

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

DUPIXENT (DUPILUMAB)

Dupixent é indicado para o tratamento de adultos com prurigo nodular moderado a grave que são candidatos a terapêutica sistémica

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

14/03/2025

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 10/03/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Dupilumab

Nome do medicamento: Dupixent

Apresentação(ões):

- Dupixent – 2 unidades, Solução injetável em seringa pré-cheia, 300 mg/2 ml, 5730577;
- Dupixent – 2 unidades, Solução injetável em caneta pré-cheia, 300 mg/2 ml, 5845342.

Titular da AIM: Sanofi Winthrop Industrie

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

Tratamento de adultos com prurigo nodular moderado a grave que são candidatos a terapêutica sistêmica.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Dupixent (dupilumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *Tratamento de adultos com prurigo nodular moderado a grave que são candidatos a terapêutica sistêmica.*

Face ao comparador melhores cuidados de suporte, dupilumab demonstrou valor terapêutico acrescentado não quantificável.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Dupixent (dupilumab), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução substancial do preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O prurigo nodular (PN) é uma doença cutânea crónica incomum que afeta principalmente adultos mais velhos e é caracterizada por nódulos pruriginosos, múltiplos, firmes e simetricamente distribuídos. O PN ocorre em doentes com prurido crónico e está frequentemente associado a uma história de dermatite atópica.

A incidência e prevalência exatas do PN não são conhecidas. Nos EUA, a prevalência estimada é de 72 por 100.000 pessoas. O PN pode ocorrer em todas as faixas etárias sem predileção por sexo, mas afeta principalmente adultos mais velhos. Numa revisão de 108 casos de PN, a idade mediana foi de 62 anos. Nos EUA, o PN parece ser mais comum entre os afro-americanos do que em outros grupos étnicos. Num estudo numa única instituição, incluindo 909 doentes com PN, os afro-americanos tinham 3,4 vezes mais probabilidade de ter PN do que os caucasianos (*odds ratio* [OR] 3,4, IC 95% 2,9-3,9).

O PN é um padrão de reação distinto que ocorre num subconjunto de doentes com prurido crónico, como resultado de prurido contínuo durante um período prolongado. Os fatores predisponentes incluem doenças dermatológicas, sistémicas, neurológicas e

psiquiátricas associadas a prurido grave. No entanto, a fisiopatologia exata do PN permanece incerta.

Aproximadamente metade de todos os casos de PN tem história de dermatite atópica. Esses doentes podem ter PN em idade mais precoce do que os doentes não atópicos.

Doenças sistêmicas, por exemplo, diabetes, insuficiência renal crónica, doença cardiovascular, hepatite C, doença celíaca, infeção VIH, distúrbios psiquiátricos (ex., ansiedade, depressão) também foram relatados com elevada frequência em doentes com PN. O PN ocorre em aproximadamente 5% dos doentes com infeção por VIH, particularmente entre indivíduos com contagem de CD4+ <200 células/mm³. No entanto, o papel exato destas condições subjacentes no desenvolvimento do PN não é claro.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

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.

O tratamento do PN é difícil e requer uma abordagem multifacetada, envolvendo a educação do doente para adotar medidas gerais para controlo da irritação na pele, tratamento sintomático do prurido e terapêuticas tópicas ou sistémicas.

Devem ser usados produtos de limpeza suaves para a higiene e emolientes várias vezes ao dia. A oclusão das áreas envolvidas pode proporcionar alívio adicional. A terapêutica farmacológica com anti-histamínicos de primeira geração (ex. hidroxizina, difenidramina) pode ser útil no controlo do prurido noturno. Tanto os inibidores seletivos da recaptção da serotonina, como os

antidepressivos tricíclicos, também são usados para o prurido crónico, especialmente quando está presente um componente de depressão.

Na doença limitada, podem usar-se em 1ª linha os corticosteróides tópicos e intralesionais. Outras opções consistem na capsaicina tópica, inibidores tópicos da calcineurina e análogos tópicos da vitamina D.

Na doença disseminada, a fototerapia consiste na 1ª linha. As terapêuticas sistêmicas são alternativas, incluindo imunossuppressores (metotrexato, ciclosporina), talidomida, lenalidomida, anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina), a combinação de montelucaste e antihistamínicos e naltrexona.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de dupilumab para “*tratamento de adultos com prurigo nodular moderado a grave que são candidatos a terapêutica sistêmica*”.

A Tabela 1 mostra as populações, a intervenção e os comparadores selecionados para avaliação de dupilumab.

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Adultos com prurigo nodular moderado a grave candidatos a terapêutica sistêmica.	Dupilumab	• Corticoterapia; • Fototerapia; • Metotrexato; • Ciclosporina; • Talidomida; + Cuidados de suporte

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidos encontram-se na Tabela 2. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 2: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Qualidade de vida (escala validada)	9	Crítica
Melhoria de sintomas associados a prurido crónico (ex. perturbação do sono, irritação cutânea, fadiga, etc.)	8	Crítica
Taxa de remissão de prurido crónico	7	Crítica
Taxa de remissão do prurigo nodular	6	Importante
Mortalidade por eventos adversos	9	Crítica
Descontinuação por eventos adversos	8	Crítico
Taxa de eventos adversos graves grau 3 e 4	7	Crítico
Taxa de eventos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM apresentou evidência direta em 2 ensaios clínicos de fase 3 (PRIME e PRIME-2), aleatorizados, em dupla ocultação, multicêntricos, controlados por placebo, que avaliaram a eficácia e segurança de dupilumab em doentes adultos com prurigo nodular inadequadamente controlado com terapêuticas tópicas ou para os quais essas terapêuticas eram inadequadas. A população de doentes incluída em ambos os estudos apresentava prurigo nodular (PN) moderado a grave, definido como prurido grave (*Worst Itch Numeric Rating Scale* [WI-NRS] ≥ 7 , numa escala de 0 [sem prurido] a 10 [pior prurido imaginável]) e com 20 ou mais lesões nodulares. Inicialmente, estes estudos, por não incluírem os comparadores de interesse, definidos na matriz de avaliação inicial, foram

considerados que, isoladamente, não eram relevantes para a avaliação de valor terapêutico acrescentado.

Foi ainda apresentada uma revisão sistemática da literatura e análise de exequibilidade de comparações indiretas, com o objetivo de avaliar os dados disponíveis de eficácia e segurança de dupilumab em comparação com os comparadores selecionados.

Estudo PRIME (EFC16459)³

O estudo PRIME foi um ensaio clínico aleatorizado de fase 3, com dupla ocultação, que avaliou a eficácia e a segurança de dupilumab 300 mg cada duas semanas (Q2W) após uma dose de carga inicial de 600 mg (2 injeções de 300 mg) no Dia 1. Tratou-se de um estudo multicêntrico realizado em 63 centros de oito países (Portugal não participou), tendo incluído 151 doentes.

Desenho do estudo

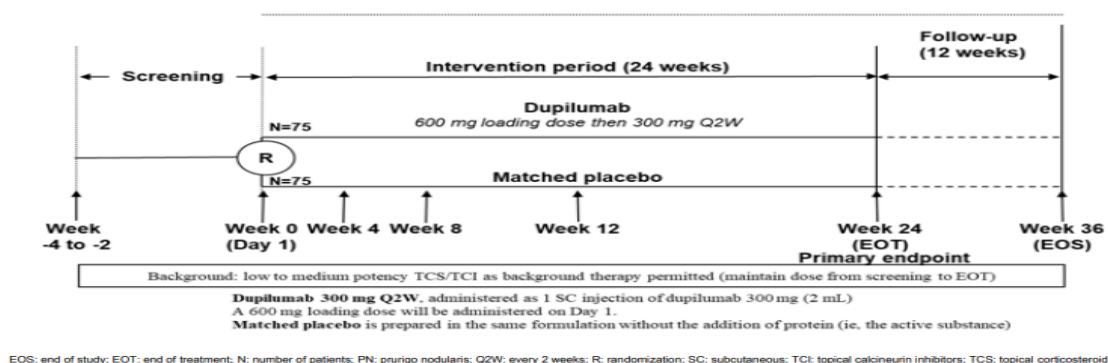


Figura.1 Desenho do estudo PRIME (Fonte: Extraído de referência 3)

CrITÉRIOS de inclusão e exclusão

Os principais critérios de inclusão eram: Idade igual ou superior a 18 anos; diagnóstico de PN há, pelo menos, 3 meses (até ao *screening*), com uma pontuação WI-NRS $\geq$ 7 nos 7 dias anteriores ao Dia 1 e, pelo menos, 20 lesões em ambas as pernas, ambos os braços e/ou tronco no *screening* e no Dia 1; falência ao tratamento com corticosteroides tópicos de potência média a elevada (com duração de 2 semanas) ou contraindicação para esta terapêutica.

Os critérios de exclusão foram: apresentar comorbilidades cutâneas, além de PN e dermatite atópica ligeira, que pudessem interferir com a avaliação dos objetivos dos estudos; doentes com PN secundário, como resultado de medicação ou de outras patologias (neuropatia ou doença psiquiátrica); dermatite atópica moderada a grave nos 6 meses anteriores ao *screening* e infecção aguda ou crónica ativa (exceto vírus da imunodeficiência humana) que requeresse tratamentos com terapêutica sistémica (antibióticos, antivíricos, antifúngicos) nas 2 semanas anteriores ao *screening* ou durante o período de *screening*.

Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

Os participantes foram aleatorizados na proporção de 1:1, através de um sistema de resposta interativo, para receberem dupilumab subcutâneo (SC) (600 mg no dia 1, seguido de 300 mg em semanas alternadas durante 24 semanas) ou para placebo (formulação similar à do tratamento ativo). O estudo decorreu em dupla ocultação.

Procedimentos

O estudo incluí um período de *screening* (2 a 4 semanas), um período de tratamento de 24 semanas e um período de seguimento de 12 semanas.

Em ambos os grupos, os participantes aplicavam emolientes uma ou duas vezes por dia durante, pelo menos, 5 dias na semana anterior ao período de intervenção e continuamente até ao final do estudo (semana 36).

Medidas de resultado

A medida de resultado primária de eficácia foi a proporção de doentes com melhoria (redução) no WI-NRS ≥ 4 pontos à semana 24 face à linha de base. Os principais objetivos secundários incluíram a proporção de doentes com pontuação IGA PN-*Stage* (IGA PN-S) 0 ou 1 (correspondente a 0-5 nódulos) à semana 24, a proporção de doentes com melhoria ou redução no WI-NRS ≥ 4 pontos à semana 24 e a proporção de doentes que alcançou simultaneamente melhoria (redução) no WI-NRS ≥ 4 pontos e pontuação IGA PN-S 0 ou 1 à semana 24 e ainda, a qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS).

Análise Estatística

Na análise da medida de resultado primária e secundárias, foi aplicado um teste hierárquico controlado para a multiplicidade, a um nível de significância de 0,05 (bicaudal). Para as outras medidas de resultado, foram reportados valores p nominais.

A medida de resultado primária e secundárias binárias, foram analisados com recurso ao teste *Cochran-Mantel-Haenszel* com ajustamento para o estrato de aleatorização (história documentada de atopia, uso estável de corticosteroides tópicos/inibidores da calcineurina tópicos e região) e para a utilização basal de antidepressivos.

A análise de eficácia foi conduzida na população segundo intenção de tratar (*intention to treat*, ITT) e incluiu todos os doentes aleatorizados e alocados a um grupo de tratamento. A análise de segurança incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam qualquer medicação em estudo.

Os doentes a receber tratamento de resgate ou com valores omissos foram considerados não respondedores. O tempo até primeira melhoria WI-NRS foi analisado através de um modelo de riscos proporcionais de Cox, que incluiu tratamento com fatores de estratificação e utilização basal de antidepressivos.

As medidas de resultado secundárias contínuas foram avaliadas segundo um modelo de covariância (ANCOVA); os dados de eficácia após tratamento de resgate ou que interromperam o tratamento devido à falta de eficácia foram imputados utilizando a pior observação realizada; outros dados omissos foram imputados utilizando imputação múltipla.

As medidas de resultado foram avaliadas segundo um procedimento hierárquico para controlar o erro tipo I a 0,05.

Tabela 4. Medidas de eficácia e metodologia analítica utilizada - PRIME (população ITT)

Parameter	Hierarchy		Placebo ^a (N=76)	Dupilumab 300 mg Q2W ^a (N=75)	Difference (95% CI) ^b for Dupilumab vs. Placebo	P- value ^c
	US and reference countries	Other countries				
Primary endpoint						
Proportion of participants with WI-NRS improvement (reduction) by ≥4 points from baseline to Week 24	1	1	14 (18.4%)	45 (60.0%)	42.7% (27.76%, 57.72%)	<.0001
Odds ratio					6.5 (2.78, 15.41)	
Key secondary endpoints						
Proportion of participants with IGA PN-S 0 or 1 score at Week 24	2	2	14 (18.4%)	36 (48.0%)	28.3% (13.41%, 43.16%)	0.0004
Odds ratio					4.0 (1.81, 8.98)	
Proportion of participants with both an improvement (reduction) in WI NRS by ≥4 points from baseline to Week 24 and an IGA PN-S 0 or 1 score at Week 24	3	NA	7 (9.2%)	29 (38.7%)	29.6% (16.42%, 42.81%)	<.0001
Odds ratio					6.9 (2.49, 19.05)	
Secondary and other efficacy endpoints						
Percent change from baseline in WI-NRS at Week 24	4	3	-22.22 (5.74)	-48.89 (5.61)	-26.67 (-38.44, -14.90)	<.0001
Change from baseline in HRQoL measured by DLQI at Week 24	5	4	-5.77 (1.05)	-11.97 (1.02)	-6.19 (-8.34, -4.05)	<.0001
Change from baseline in Skin Pain-NRS at Week 24	6	5	-2.16 (0.44)	-4.33 (0.43)	-2.17 (-3.07, -1.28)	<.0001
Change from baseline in HADS total score at Week 24	7	6	-2.02 (0.94)	-4.62 (0.93)	-2.60 (-4.52, -0.67)	0.0082
WI-NRS: worst-itch numeric rating scale; IGA PN-S: Investigator's global assessment for prurigo nodularis - stage; HRQoL: health-related quality-of-life; DLQI: dermatology life quality index; HADS: hospital anxiety and depression scale; LS: least squares;						
a Values presented are LS mean change from baseline with standard error for continuous variables and number and percent of responders for binary variables						
b Difference is LS mean difference for continuous variables and CMH response rate difference and odds ratio for binary variables.						
c All values in bold font are statistically significant according to the hierarchical testing procedure.						
Note: A low score indicates good outcome for WI-NRS (range 0-10), IGA PN-S (range 0-4), Skin Pain-NRS (range 0-10), DLQI (range 0-30), and HADS total score (range 0-42).						
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16459/CSR/REPORT/PGM/eff_sum_endpo_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_endpo_i_t.rtf (11JAN2022 7:01)						

Fonte: Extraído de referência 3

Resultados

Disposição dos doentes no estudo

O estudo PRIME, com dupla ocultação, foi conduzido entre 12 de dezembro de 2019 e 12 de novembro de 2021.

Foram recrutados 200 indivíduos, dos quais 151 foram aleatorizados, n=75 receberam dupilumab e n=76, placebo. Destes 133 (88,1%) doentes concluíram o período de tratamento de 24 semanas.

O número de participantes com pelo menos um desvio ao protocolo major ou crítico, foi de (13 [17,3%]) no braço dupilumab e (17 [22,4%]) no braço placebo, relacionadas com consentimento informado e análises subsequentes.

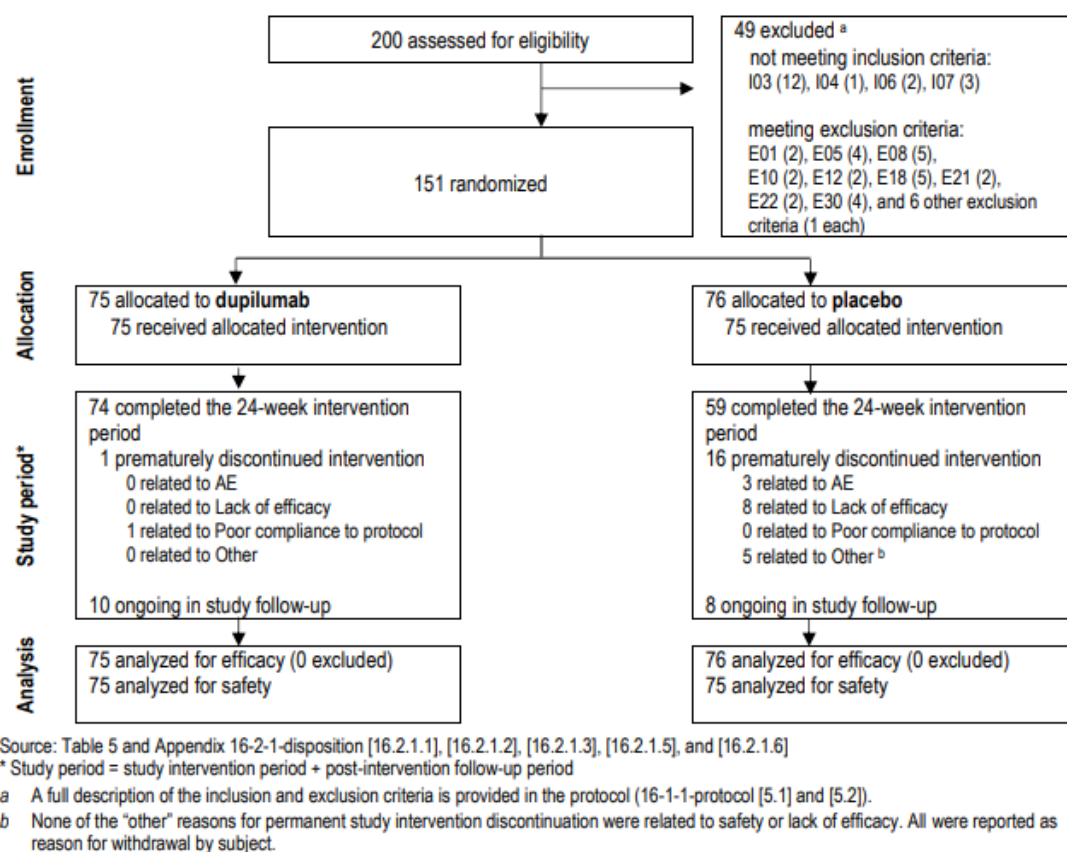


Figura.2. Disposição dos doentes no estudo PRIME (Fonte: Extraído de referência 3)

Características demográficas e clínicas dos doentes incluídos

As características clínicas e demográficas eram equilibradas entre braços de tratamento. A média de idades era 50,1 anos (18 a 80 anos). Aproximadamente 22% dos participantes tinham 65 ou mais anos; 33,8% eram homens e 66,2% mulheres, 53,0% de raça caucasiana, 35,8% asiáticos e 7,3% negros ou afro-americanos. A mediana do índice de massa corporal (BMI) era 26,08 kg/m², com 42 (28,0%) participantes a apresentar um BMI de ≥30 kg/m².

Relativamente às características clínicas da doença, no basal, a média para idade de início do PN era 45,0 anos e média de anos de duração da doença de 5,70 anos; 60,9% dos participantes estavam sob tratamento com doses estáveis de corticosteroides/inibidores da calcineurina (n=45 (59,2%) no grupo dupilumab); a pontuação média de WI-NRS era 8,5 (com 10 a indicar o prurido mais grave), a pontuação média de IGA PN-S era 3,3 (com 4 a indicar estadios graves da doença), e 28,7% dos participantes apresentavam IGA PN-S 4; 66,3% tinha 20 a 100 nódulos

(moderados), 33,7% tinha mais de 100 nódulos (graves), 99,3% receberam previamente terapêuticas tópicas, 12,5% receberam previamente corticosteroides sistémicos, 17,2% receberam previamente imunossuppressores sistémicos não esteroides, e 4,6% receberam previamente gabapentinoides. Dois por cento dos doentes estavam a tomar doses estáveis de antidepressivos na linha de base e foram instruídos a continuar a tomar estes medicamentos durante o estudo. Tinham antecedentes de atopia (definida como tendo antecedentes médicos de dermatite atópica, rinite/rinoconjuntivite, asma, ou alergia alimentar) 44% dos participantes no braço dupilumab e em 36,8% no braço placebo.

Eficácia

A maioria dos doentes (n=74; 98,7%) no braço dupilumab completaram as 24 semanas do estudo.

Taxa de remissão de prurido crónico

A proporção de doentes com melhoria de WI-NRS ≥ 4 pontos à semana 24 foi a medida de resultado de eficácia primária do estudo, tendo sido demonstrada a superioridade de dupilumab relativamente a placebo 60% vs. 18,4% (diferença entre grupos 42,7%; IC95% 27,76 a 57,72%; $p < 0,0001$), diferença com significado estatístico.

Taxa de remissão do prurigo nodular

A IGA-PN-S representa uma medida do estadio da doença numa escala de 5 pontos que varia entre 0 (pele limpa, 0 nódulos) e 4 (grave, >100 nódulos). A proporção de doentes que alcançou uma resposta IGA 0 ou 1 à semana 24 foi significativamente maior no grupo dupilumab vs. placebo, respetivamente, 48,0% vs. 18,4% (diferença entre grupos 28,3%; IC95% 13,41 a 43,16%; $p = 0,0004$), diferença com significado estatístico.

Os efeitos do tratamento analisados por subgrupos (idade, género, com ou sem história pregressa de atopia, e tratamento prévio, incluindo imunossuppressores) foram consistentes com os resultados na população global do estudo.

Qualidade de vida relacionada com a saúde

Variação de DLQI desde o basal até à semana 24

Dupilumab melhorou a qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS), comparativamente a placebo. Foi reportada uma redução no DLQI desde a linha de base até à semana 24, indicativa de uma melhoria na QVRS. A diferença média (mínimos quadrados) na variação desde a linha de base vs. placebo foi de -6,19 (IC95%: -8,34 a -4,05); $p < 0,0001$.

EQ-5D VAS e EQ-5D-5L

A diferença média (mínimos quadrados) na variação desde a linha de base vs. placebo, mostrou uma diferença nominalmente significativa, desde o basal até à semana 24, diferença 7,93 (IC95% 2,86 a 12,99); $p_{\text{nominal}} = 0,0022$). Não se observaram diferenças significativas versus placebo na pontuação da escala EQ-5D-5L, medida sem controlo para multiplicidade.

Melhoria de sintomas associados a prurido crónico

Variação da dor cutânea-NRS desde o basal até à semana 24

O tratamento com dupilumab resultou numa diminuição significativa da pontuação média semanal da dor cutânea-NRS comparativamente ao grupo placebo, desde a linha de base até à semana 24, a diferença observada entre grupos foi de -2,17 (IC95% -3,07 a -1,28); $p < 0,0001$.

Variação da pontuação total HADS desde o basal até à semana 24

A HADS é uma medida do estado emocional dos participantes ao longo da última semana e avalia a ansiedade e depressão da população em estudo. O tratamento com dupilumab esteve associado a uma melhoria nominalmente significativa (redução) na pontuação total HADS desde o basal até à semana 24,

comparativamente a placebo, diferença (média mínimos quadrados) de -2,60 (IC95% -4,52 a -0,67); $p=0,0082$. Em ambas as subescalas que compõem o HADS (ansiedade: HADS-A e depressão: HADS-D), observou-se uma melhoria nominalmente significativa no grupo dupilumab vs. placebo, medida sem controlo para multiplicidade.

Variação do sono-NRS desde o basal até à semana 24

Esta medida avalia a qualidade do sono numa escala de 10 pontos que varia entre 0 (“pior sono possível”) e 10 (“melhor sono possível”). Os participantes foram convidados a classificar diariamente a sua qualidade de sono na noite anterior, ao acordar, usando esta escala. Observou-se um aumento nominalmente significativo (melhoria) na pontuação média semanal do sono-NRS desde o basal até à semana 24 (média mínimos quadrados vs. linha de base: 2,71) comparativamente ao grupo placebo (média mínimos quadrados vs. linha de base: 1,27). A diferença (média mínimos quadrados) na variação desde a linha de base vs. placebo foi de 1,44 (IC 95%: 0,75 a 2,13); p nominal $<0,0001$, medida sem controlo para multiplicidade.

Segurança

Taxa de eventos adversos

A proporção de doentes que reportou, pelo menos, um evento adverso emergente do tratamento (EAET) no grupo dupilumab foi 70,7% e no grupo placebo de 62,7%. A maioria dos EAET foram de intensidade ligeira a moderada. No ensaio PRIME, os EAET reportados com maior frequência, no grupo dupilumab e no grupo placebo foram, respetivamente, neurodermatite (2,7% e 9,3%), COVID-19 (0% e 5,3%), cefaleias (5,3% em cada grupo), nasofaringite (5,3% e 4,0%) e overdose accidental (6,7% e 2,7%).

Taxa de eventos adversos grau 3 e 4

Foram reportados EAET graves em cerca de 6,7% dos doentes no grupo dupilumab e em 10,7% no grupo placebo. Nenhum dos eventos foi considerado como estando relacionado com o tratamento, exceto num participante do grupo placebo.

Descontinuação por eventos adversos

Não se registou descontinuação de tratamento por EA no grupo dupilumab e, no grupo placebo, a taxa de descontinuação foi de 4,0%.

Mortalidade por eventos adversos

Não se registaram mortes por EA em ambos os grupos do estudo.

Estudo PRIME-2 (EFC-16460)⁴

O estudo PRIME-2 foi um ensaio clínico aleatorizado de fase 3, com dupla ocultação, que avaliou a eficácia e a segurança de dupilumab 300 mg cada duas semanas (Q2W) após uma dose de carga inicial de 600 mg (2 injeções de 300 mg) no Dia 1. Tratou-se de um estudo multicêntrico realizado em 57 centros de onze países (Portugal não participou), tendo incluído 160 doentes.

Desenho do estudo

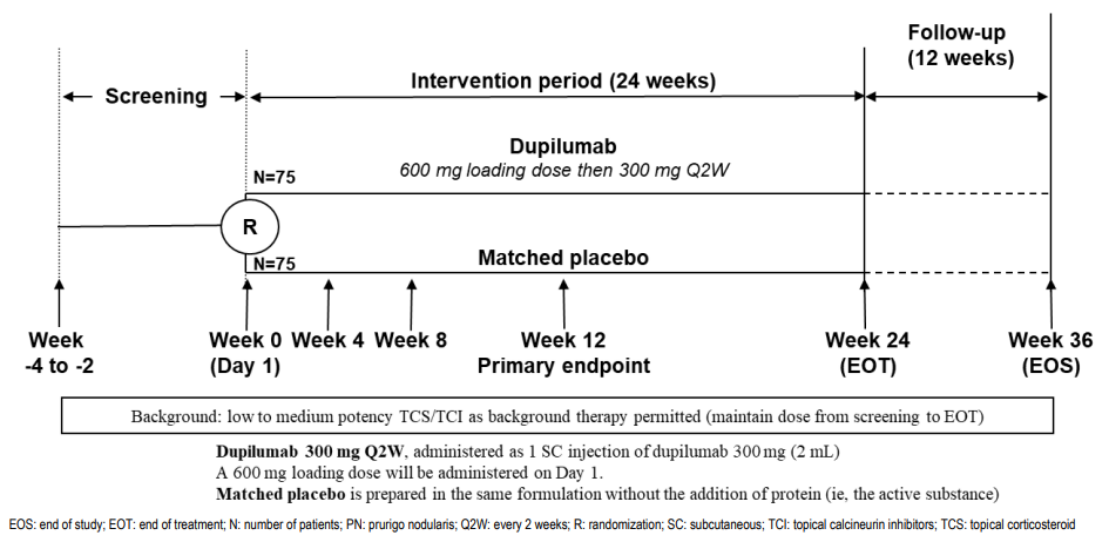


Figura 3. Desenho do estudo PRIME-2 (Fonte: Extraído de referência 4)

Critérios de inclusão e exclusão

Os principais critérios de inclusão eram: Idade igual ou superior a 18 anos; diagnóstico de PN há, pelo menos, 3 meses (até ao *screening*), com uma pontuação WI-NRS $\geq$ 7 nos 7 dias anteriores ao Dia 1 e, pelo menos, 20 lesões em ambas as pernas, ambos os braços e/ou tronco no *screening* e no Dia 1; falência ao tratamento com corticosteroides tópicos de potência média a elevada (com duração de 2 semanas) ou contraindicação para esta terapêutica.

Os critérios de exclusão foram: apresentar comorbilidades cutâneas, além de PN e dermatite atópica ligeira, que pudessem interferir com a avaliação dos objetivos dos estudos; doentes com PN secundário, como resultado de medicação ou de outras patologias (neuropatia ou doença psiquiátrica); dermatite atópica moderada a grave nos 6 meses anteriores ao *screening* e infeção aguda ou crónica ativa (exceto vírus da imunodeficiência humana) que requeresse tratamentos com terapêutica sistémica (antibióticos, antivíricos, antifúngicos) nas 2 semanas anteriores ao *screening* ou durante o período de *screening*.

Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

Os participantes foram aleatorizados na proporção de 1:1, através de um sistema de resposta interativo, para receberem dupilumab subcutâneo (SC) (600 mg no dia 1, seguido de 300 mg em semanas alternadas durante 24 semanas) ou para placebo (formulação similar à do tratamento ativo). O estudo decorreu em dupla ocultação.

Procedimentos

O estudo incluí um período de *screening* (2 a 4 semanas), um período de tratamento de 24 semanas e um período de seguimento de 12 semanas.

Em ambos os grupos, os participantes aplicavam emolientes uma ou duas vezes por dia durante, pelo menos, 5 dias na semana anterior ao período de intervenção e continuamente até ao final do estudo (semana 36).

Medidas de resultado

A medida de resultado primária de eficácia foi a proporção de doentes com melhoria (redução) no WI-NRS ≥ 4 pontos à semana 12 face à linha de base. Os principais objetivos secundários incluíram a proporção de doentes com pontuação IGA PN-*Stage* (IGA PN-S) 0 ou 1 (correspondente a 0-5 nódulos) à semana 24, a proporção de doentes com melhoria (redução) no WI-NRS ≥ 4 pontos à semana 24 e a proporção de doentes que alcançou simultaneamente melhoria (redução) no WI-NRS ≥ 4 pontos e pontuação IGA PN-S 0 ou 1 à semana 24 e ainda, a qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS).

Análise Estatística

Na análise da medida de resultado primária e secundárias, foi aplicado um teste hierárquico controlado para a multiplicidade, a um nível de significância de 0,05 (bicaudal). Para as outras medidas de resultado, foram reportados valores p nominais.

A medida de resultado primária e secundárias binárias, foram analisados com recurso ao teste *Cochran-Mantel-Haenszel* com ajustamento para o estrato de aleatorização (história documentada de atopia, uso estável de corticosteroides tópicos/inibidores da calcineurina tópicos e região) e para a utilização basal de antidepressivos.

A análise de eficácia foi conduzida na população segundo intenção de tratar (*intention to treat*, ITT) e incluiu todos os doentes aleatorizados e alocados a um grupo de tratamento. A análise de segurança incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam qualquer medicação em estudo.

Os doentes a receber tratamento de resgate ou com valores omissos foram considerados não respondedores. O tempo até primeira melhoria WI-NRS foi analisado através de um modelo de riscos proporcionais de Cox, que incluiu tratamento com fatores de estratificação e utilização basal de antidepressivos.

As medidas de resultado secundárias contínuas foram avaliadas segundo um modelo de covariância (ANCOVA); os dados de eficácia após tratamento de resgate ou que interromperam o tratamento devido à falta de eficácia foram imputados utilizando a pior observação realizada; outros dados omissos foram imputados utilizando imputação múltipla.

AS medidas de resultado foram avaliadas segundo um procedimento hierárquico para controlar o erro tipo I a 0,05.

Tabela 5. Medidas de eficácia e metodologia analítica utilizada – PRIME-2 (população ITT)

Parameter	Hierarchy			Dupilumab 300 mg Q2W ^a (N=78)	Difference (95% CI) ^b for Dupilumab vs. Placebo	P-value ^c
	US and reference countries	Other countries	Placebo ^a (N=82)			
Primary endpoint						
Proportion of participants with WI-NRS improvement (reduction) by ≥4 points from baseline to Week 12	1	1	18 (22.0%)	29 (37.2%)	16.8% (2.34%, 31.16%)	0.0216
Odds ratio					2.3 (1.08, 5.00)	
Key secondary endpoints						
Proportion of participants with WI-NRS improvement (reduction) by ≥4 points from baseline to Week 24	2	2	16 (19.5%)	45 (57.7%)	42.6% (29.06%, 56.08%)	<.0001
Odds ratio					9.0 (3.56, 22.66)	
Proportion of participants with IGA PN-S 0 or 1 score at Week 24	3	3	13 (15.9%)	35 (44.9%)	30.8% (16.37%, 45.22%)	<.0001
Odds ratio					4.4 (2.02, 9.55)	
Proportion of participants with both an improvement (reduction) in WI NRS by ≥4 points from baseline to Week 24 and an IGA PN-S 0 or 1 score at Week 24	4	NA	7 (8.5%)	25 (32.1%)	25.5% (13.09%, 37.86%)	0.0001
Odds ratio					6.1 (2.03, 18.11)	
Secondary and other efficacy endpoints						
Proportion of participants with IGA PN-S 0 or 1 score at Week 12	5	5	10 (12.2%)	20 (25.6%)	14.8% (2.64%, 26.99%)	0.0194
Odds ratio					2.9 (1.13, 7.52)	
Percent change from baseline in WI-NRS at Week 24	6	4	-36.18 (6.21)	-59.34 (6.39)	-23.16 (-33.81, -12.51)	<.0001
Change from baseline in HRQoL measured by DLQI at Week 24	7	6	-6.77 (1.18)	-13.16 (1.21)	-6.39 (-8.42, -4.36)	<.0001
Change from baseline in Skin Pain-NRS at Week 24	8	7	-2.74 (0.51)	-4.35 (0.53)	-1.61 (-2.49, -0.73)	0.0003
Change from baseline in Sleep-NRS at Week 24	9	8	0.76 (0.45)	1.30 (0.46)	0.54 (-0.22, 1.30)	0.1658
Change from baseline in HADS total score at Week 24	10	9	-2.59 (1.03)	-5.55 (1.06)	-2.96 (-4.73, -1.19)	0.0010

WI-NRS: worst-itch numeric rating scale; IGA PN-S: Investigator's global assessment for prurigo nodularis - stage; HRQoL: health-related quality-of-life; DLQI: dermatology life quality index; HADS: hospital anxiety and depression scale; LS: least squares;

^a Values presented are LS mean change from baseline with standard error for continuous variables and number and percent of responders for binary variables

^b Difference is LS mean difference for continuous variables and CMH response rate difference and odds ratio for binary variables.

^c All values in bold font are statistically significant according to the hierarchical testing procedure.

Fonte: Extraído de referência 4

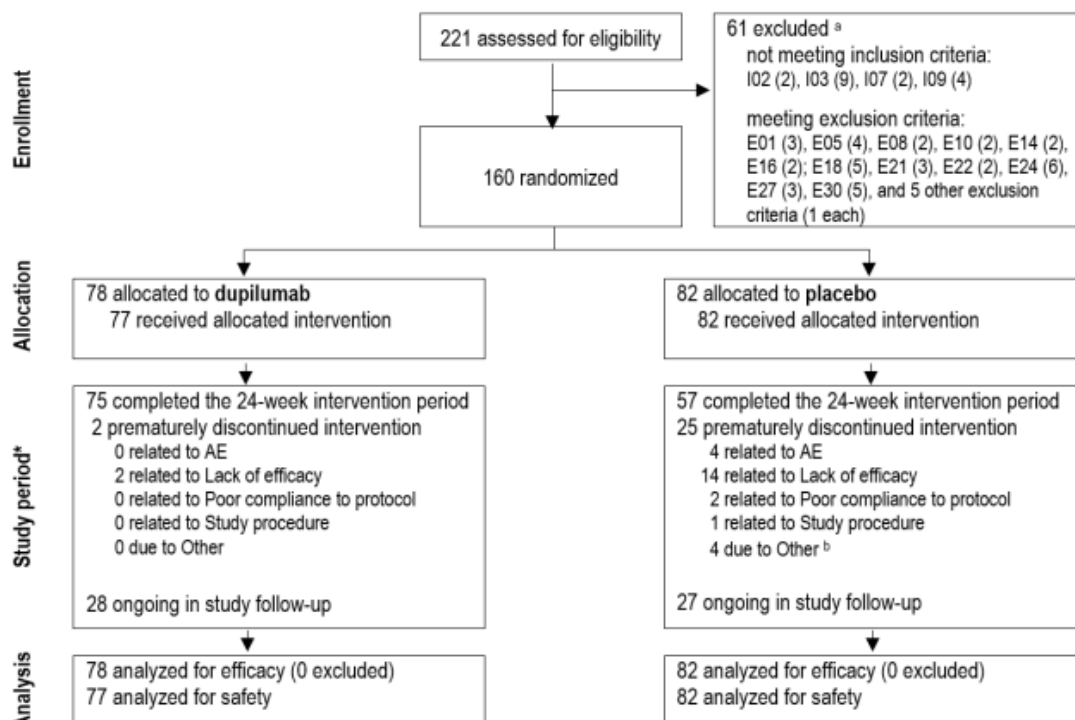
Resultados

Disposição dos doentes no estudo

O estudo PRIME-2, com dupla ocultação, foi conduzido entre 12 de dezembro de 2019 e 12 de novembro de 2021.

Foram recrutados 221 indivíduos, dos quais 160 foram aleatorizados, n=78 receberam dupilumab e n=82, placebo. Destes 132 (82,5%) doentes concluíram o período de tratamento de 24 semanas.

O número de participantes com pelo menos um desvio ao protocolo maior ou crítico, foi de (11 [14,1%]) no braço dupilumab e (22 [26,8%]) no braço placebo, relacionadas com consentimento informado e análises subsequentes.



Source: Table 5 and Appendix 16-2-1-disposition [16.2.1.1], [16.2.1.2], [16.2.1.3], and [16.2.1.5]

* Study period = study intervention period + post-intervention follow-up period

^a A full description of the inclusion and exclusion criteria is provided in the protocol (16-1-1-protocol [5.1] and [5.2]).

^b None of the "other" reasons for permanent study intervention discontinuation were related to safety or lack of efficacy. All were reported as reason for withdrawal by subject.

Figura.4. Disposição dos doentes no estudo PRIME-2 (Fonte: Extraído de referência 4)

Características demográficas e clínicas dos doentes incluídos

As características clínicas e demográficas eram equilibradas entre braços de tratamento. A média de idades era 48,8 anos (18 a 80 anos). Aproximadamente 17,4% dos participantes tinham 65 ou mais anos; 35,6% eram homens e 64,4% mulheres, 60,0% de raça caucasiana, 32,5% asiáticos e 5,0% negros ou afro-americanos. A mediana do índice de massa corporal (BMI) era 26,04 kg/m², com 38 (24,1%) participantes a apresentar um BMI de ≥30 kg/m².

Relativamente às características clínicas da doença, no basal, a média para idade de início do PN era 43,9 anos e média de anos de duração da doença de 5,42 anos; 56,3% dos participantes estavam sob tratamento com doses estáveis de corticosteroides/inibidores da calcineurina (n=46 (56,1%) no grupo dupilumab); a pontuação média de WI-NRS era 8,5 (com 10 a indicar o prurido mais grave), a pontuação média de IGA PN-S era 3,4 (com 4 a indicar estadio grave da doença), e 38,4% dos participantes apresentavam IGA PN-S 4; 66,3% tinha 20 a 100 nódulos (moderados), 33,7% tinha mais de 100 nódulos (graves), 100% receberam previamente terapêuticas tópicas, 15% receberam previamente corticosteroides sistémicos, 23,8% receberam previamente imunossuppressores sistémicos não esteroides, e 0,6% receberam previamente gabapentinoides. Estavam a tomar doses estáveis de antidepressivos na linha de base 14,4% dos doentes e foram instruídos a continuar a tomar estes medicamentos durante o estudo. Tinham antecedentes de atopia (definida como tendo antecedentes médicos de dermatite atópica, rinite/rinoconjuntivite, asma, ou alergia alimentar) 46,3% dos participantes do estudo.

Eficácia

A maioria dos doentes (n=66; 85,7%) no braço dupilumab completaram as 24 semanas do estudo.

Taxa de remissão de prurido crónico

A proporção de doentes com melhoria de WI-NRS ≥ 4 pontos à semana 12 foi a medida de resultado de eficácia primária do estudo, tendo sido demonstrada a superioridade de dupilumab relativamente a placebo 37,2% vs. 22,0% (diferença entre grupos 16,8%; IC95% 2,34 a 31,16%; $p < 0,0216$), diferença com significado estatístico.

Relativamente à proporção de doentes com melhoria de WI-NRS ≥ 4 pontos à semana 24, foi demonstrada a superioridade de dupilumab relativamente a placebo 57,7% vs. 19,5% (diferença entre grupos 42,6%: IC95% 29,06 a 56,08%; $p < 0,0001$), diferença com significado estatístico.

Taxa de remissão do prurigo nodular

A IGA-PN-S representa uma medida do estadio da doença numa escala de 5 pontos que varia entre 0 (pele limpa, 0 nódulos) e 4 (grave, >100 nódulos). A proporção de doentes que alcançou uma resposta IGA 0 ou 1 à semana 24 foi significativamente maior no grupo dupilumab vs. placebo, respetivamente, 44,9% vs. 15,9% (diferença entre grupos 30,8%: IC95% 16,37 a 45,22%; $p < 0,0001$), diferença com significado estatístico.

Os efeitos do tratamento analisados por subgrupos (idade, género, com ou sem história pregressa de atopia, e tratamento prévio, incluindo imunossuppressores) foram consistentes com os resultados na população global do estudo.

Qualidade de vida relacionada com a saúde

Variação de DLQI desde o basal até à semana 24

Dupilumab melhorou a qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS), comparativamente a placebo. Foi reportada uma redução no DLQI desde a linha de base até à semana 24, indicativa de uma melhoria na QVRS. A diferença média (mínimos quadrados) na variação desde a linha de base vs. placebo foi de -6,39 (IC 95%: -8,42 a -4,36), $p < 0,0001$.

EQ-5D VAS e EQ-5D-5L

A diferença média (mínimos quadrados) na variação desde a linha de base vs. placebo, mostrou uma diferença nominalmente significativa, desde o basal até à semana 24, diferença 6,69 (IC95% 1,46 a 11,92]; $p_{\text{nominal}} = 0,0122$). Não se

observaram diferenças significativas versus placebo na pontuação da escala EQ-5D-5L, medida sem controlo para multiplicidade.

Melhoria de sintomas associados a prurido crónico

Variação da dor cutânea-NRS desde o basal até à semana 24

O tratamento com dupilumab resultou numa diminuição significativa da pontuação média semanal da dor cutânea-NRS comparativamente ao grupo placebo, desde a linha de base até à semana 24, a diferença observada entre grupos foi -1,61 (IC 95%: -2,49 a -0,73), $p=0,0003$, diferença estatisticamente significativa.

Variação da pontuação total HADS desde o basal até à semana 24

A HADS é uma medida do estado emocional dos participantes ao longo da última semana e avalia a ansiedade e depressão da população em estudo. O tratamento com dupilumab esteve associado a uma melhoria nominalmente significativa (redução) na pontuação total HADS desde o basal até à semana 24, comparativamente a placebo, diferença (média mínimos quadrados) -2,96 (IC 95%: -4,73 a -1,19). Em ambas as subescalas que compõem o HADS (ansiedade: HADS-A e depressão: HADS-D), observou-se uma melhoria nominalmente significativa no grupo dupilumab vs. placebo, medida sem controlo para multiplicidade.

Variação do sono-NRS desde o basal até à semana 24

Esta medida avalia a qualidade do sono numa escala de 10 pontos que varia entre 0 (“pior sono possível”) e 10 (“melhor sono possível”). Os participantes foram convidados a classificar diariamente a sua qualidade de sono na noite anterior, ao acordar, usando esta escala. No grupo dupilumab, não se observou um aumento estatisticamente significativo (melhoria) na pontuação média semanal do sono-NRS desde o basal até à semana 24 (média mínimos quadrados vs. basal: 1,30) comparativamente ao grupo placebo (média mínimos quadrados vs. basal: 0,76). A diferença (média mínimos quadrados) na variação desde o basal vs. placebo foi de 0,54 (IC95%: 0,22 a 1,30).

Segurança

Taxa de eventos adversos

A proporção de doentes que reportou, pelo menos, um evento adverso emergente do tratamento (EAET) no grupo dupilumab foi 62,7% e no grupo placebo de 51,2%. A maioria dos EAET foram de intensidade ligeira a moderada. No ensaio PRIME2, os EAET reportados com maior frequência foram cefaleias (5,2% e 6,1%) e overdose accidental (5,2% e 6,1%).

Taxa de eventos adversos grau 3 e 4

Foram reportados EA graves em cerca de 2,6% dos doentes no grupo dupilumab e em 4,9% no grupo placebo. Nenhum dos eventos foi considerado como estando relacionado com o tratamento.

Descontinuação por eventos adversos

Não se registou descontinuação de tratamento por EA no grupo dupilumab e, no grupo placebo, a taxa de descontinuação foi de 1,2%.

Mortalidade por eventos adversos

Não se registaram mortes por EA em ambos os grupos do estudo.

Revisão sistemática da literatura (RSL)⁵ e comparação indireta⁶

Revisão sistemática da literatura⁵

O TAIM apresentou uma revisão sistemática da literatura e análise de exequibilidade de comparações indiretas, com o objetivo de avaliar os dados disponíveis de eficácia e segurança de dupilumab em comparação com os

comparadores definidos, corticoterapia, fototerapia, metotrexato, ciclosporina, talidomida (+cuidados de suporte).

A RSL foi conduzida de acordo com as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e as orientações da *Cochrane*, para a síntese da evidência e tomada de decisão.

A pesquisa englobou as bases de dados científicas OVID: *Excerpta Medica Database* (Embase), *Medical Literature Analysis and Retrieval System* (Medline) e *Evidence-based medicine databased* (EBM) e em bases de registos de ensaios clínicos (*clinicaltrials.gov.*). Na pesquisa da literatura cinzenta, a revisão foi complementada com pesquisa dos principais congressos na área, entre 2019 e 2021 (*American Academy of Dermatology* (AAD); *Australasian College of Dermatologists* (ACD); *British Association of Dermatologists* (BAD); *European Academy of Dermatology and Venereology* (EADV); *International Conference on Dermatology and Dermatologic Diseases* (ICDDD); *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR)).

A seleção das publicações teve uma primeira fase de revisão de títulos e *abstracts* por dois investigadores independentes. Os artigos não excluídos foram revistos (*full text*) por dois investigadores independentes na segunda fase. Se não existisse consenso, um terceiro investigador era envolvido. Relativamente às fontes de literatura cinzenta e aos registos de ensaios clínicos, a pesquisa foi feita por um revisor e validada por um segundo revisor. *Abstracts*/ensaios elegíveis foram adicionados no caso destes dados não estarem disponíveis nas publicações.

CrITÉRIOS de inclusão e exclusão

Foi realizada uma revisão sistemática com os seguintes critérios de inclusão e exclusão.

Tabela 6. Critérios de inclusão e exclusão da RSL.

	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	> Adult patients with PN	> Non-human > Adolescents or pediatric patients > Non-PN indication
Intervention	> Dupixent® (dupilumab) > Any intervention for PN	> Non-pharma interventions
Comparator	> Placebo or any other treatment	> None
Outcome	> Any efficacy outcomes > Any safety outcomes > Any QoL outcomes > Any PROs	> None
Study design	> Randomized-controlled trials > Non-randomized and non-controlled clinical studies (e.g., observational studies, retrospective studies, case control studies, single-arm trials)	> Non-clinical studies (e.g., in vitro) > Commentaries, editorials, literature reviews or letters without new data presented > Case studies with ≤5 cases
Timeframe	> No limit on time horizon for database searches > Conference abstracts 2019–2021	> None for database searches > Any conference abstracts prior to 2019
Language	> English language	> Any other language

PN: prurigo nodularis; SLR: systematic literature review.

Fonte: Extraído de referência 5

A pesquisa inicial foi efetuada em outubro de 2021, com uma atualização a 16 de dezembro de 2022. No total, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, um total de 154 artigos. Após exclusão de duplicações foram elegíveis 29 artigos, dos quais 10 reportaram resultados de sete ensaios únicos que cumpriam os critérios de elegibilidade.

No total foram identificados na RSL 27 ensaios únicos, 7 randomizados e 20 não randomizados, que conjuntamente com os estudos PRIME e PRIME-2 foram incluídos na análise de exequibilidade da comparação indireta.

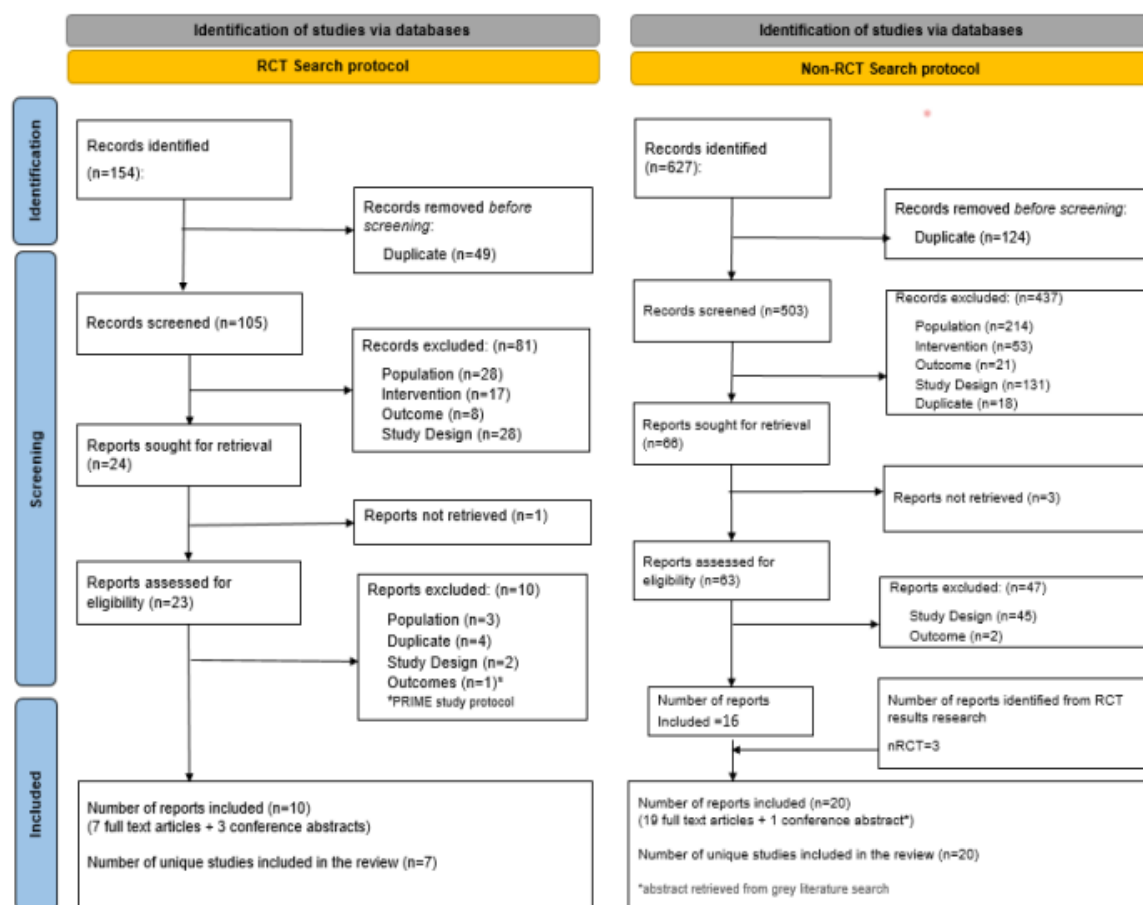


Figura 5. Fluxograma PRISMA da RSL. (Fonte: Extraído de referência 5)

Risco de viés

O risco de viés foi avaliado usando a ferramenta da *Cochrane risk of bias 2* (RoB 2) e a *JB Critical Appraisal Tools Checklist*.

Características dos estudos incluídos na RSL

Dos sete estudos incluídos na RSL, seis eram de fase 2 e em um estudo não era reportada a fase. Os tratamentos avaliados nos estudos incluíram anticorpos monoclonais, opióides, antagonistas NK1 e terapêuticas tópicas. O aprepitant foi avaliado em mais do que um estudo e em duas vias de administração diferentes.

Tabela 7. Características dos estudos incluídos na RSL.

Reference	Study design	Study years	Study location	Population size	Therapies investigated (administration)
Siepmann, 2013 ²³	Phase 2 RCT	2007-2009	Germany	30	Pimecrolimus (topical), Hydrocortisone (topical)
Sharma, 2013 ²⁶	RCT	2010-2011	India	51 recruited, 27 randomized	Ketotifen, topical antibiotic, Halobetasol ointment, hydroxyzine (topical + oral)
Ohanyan, 2018 ²⁵	Phase 2a RCT	2013-2014	Germany	19	Aprepitant gel (topical)
Ständer, 2019 ^{19,20,22}	Phase 2 RCT	2014-2016	Germany	128 randomized, 127 treated	Serlopitant (oral)
Tsianakas, 2019 ²⁴	Phase 2 RCT	2014-2016	Germany	38	Aprepitant (oral)
Ständer, 2020 ²¹	Phase 2 RCT	2017-2018	Austria, France, Germany, Poland, and US	70	Nemolizumab (SC)
NR, 2020 ¹⁸ Weisshaar, 2021 ¹⁷	Phase 2 RCT	2015-2016	North America, Europe	63 randomized, 62 treated	Nalbuphine extended release (oral)

NR: not reported; RCT: randomized-controlled trial; SC: subcutaneous; US: united states of America.

Fonte: Extraído de referência 5

Tamanho amostral

O tamanho amostral de cada estudo foi reduzido, mediana de 38 participantes. O número total de indivíduos tratados no conjunto dos sete estudos foi 127.

Características dos doentes incluídos nos estudos da RSL

Todos os estudos incluíram doentes, exclusivamente, com prurigo nodular, e em dois estudos 28,6% dos indivíduos eram refratários aos tratamentos prévios. A mediana de idades era 54,26 anos e em cinco estudos a percentagem de homens era inferior ao de mulheres (percentagem média de homens [$\pm$ SD]: 44,5 $\pm$ 7,4%; 32 a 55,5%). Um estudo reportou a etnicidade: raça caucasiana (86,8%), negra (9,8%), asiática (1,9%) e outra (1,5%).

Relativamente às características clínicas no basal, todos os estudos reportaram a gravidade do PN no basal, no entanto não existiu consistência na ferramenta e pontuação utilizada para essa avaliação. A escala mais utilizada foi a VAS (n=4), com os valores médios a variar entre 3 e 7. Outras escalas foram utilizadas com menor frequência, WI-NRS (n=1), IGA-PNS (n=1), e um estudo avaliou a intensidade do prurido como “moderado” e “grave”. Em 71% dos estudos, a gravidade da doença era um critério de inclusão no estudo, existindo desequilíbrio entre braços de

tratamento. A maioria dos estudos referia a atopia como a comorbilidade mais frequente. Em cerca de 50% dos estudos, os participantes faziam tratamento prévio com corticosteroides tópicos e anti-histaminicos tópicos e orais.

Tabela 8. Características clínicas basais nos estudos da RSL

Reference	Treatment arm (administration)	Baseline disease severity
Siepmann, 2013 ²³	Pimecrolimus (topical)	VAS >3
	Hydrocortisone (topical)	VAS >3
Sharma, 2013 ²⁶	Ketotifen, topical antibiotic, Halobetasol ointment, hydroxyzine (topical + oral)	Severe itch (57.1%) Moderate itch (42.9%)
	Halobetasol ointment and hydroxyzine alone (topical + oral)	Severe itch (84.6%) Moderate itch (15.4%)
Ohanyan, 2018 ²⁵	Aprepitant gel (topical)	Lesions for >6 months and VAS >6
Ständer, 2019 ^{19,20,22}	Serlopitant (oral)	VAS ≥ 7
	Placebo	VAS ≥ 7
Tsianakas, 2019 ²⁴	Aprepitant then placebo (oral)	Mean baseline VAS ≥7
	Placebo then aprepitant (oral)	
Ständer, 2020 ²¹	Nemolizumab (SC)	53% IGA-PNS severe 47% IGA-PNS moderate
	Placebo	39% IGA-PNS severe 61% IGA-PNS moderate
NR, 2020 ¹⁸ Weisshaar, 2021 ¹⁷	Nalbuphine extended release (oral)	Moderate-to-severe PN: mean WI-NRS score ≥5 based on ≥5 daily measurements over 7 days preceding randomization
	Placebo	Moderate-to-severe PN: mean WI-NRS score ≥5 based on ≥5 daily measurements over 7 days preceding randomization

IGA-PNS: Investigators global assessment of prurigo nodularis score; PN: prurigo nodularis; WI-NRS: worst-itch numeric rating scale; VAS: visual analogue scale; VRS: verbal rating scale

Fonte: Extraído de referência 5

Medidas de resultado

Todos os estudos avaliaram pelo menos uma medida de resultado de eficácia, de interesse. A medida mais frequentemente reportada foi a *verbal rating scale* (VRS; n=5) e *visual analogue scale* (VAS; n=4). Nenhum estudo reportou avaliação de dor pela escala *pain-NRS*. Os pontos temporais de avaliação foram diversos, sendo o mais comum à semana 4 e à semana 12.

Tabela 9. Medidas de resultado reportadas nos estudos da RSL

Reference	Itch resolution efficacy endpoints					Lesion clearance efficacy endpoints	
	≥4-point improvement in WI-NRS	Change from baseline in WI-NRS	VAS	VRS	painNRS	Percentage of patients achieving IGA 0/1*	PAS
Siepmann, 2013 ²³	-	-	Day 11	-	-	-	-
Sharma, 2013 ²⁶	-	-	-	Wk 4	-	-	-
Ohanyan, 2018 ²⁵	-	-	Wk 4	-	-	-	-
Ständer, 2019 ²²	-	Wk 2	Wk 2	-	-	-	-
Ständer, 2019 ¹⁹	Wk 8	Wk 4	Wk 4	Wk 8	-	Wk 8	Wk 8
Ständer, 2019 ²⁰	-	Wk 8	Wk 8	-	-	-	-
Tsianakas, 2019 ²⁴	-	-	Wk 4	Wk 10	-	-	Wk 12
Ständer, 2020 ²¹	-	Wk 4 Wk 12	-	Wk 4 Wk 12	-	Wk 4 Wk 12	Wk 4 Wk 12
NR, 2020 ¹⁸	Wk 10	Wk 10	-	Wk 10	-	-	-
Weisshaar, 2021 ¹⁷	-	-	-	-	-	-	-
Total	2	3	4	5	0	2	3

*This includes studies which did not necessarily use IGA explicitly but expressed efficacy in terms of a "clearance" in lesion IGA: investigators global assessment; N/A: not applicable; NRS: numeric rating scale; PAS: prurigo activity score; VAS: visual analogue scale; VRS: verbal rating scale; WI-NRS: worst-itch numeric rating scale.

Fonte: Extraído de referência 5

Comparação indireta⁶

Análise de exequibilidade de comparação indireta

O processo de seleção de estudos para a análise de exequibilidade de comparação indireta de dupilumab com os comparadores de interesse, com base na análise dos estudos identificados na RSL, está ilustrado na Figura 3.

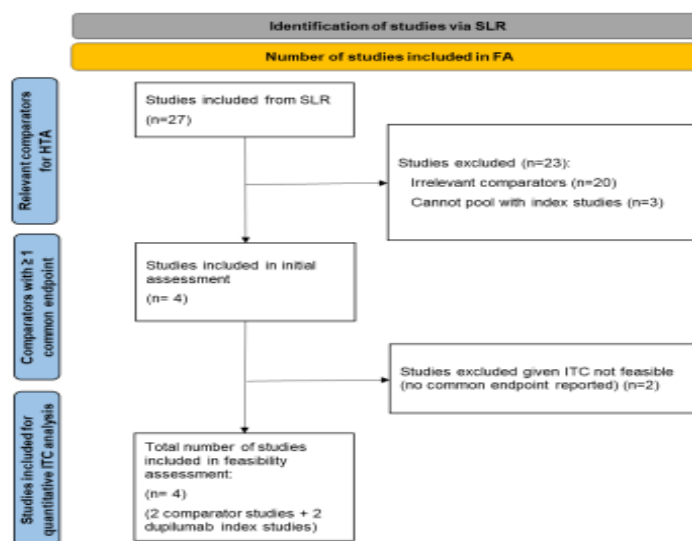


Figura 6. Fluxograma do processo de seleção de estudos para a análise de exequibilidade de comparação indireta.

(Fonte: Extraído de referência 6)

Foi analisada a informação relevante para a comparação, incluindo desenho do estudo, tratamentos, população de doentes e medidas de resultado. Foi desenvolvido um diagrama em rede a ilustrar se cada estudo podia ser conectado aos ensaios PRIME/PRIME2 e determinar a possibilidade de realizar uma comparação ancorada ou não ancorada para cada comparador.

Tabela 10. Estudos selecionados para a análise de exequibilidade de comparação indireta

Publication, Trial name/ number	Study design	Location	Sample size	Duration	Therapies investigated (administration)	Efficacy outcomes reported
Yosipovitch et al. ²⁴ (2021), PRIME	Phase 3 RCT	North America, Europe, Asia	151	6 months	Dupilumab/ Placebo (SC) + TCS	WI-NRS, IGA, DLQI, HADS, Sleep disturbance NRS, Skin pain NRS
Yosipovitch et al. ²⁴ (2021), PRIME2	Phase 3 RCT	North America, Europe, Asia	160	6 months	Dupilumab/ Placebo (SC) + TCS	WI-NRS, IGA, DLQI, HADS, Sleep disturbance NRS, Skin pain NRS
Weisshaar et al. ¹² (2022), NCT02174419	Phase 2 RCT	North America, Europe	62	10 weeks (extension study up to 1 year)	Nalbuphine/ Placebo (oral)	WI-NRS, IGA, HADS, ItchyQoL
Stander et al. ¹¹ (2020), NCT03181503	Phase 2 RCT	North America, Europe	70	3 months	Nemolizumab/ Placebo (SC)	WI-NRS, AI-NRS, IGA, DLQI, Sleep disturbance NRS
Siepmann et al. ¹⁰ (2008)	Observational study	Germany	14	3 months	Cyclosporine (3-5 mg/kg oral)	MAE
Spring et al. ²⁵ (2014)	Retrospective study	Switzerland	13	2-24 months	Methotrexate (5-20 mg once weekly for minimum of 6 months SC)	Pruritus NRS (6 point scale), PNASI

AI-NRS = average-itch numeric rating scale, DLQI = dermatology life quality index, HADS = hospital and anxiety depression scale, IGA = investigator's global assessment, MAE = maximum antipruritic effect, NRS = numeric rating scale, RCT = randomized controlled trial, SC = sub-cutaneous, TCS = topical corticosteroids, WI-NRS = worst-itch numeric rating scale,

Fonte: Extraído de referência 6

Os três estudos retrospectivos de braço único de dupilumab foram excluídos, uma vez que as diferenças no desenho do estudo e os tamanhos amostrais reduzidos não permitem que as populações sejam agrupadas com as dos ensaios PRIME e PRIME2. O placebo não pode ser utilizado como comparador comum, dada a heterogeneidade substancial entre os grupos placebo dos ensaios PRIME/PRIME2 relativamente aos ensaios dos comparadores.

Os ensaios, PRIME e PRIME2, permitiram a utilização de corticosteroides tópicos e inibidores tópicos de calcineurina de baixa ou média potência, o que pode ter atuado como modificador de efeito do tratamento, com o braço placebo a ser considerado distinto dos braços placebo nos outros estudos. Consequentemente,

o TAIM considera que não é possível conduzir uma meta-análise em rede (*network meta-analysis*) e uma análise ancorada utilizando a população total dos ensaios com dupilumab.

Foi depois avaliada a viabilidade de comparação indireta para a subpopulação de doentes que não recebeu corticosteroides tópicos ou inibidores tópicos de calcineurina no basal. Relativamente aos comparadores metotrexato e ciclosporina, pela ausência de medidas de resultado comuns foi considerado que não era viável essa comparação. Para as comparações *versus* fototerapia, corticoterapia e talidomida, não foi avaliada a exequibilidade de comparação indireta na primeira análise dos estudos randomizados indicados.

Foi tentada posteriormente a possibilidade de comparação indireta *versus* fototerapia e talidomida, utilizando estudos randomizados e não randomizados. Pela heterogeneidade nas características dos doentes incluídos, medidas de eficácia avaliadas, tamanhos amostrais reduzidos (≤ 17 doentes), foi considerada inviável a comparação indireta.

Relativamente a corticoterapia não foram identificados estudos que permitissem a comparação.

As redes de evidência consideradas para as comparações indiretas, mostram-se desconetadas e não incluem os comparadores de interesse.

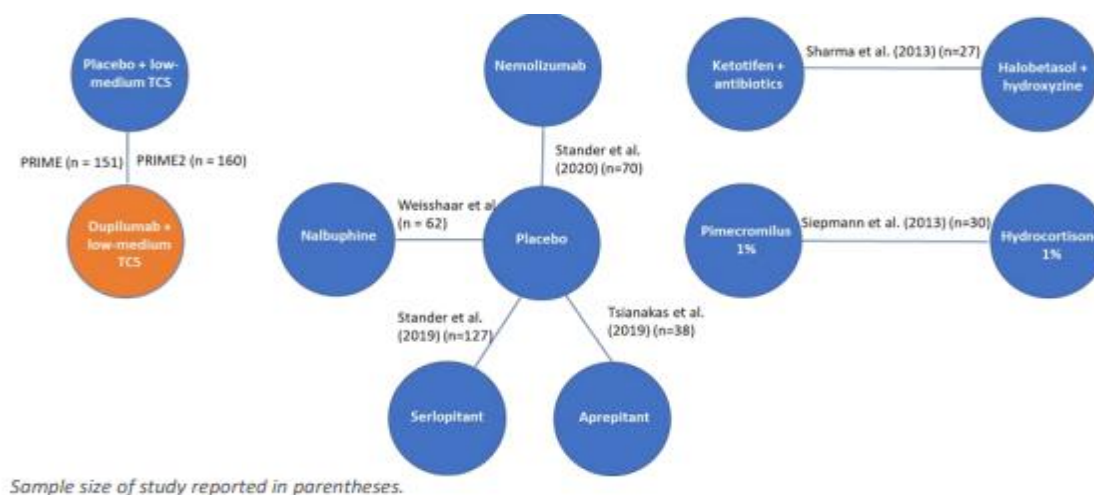


Figura 7. Rede de evidência dos estudos randomizados (RCT) com pelo menos uma medida de resultado comum aos ensaios PRIME e PRIME2. (Fonte: Extraído de referência 6)

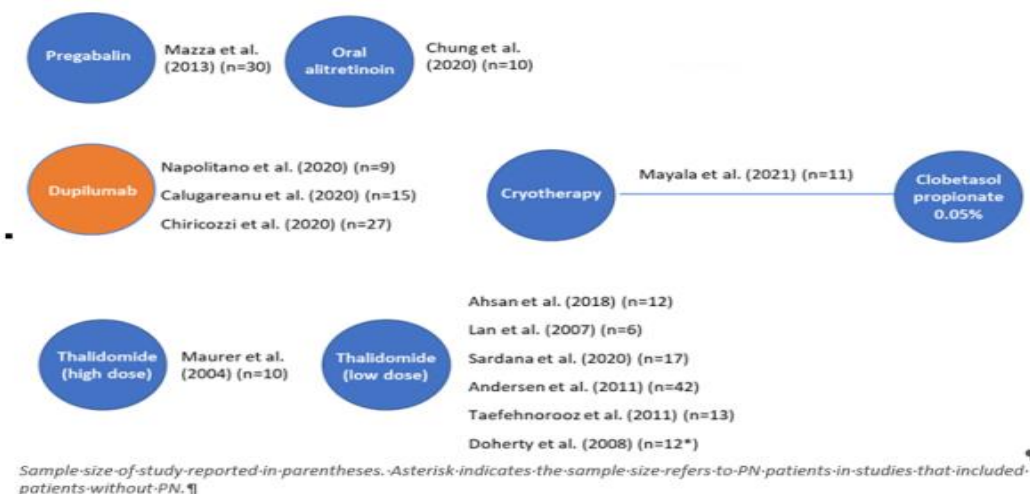


Figura 8. Rede de evidência dos estudos não randomizados (n-RCT) com pelo menos uma medida de resultado comum aos ensaios PRIME e PRIME2. (Fonte: Extraído de referência 6)

Não foi assim, apresentada evidência comparativa, direta ou indireta face aos comparadores, corticoterapia, fototerapia, metotrexato, ciclosporina e talidomida.

Foi discutida depois a seleção dos comparadores (corticoterapia, fototerapia, metotrexato, ciclosporina e talidomida). Considera-se que os comparadores definidos inicialmente na matriz de avaliação, podem ser considerados durante a avaliação como não adequados, se esses comparadores cumprirem, cumulativamente, os seguintes critérios: 1. ter-se revelado impossível efetuar a

comparação com esse comparador; 2. a evidência sobre o benefício dos comparadores ser muito limitada; 3. os comparadores serem considerados pelos especialistas médicos como pouco eficazes. Assim, uma vez que se constatou, durante a avaliação, que corticoterapia, fototerapia, metotrexato, ciclosporina e talidomida, cumprem cumulativamente estes três critérios, concluiu-se que, embora corticoterapia, fototerapia, metotrexato, ciclosporina e talidomida, sejam habitualmente usados na prática clínica, não são comparadores adequados. Considera-se assim que, no contexto português, melhores cuidados de suporte é um comparador adequado.

Assim, os estudos, PRIME e PRIME-2 foram considerados relevantes para a presente avaliação.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de dupilumab foi depois analisado para cada medida de resultado.

Medida de resultado	Pontuação	Comparador	Benefício adicional	Motivo
Qualidade de vida (escala validada)	9	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Sem diferença estatística
Melhoria de sintomas associados a prurido crónico (ex. perturbação do sono, irritação cutânea, fadiga, etc.)	8	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Sem diferença estatística
Taxa de remissão de prurido crónico	7	Melhores cuidados de suporte	Demonstrado	
Taxa de remissão do prurigo nodular	6	Melhores cuidados de suporte	Demonstrado	-
Mortalidade por eventos adversos	9	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Sem diferença estatística
Descontinuação por eventos adversos	8	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Sem diferença estatística
Taxa de eventos adversos graves grau 3 e 4	7	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Sem diferença estatística
Taxa de eventos adversos	6	Melhores cuidados de suporte	Não provado	Sem diferença estatística

7. Qualidade da evidência submetida

Considerou-se as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A certeza da evidência foi classificada como moderada para a qualidade de vida e melhoria dos sintomas associados ao prurido crónico, e como alta para todas as outras medidas de resultado.

A qualidade global da evidência foi classificada como alta. Qualidade alta significa elevada certeza de resultados. Isto significa que estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito está muito próximo das estimativas de efeito.

Tabela 11. Avaliação da certeza de resultados

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Qualidade de vida (escala validada)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	Moderada	2
Melhoria de sintomas associados a prurido crónico (ex. perturbação do sono, irritação cutânea, fadiga, etc.)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	Moderada	2
Taxa de remissão de prurido crónico	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Alta	2
Taxa de remissão do prurigo nodular	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Alta	2
Taxa de eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Alta	2
Taxa de eventos adversos de grau 3 ou 4	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Alta	2
Descontinuação por eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Alta	2
Mortalidade por eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Alta	2

Nota: 'sim' significa ausência de problema no domínio respetivo

*Medida de resultado exploratória, sem controlo para multiplicidade. Diferença mínima clinicamente significativa não definida/determinada

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Analisou-se o benefício adicional de dupilumab para “tratamento de adultos com prurigo nodular moderado a grave que são candidatos a terapêutica sistémica.”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de dupilumab na população de doentes adultos com prurigo nodular moderado a grave que são candidatos a terapêutica sistémica, em que a intervenção era dupilumab, e os comparadores corticoterapia, fototerapia, metotrexato, ciclosporina e talidomida (+cuidados de suporte).

O TAIM apresentou evidência direta em 2 ensaios clínicos de fase 3 (PRIME e PRIME-2), aleatorizados, em dupla ocultação, multicêntricos, controlados por placebo, que avaliaram a eficácia e segurança de dupilumab em doentes adultos com prurigo nodular inadequadamente controlado com terapêuticas tópicas ou para os quais essas terapêuticas eram inadequadas. A população de doentes incluída em ambos os estudos apresentava prurigo nodular (PN) moderado a grave, definido como prurido grave (Worst Itch Numeric Rating Scale [WI-NRS] ≥ 7 , numa escala de 0 [sem prurido] a 10 [pior prurido imaginável]) e com 20 ou mais lesões nodulares. Estes estudos não permitem a comparação direta, face aos comparadores selecionados.

Maior proporção de doentes atingiu remissão de prurido crónico com dupilumab relativamente a placebo, através da avaliação da escala WI-NRS, na semana 24, respetivamente 60% vs. 18,4% (diferença entre grupos: 42,7% (IC 95% 27,76 a 57,72%; $p < 0,0001$) diferença com significado estatístico no estudo PRIME, e 57,7% vs. 19,5% (diferença entre grupos: 42,6% (IC95% 29,06 a 56,08%; $p < 0,0001$) diferença com significado estatístico, no estudo PRIME-2.

No estudo PRIME a proporção de doentes que alcançou uma resposta IGA 0 ou 1 à semana 24 foi significativamente maior no grupo dupilumab vs. placebo, respetivamente, 48,0% vs. 18,4% (diferença 28,3%: IC95% 13,41 a 43,16%; $p = 0,0004$), diferença com significado estatístico, e no estudo PRIME-2 respetivamente, 44,9% vs. 15,9% (diferença 30,8%: IC95% 16,37 a 45,22%; $p < 0,0001$), diferença com significado estatístico.

Dupilumab face a placebo, melhorou a qualidade de vida relacionada com a saúde, com uma diferença média na variação desde o basal vs. placebo de -5,27 (IC 95%: -7,13 a -3,41), $p < 0,0001$ no estudo PRIME, e uma diferença de -6,39 (IC 95%: -8,42 a -4,36), $p < 0,0001$, no estudo PRIME2. Não se observaram diferenças significativas versus placebo na pontuação da escala EQ-5D-5L.

Verificou-se uma melhoria de sintomas associados a prurido crónico, nomeadamente dor cutânea e estado emocional (quadro de ansiedade/depressão), no tratamento com dupilumab comparativamente ao grupo placebo. A qualidade do sono foi melhor no ensaio PRIME, com uma variação até à semana 24 de 1,44 (IC 95%: 0,75 a -2,13); p nominal $< 0,0001$, e no estudo PRIME-2 a diferença (média mínimos quadrados) na variação desde o basal vs. placebo foi de 0,54 (IC95%: 0,22 a 1,30), não se tendo observado um aumento estatisticamente significativo (melhoria) na pontuação média semanal do sono-NRS desde o basal até à semana 24; relativamente a dor cutânea, a diferença observada entre grupos, desde a linha de base até à semana 24, foi de -2,17 (IC 95%: -3,07 a -1,28); $p < 0,0001$. e -1,61 (IC 95%: -2,49 a -0,73); $p = 0,0003$, nos ensaios PRIME e PRIME2 respetivamente. Relativamente ao estado emocional (quadro de ansiedade e depressão), a diferença observada entre grupos, desde a linha de base até à semana 24, foi de -2,60 (IC 95%: -4,52 a -0,67) no estudo PRIME, e -2,96 (IC 95%: -4,73 a -1,19) no PRIME-2.

Nos estudos PRIME e PRIME-2, dupilumab apresentou um perfil de segurança manejável.

O titular de AIM apresentou uma revisão sistemática da literatura (RSL)⁴ e uma análise de exequibilidade⁶, com o propósito de estabelecer uma comparação indireta entre dupilumab e corticoterapia, fototerapia, metotrexato, ciclosporina e talidomida (+cuidados de suporte).

No total foram identificados na RSL 27 ensaios únicos, 7 randomizados e 20 não randomizados, que conjuntamente com os estudos PRIME e PRIME-2 foram incluídos na análise de exequibilidade da comparação indireta.

Foi analisada a informação relevante para a comparação, incluindo desenho do estudo, tratamentos, população de doentes e medidas de resultado. Foi desenvolvido um diagrama em rede a ilustrar se cada estudo podia ser conectado aos ensaios PRIME/PRIME-2 e determinar a possibilidade de realizar uma comparação ancorada ou não ancorada para cada comparador.

Os ensaios, PRIME e PRIME-2, permitiram a utilização de corticosteroides tópicos e inibidores tópicos de calcineurina de baixa ou média potência, o que pode ter atuado como modificador de efeito do tratamento, com o braço placebo a ser considerado distinto dos braços placebo nos outros estudos. Consequentemente, foi considerado que não era possível conduzir uma meta-análise em rede (network meta-analysis) e uma análise ancorada utilizando a população total dos ensaios com dupilumab.

Foi depois avaliada a viabilidade de comparação indireta para a subpopulação de doentes que não recebeu corticosteroides tópicos ou inibidores tópicos de calcineurina no basal. Relativamente aos comparadores metotrexato e ciclosporina, pela ausência de medidas de resultado comuns foi considerado que não era viável essa comparação. Para as comparações versus fototerapia, corticoterapia e talidomida, não foi avaliada a exequibilidade de comparação indireta na primeira análise dos estudos randomizados indicados.

Foi tentada posteriormente a possibilidade de comparação indireta versus fototerapia e talidomida, utilizando estudos randomizados e não randomizados. Pela heterogeneidade nas características dos doentes incluídos, medidas de eficácia avaliadas, tamanhos amostrais reduzidos (≤ 17 doentes), foi considerada inviável a comparação indireta.

Relativamente a corticoterapia não foram identificados estudos que permitissem a comparação. A exequibilidade de comparações indiretas para dupilumab versus os comparadores de interesse, foi considerada inviável, destacando-se a limitada evidência disponível, a falta de medidas de resultado comuns, além da baixa qualidade dos estudos identificados (na sua maioria não aleatorizados e com tamanhos amostrais reduzidos).

Não foi assim, apresentada evidência comparativa, direta ou indireta face aos comparadores, corticoterapia, fototerapia, metotrexato, ciclosporina e talidomida.

Deste modo, considera-se que não foi possível comparar dupilumab com corticoterapia, fototerapia, metotrexato, ciclosporina e talidomida (+cuidados de suporte), em doentes adultos com prurigo nodular moderado a grave que são candidatos a terapêutica sistémica. Foram ouvidos os especialistas médicos para avaliar se, na sua perspetiva, os comparadores referidos eram

eficazes no prurigo nodular moderado a grave. De acordo com os especialistas médicos, embora corticoterapia, fototerapia, metotrexato, ciclosporina e talidomida (+cuidados de suporte), sejam usados na prática clínica por falta de outras alternativas, a sua eficácia é considerada muito reduzida.

Discutiu-se depois a seleção dos comparadores (corticoterapia, fototerapia, metotrexato, ciclosporina e talidomida). Considera-se que os comparadores definidos inicialmente na matriz de avaliação, podem ser considerados durante a avaliação como não adequados, se esses comparadores cumprirem, cumulativamente, os seguintes critérios: 1. ter-se revelado impossível efetuar a comparação com esse comparador; 2. a evidência sobre o benefício, dos comparadores ser muito limitada; 3. os comparadores serem considerados pelos especialistas médicos como pouco eficazes. Assim, uma vez que se constatou, durante a avaliação, que corticoterapia, fototerapia, metotrexato, ciclosporina e talidomida, cumprem cumulativamente estes três critérios, concluiu-se que, embora corticoterapia, fototerapia, metotrexato, ciclosporina e talidomida, sejam habitualmente usados na prática clínica, não são comparadores adequados. Considerou-se assim que, no contexto português, melhores cuidados de suporte é um comparador adequado.

Considerou-se que os estudos, PRIME e PRIME-2 eram relevantes para suportar o benefício adicional de dupilumab em relação a melhores cuidados de suporte.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de dupilumab para o “tratamento de adultos com prurigo nodular moderado a grave que são candidatos a terapêutica sistémica”.

Concluiu-se que existe demonstração de valor terapêutico acrescentado não quantificável de dupilumab em relação a melhores cuidados de suporte. Recomenda-se que dupilumab seja financiado, mas esta recomendação está condicionada a uma avaliação favorável de custo-efetividade.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Maior proporção de doentes atingiu remissão de prurido crónico com dupilumab relativamente a placebo, através da avaliação da escala WI-NRS, na semana 24, respetivamente 60% vs. 18,4% (diferença: 42,7% (IC 95% 27,76 a 57,72%; $p<0,0001$) diferença com significado estatístico no estudo PRIME, e 57,7% vs. 19,5% (diferença: 42,6% (IC95% 29,06 a 56,08%; $p<0,0001$) diferença com significado estatístico, no estudo PRIME-2.
- No estudo PRIME a proporção de doentes que alcançou uma resposta IGA 0 ou 1 à semana 24 foi significativamente maior no grupo dupilumab vs. placebo, respetivamente, 48,0% vs. 18,4% (diferença 28,3%: IC95% 13,41 a 43,16%; $p=0,0004$), diferença com significado estatístico, e no estudo PRIME-2 respetivamente, 44,9% vs. 15,9% (diferença 30,8%: IC95% 16,37 a 45,22%; $p<0,0001$), diferença com significado estatístico.
- No estudo PRIME a proporção de doentes que reportou, pelo menos, um evento adverso emergente do tratamento foi de 70,7% no grupo dupilumab e de 62,7% no grupo placebo; no estudo PRIME-2 essa proporção foi de 62,7% no grupo dupilumab e de 51,2% no grupo placebo.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento Dupixent® (dupilumab) tratamento de adultos com prurigo nodular (PN) moderado a grave que são candidatos a terapêutica sistémica.

O comparador considerado foi Melhores Cuidados de Suporte, estando de acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS (Abril 2024).

A população de doentes considerada no modelo económico foi a de doentes adultos com PN moderado a grave, candidatos a terapêutica sistémica. Não havendo evidência de heterogeneidade na população-alvo com consequências potenciais na avaliação económica, não foi apresentada análise de subgrupos. A população no estudo económico corresponde à população ITT dos ensaios clínicos do PRIME e PRIME2. PRIME e PRIME2 são ensaios clínicos de fase III, aleatorizados, com dupla ocultação, multicêntricos, controlados por placebo, que incluíram um total de 311 doentes com idade igual ou superior a 18 anos com PN moderado a grave, cuja doença não tenha sido adequadamente controlada com terapêuticas tópicas ou quando essas terapêuticas não tenham

sido aconselhadas. Os estudos incluíram um período de screening (2 a 4 semanas), um período de tratamento de 24 semanas e um período de seguimento de 12 semanas.

Faz-se notar que as conclusões da avaliação farmacoterapêutica CE-CATS (Abril 2024) foram maioritariamente baseadas nos resultados: referentes à remissão de prurido crónico à semana 24 com dupilumab relativamente a placebo, com diferença com significado estatístico no estudo PRIME e no estudo PRIME-2; e referentes à resposta IGA 0 ou 1 à semana 24 com diferença com significado estatístico em ambos os estudos favorecendo dupilumab relativamente a placebo.

A perspetiva dos custos adoptada no caso de referência é a do Serviço Nacional de Saúde. O horizonte temporal considerado pelo modelo económico no caso base foi aproximadamente de 50 anos. O horizonte temporal considerado é o mesmo para custos e consequências e foi sujeito a análise de cenários com horizontes alternativos de 10 e 15 anos. A taxa de atualização aplicada é de 4% para os custos e consequências.

O TAIM desenvolveu um modelo híbrido com uma árvore de decisão inicial seguida de um modelo de Markov. A árvore de decisão reflete resultados de curto-prazo de PRIME e PRIME2. Para modelar os resultados de longo prazo, foi desenvolvido um modelo de Markov com 3 estadios, mutuamente exclusivos “Em tratamento ativo”, “Em MCS” e “Morte”.

À entrada da árvore de decisão, os doentes recebem dupilumab+MCS ou apenas MCS. À semana 24, distribuem-se pelos 3 estadios do modelo de Markov, de acordo com a resposta. Os doentes do braço dupilumab+MCS que responderam ao tratamento transitam para “Em tratamento ativo” onde permanecem até descontinuação, momento em que transitam para o estadio MCS, ou até à morte. Os doentes do braço dupilumab+MCS não respondedores transitam para estadio MCS do modelo de Markov, permanecendo até transitarem para “Morte”. Os doentes que iniciam a árvore de decisão em MCS transitam todos para o estadio MCS do modelo de Markov, independentemente da resposta. Foram considerados ciclos de 12 semanas, tendo sido implementada a correção de meio ciclo a custos e consequências. A correção de meio-ciclo não é aplicada no período correspondente à árvore de decisão.

A eficácia do tratamento no curto prazo e ao longo do horizonte temporal do modelo, é avaliada por 3 medidas: i) Resposta à terapêutica na semana 24; ii) Perda de resposta ao longo do tempo (proxy para a descontinuação); e iii) Perda de efeito do tratamento.

Os resultados agregados do PRIME e PRIME2, informam o(s) modelo(s) relativamente à “Resposta à terapêutica na semana 24”. A resposta à terapêutica foi definida pelo TAIM como a proporção de doentes com melhoria (redução) no WI-NRS (Worst-Itch Numeric Rating Scale) ≥ 4 pontos, à semana 24 relativamente à baseline. De acordo com a evidência no PRIME e PRIME2, 58,8% dos doentes que recebem dupilumab+MCS são respondedores à terapêutica. No braço MCS, apenas 19% dos doentes são respondedores.

Os resultados agregados do PRIME e PRIME2, informam o(s) modelo(s) relativamente à “Perda de resposta”. A taxa de descontinuação anual de dupilumab por todas as causas, observada nos PRIME e PRIME2 ($\approx 4,3\%$) é usado como proxy da perda de resposta, ao longo do horizonte temporal do modelo.

A “Perda de efeito do tratamento” no primeiro ano baseia-se nos dados dos estudos PRIME e PRIME2. Dada a curta duração do PRIME e PRIME2, a “Perda de efeito do tratamento” após 1 ano baseia-se nos resultados de um painel de peritos internacional desenvolvido pelo TAIM, no âmbito de submissões anteriores de dupilumab no tratamento da dermatite atópica. Este pressuposto foi discutido e validado por painel de peritos consultado pelo TAIM no processo de desenvolvimento do modelo económico. No braço dupilumab+MCS, os resultados do painel de peritos, traduzem-se em percentagem doentes que perdem resposta e transitam para MCS, ficando sujeitos à utilidade e perda de eficácia em MSC e aos custos de seguimento dos MSC não-respondedores. No braço MCS, a perda de efeito de terapêutico, elicitada junto do painel de peritos, traduz-se no ajustamento em baixa do valor da utilidade, assumindo que os doentes que perdem resposta regressam à utilidade basal. O modelo considera ainda os valores para estimar a perda de resposta dos doentes considerados inicialmente como respondedores a MSC, com implicações nos custos.

1.12. Os doentes com PN não têm risco acrescido de mortalidade, pelo que a cada ciclo, em qualquer estadió do modelo de Markov, é considerada a transição para a morte de acordo com a tábuas de mortalidade 2020-2022 para Portugal.

O modelo considera os Eventos Adversos (EA) reportados nos ensaios PRIME e PRIME2 ao fim de 24 semanas, em cada um dos braços de tratamento. As taxas foram anualizadas e aplicadas em cada ciclo do modelo, para cálculo dos custos. Não são consideradas desutilidades associadas a

eventos adversos. Não considerar desutilidades dos eventos adversos, beneficia o braço em avaliação, mas julga-se que o impacto deverá ser reduzido.

Para a qualidade de vida relacionada com a saúde, o TAIM utilizou dados recolhidos nos ensaios PRIME e PRIME-2 através do questionário EQ-5D-5L, que foram posteriormente convertidos em utilidades valorizadas pelas tarifas portuguesas (Ferreira et al., 2019). As utilidades estratificadas por estágio de progressão do doente foram estimadas através de modelos de efeitos mistos. Os valores são calculados por braço de tratamento.

A análise apresentada pelo TAIM incluiu os seguintes tipos de custos: a) aquisição e administração da terapêutica; b) associados ao seguimento dos doentes em tratamento, por fase de tratamento; e c) gestão de EAs

No que toca aos custos da terapêutica, a posologia de dupilumab está de acordo com o RCM do medicamento (EMA, 2024) e corresponde à posologia no PRIME e PRIME-2. Os MCS, incluem tratamentos tópicos com emolientes, corticosteroides de baixa, média e alta potência e inibidores de calcineurina.

No que toca aos custos associados ao seguimento dos doentes em tratamento e associados a eventos adversos, estes foram informados por um painel de peritos. O custo anual estimado associado ao seguimento dos doentes em tratamento discriminado por Respondedores/Não-respondedores. Os custos não diferem por braço terapêutico. Os custos de EA são imputados a cada ciclo do modelo.

A CE-CATS considera o estudo válido para a tomada de decisão. A CE-CATS considera que o medicamento Dupixent® (dupilumab) não é custo-efetivo no contexto português, sendo os RCEI estimados elevados e marcado por incerteza relacionada com utilidades e critérios de resposta as 24 semanas. Assim, a CE-CATS recomenda que este medicamento apenas seja financiado mediante uma redução substancial do seu preço.

11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SN, 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.

12. Referências bibliográficas

1. Dossier de valor terapêutico de Dupixent® (dupilumab) no tratamento de adultos com prurigo nodular (PN) moderado a grave que são candidatos a terapêutica sistémica, Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda., 27 de dezembro de 2023.
2. Clinical Study Report, A randomized, double blind, placebo-controlled, multi-center, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with prurigo nodularis who are inadequately controlled on topical prescription therapies or when those therapies are not advisable (LIBERTY-PN PRIME), Version 1.0, 23-Feb-2022.
3. Clinical Study Report, A randomized, double blind, placebo-controlled, multi-center, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with prurigo nodularis who are inadequately controlled on topical prescription therapies or when those therapies are not advisable (LIBERTY-PN PRIME2), Version 1.0, 24-Feb-2022.
4. SLR on the Efficacy and safety of treatments in Prurigo nodularis, Sanofi/Renegeron, SA9109A | Version 3_0, 20th July 2022.
5. Prurigo Nodularis Indirect Treatment Comparison Feasibility Assessment Report, Sanofi/Renegeron, SA9109A | Version 4_0, 27th January, 2023.