu toate acestea, sunt disponibile date limitate la pacienții cu VEMS(1) post-bronhodilatator <30% sau >70% la momentul inițial.

Prin blocarea atât a IL-4, cât și a IL-13 prin intermediul receptorului comun IL-4R α , dupilumab exercită o inhibare mai largă a inflamației de tip 2, modulând celulele efectoare și reducând hiperplazia celulelor caliciforme, producția de mucus, reactivitatea mușchilor netezi a căilor respiratorii și remodelarea.

BPOC este o consecință a interacțiunilor complexe gazdă-mediul cu mai multe caracteristici, inclusiv inflamația căilor respiratorii, emfizemul, disbioza microbială și comorbiditățile. S-a dovedit că dupilumab are beneficii clinice în subgrupul de pacienți cu inflamație de tip 2 (T2).

Fig. Nr.3



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, în ambele studii care au stat la baza autorizării dupilumabului pentru BPOC asociată cu inflamația de tip 2, acesta a demonstrat o reducere semnificativă statistic a ratei anualizate a exacerbărilor moderate sau severe ale BPOC în timpul perioadei de tratament de 52 de săptămâni, comparativ cu placebo, atunci când a fost adăugat la tratamentul de întreținere de fond (o reducere cu 30% a ratei anuale de exacerbări moderate sau severe în studiul Boreas și cu 34% în studiul Notus). Perioada de timp până la prima exacerbare moderată sau severă a BPOC a fost mai lungă pentru pacienții cărora li s-a administrat dupilumab comparativ cu placebo în studiile BOREAS și NOTUS. Dupilumab a fost, de asemenea, asociat cu îmbunătățiri semnificativ mai mari ale funcției pulmonare și ale calității vieții, cu simptome respiratorii semnificativ mai puțin severe decât cele observate în grupul placebo, iar aceste diferențe au fost observate în decurs de 2 până la 4 săptămâni după inițierea tratamentului și au fost susținute pe parcursul celor 52 de săptămâni.

Întrucât exacerbările au un impact substanțial asupra morbidității pe termen scurt, dar și asupra rezultatelor pe termen lung, inclusiv progresia bolii sub formă de scăderea funcției pulmonare, progresia emfizemului și uneori chiar mortalitatea, putem afirma că terapia 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.

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

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
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)	
3.3. 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 3 - 7 state membre ale UE și Marea Britanie	10

3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; (ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; (iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.	45*
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
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
Total	65

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

Calculul costului terapiei – prezentat în scop informativ

Conform RCP Dupixent, doza recomandată de dupilumab pentru indicația de la punctul 1.9 este de 300 mg, administrată la interval de două săptămâni.

Medicament	Preț/ UT (lei)	Costul anual al terapiei (26 administrări)
Dupixent 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută	2.746,51 lei	71.409,26 lei
Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut cu capac rotund	2.920,5 lei	75.933 lei
Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut cu capac pătrat	2.917,94 lei	75.866,44 lei

4. CONCLUZII

- BPOC este o afecțiune pulmonară complexă, caracterizată prin prezența unor simptome respiratorii cronice (dispnee, tuse, producție de spută) cu obstrucția persistentă, adesea progresivă a fluxului de aer.

- Boala apare ca răspuns la expunerea cronică la stimuli nocivi, precum fum de tutun, combustibili pe bază de biomasă, poluanți, gaze.

- Pot apărea perioade de agravare acută a simptomelor respiratorii, și anume exacerbările, care duc la progresia ulterioară a bolii.

- BPOC este însoțită adesea de comorbidități care pot avea un impact semnificativ asupra evoluției bolii. Bolile cardiovasculare sunt comorbidități comune și importante în BPOC. Cancerul pulmonar este frecvent întâlnit la persoanele cu BPOC și este o cauză majoră de deces.

- Strategia de management al BPOC stabilă se bazează în principal pe evaluarea simptomelor și istoricul exacerbărilor, scopul principal al tratamentului fiind de a reduce simptomele și a riscului viitoarelor exacerbări.

- Conform ghidurilor actuale GOLD 2023, pe lângă renunțarea la fumat, standardul de îngrijire pentru pacienții cu risc crescut de exacerbare a BPOC (grupa GOLD E) include bronhodilatatoarele inhalatorii (LABA+LAMA); adăugarea CSI pentru a forma „terapia triplă” (CSI+LABA+LAMA) este recomandată pacienților cu eozinofile în sânge $\geq 0,3$ Giga/L (echivalent cu ≥ 300 celule/ μ L).

- Sunt necesare noi opțiuni de tratament pentru pacienții cu BPOC severă, cu fenotip eozinofilic, cu risc ridicat de exacerbări care pot accelera progresia bolii și mortalitatea, care sunt tratați cu triplă terapie standard maximă (CSI+LABA+LAMA).

- Dupilumab s-a dovedit eficient la pacienții adulți cu BPOC și inflamație de tip 2, așa cum este indicat de numărul crescut de eozinofile din sânge, fiind asociat cu mai puține exacerbări, o funcție pulmonară mai bună, calitatea vieții mai bună și simptome respiratorii mai puțin severe.

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 la adulți ca terapie adăugată de întreținere pentru boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) necontrolată, caracterizată prin eozinofilie, în asociere cu un corticosteroid inhalator (CSI), un beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune (LABA) și un antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune (LAMA) sau în asociere cu un LABA și un LAMA, dacă un CSI nu este adecvat*”, întrunește punctajul de **incluere 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.

5. 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 la adulți ca terapie adăugată de întreținere pentru boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) necontrolată, caracterizată prin eozinofilie, în asociere cu un corticosteroid*



inhalator (CSI), un beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune (LABA) și un antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune (LAMA) sau în asociere cu un LABA și un LAMA, dacă un CSI nu este adecvat”.

Referințe bibliografice :

1. RCP https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240628163134/anx_163134_ro.pdf
2. Epar Dupixent, INN-Dupilumab
3. 2023 GOLD Report - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD
4. Dupilumab in type 2 airway inflammation—a step forward in targeted therapy for COPD - ScienceDirect
5. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts | New England Journal of Medicine

Raport finalizat în data de: 26.11.2024

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu