



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DUPILUMABUM

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

Data depunerii dosarului

14.05.2019

Număr dosar

6046

PUNCTAJ: 65



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Dupilumabum
1.2. DC: Dupixent 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
1.3 Cod ATC: D11AH05
1.4. Data eliberării APP: 02/2017
1.5. Deținătorul APP: Sanofi-Aventis Groupe-Franța
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	soluție injectabilă în seringă preumplută
Concentrația	300 mg
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	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 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

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018 :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	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: 5888,09 RON 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: 5888,09 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	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: 2944,045 RON; 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: 2944,045 RON;

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Dupixent:

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Dupixent este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice forma moderată până la severă la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.	<ul style="list-style-type: none">Doza recomandată de dupilumabum pentru pacienții adulți este de 600 mg (două injecții 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 intertriginose și genitale.	Tratament cronic.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥65 ani)

Nu se recomandă nicio ajustare a dozei la pacienții vârstnici .

Insuficiență renală

Nu este necesară nicio ajustare a dozei la 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 vârsta de 12 ani și peste sau la adulți cu dermatită atopică sau RSCcPN . În cazul pacienților cu dermatită atopică și vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani, doza recomandată pentru administrare la 2 săptămâni este 200 mg (< 60 kg) sau 300 mg (≥ 60 kg).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea dupilumab la copii cu vârsta sub 12 ani, având dermatită atopică, nu au fost încă stabilite.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

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

Dupixent a fost evaluat de către Comisia de Transparență din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 11 iulie 2018.

Comisia a concluzionat că:

Beneficiul terapeutic estimat (SMR) prezentat de medicamentul Dupilumabum este:

- ❖ **important** în tratamentul adulților cu dermatită atopică forma moderată până la severă, care necesită tratament sistemic, în caz de eșec, intoleranță sau contraindicație la ciclosporină.
- ❖ **insuficient** pentru a-si justifica rambursarea la adulții cu dermatită atopică forma moderată până la severă cu eșec la tratamentele topice și naivi la tratamentul sistemic, în absența datelor comparative robuste vs. ciclosporina.

În urma analizei studiilor clinice comparative s-a considerat că Dupilumabum prezintă beneficiu clinic moderat (ASMR III).

2.2 ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Dupixent a fost evaluat tehnic de către autoritățile britanice (National Institute for Health and Care Excellence), iar raportul a fost publicat în data de 1 august 2018 .

În raportul NICE ta 534 medicamentul dupilumab **este recomandat** ca opțiune terapeutică pentru tratamentul dermatitei atopice forma moderată până la severă la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică numai dacă:

- ❖ afecțiunea nu a răspuns la cel puțin un tratament sistemic precum ciclosporina, methotrexat, azatioprina sau micofenolat mofetil, sau sunt contraindicate sau netolerate;
- ❖ compania furnizează medicamentul conform aranjamentului comercial.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Dupixent fost evaluat de către The Scottish Medicines Consortium (SMC), iar raportul a fost publicat în data de 10 septembrie 2018.

Medicamentul cu DCI Dupilumabum **este acceptat pentru utilizarea restricționată** în cadrul NHS Scoția pentru tratamentul dermatitei atopice forma moderată până la severă la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică. Restricția SMC se referă la pacienții care au avut un răspuns inadecvat la terapia cu imunosupresoare precum ciclosporina, sau la pacienții în cazul cărora acest tratament este contraindicat în prezent sau nu este recomandabil din punct de vedere medical.

2.4 ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWIG

Nu a fost publicat până în prezent de către Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWIG) raportul de evaluare tehnică bazată pe cost-eficacitate a DCI Dupilumabum pentru indicația evaluată.

2.5 ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Comitetul Federal Comun (G-BA) a publicat raportul de evaluare tehnic bazat pe cost-eficacitate a DCI Dupilumabum în data de 17 mai 2018 pentru indicația evaluată. Acesta este compensat în Germania.

Medicamentul cu DCI Dupilumabum a primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP pentru tratamentul dermatitei atopice forma moderată până la severă la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.

3. GENERALITĂȚI PRIVIND DERMATITA ATOPICĂ

Dermatita atopică este o boală inflamatorie cutanată cronică, imunologică, recidivantă, intens pruriginoasă, cu o evoluție în puseuri, deseori dificil de tratat, având un impact major asupra calității vieții pacienților și a familiei acestora și asociată cu un risc crescut de dezvoltare a altor boli (de exemplu rinoconjunctivită alergică, astm și alergii alimentare). Ca urmare a evoluției cronice, strategiile necesită o abordare pe termen lung.

În prezent, 14-24% din populație este afectată de dermatită atopică, fiind mai frecvent întâlnită la copii (0,3-20,5%) decât la adulți (2-10%). În jur de 50% dintre cazuri sunt diagnosticate sub vârsta de 1 an. Statistic, aproximativ 70% dintre copiii cu dermatită atopică se pot vindeca; restul vor dezvolta recurențe de-a lungul vieții. Prognosticul cel mai bun aparține formelor clinice cu debut în primul an de viață. Majoritatea celor afectați sunt cunoscuți cu un istoric familial de atopie.

În general, simptomele alergice se dezvoltă în timp, în raport cu vârsta, iar cel mai frecvent sunt asociate cu creșterea anticorpilor de tip IgE la alergenii din mediu și la cei alimentari. O mare parte dintre pacienți asociază alte manifestări de tip alergic, precum astm sau rinită alergică.

De reținut este faptul că simptomele dermatitei atopice se pot diminua în timp, chiar dispărând, sau boala poate avea o evoluție cronică, cu puseuri de activitate. Simptomul distinctiv al dermatitei atopice este pruritul cronic; în lipsa acestuia nu se poate pune diagnosticul de dermatită atopică.

Până în prezent, etiopatogenia dermatitei atopice nu este complet elucidată. Dermatita atopică prezintă o etiologie multifactorială, rezultată din interacțiuni nu doar între gene, dar și dintre gene și mediu. Modificări ale genelor ce influențează funcția de barieră a pielii, împreună cu expunerea la factorii de mediu declanșatori cresc riscul de dermatită atopică.

Diagnosticul dermatitei atopice se bazează exclusiv pe caracteristici clinice, deoarece nu sunt cunoscute în prezent determinări de laborator asociate în mod specific cu dermatita atopică. În prezent, nu există un instrument standardizat pentru evaluarea severității dermatitei atopice de aceea, în practica clinică, severitatea și activitatea dermatitei atopice sunt evaluate în baza mai multor elemente: (1) evaluarea amplitudinii bolii de către medic, a intensității semnelor cutanate (eritem, infiltrație/papulație) și a simptomelor pacientului cum ar fi: prurit, tulburări de somn, durere; (2) măsura în care boala afectează funcționarea zilnică și alte dimensiuni ale calității vieții, cum ar



fi: starea de sănătate mintală, productivitatea muncii și viața socială; (3) răspunsul pacientului la terapia anterioară și actuală; și (4) cât de repede și în ce măsură boala revine după terminarea sau întreruperea tratamentului.

Studiile recente au demonstrat că dermatita atopică are o componentă genetică importantă: 60% dintre cei cu un părinte afectat și 80% dintre cei cu doi părinți afectați vor dezvolta dermatită atopică pe parcursul vieții. Astfel, prezența terenului atopic în rândul membrilor apropiați ai familiei este, de asemenea, un factor de risc.

S-a constatat că există două grupe majore de gene implicate:

1. Gene ce codifică elemente principale ale sistemului imunitar, precum interleukine (gene ce codează IL-4, IL-13), citokine (mutații ale genei RANTES-CCL5), eotaxina-1 (gena CCL11);

2. Gene ce codifică proteine structurale epidermale/epiteliale: filagrina (gena FLG), enzima chimotroptică a stratului cornos (gena KLK7), inhibitorul limfoepitelial de tip Kazal (gena SPINK5).

Scăderea funcției de barieră a pielii este asociată cu afectarea producției de filagrină, cu un nivel scăzut de ceramide și o creștere a pierderii transepidermale de apă, asociată de obicei spălării frecvente a mâinilor. Clinic, se va constata xeroză cutanată, adică uscăciunea pielii, ce poate fi asociată cu prurit, fisuri, eritem și scuame.

Din păcate, există un cerc vicios la baza acestei patologii, deoarece gratajul accentuează pruritul, iar pruritul determină, la rândul său, grataj. Ulterior, acesta va duce la afectarea tegumentului, va amplifica inflamația și va crește riscul de infecții (de exemplu, cu *Staphylococcus aureus*). De aceea, este esențială întreruperea ciclului grataj-prurit.

Ca o consecință a alterării funcției barierei epidermale, alergenii vor penetra cu o ușurință mai mare pielea și va fi facilitată interacțiunea între aceștia, celulele prezentatoare de antigen locale și celulele sistemului imunitar. Acest lucru va conduce la o sensibilizare sistemică a imunoglobulinelor de tip IgE și la tranziția la statusul de atopie.

Alți factori de risc implicați în dermatita atopică sunt: poluarea, clima, săpunurile și detergenții utilizați, statutul socioeconomic, mărimea familiei, terenul atopic și alergiile și terenul alergic, dieta, obezitatea sau colonizarea microbiană cutanată anormală care, comparativ cu pielea persoanelor sănătoase, *Staphylococcus aureus* și *Malassezia spp.* pot coloniza în mod anormal epiderma pacienților cu dermatită atopică.

În această afecțiune se poate constata o legătură strânsă între alterarea barierei pielii, factorii de mediu și cei genetici. În plus, extensia bolii se corelează cu nivelul de alterare a barierei, aceasta putând fi identificată atât în pielea lezată, cât și la nivelul celei aparent sănătoase, în rândul pacienților afectați de dermatită atopică.

Manifestări cutanate ale dermatitei atopice:

Pruritul este manifestarea sine qua non a dermatitei atopice, fiind asociat cu grataj și ulterior va fi întreținut ciclul vicios prurit-grataj. În funcție de stadiul de evoluție a dermatitei, simptomele cutanate pot fi clasificate în acute sau cronice.

1. În faza acută se remarcă papule și plăci slab delimitate, eritematoase, ce pot prezenta scuame fine. Frecvent se poate întâlni edemul, iar pielea poate avea un aspect „pufos”. Ca urmare a leziunilor de grataj, se pot observa eroziuni liniare sau punctate, ce reprezintă o posibilă poartă de intrare pentru agenții infecțioși. Pielea poate fi extrem de uscată, fisurată și scuamoasă.

2. Odată cu cronicizarea dermatitei, apare lichenificarea (îngroșarea pielii, cu accentuarea liniarității pielii), ca o consecință a gratajului persistent. De asemenea, apar fisuri dureroase, în special la nivelul zonelor de flexie, pe palme, degete și plante. Poate asocia inclusiv alopecia laterală a sprâncenelor și hiperpigmentare perioculară, tot ca urmare a gratajului. Destul de specifică este apariția pliului infraorbital, semnul Dennie-Morgan.



Cele mai utilizate strategii de diagnosticare la nivel internațional sunt criteriile clasice Hanifin & Rajka, diagnosticul fiind stabilit pe baza prezenței a trei criterii majore și a trei criterii minore.

Tabel 1 – Diagnosticul DA:

Criterii majore (3 din 4)	
Prurit	
Eczema suprafețelor de extensie la copii și a celor flexurale la adulți	
Dermatită cronică sau recurentă	
Istoric personal sau familial de atopie	
Criterii minore (3 din 23)	
Xeroză cutanată	Keratoconus
Ihtioză/hiperliniaritate palmară/keratoză pliară	Cataractă subcapsulară anterioară
Reactivitate imediată la testele cutanate	Hiperpigmentare orbitală
Nivel seric crescut de IgE	Paloare/eritem facial
Debut la vârste mici	<i>Pitiriazis alba</i>
Tendință la infecții cutanate/anomalii ale imunității mediate celular	Pliuri la nivelul feței anterioare a gâtului
Tendință la dermatita nespecifică a mâinilor/picioarelor	Prurit declanșat de transpirație
Eczemă mamelonară	Intoleranță la lână/solvenți lipidici
Cheilită	Intoleranță alimentară
Conjunctivită recurentă	Accentuare perifoliculară
Pliu infraorbital Dennie-Morgan	Evoluție influențată de factori de mediu sau emoționali
	Dermografism alb/albire întârziată

4. ABORDAREA TERAPEUTICĂ

În funcție de severitatea bolii, stabilită pe baza scorului SCORAD, se va alege schema de tratament optimă fiecărui stadiu

1. Tratamentul de bază

Acesta presupune utilizarea de emoliente, băi cu uleiuri și aplicarea unor măsuri nespecifice precum evitarea alergenilor, dacă au fost identificați. Emolientele mențin hidratarea pielii și restaurează bariera tegumentară, diminuând pruritul. Mecanismul de acțiune presupune crearea unui strat ocluziv pe suprafața stratului cornos, păstrând apa în straturile inferioare. Astfel, apa trece înapoi în corneocite, închizând crăpăturile dintre acestea.

Pacienții sunt sfătuiți să urmeze acești pași în toate stadiile bolii.

2. Dermatita atopică ușoară (SCORAD ≤ 25)

În acest stadiu, pe lângă tratamentul de bază, se pot utiliza, la nevoie, corticosteroizi topici (TCS) de potență scăzută-medie sau inhibitori topici de calcineurină Tacrolimus sau Pimecrolimus (dacă nu răspund sau nu tolerează corticosteroizii).

Tacrolimus (FK 506) este o macrolidă produsă de *Streptomyces tsukubaensis* cu proprietăți imunodepresive mult mai puternice decât cele ale ciclosporinei (de 10-100 de ori mai potent decât ciclosporina în inhibarea răspunsului imun). Este folosit ca medicație imunosupresoare primară pentru profilaxia afecțiunilor autoimune



refractare sau dermatita atopică severă. Se administrează oral sau în PEV strict de către medicul specialist. În dermatita atopică este folosit în aplicare topică. Nu se asociază cu ciclosporina datorită creșterii nefrotoxicității.

Pimecrolimus (SDZ ASM 981) este o macrolidă din fungul *Streptomyces hygroscopicus var. ascomyceticus*, utilizat ca medicament imunosupresiv topic nesteroidian sub forma de cremă 1% în tratamentul dermatitei atopice ușoare-moderate la adult și copil. Deoarece se absoarbe minim în circulație, profilul de siguranță al pimecrolimusului aplicat topic cutanat este optim.

Utilizarea TCS se reduce progresiv odată cu îmbunătățirea simptomelor iar potența acestora trebuie aleasă în funcție de severitatea afecțiunii, toleranța și localizarea leziunilor. Tratamentul topic poate fi însoțit de aplicarea de pansamente umede, acestea fiind folosite pentru a crește eficiența emolientelor și a corticosteroizilor topici, prin îmbunătățirea absorbției substanțelor.

Corticosteroizii topici sunt recomandați ca primă linie de tratament în cadrul acutizărilor iar opțiunea terapeutică aparține medicului curant care îl prescrie în funcție de severitatea bolii și a eficienței răspunsului la tratamentele urmate anterior.

Dacă nu se observă nicio îmbunătățire deși TCS a fost administrat corect sau în caz de intoleranță, poate fi utilizat topic Tacrolimus însă de preferință pe leziuni mici, rezistente în zona gâtului, față, zonele genital sau pliuri. Utilizarea acestuia este însă limitată (2 săptămâni).

3. Dermatita atopică moderată (SCORAD: 25-50)

Abordarea în acest stadiu presupune o terapie proactivă cu inhibitori de calcineurină topici sau corticosteroizi topici de potență medie-mare și aplicarea de pansamente umede. Se poate adăuga, ca terapie adjuvantă, fototerapia cu UVB 311 nm. Fototerapia (UVB 311 nm, PUVA or UVA1) este un tratament de a doua linie, după eșecul sau intoleranța la tratamente topice sau ca tratament adjuvant înainte de începerea tratamentului sistemic. Rolul său nu este clar definit, iar utilizarea sa este limitată de accesibilitate și de riscul cancerigen pe termen lung (în special pentru terapia PUVA).

Fototerapia cu doze înalte de tip UVA poate fi eficientă în stadiile severe de dermatită atopică.

4. Dermatita atopică severă (SCORAD \geq 50)

Deseori, în acest stadiu este necesară spitalizarea, fiind utilă introducerea tratamentelor sistemice, de exemplu: ciclosporină A, corticosteroizi orali (cure scurte), metotrexat, azatioprină, micofenolat mofetil, dupilumabum, alitretinoin sau fototerapie cu PUVA.

În caz de AD severă sau lipsă de răspuns la tratamente de primă linie, se poate prescrie tratamentul sistemic. Ciclosporina orală, care este singurul medicament care a primit autorizația de introducere pe piață în această indicație, este utilizată ca tratament de primă linie. Este rapid eficient împotriva leziunilor și pruritului, deși utilizarea sa depășește rar 1 an din cauza profilului său de siguranță pe termen lung (în special toxicitatea renală).

Metotrexatul este o alternativă preferată ciclosporinei, chiar dacă timpul său de declanșare a acțiunii este mai lung, iar siguranța acestuia este marcată de tulburări gastrointestinale, mielotoxicitatea și hepatotoxicitatea care îi limitează utilizarea. Utilizarea azatioprinei este marginală din cauza siguranței sale pe termen lung. Corticosteroizii sistemici sunt rar folosiți și trebuie evitați.

Netratate, leziunile pot persista luni sau chiar ani. O mare parte dintre pacienți vor dezvolta astm sau diverse alergii pe parcursul vieții. Dermatita atopică a adultului are o evoluție mult mai severă decât cea cu debut în

copilărie. Nu în ultimul rând, dermatita atopică predispune la infecții cu stafilococ auriu sau Herpes simplex, ce se pot extinde și complica, uneori cu potențial de a pune în pericol viața pacientului.

Rolul medicamentului DUPIXENT în strategia terapeutică:

- este un tratament sistemic de linia a 2-a care trebuie administrat adulților care suferă de AD moderat până la sever, în urma eșecului la ciclosporină, intoleranței sau contraindicației acesteia.

5. EFICACITATEA SI SIGURANTA DUPILUMABUM

Eficacitatea și siguranța Dupilumabum au fost evaluate în cel mai mare program de studii clinice pentru dermatita atopică până în prezent incluzând peste 2500 de pacienți cu dermatită atopică moderată până la severă. Acest program de studii clinice pentru analiza eficacității include pacienți randomizați în următoarele studii de faza 3:

(i) SOLO 1 R668-AD-1334 (N = 671) și SOLO 2 R668-AD-1416 (N = 708) în care a fost evaluat Dupilumabum în monoterapie versus Placebo la 16 săptămâni pentru pacienții a căror boală nu a fost controlată cu medicație locală.

(ii) CHRONOS R668-AD-1224 (N = 682) în care a fost evaluat Dupilumabum plus tratament local (corticosteroizi locali) versus Placebo plus corticosteroizi locali la 16 săptămâni. Continuarea acestui studiu incluzând terapia de întreținere a fost de asemenea evaluată cu administrarea de Dupilumabum plus tratament local (corticosteroizi locali - TCS) la 52 săptămâni în CHRONOS R668-AD-1224 (N = 266).

(iii) CAFE R- AD-1424 (N = 325) în care a fost evaluat Dupilumabum plus tratament local (corticosteroizi locali) versus Placebo plus corticosteroizi locali la 16 săptămâni pentru pacienți adulți cu forme severe de dermatită atopică.

Criteriile de includere/excludere utilizate pentru selectarea pacienților în studiile menționate mai sus au fost în general comparabile în grupul placebo și în grupurile de tratament cu Dupilumabum. Pacienții care au fost selectați au fost bărbați și femei adulți cu dermatită atopică cronică (confirmată de cel puțin 3 ani în conformitate cu definiția dată de Academia Americană de Dermatologie) și cu un istoric recent documentat al unui răspuns inadecvat la medicamentele cu administrare topică.

Evaluările de eficacitate au inclus măsurători directe ale amplitudinii și severității semnelor și simptomelor DA, impactul simptomelor maladiei DA în ceea ce privește calitatea vieții și scorurile de anxietate și depresie. Obiectivele secundare co-primare și cele secundare cheie pentru toate studiile controlate cu placebo din faza 3 se bazează pe trei măsuri de rezultat:

- IGA (Investigators' Global Assessment) - index global de evaluare
- EASI (Eczema Area and severity Index) – index de evaluare a severității eczemei
- NRS (numerical rating scale) – vârf Pruritus, evaluare a severității pruritului.
- BSA (body surface area) – procent suprafața corporală acoperită de leziuni

Nivelul sever al bolii a fost clasificat ca moderat până la sever prin scorurile inițiale ale dermatitei atopice IGA mai mare sau egal cu 3 (pacienții au fost stratificați și echilibrați între IGA 3 și 4), EASI ≥ 16 și manifestări ale dermatitei atopice pe cel puțin 10% BSA. În plus, au fost incluși în studiu doar pacienții adulți care la începutul tratamentului au manifestat o intensitate medie a pruritului, NRS maxim de cel puțin 3. Pacienții studiați reprezintă o populație de pacienți care a suferit leziuni ale dermatitei atopice care a afectat o mare parte din BSA și a prezentat



un nivel ridicat de simptome asociate cu DA, inclusiv prurit, care nu sunt controlate în mod adecvat prin terapii cu administrare topica și, prin urmare, au fost candidați pentru terapii sistemice.

Eficacitatea Dupilumabum

Parametri de eficacitate au fost aleși pentru a documenta în mod cuprinzător severitatea DA, contabilizând semnele obiective și simptomele subiective și reflectând impactul Dupilumabum asupra aspectelor DA-cheie. Acești parametri au fost evaluați după 16 săptămâni de tratament întrucât s-a identificat ca săptămâna 12 până la 16 este intervalul în care concentrațiile de Dupilumabum funcțional în ser ajung la starea de echilibru. În plus, aceste obiective au fost evaluate și în alte momente (de exemplu, Săptămâna 2, 4 etc.) pentru a înțelege evoluția efectului Dupilumabum în timp. Efectele tratamentului pe termen lung, până la 52 săptămâni, au fost evaluate în studiul CHRONOS R668-AD-1224.

a) Eficacitate Dupilumabum in monoterapie, studiile SOLO 1, SOLO2

Eficacitatea Dupilumabum ca monoterapie la pacienții cu dermatită atopică moderată până la severă a fost demonstrată în mod susținut în studiile de monoterapie cu durata de 16 săptămâni (SOLO 1 R668-AD-1334 și SOLO 2 R668-AD-1416) prin toate obiectivele co-primare și secundare care măsoară amploarea și severitatea leziunilor pielii cu dermatită atopică, semne și simptome, impactul DA asupra calității vieții și scorurile de anxietate și depresie. Tratamentul cu Dupilumabum în monoterapie a fost superior față de placebo, oferind îmbunătățiri semnificative clinice în ceea ce privește amploarea și severitatea leziunilor pielii cu DA, măsurate prin evaluările IGA și EASI raportate de medic. Aproximativ 36% până la 38% dintre pacienți au obținut un scor IGA de 0 sau 1 și o reducere față de valoarea inițială cu cel puțin 2 puncte în săptămâna 16 în grupurile de tratament cu Dupilumabum, comparativ cu aproximativ 9% până la 10% dintre pacienții din grupul placebo în cele două studii SOLO. Mai mult, pentru 44%-53% dintre pacienți s-a realizat o reducere de 75% față de valoarea inițială a EASI-75 în săptămâna 16 în grupurile de tratament cu Dupilumabum, comparativ cu aproximativ 12% până la 15% dintre pacienții din grupul placebo. Îmbunătățirile în activitatea bolii au fost rapide, cu o creștere a ratelor de răspuns care a fost evidentă deja după doza inițială în decurs de 2 săptămâni de la tratamentul cu Dupilumabum și aceste îmbunătățiri au continuat pe durata tratamentului.

În studiile de monoterapie de fază 3 (SOLO 1 și SOLO 2), efectul terapeutic superior față de placebo în ceea ce privește îmbunătățirea semnificativă clinică a pruritului a fost demonstrată de rezultatele raportate de prurit la pacienți. O proporție semnificativ mai mare de pacienți randomizați la administrarea de Dupilumabum a înregistrat o îmbunătățire rapidă a NRS Pruritus comparativ cu placebo (definită ca o îmbunătățire cu cel puțin 4 puncte) încă din săptămâna 2, iar proporția pacienților care au răspuns a continuat să crească pe perioada de tratament. Aproximativ 36% până la 41% dintre pacienți au obținut o reducere cu cel puțin 4 puncte la Prurit NRS de la momentul inițial până în săptămâna 16 în grupurile de tratament cu Dupilumabum comparativ cu aproximativ 10% până la 12% dintre pacienții din grupul placebo din cele 2 studii. Mai mult, o reducere cu cel puțin 4 puncte la Prurit NRS s-a observat deja în săptămâna 2 și săptămâna 4 de tratament, ceea ce demonstrează debutul rapid al acțiunii Dupilumabum pentru a reduce pruritul în 2 săptămâni de la inițierea tratamentului. Ca o consecință a îmbunătățirii semnelor clinice și ale tratării dermatitei atopice cu Dupilumabum, studiile clinice au arătat ca pacienții au raportat o îmbunătățire semnificativă a calității vieții și o reducere a scorului de anxietate și depresie.

b) Eficacitatea Dupilumabum folosit concomitent cu tratament topic (TCS-corticosteroizi locali);

Atunci când a fost administrat concomitent cu corticosteroizi locali (TCS), Dupilumabum + TCS a fost superior față de placebo + TCS, în ceea ce privește îmbunătățirea gradului și severității leziunilor cutanate cu dermatită



atopică măsurate prin evaluările IGA și EASI raportate de medic. Aproximativ 39% dintre pacienții din fiecare dintre grupurile de tratament cu Dupilumabum + TCS au atins un scor IGA de 0 sau 1 și o reducere față de valoarea inițială cu mai mult de 2 puncte în săptămâna 16 comparativ cu aproximativ 12% dintre pacienții din grupul placebo + TCS 13. Proporțiile pacienților care au obținut EASI-75 în săptămâna 16 în grupul Dupilumabum + TCS a fost mai mare (64% până la 69%) comparativ cu grupul de monoterapie corespunzătoare (44% până la 53%). De asemenea, diferențele observate în grupurile de control au fost numeric mai mari în studiul concomitent de TCS (41% până la 46%) decât în studiile de monoterapie (32% până la 38%).

În ceea ce privește pruritul, Dupilumabum + TCS au fost superioare față de TCSs + placebo la îmbunătățirea pruritului măsurat prin scorurile pruritului raportate de pacient. O proporție semnificativ mai mare de pacienți, randomizați la administrarea de Dupilumabum + TCS, a obținut o îmbunătățire rapidă a NRS comparativ cu placebo + TCS (definită ca o îmbunătățire cu mai mult de 4 puncte) încă din săptămâna 2 și proporția pacienților care au răspuns a continuat să crească în perioada de tratament. Îmbunătățirea NRS a apărut împreună cu îmbunătățirea semnelor obiective ale dermatitei atopice. Când au fost comparate Dupilumabum + TCS cu monoterapia cu Dupilumabum, proporțiile pacienților care au obținut o scădere cu mai mare de 4 puncte față de valoarea inițială a scorului NRS în săptămâna 16 în fiecare grupă de Dupilumabum + TCS (51% până la 59%) au fost numeric mai mari decât în grupuri de monoterapie corespunzătoare (36% până la 41%). Același model a fost observat și în proporția pacienților care au obținut o reducere cu mai mult de 3 puncte față de valoarea inițială a scorului NRS în săptămâna 16. În concluzie, administrarea concomitentă de Dupilumabum cu TCS a avut ca rezultat o îmbunătățire mai mare a calității vieții și o reducere mai mare a scorurilor de anxietate și depresie decât TCS. Mai mult, în comparație cu monoterapia cu Dupilumabum, studiile clinice indică o superioritate a eficacității Dupilumab folosit concomitent cu corticosteroizi locali.

c) Eficacitatea Dupilumab la pacienții pentru care tratamentul cu ciclosporină nu a fost tolerat sau acesta nu a controlat adecvat boala sau a fost inadecvat din punct de vedere medical.

Studiul CAFÉ (R668-AD-1424) a evaluat eficacitatea Dupilumabum comparativ cu placebo în timpul unei perioade de tratament de 16 săptămâni, administrat concomitent cu TCS, la pacienții adulți cu dermatită atopică forme severe, fără nici o alternativă de tratament. Analiza datelor de tratament din acest studiu a demonstrat că, atunci când se utilizează concomitent cu TCS la această populație, tratamentul cu Dupilumabum + TCS a fost superior față de placebo + TCS în ceea ce privește îmbunătățirea gradului și severității leziunilor pielii dermatitei atopice în asociere cu ameliorarea pruritului. Mai mult, eradicarea leziunilor bolii a rezultat și în îmbunătățirea calității vieții pacienților. Toate obiectivele cheie au fost semnificative din punct de vedere statistic: pacienții care au primit tratament cu Dupilumabum + TCS au demonstrat îmbunătățiri clinice semnificative ale semnelor și simptomelor dermatitei atopice; proporțiile pacienților care au observat obiectivele finale în săptămâna 16 în grupurile de tratament cu Dupilumabum + TCS au fost mai mari decât în grupul placebo + TCS cu IGA 0 sau 1 și o reducere față de valoarea inițială cu cel puțin 2 puncte (23,7% față de 6,6%), EASI -75 (60,5% față de 18%), o reducere cu cel puțin 4 puncte a Pruritului NRS (45,9% față de 15,3%). Eficacitatea administrării Dupilumabum + TCS la subșetul de pacienți mai sus menționați a fost susținută și în săptămâna 52.

În concluzie, beneficiile Dupilumabum sunt susținute de dovezi substanțiale furnizate în cel mai mare program clinic pentru dermatita atopică materializat prin studiile mai sus menționate. Beneficiile includ îndepărtarea/curățarea leziunilor cutanate sau cel puțin o reducere substanțială a gradului și severității leziunii, în asociere cu ameliorarea simptomelor subiective, în special a pruritului, o caracteristică a dermatitei atopice și o reducere semnificativă a simptomelor secundare, cum ar fi alterarea somnului. Îmbunătățirea semnelor și simptomelor dermatitei atopice a fost însoțită de îmbunătățirea calității vieții, scorul redus al anxietății și depresiei și îmbunătățirea funcționării zilnice și a stării generale a pacienților. Studiile menționate anterior au arătat ca aceste



beneficii sunt evidente la scurt timp după inițierea tratamentului cu Dupilumabum - în decurs de 1 până la 2 săptămâni. De subliniat faptul ca, beneficiile clinice majore sunt demonstrate și la pacienții adulți cu dermatită atopică moderat până la severă care nu au nici o alternativă terapeutică de tratament.

Siguranța Dupilumabum

Studiile clinice au demonstrat ca din perspectiva siguranței, Dupilumabum a fost în general bine tolerat și profilul de siguranță a fost în mare măsură comparabil cu cel al placebo. Reacțiile adverse identificate până în prezent pentru Dupilumabum sunt cele frecvent observate la populația de pacienți cu DA: rinofaringită, reacții la locul injectării, conjunctivită alergică, blefarită, împreună cu infecții herpetice și hipereozinofilie tranzitorie. Evenimentele adverse grave cu Dupilumabum au apărut în aproximativ 1 până la 4% din cazuri, iar mai puțin de 1% au necesitat întreruperea tratamentului. Anticorpilor antiDupilumabum au fost observați la 5 până la 6% dintre pacienți, deși nu s-a observat nici o diferență de eficacitate în funcție de prezența sau absența acestor anticorpi. Aceste reacții au apărut cu frecvențe relativ scăzute în tratamentul cu Dupilumabum și au fost în general ușoare și moderate, tranzitorii și controlabile; reacțiile alergice grave mai semnificative au fost foarte rare. Foarte important, nu a fost observat un risc crescut de infecții generalizate la pacienții tratați cu Dupilumabum, profil care este diferit de toate celelalte tratamente sistemice imunomodulatoare disponibile. În plus, nu există precauții importante privind siguranța pentru tratamentul pe termen lung cu Dupilumabum, element esențial pentru o boală cronică, cum ar fi dermatita atopică. Tabelul 1 prezintă proporția de pacienți care au experimentat reacții adverse la tratamentul cu Dupilumabum în programul de studii clinice.

Tabelul 2: Reacții adverse monitorizate în studiile clinice pentru Dupilumabum:

Reacții adverse	Dupilumab monoterapie			Dupilumab + corticosteriozi locali (CHRONOS R668-AD-1224 16-week Data)		
	Placebo	Doza inițială: Dupilumabum 300 mg X2	Dupilumabum 300 mg administrat la 2 săptămâni	Placebo + corticosteriozi locali	Dupilumabum 300 mg x 2 + TCS	Dupilumabum 300 mg administrat săptămânal + TCS
reacții la locul injectării	28 (5.4%)	51 (9.6%)	72 (13.9%)	18 (5.7%)	11 (10.0%)	50 (15.9%)
conjunctivită alergică	5 (1.0%)	16 (3.0%)	12 (2.3%)	10 (3.2%)	7 (6.4%)	22 (7.0%)
blefarită	1 (0.2%)	2 (0.4%)	6 (1.2%)	2 (0.6%)	5 (4.5%)	8 (2.5%)
conjunctivită	3 (0.6%)	21 (4.0%)	20 (3.9%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
herpes oral	8 (1.5%)	20 (3.8%)	13 (2.5%)	5 (1.6%)	3 (2.7%)	8 (2.5%)



prurit ocular	1 (0.2%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	2 (0.6%)	2 (1.8%)	9 (2.9%)
Conjunctivită bacteriană	2 (0.4%)	7 (1.3%)	8 (1.5%)	2 (0.6%)	1 (0.9%)	6 (1.9%)
ochi uscați	0	1 (0.2%)	6 (1.2%)	1 (0.3%)	2 (1.8%)	3 (1.0%)
Herpes simplex a	4 (0.8%)	9 (1.7%)	4 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.9%)	4 (1.3%)
eozinofilie	2 (0.4%)	9 (1.7%)	1 (0.2%)	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)

6. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Deținătorul autorizației de punere pe piață a declarat pe propria răspundere că Dupixent este rambursat în **10** state membre ale Uniunii Europene: Anglia, Austria, Danemarca, Franța, Germania, Italia, Finlanda, Olanda, Suedia și Luxemburg.

7. PUNCTAJ OBȚINUT

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1 HAS – BT1 - Beneficiu terapeutic important în indicația evaluată	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1.NICE - aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP	15
2.2.SMC - aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP	
2.3.IQWIG – nu a fost publicat raportul de evaluare	
2.4.G-BA- aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP	15
3. Statutul de compensare al DCI Dupilumab în statele membre ale UE – 10 țări	20
• TOTAL PUNCTAJ	65 puncte

8.CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **Dupilumabum** pentru indicația: *“tratamentul dermatitei atopice forma moderată până la severă la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică”* **întrunește punctajul de admitere 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.



9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Dupilumabum pentru indicația: „*tratatamentul dermatitei atopice forma moderată până la severă la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică*” .

10. Bibliografie

1. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191024146197/anx_146197_ro.pdf
2. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191024146197/anx_146197_ro.pdf
3. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/resources/dupilumab-for-treating-moderate-to-severe-atopic-dermatitis-pdf-82606900940485>
4. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-11/dupixent_synthese_ct16005.pdf
5. Bender BG, Leung SB, Leung DY. Actigraphy assessment of sleep disturbance in patients with atopic dermatitis: an objective life quality measure. J Allergy Clin Immunol. 2003;111(3):598-602.
6. Aurelia Nicoleta Cristea, Tratat de Farmacologie, Editia I, ed Medicala, 2006, ISBN 973-39-0590-9, ISBN 978-973-39-0590-5
7. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. Immunol Rev. 2011;242(1):233-246.
8. Ring JD, Darsow GU. Eczema (E), atopic eczema (AE) and atopic dermatitis (AD). 2016; http://www.worldallergy.org/public/allergic_diseases_center/atopiceczema/. Accessed November 16, 2016.
9. Eyerich K, Eyerich S, Biedermann T. The Multi-Modal Immune Pathogenesis of Atopic Eczema. Trends Immunol. 2015;36(12):788-801.
10. Egawa GW, Weninger W. Pathogenesis of atopic dermatitis: a short review. Cogent Biology. 2015;1:1103459.
11. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. J Am Acad Dermatol. 2014b;71(1):116-132.
12. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2014a;70(2):338-351.
13. Eichenfield LF. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. Allergy. 2004;59 (Suppl 78):S86-S92.
14. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. Allergy. 2006;61(8):969-987.
15. Ellis CN, Drake LA, Prendergast MM, et al. Cost-effectiveness analysis of tacrolimus ointment versus high-potency topical corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2003;48(4):553-563.

Raport finalizat în data de : 30.03.2020



Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu