

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – dupilumab

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5730569	Dupixent	2 unidades - Seringa pré-cheia – 300mg/2 ml	Sanofi-Aventis Groupe, S.A.
5730577	Dupixent	2 unidades - Seringa pré-cheia – 300mg/2 ml	Sanofi-Aventis Groupe, S.A.

Data de autorização: 05/09/2019

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim ☐ Não ☒

Indicações terapêuticas constantes do RCM: Dupixent é indicado para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave em doentes adultos que são candidatos a terapêutica sistémica.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Tratamento de dermatite atópica moderada a grave em doentes adultos que são candidatos a terapêutica sistémica mas que tiveram uma resposta inadequada a, ou para os quais está clinicamente desaconselhado, um imunossupressor sistémico.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – Tratamento da subpopulação de doentes com dermatite atópica com resposta inadequada ou não elegíveis para imunossuppressores sistémicos.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](http://infomed.pt).

Nota: Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento em avaliação demonstrou evidência indicativa de valor terapêutico acrescentado não quantificável do dupilumab para a subpopulação de doentes com dermatite atópica com resposta inadequada ou não elegíveis para imunossuppressores sistémicos.

Concluiu-se que não existem dados para avaliar o dupilumab na subpopulação de doentes adultos com dermatite atópica com resposta inadequada à terapêutica tópica. A Comissão recomenda que o dupilumab não seja financiado para utilização nesta subpopulação.

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento dupilumab no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas

Dupilumab é um anticorpo monoclonal humano recombinante do tipo IgG4 que inibe a sinalização da interleucina-4 e da interleucina-13. Dupilumab inibe a sinalização da IL-4 através do recetor de Tipo I (IL-4Rα/γc) e a sinalização da IL-4 e da IL-13 através do recetor de Tipo II (IL-4Rα/IL-13Rα). A IL-4 e a

	IL-13 são os principais impulsionadores da doença inflamatória de tipo 2 humana, tais como a dermatite atópica e a asma. O bloqueio da via IL-4/IL-13 com dupilumab em doentes diminui muitos dos mediadores da inflamação tipo 2. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Comparador selecionado	Melhores cuidados de suporte
Valor terapêutico acrescentado	O Dupixent (dupilumab) foi avaliado na indicação: Tratamento de dermatite atópica moderada a grave em doentes adultos que são candidatos a terapêutica sistémica mas que tiveram uma resposta inadequada a, ou para os quais está clinicamente desaconselhado, um imunossupressor sistémico. O Dupixent demonstrou superioridade face ao placebo nesta indicação nas medidas críticas e importantes de eficácia e um perfil de segurança aceitável. Na subpopulação de doentes com dermatite atópica moderada a grave e resposta inadequada, intolerância ou não elegíveis para imunossuppressores sistémicos o Dupixent deu prova de valor terapêutico acrescentado considerável face à alternativa comparadora, melhores cuidados de suporte, traduzindo-se numa proporção significativamente superior de doentes que alcançam pele limpa ou quase limpa, melhoria de pelo menos 75% no score de atividade da doença EASI, melhoria relevante do prurido e da qualidade de vida, com um perfil de segurança sobreponível ao placebo. Na subpopulação de doentes com dermatite atópica moderada a severa e resposta inadequada a terapêutica tópica, não foi possível inferir VTA, dada à ausência de dados comparativos com as alternativas disponíveis. Assim conclui-se pela necessidade de restrição da população alvo aos doentes adultos com dermatite atópica moderada a grave e resposta inadequada, intolerância ou não elegíveis para imunossuppressores sistémicos para efeitos de utilização do medicamento financiado.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Dupilumab vs melhor terapêutica de suporte
Tipo de análise	Análise de custo-utilidade. As medidas de consequências principais foram os anos de vida ajustados pela qualidade.
Vantagem económica	De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

5. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do

titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento
2. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutica elaborado pelo Grupo de Avaliação de Evidência da Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde
3. A Study to Confirm the Efficacy and Safety of Different Dupilumab Dose Regimens in Adults With Atopic Dermatitis (AD) (SOLO-Continue). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02395133 [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>.
4. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial (CHRONOS). *Lancet* 2017;389:2287–2303.
5. De Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial. *Br J Dermatol* 2018;178(5): 1083-1101 doi: 10.1111/bjd.16156.
6. EMA – European Medicines Agency. Relatório Público Europeu de Avaliação – Dupilumab EMA/474508/2017; EMEA/H/C/004390. 2017.
7. Eyerich K, Eyerich S, Biedermann T. The Multi-Modal Immune Pathogenesis of Atopic Eczema. *Trends Immunol.* 2015; 36(12):788-801.
8. ISAAC - The International Study of Asthma and Allergies in Childhood Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. *Lancet.* 1998;351:1225-32
9. Margolis JS, Abuabara K, Bilker W, Hoff stad O, Margolis DJ. Persistence of mild to moderate atopic dermatitis. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 593–600.
10. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2197–223.
11. Open-label Study of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Patients With Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01949311 [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
12. Schmitt J, Apfelbacher C, Spuls PI, et al. The Harmonizing Outcome Measures for Eczema (HOME) roadmap: a methodological framework to develop core sets of outcome measurements in dermatology. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 24–30.
13. Silverberg JI, Hanifi n JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1132–38.
14. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E et al. Two Phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016d; 375:2335–2348.
15. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010:a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2163–96.
16. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016 Mar 12;387(10023):1109-1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X. Epub 2015 Sep 13.
17. Williams H. Atopic dermatitis: The epidemiology, causes and prevention of atopic eczema. Cambridge University Press 2004.
18. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.* 2018;32(5):657-82.
19. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:729-47.